

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 21 • EDIÇÃO 1

- Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária
- Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre uso da toxina botulínica
- Terapia de casal para superar disfunções sexuais





A COOPERAÇÃO FAZ VOCÊ CHEGAR LÁ

CESAR CIELO
COOPERADO UNICRED
DESDE 2006.

Para vencer nas piscinas, Cesar Cielo tem ao seu lado uma equipe que dá todo apoio para as grandes conquistas. E fora delas, ele conta com uma das maiores instituições financeiras cooperativas do Brasil. Na Unicred, você é mais que um cliente: é dono de uma cooperativa que, muito mais do que resultado, visa ao crescimento profissional e pessoal de seus cooperados.

Faça como Cesar Cielo. Seja Cooperado Unicred.

POR QUE VALE A PENA COOPERAR?

CONFIRA AS VANTAGENS DE SER UM COOPERADO UNICRED:

- **Relacionamento personalizado:**
Assessoria financeira individualizada com soluções pensadas para cada necessidade.
- **Dono do negócio:**
Aqui você decide os rumos da Instituição por meio do seu voto.
- **Economia:**
Taxas diferenciadas e IOF reduzido¹ nas operações de crédito. Quanto mais você utiliza nossos serviços, maior sua participação nos resultados.
- **Ganho social:**
Os resultados da cooperativa são reinvestidos na própria região, gerando desenvolvimento local e sustentabilidade.

PARA SABER MAIS, ACESSE:
UNICRED.COM.BR



1- Nos termos do inciso II e do § 5º, do art. 8º, do Decreto nº 6.306/2007. | OUVIDORIA UNICRED - 0800 940 0602 (das 09h às 18h, dias úteis).

SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 21 • EDIÇÃO 1

Expediente	ii	
Editorial	1	Microcefalia, zika vírus e a soberania da observação clínica <i>Paulo Andrade Lotufo</i>
Revisão narrativa da literatura	3	Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária <i>Fábio Lopes Rocha, Cláudia Hara, Izabela Guimarães Barbosa</i>
Relato de caso	17	Psicanálise com pacientes de dor crônica. Relato de caso <i>Yara Malki, Maria Tereza de Oliveira, José Tolentino Rosa, Leila Salomão de La Plata Cury Tardivo</i>
Dermatologia	20	Síndrome de Sweet clássica: relato de caso típico <i>Marília Formentini Scotton, Antonio Augusto Riviello Tondin, Ana Gabriela Naves da Fonseca, Julcy Torricelli de Sousa, Gabriela Roncada Haddad, Maria Regina Cavariani Silveiras, Hamilton Ometto Stolf</i>
POEMs: Patients-oriented evidence that matters	25	Rastreamento com ecocardiografia transtorácica não parece ter benefícios clínicos <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
	27	Cultura confirmatória não é necessária para os resultados negativos do teste rápido estreptocócico <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
Linguagens	29	Lá ou topos e suas metáforas <i>Alfredo José Mansur</i>
Residência e ensino médico	31	Ideologizando o ensino médico <i>Olavo Pires de Camargo, Luiz Eugênio Garcez Leme</i>
Eletrocardiograma	33	Manifestação tardia de cardiomiopatia hipertrófica apical <i>Acácio Fernandes Cardoso, Hassan Rahhal, Alfredo José da Fonseca, Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira, José Grindler, Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina baseada em evidências	36	Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre uso da toxina botulínica <i>Rodrigo Almeida Paroni, Ranon Aurélio dos Santos Freitas, Rachel Riera</i>
Medicina sexual	45	Terapia de casal para superar disfunções sexuais <i>Heloisa Junqueira Fleury, Carmita Helena Najjar Abdo</i>
Carta ao editor	49	Análise quantitativa da dose diária da isotretinoína no tratamento da acne <i>Aguinaldo Gonçalves, Carlos Roberto Padovani</i>
Destques Cochrane	51	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina para fibromialgia <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autoria dos comentários independentes: Rachel Riera</i>
	53	Curativos de alginato para tratar úlceras de pressão <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autoria dos comentários independentes: Wallace Newton Scott Junior</i>
Instruções aos autores	II	

Imagem da capa: Carnaval I, 1975
Boris Arrivabene - gravura em metal - 33,2 x 48,5 cm
Acervo da Pinacoteca da Associação Paulista de Medicina
Foto: Pedro Sgarbi

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

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

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

Editores

Paulo Andrade Lotufo
Álvaro Nagib Atallah

Assistente Editorial

Marina de Britto

Assessora Editorial

Rachel Riera

Editores Associados

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

Jornalista Científica e Editora

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

Produção Editorial

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

Conselho Editorial

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

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

Correspondências para

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

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS À ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

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



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

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

Microcefalia, zika vírus e a soberania da observação clínica

Paulo Andrade Lotufo¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Este editorial foi escrito na primeira semana de dezembro de 2015. Por esse motivo, há fatos que possam estar ultrapassados quando estas páginas forem disponibilizadas aos leitores. Mas ficará o registro de uma magistral ação da medicina brasileira nos casos de microcefalia. A associação entre a microcefalia e a infecção pelo zika vírus não caberá nestas páginas. O destaque é para o fato de que somente com a observação de casos bem investigados do ponto de vista clínico foi possível mostrar um fenômeno excepcional que repercutirá por décadas.

Repetiu-se, conforme exemplos descritos a seguir, que a observação clínica é a base para as descobertas na medicina. A indagação de colegas de Pernambuco, do Hospital Barão de Lucena, Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Instituto de Medicina Integrada Fernando Figueira, que notaram o número excepcional de crianças com microcefalia e decidiram notificar a Secretaria de Estado da Saúde em outubro de 2015 foi a base para uma descoberta que terá repercussão enorme na medicina. Nesse caso, novamente o raciocínio clínico superou outras tecnologias. Uma referência que vale tanto para a biologia molecular e suas ômicas como também para a tão festejada “big data”.

O caso microcefalia tem precedentes muito importantes e desconhecidos da maioria dos médicos.

1. A relação da angina com morte súbita e “ossificação da coronária” foi um único caso de homem de 55 anos publicado por Samuel Black em 1795.¹
2. Carlos Chagas, em 1909, conseguiu ao mesmo tempo fazer uma descrição clínica e epidemiológica completas da moléstia que leva seu nome estudando poucos casos clínicos.²
3. Lawrence Craven, em 1950, verificou que pessoas que utilizavam aspirina após cirurgias como extração dentária ou amigdalectomia tinham frequência maior de sangramentos. Ele propôs, à época, que a aspirina poderia ser um agente importante para a doença coronária. Infelizmente, somente quatro décadas depois, a aspirina foi adicionada ao tratamento da doença coronariana na fase aguda e crônica.³
4. Um estudante de medicina, Ernst Wynder, assistia muitas autópsias. Um caso avaliado tinha como causa de óbito câncer de pulmão extenso, até então considerado como uma doença genética. Wynder obteve a declaração da viúva de que “o cigarro, para ele, era igual a um osso para um cachorro”. Depois disso, Wynder associou-se a um cirurgião torácico e mostrou forte associação do tabagismo com câncer pulmonar.⁴
5. Apesar da midiática polêmica sobre o pioneirismo na descoberta da aids entre Robert Gallo e Luc Montagnier, o

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

Endereço para correspondência:

Paulo Andrade Lotufo

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

Av. Prof. Lineu Prestes, 2.565

Butantã — São Paulo (SP) — Brasil

Tel. (+55 11) 3091-9300

E-mail: palotufo@hu.usp.br

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

verdadeiro herói foi um quase anônimo clínico geral, Joel Weisman. Em 1979, Weisman, notando que havia um caso de um homossexual aparentemente saudável com candidíase oral e pneumocistose, encaminhou-o para a Universidade da Califórnia em Los Angeles. Nesse hospital foi onde Michael Gottlieb⁵ descreveu pela primeira vez o quadro de deficiência imunitária e infecções oportunistas, no que seria a aids.

Enquanto os médicos pernambucanos, de forma silenciosa e obreira, apresentaram ao mundo um problema de repercussão enorme, representado por uma presuntiva rede causal (na visão deste editorialista), “aquecimento global – *Aedes aegypti* – zika vírus – microcefalia”, a futilidade travestida de medicina preventiva se esbaldava em todo o mundo com o “outubro rosa” e o “novembro azul”.

REFERÊNCIAS

1. Black S. Case of angina pectoris. Mem Med Soc London. 1795;4:261-79.
2. Chagas C. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um tripanossomo *Trypanosoma cruzi*. Braz Med. 1909;XXIII:16.
3. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. Ann West Med Surg. 1950;4(2):95.
4. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. JAMA. 1950;143(4):329-36.
5. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981;305(24):1425-31.

Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária

Fábio Lopes Rocha^I, Cláudia Hara^{II}, Izabela Guimarães Barbosa^{III}

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG)

RESUMO

Introdução: Aproximadamente um terço dos pacientes com depressão não atingem remissão. As estratégias medicamentosas mais comumente utilizadas para a abordagem da depressão resistente são a substituição, a potencialização e a combinação de antidepressivos. **Objetivo:** Realizar revisão narrativa da literatura em relação a essas estratégias. **Metodologia:** Buscas sistemáticas no PubMed, Cochrane Library e Lilacs de estudos sobre o tratamento medicamentoso da depressão refratária foram realizadas, considerando artigos publicados até 30 de agosto de 2015. **Resultados:** Foram selecionados 11 artigos, sendo 6 sobre substituição, 3 acerca de potencialização e 2 sobre combinação de antidepressivos. **Conclusão:** As estratégias medicamentosas para o tratamento da depressão refratária foram pouco estudadas. O número de ensaios clínicos é pequeno e as limitações metodológicas são significativas. Evidências de eficácia são observadas apenas na potencialização com o lítio, hormônio tireoidiano e alguns antipsicóticos de segunda geração. Ensaios controlados com placebo, com número adequado de pacientes e de curto e longo prazo, estudos para identificação de estratégias mais eficazes em subgrupos e análises de custo-benefício são necessários.

PALAVRAS-CHAVE: Antidepressivos, depressão, transtorno depressivo resistente a tratamento, ensaios clínicos controlados como assunto, metanálise

INTRODUÇÃO

Estima-se que 300 milhões de pessoas sofram de depressão no mundo. A depressão está entre as prioridades de saúde pública. É a segunda principal causa de incapacidade e contribui significativamente para a carga de doença globalmente.^{1,2}

Há várias modalidades terapêuticas para a depressão maior. Os antidepressivos são a abordagem mais estudada e utilizada, embora ensaios clínicos mostrem que sua

eficácia é reduzida. As taxas de remissão variam entre 37% e 46%.³⁻⁵ Aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam remissão, mesmo após múltiplas tentativas de tratamento.³

Diversas estratégias farmacológicas são propostas para a depressão refratária (DR). As principais são a substituição do antidepressivo, a potencialização do antidepressivo com medicamento não antidepressivo e a combinação de dois antidepressivos.⁶ Entretanto, as evidências para o emprego dessas estratégias são, em geral, insuficientes.^{7,8}

^IDoutorado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Brasília (UnB) e Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

^{II}Doutorado em Saúde Pública/Epidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

^{III}Doutorado em Neurociências, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

Endereço para correspondência:

Fábio Lopes Rocha

Rua do Otoni, 106 — Belo Horizonte (MG) — CEP 30150-270

Tel./Fax. (31) 3241-1474 — E-mail: rochafil@uol.com.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada – Conflito de interesses: Fábio Lopes Rocha e Cláudia Hara: Investigador e coinvestigadora em ensaios clínicos (Atual: AstraZeneca, Eli Lilly, Roche e Servier; Passado: Janssen Cilag, Pfizer). Izabela Barbosa Guimarães não possui conflito de interesses

Entrada: 9 de setembro de 2015 — Última modificação: 15 de setembro de 2015 — Aceite: 20 de outubro de 2015

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar o estado da arte em relação às estratégias farmacoterápicas no tratamento da DR. São enfatizados os resultados de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos com boa qualidade metodológica.

METODOLOGIA

Esta é uma revisão narrativa da literatura. Foram realizadas buscas sistemáticas no PubMed, Cochrane Library e Lilacs

de estudos sobre o tratamento medicamentoso da DR, considerando os artigos publicados até 30 de agosto de 2015, utilizando descritores em saúde ou termos relacionados ao tema (**Tabela 1**). Os critérios de seleção foram: revisões sistemáticas e metanálises sobre tratamentos farmacológicos da depressão maior, segundo critérios diagnósticos padronizados, refratária a pelo menos um antidepressivo no episódio atual, em adultos, gerais ou específicas, sobre substituição, potencialização e combinação, publicadas recentemente, e ensaios clínicos randomizados, controlados e simples ou duplo-cegos não incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

Tabela 1. Estratégias de busca sistemática nas bases de dados até julho de 2015 e resultados

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Substituição	Medline (via PubMed)	(("Depressive Disorder, Treatment Resistant"[Mesh]) OR (Depressive Disorders, Treatment-Resistant) OR (Disorder, Treatment-Resistant Depressive) OR (Disorders, Treatment-Resistant Depressive) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorder) OR (Treatment-Resistant Depressive Disorders) OR (Therapy-Resistant Depression) OR (Depression, Therapy-Resistant) OR (Depressions, Therapy-Resistant) OR (Therapy Resistant Depression) OR (Therapy-Resistant Depressions) OR (Treatment Resistant Depression) OR (Depression, Treatment Resistant) OR (Depressions, Treatment Resistant) OR (Resistant Depression, Treatment) OR (Resistant Depressions, Treatment) OR (Treatment Resistant Depressions) OR (Refractory Depression) OR (Depression, Refractory) OR (Depressions, Refractory) OR (Refractory Depressions))	
		AND	
		(("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR (2-hydroxydesipramine) OR (Adrenergic Reuptake Inhibitors, Monoamine Oxidase) OR (Agents, Antidepressive) OR (Agents, Second-Generation Antidepressive) OR ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR (Agents, Tricyclic Antidepressive) OR (amineptin) OR (Amitriptyline) OR (amitriptyline, chlordiazepoxide drug combination) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Drugs, Tricyclic) OR (Antidepressants) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Antidepressants, Tricyclic) OR ("Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh]) OR (Antidepressive Agents, Second Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Atypical Antidepressants) OR (Drugs, Antidepressant) OR (Drugs, Second-Generation Antidepressive) OR (Drugs, Tricyclic Antidepressant) OR (Inhibitor, Monoamine Oxidase) OR ("Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR (Inhibitors, Adrenergic Reuptake) OR (Inhibitors, Adrenergic Uptake) OR (Inhibitors, MAO) OR (MAO Inhibitors) OR (Monoamine Oxidase Inhibitor) OR (Reuptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) OR ("Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) OR (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) OR (Second-Generation Antidepressive Agents) OR (Second-Generation Antidepressive Drugs) OR Thymoanaleptics OR Thymoleptics OR (Tricyclic Antidepressant Drugs) OR (Tricyclic Antidepressants) OR (Tricyclic Antidepressive Agents) OR (Uptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Atypical Antidepressants) OR Clomipramine OR Desipramine OR desmethyldoxepin OR dibenzepin OR Dothiepin OR Doxepin OR Imipramine OR Iprindole OR Lofepamine OR melitracene OR metapramine OR mirtazapine OR ("Nortriptyline"[Mesh]) OR Nortriptyline OR noxiptilin OR Protriptyline OR tianeptine OR Trimipramine OR (5-Hydroxytryptophan) OR Amoxapine OR Bupropion OR Citalopram OR ("Fluoxetine"[Mesh]) OR Fluoxetine OR Fluvoxamine OR Maprotiline OR Mianserin OR nefazodone OR ("Paroxetine"[Mesh]) OR Paroxetine OR ("Quipazine"[Mesh]) OR Quipazine OR Ritanserin OR Sulpiride OR Trazodone OR Tryptophan OR Venlafaxine OR Viloxazine OR ("Ritanserin"[Mesh]) OR ("Sulpiride"[Mesh]) OR ("Citalopram"[Mesh]) OR ("Bupropion"[Mesh]) OR ("Trazodone"[Mesh]) OR ("Tryptophan"[Mesh]) OR ("Viloxazine"[Mesh]) OR ("Mianserin"[Mesh]) OR ("Maprotiline"[Mesh]) OR ("Fluvoxamine"[Mesh]) OR ("Amoxapine"[Mesh]) OR ("Trimipramine"[Mesh]) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR ("Protriptyline"[Mesh]) OR ("Iprindole"[Mesh]) OR ("Lofepamine"[Mesh]) OR ("Imipramine"[Mesh]) OR ("Doxepin"[Mesh]) OR ("Dothiepin"[Mesh]) OR ("Clomipramine"[Mesh]))	365

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		AND ((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]))	
Substituição	Medline (via PubMed)	AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebo* [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	365
		AND (switch OR (alternat* therapy))	
Substituição	Lilacs (via Bireme/BVS)	Depression OR depresión OR depressão OR (síntomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressivedisorder) OR (trastornodepressivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressivedisorder, major) OR (trastornodepressivomayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] and Antidepressivos OR (antidepressiveagents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressiveagents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agents, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] and (substituição de medicamentos) OR (drugsubstituion) OR (substitución de medicamentos) OR (Ex D057915) [Palavras]	143
Substituição	Cochrane (via Cochrane Library)	(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or Depression or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntal) or (Involuntal Psychoses) or (Involuntal Psychosis) or (Psychoses Involuntal) or (Paraphrenialnvoluntal) or (Depression Involuntal) or (Involuntal Depression) or (Melancholia Involuntal) or (Involuntal Melancholia)	14
		AND	

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Substituição	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or (Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethyldoxepin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or Iprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxiptilin or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (Iprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine)</p> <p>AND</p> <p>switch or "alternat*therapy"</p>	14
Potencialização	Medline (via PubMed)	<p>("Depression"[Mesh]) OR (Depression, Emotional) OR (Depression, Endogenous) OR (Depression, Neurotic) OR (Depression, Unipolar) OR Depressions OR Depression OR (Depressions, Emotional) OR (Depressions, Endogenous) OR (Depressions, Neurotic) OR (Depressions, Unipolar) OR ("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorders) OR (Depressive Disorders, Major) OR (Depressive Neuroses) OR (Depressive Neurosis) OR (Depressive Symptom) OR (Depressive Symptoms) OR (Depressive Syndrome) OR (Depressive Syndromes) OR (Disorder, Depressive) OR ("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) OR (Disorder, Major Depressive) OR (Disorders, Depressive) OR (Disorders, Major Depressive) OR (Emotional Depression) OR (Emotional Depressions) OR (Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Major Depressive Disorder) OR (Major Depressive Disorders) OR Melancholia OR Melancholias OR (Neuroses, Depressive) OR (Neurosis, Depressive) OR (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR (Symptom, Depressive) OR (Symptoms, Depressive) OR (Syndrome, Depressive) OR (Syndromes, Depressive) OR (Unipolar Depression) OR (Unipolar Depressions) OR (Psychosis, Involutional) OR (Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Psychoses, Involutional) OR (Paraphrenia, Involutional) OR (Depression, Involutional) OR (Involutional Depression) OR (Melancholia, Involutional) OR (Involutional Melancholia)</p> <p>AND</p>	840

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		<p>lithium OR ("lithium"[Mesh]) OR (Thyroid Hormones) OR ("Thyroid hormones"[Mesh]) OR Triiodothyronine OR (Hormones, Thyroid) OR (Hormones, Thyroid) OR (T3 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T3) OR Liothyronine OR Thyroxine OR (L-Thyroxine) OR (L Thyroxine) OR (Thyroxin) OR (T4 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T4) OR (Levothyroxine) OR (Antipsychotic drugs) OR ("Antipsychotic drugs "[Mesh]) OR (Antipsychotic Agents) ("Antipsychotic agents "[Mesh])OR (Agents, Antipsychotic) OR ("Agents, Antipsychotic "[Mesh]) OR Antipsychotics OR ("Antipsychotic"[Mesh]) OR (Major Tranquilizers) OR (Tranquilizers, Major) OR (Tranquillizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquillizing) OR (Major Tranquillizing Agents) OR (Neuroleptic Drugs) OR (Drugs, Neuroleptic) OR Neuroleptics OR (Tranquilizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquilizing) OR (Major Tranquilizing Agents) OR (Antipsychotic Drugs) OR (Drugs, Antipsychotic) OR (Neuroleptic Agents) OR (Agents, Neuroleptic) OR (Antipsychotic Effect) OR (Effect, Antipsychotic) OR (Antipsychotic Effects) OR (Effects, Antipsychotic) OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR ziprasidone OR paliperidone OR quetiapine OR aripiprazole OR buspirone OR pindolol OR lamotrigine OR Methylphenidate OR (Methylphenidate Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methylphenidate) OR ("risperidone"[Mesh]) OR ("olanzapine"[Mesh]) OR ("clozapine"[Mesh]) OR ("ziprasidone"[Mesh]) OR ("paliperidone"[Mesh]) OR ("quetiapine"[Mesh]) OR ("aripiprazole"[Mesh]) OR ("buspirone"[Mesh]) OR ("pindolol"[Mesh]) OR ("lamotrigine"[Mesh]) OR ("Methylphenidate"[Mesh])</p> <p>AND</p>	
Potencialização	Medline (via PubMed)	<p>(Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR ("Drug Therapy, Combination"[Mesh]) OR ("Drug Combinations"[Mesh]) OR ("Polypharmacy"[Mesh]) OR (Drug Synergis) OR (Drug Synergism)s OR Synergism, Drug) OR (Synergisms, Drug) OR (Drug Potentiation) OR (Drug Potentiations) OR (Potentiation, Drug) OR (Potentiations, Drug) OR (Drug Augmentation) OR (Augmentation, Drug) OR (Augmentations, Drug) OR (Drug Augmentations) OR ("Drug Synergis"[Mesh]) OR ("Drug Synergisms"[Mesh]) OR("Synergism, Drug"[Mesh]) OR ("Synergisms, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Potentiation"[Mesh]) OR ("Drug Potentiations"[Mesh]) OR ("Potentiation, Drug"[Mesh]) OR ("Potentiations, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Augmentation"[Mesh]) OR ("Augmentation, Drug"[Mesh]) OR ("Augmentations, Drug"[Mesh]) OR ("Drug Augmentations"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(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 [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))</p>	840

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Potencialização	Lilacs (via Bireme/ BVS)	<p>Depression OR depresión OR depressão OR (sintomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressive disorder) OR (trastorno depresivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressive disorder, major) OR (trastorno depresivo mayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] AND Antidepressivos OR (antidepressive agents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressive agents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agentes, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR lithium OR (Thyroid Hormones) Triiodothyronine OR (Hormones, Thyroid) OR (Hormones, Thyroid) OR (T3 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T3) OR Liothyronine OR Thyroxine OR (L-Thyroxine) OR (L Thyroxine) OR (Thyroxin) OR (T4 Thyroid Hormone) OR (Thyroid Hormone, T4) OR (Levothyroxine) OR (Antipsychotic drugs) OR (Antipsychotic Agents) OR (Agents, Antipsychotic) OR Antipsychotics OR (Major Tranquilizers) OR (Tranquilizers, Major) OR (Tranquillizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquillizing) OR (Major Tranquillizing Agents) OR (Neuroleptic Drugs) OR (Drugs, Neuroleptic) OR Neuroleptics OR (Tranquilizing Agents, Major) OR (Agents, Major Tranquilizing) OR (Major Tranquilizing Agents) OR (Antipsychotic Drugs) OR (Drugs, Antipsychotic) OR (Neuroleptic Agents) OR (Agents, Neuroleptic) OR (Antipsychotic Effect) OR (Effect, Antipsychotic) OR (Antipsychotic Effects) OR (Effects, Antipsychotic) OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR ziprasidone OR paliperidone OR quetiapine OR aripiprazole OR buspirone OR pindolol OR lamotrigine OR Methylphenidate OR (Methylphenidate Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methylphenidate) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] AND (terapia por drogas combinada) OR (drug therapy, combination) OR (quimioterapia combinada) OR poliquimioterapia OR (Ex E02.319.310) OR (combined modality therapy) OR (terapia combinada) OR (tratamento multimodal) OR (Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR (Drug Synergis) OR (Drug Synergisms) OR(Synergism, Drug) OR (Synergisms, Drug) OR (Drug Potentiation) OR (Drug Potentiations) OR (Potentiation, Drug) OR (Potentiations, Drug) OR (Drug Augmentation) OR (Augmentation, Drug) OR (Augmentations, Drug) OR (Drug Augmentations) OR (Ex E02.186) [Palavras]</p>	136
Potencialização	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or Depression or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntal) or (Involuntal Psychoses) or (Involuntal Psychosis) or (Psychoses Involuntal) or (ParaphrenialInvoluntal) or (Depression Involuntal) or (Involuntal Depression) or (Melancholia Involuntal) or (Involuntal Melancholia)</p> <p>AND</p>	1486

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Potencialização	Cochrane (via Cochrane Library)	<p>(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or (Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethylodoxepin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or lprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxiptilin or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (lprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine) or (lithium) or (thyroid hormones) or (triiodothyronine) or (t3 thyroid hormone) or (liothyronine) or (thyroxine) or (l thyroxine) or (thyroxin) or (t4 thyroid hormone) or (levothyroxine) or (antipsychotic drugs) or (antipsychotic agents) or (antipsychotics) or (major tranquilizers) or (major tranquilizing agents) or (neuroleptic drugs) or (neuroleptics) or (major tranquilizing agents) or (antipsychotic drugs) or (neuroleptic agents) or (antipsychotic effect) or (antipsychotic effects) or (risperidone) or (olanzapine) or (clozapine) or (ziprasidone) or (paliperidone) or (quetiapine) or (aripiprazole) or (buspirone) or (pindolol) or (lamotrigine) or (methylphenidate) or (methylphenidate hydrochloride)</p> <p>AND</p> <p>(Drug Polytherapy) or (Drug Polytherapies) or (Polytherapies Drug) or (Polytherapy Drug) or (Therapy Combination Drug) or (Combination Drug Therapy) or (Combination Drug Therapies) or (Drug Therapies Combination) or (Therapies Combination Drug) or (Combinations Drug) or Polypharmacy or (Drug Therapy Combination) or (Drug Combinations) or (Polypharmacy) or (Drug Synergis) or (Drug Synergisms) or (Drug Potentiation) or (Drug Potentiations) or (Drug Augmentation) or (Drug Augmentations)</p>	1486
Combinação	Medline (via PubMed)	<p>("Depression"[Mesh]) OR (Depression, Emotional) OR (Depression, Endogenous) OR (Depression, Neurotic) OR (Depression, Unipolar) OR Depressions OR Depression OR (Depressions, Emotional) OR (Depressions, Endogenous) OR (Depressions, Neurotic) OR (Depressions, Unipolar) OR ("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorders) OR (Depressive Disorders, Major) OR (Depressive Neuroses) OR (Depressive Neurosis) OR (Depressive Symptom) OR (Depressive Symptoms) OR (Depressive Syndrome) OR (Depressive Syndromes) OR (Disorder, Depressive) OR ("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) OR (Disorder, Major Depressive) OR (Disorders, Depressive) OR (Disorders, Major Depressive) OR (Emotional Depression) OR (Emotional Depressions) OR (Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Major Depressive Disorder) OR (Major Depressive Disorders) OR Melancholia OR Melancholias OR (Neuroses, Depressive) OR (Neurosis, Depressive) OR (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR (Symptom, Depressive) OR (Symptoms, Depressive) OR (Syndrome, Depressive) OR (Syndromes, Depressive) OR (Unipolar Depression) OR (Unipolar Depressions) OR (Psychosis, Involutional) OR (Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Psychoses, Involutional) OR (Paraphrenia, Involutional) OR (Depression, Involutional) OR (Involutional Depression) OR (Melancholia, Involutional) OR (Involutional Melancholia)</p> <p>AND</p>	2465

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Combinação	Medline (via PubMed)	<p>("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR (2-hydroxydesipramine) OR (Adrenergic Reuptake Inhibitors, Monoamine Oxidase) OR (Agents, Antidepressive) OR (Agents, Second-Generation Antidepressive) OR ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR (Agents, Tricyclic Antidepressive) OR (amirapin) OR (Amitriptyline) OR (amitriptyline, chlordiazepoxide drug combination) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Drugs, Tricyclic) OR (Antidepressants) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Antidepressants, Tricyclic) OR ("Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh]) OR (Antidepressive Agents, Second-Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Antidepressive Drugs, Second-Generation) OR (Atypical Antidepressants) OR (Drugs, Antidepressant) OR (Drugs, Second-Generation Antidepressive) OR (Drugs, Tricyclic Antidepressant) OR (Inhibitor, Monoamine Oxidase) OR ("Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR (Inhibitors, Adrenergic Reuptake) OR (Inhibitors, Adrenergic Uptake) OR (Inhibitors, MAO) OR (MAO Inhibitors) OR (Monoamine Oxidase Inhibitor) OR (Reuptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) OR ("Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) OR (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) OR (Second-Generation Antidepressive Agents) OR (Second-Generation Antidepressive Drugs) OR Thymoanaleptics OR Thymoleptics OR (Tricyclic Antidepressant Drugs) OR (Tricyclic Antidepressants) OR (Tricyclic Antidepressive Agents) OR (Uptake Inhibitors, Adrenergic) OR (Antidepressants, Atypical) OR (Atypical Antidepressants) OR Clomipramine OR Desipramine OR desmethyllohexipin OR dibenzepin OR Dothiepin OR Doxepin OR Imipramine OR Iprindole OR Lofepiramine OR melitracene OR metapramine OR mirtazapine OR ("Nortriptyline"[Mesh]) OR Nortriptyline OR noxiptilin OR Protriptyline OR tianeptine OR Trimipramine OR (5-Hydroxytryptophan) OR Amoxapine OR Bupropion OR Citalopram OR ("Fluoxetine"[Mesh]) OR Fluoxetine OR Fluvoxamine OR Maprotiline OR Mianserin OR nefazodone OR ("Paroxetine"[Mesh]) OR Paroxetine OR ("Quipazine"[Mesh]) OR Quipazine OR Ritanerlin OR Sulpiride OR Trazodone OR Tryptophan OR Venlafaxine OR Viloxazine OR ("Ritanserlin"[Mesh]) OR ("Sulpiride"[Mesh]) OR ("Citalopram"[Mesh]) OR ("Bupropion"[Mesh]) OR ("Trazodone"[Mesh]) OR ("Tryptophan"[Mesh]) OR ("Viloxazine"[Mesh]) OR ("Mianserin"[Mesh]) OR ("Maprotiline"[Mesh]) OR ("Fluvoxamine"[Mesh]) OR ("Amoxapine"[Mesh]) OR ("Trimipramine"[Mesh]) OR ("5-Hydroxytryptophan"[Mesh]) OR ("Protriptyline"[Mesh]) OR ("Iprindole"[Mesh]) OR ("Lofepiramine"[Mesh]) OR ("Imipramine"[Mesh]) OR ("Doxepin"[Mesh]) OR ("Dothiepin"[Mesh]) OR ("Clomipramine"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(Drug Polytherapy) OR (Drug Polytherapies) OR (Polytherapies, Drug) OR (Polytherapy, Drug) OR (Therapy, Combination Drug) OR (Combination Drug Therapy) OR (Combination Drug Therapies) OR (Drug Therapies, Combination) OR (Therapies, Combination Drug) OR (Combinations, Drug) OR Polypharmacy OR ("Drug Therapy, Combination"[Mesh]) OR ("Drug Combinations"[Mesh]) OR ("Polypharmacy"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(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 [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])</p>	2465
Combinação	Lilacs (via Bireme/BVS)	<p>Depression OR depresión OR depressão OR (síntomas depressivos) OR (Ex F01.145.126.350) OR (depressão endógena) OR (depressive disorder) OR (trastorno depressivo) OR (transtorno depressivo) OR melancolia OR (depressão neurótica) OR (depressão unipolar) OR (síndrome depressiva) OR (Ex F03.600.300) OR (neurose depressiva) OR (transtorno depressivo maior) OR (depressive disorder, major) OR (trastorno depressivo mayor) OR (depressão involutiva) OR (melancolia involutiva) OR (parafrenia involutiva) OR (psicose involutiva) OR (Ex F03.600.300.375) [Palavras] AND Antidepressivos OR (antidepressive agents) OR (agentes antidepressivos) OR timoanalépticos OR timolépticos OR (Ex D27.505.954.427.700.122) OR (antidepressivos atípicos) OR (antidepressive agents, second-generation) OR (agentes antidepressivos de segunda generación) OR (antidepressivos de segunda geração) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.050) OR (antidepressivos tricíclicos) OR (antidepressive agents, tricyclic) OR (agentes antidepressivos tricíclicos) OR (Ex D27.505.954.427.700.122.055) [Palavras] AND (terapia por drogas combinada) OR (drug therapy, combination) OR (quimioterapia combinada) OR poliquimioterapia OR (Ex E02.319.310) OR (combined modality therapy) OR (terapia combinada) OR (tratamento multimodal) OR (Ex E02.186) [Palavras]</p>	7

Continua...

Tabela 1. Continuação

Tratamento	Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
		(Depression) or (Depression Emotional) or (Depression Endogenous) or (Depression Neurotic) or (Depression Unipolar) or Depressions or (Depressions Emotional) or (Depressions Endogenous) or (Depressions Neurotic) or (Depressions Unipolar) or (Depressive Disorder) or (Depressive Disorders) or (Depressive Disorders Major) or (Depressive Neuroses) or (Depressive Neurosis) or (Depressive Symptom) or (Depressive Symptoms) or (Depressive Syndrome) or (Depressive Syndromes) or (Disorder Depressive) or (Depressive Disorder Major) or (Disorder Major Depressive) or (Disorders Depressive) or (Disorders Major Depressive) or (Emotional Depression) or (Emotional Depressions) or (Endogenous Depression) or (Endogenous Depressions) or (Major Depressive Disorder) or (Major Depressive Disorders) or Melancholia or Melancholias or (Neuroses Depressive) or (Neurosis Depressive) or (Neurotic Depression) or (Neurotic Depressions) or (Symptom Depressive) or (Symptoms Depressive) or (Syndrome Depressive) or (Syndromes Depressive) or (Unipolar Depression) or (Unipolar Depressions) or (Psychosis Involuntional) or (Involuntional Psychoses) or (Involuntional Psychosis) or (Psychoses Involuntional) or (ParaphrenialInvoluntional) or (Depression Involuntional) or (Involuntional Depression) or (Melancholia Involuntional) or (Involuntional Melancholia)	
		AND	
Combinação	Cochrane (via Cochrane Library)	(Antidepressive Agents) or (2 hydroxydesipramine) or (Adrenergic Reuptake Inhibitors Monoamine Oxidase) or (Agents Antidepressive) or (Agents Second Generation Antidepressive) or (Antidepressive Agents Tricyclic) or (Agents Tricyclic Antidepressive) or (amineptin) or (Amitriptyline) or (amitriptyline chlordiazepoxide drug combination) or (Antidepressant Drugs) or (Antidepressant Drugs Tricyclic) or (Antidepressants) or (Antidepressants Atypical) or (Antidepressants Tricyclic) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Agents Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Antidepressive Drugs Second Generation) or (Atypical Antidepressants) or (Drugs Antidepressant) or (Drugs Second Generation Antidepressive) or (Drugs Tricyclic Antidepressant) or (Inhibitor Monoamine Oxidase) or (Adrenergic Uptake Inhibitors) or (Serotonin Uptake Inhibitors) or (Inhibitors Adrenergic Reuptake) or (Inhibitors Adrenergic Uptake) or (Inhibitors MAO) or (MAO Inhibitors) or (Monoamine Oxidase Inhibitor) or (Reuptake Inhibitors Adrenergic) or (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) or (Monoamine Oxidase Inhibitors) or (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase) or (RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase A)) or (Second Generation Antidepressive Agents) or (Second Generation Antidepressive Drugs) or Thymoanaleptics or Thymoleptics or (Tricyclic Antidepressant Drugs) or (Tricyclic Antidepressants) or (Tricyclic Antidepressive Agents) or (Uptake Inhibitors Adrenergic) or (Antidepressants Atypical) or (Atypical Antidepressants) or Clomipramine or Desipramine or desmethyldoxepin or dibenzepin or Dothiepin or Doxepin or Imipramine or Iprindole or Lofepramine or melitracene or metapramine or mirtazapine or (Nortriptyline) or Nortriptyline or noxipitilil or Protriptyline or tianeptine or Trimipramine or Amoxapine or Bupropion or Citalopram or (Fluoxetine) or Fluoxetine or Fluvoxamine or Maprotiline or Mianserin or nefazodone or (Paroxetine) or Paroxetine or (Quipazine) or Quipazine or Ritanserin or Sulpiride or Trazodone or Venlafaxine or Viloxazine or (Ritanserin) or (Sulpiride) or (Citalopram) or (Bupropion) or (Trazodone) or (Viloxazine) or (Mianserin) or (Maprotiline) or (Fluvoxamine) or (Amoxapine) or (Trimipramine) or (Protriptyline) or (Iprindole) or (Lofepramine) or (Imipramine) or (Doxepin) or (Dothiepin) or (Clomipramine)	266
		AND	
		(Drug Polytherapy) or (Drug Polytherapies) or (Polytherapies Drug) or (Polytherapy Drug) or (Therapy Combination Drug) or (Combination Drug Therapy) or (Combination Drug Therapies) or (Drug Therapies Combination) or (Therapies Combination Drug) or (Combinations Drug) or Polypharmacy or (Drug Therapy Combination) or (Drug Combinations) or (Polypharmacy)	

RESULTADOS

Troca de antidepressivos

Foram selecionados seis artigos específicos sobre troca de antidepressivos em DR. As características desses artigos estão

detalhadas na **Tabela 2**.⁹⁻¹⁵ O Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) é um estudo de efetividade, multicêntrico, patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (NIHM) dos Estados Unidos, cujo objetivo foi avaliar opções de tratamento sequenciais para DR após falência em etapa prévia. Na segunda etapa do STAR*D, foi avaliada a eficácia e

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos sobre substituição de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Fava e cols. ¹⁰	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência a dois antidepressivos	Mirtazapina Nortriptilina	Remissão	Sem diferença entre as taxas de remissão da mirtazapina (12,3%) e da nortriptilina (19,8%) e tolerabilidade
Rush e cols. ⁹	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência ao citalopram	Bupropiona Sertralina Venlafaxina	Remissão	Não houve diferença entre as taxas de remissão (sertralina, 18%; bupropiona, 21%; venlafaxina, 25%) e tolerabilidade
Perahia e cols. ¹³	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar interrupção abrupta <i>versus</i> gradual do ISRS ineficaz na realização de substituição por duloxetina	Duloxetina	Alteração nos escores entre o <i>baseline</i> e 10 semanas; remissão	Não houve diferença entre os grupos na alteração dos escores e nas taxas de remissão do grupo retirada abrupta (35,7%) e o de retirada lenta (37,2%)
Papakostas e cols. ¹⁵	Metanálise	Comparar a substituição em pacientes que não responderam a ISRSs por antidepressivo da mesma classe ou de outra classe	4 ensaios	Remissão	Remissão no grupo ISRS/ISR superior ao grupo ISRS/não ISRS (28,0% <i>versus</i> 23,5%). Sem diferença na tolerabilidade
Fang e cols. ¹²	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego	Comparar a eficácia da substituição em depressão resistente a 2 antidepressivos	Venlafaxina Mirtazapina Paroxetina	Remissão	Não houve diferença nas taxas de remissão (venlafaxina, 42,0%; mirtazapina, 36,4%, paroxetina, 46,7%) e na tolerabilidade
Romera e cols. ¹⁴	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar substituição após resistência ao escitalopram de 4 semanas <i>versus</i> resistência de 8 semanas	Duloxetina	Tempo para resposta; resposta; remissão	Sem diferença no tempo para resposta; taxa de remissão na troca precoce (43,3%) superior à taxa da troca tardia (35,6%)
Montgomery e cols. ¹¹	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico	Comparar substituição após resistência a um ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) ou a um IRSN (duloxetina, venlafaxina)	Vortioxetina Agomelatina	Mudança de escore do <i>baseline</i> até as semanas 8 e 12; remissão	Redução do escore MADRS no grupo vortioxetina superior à redução grupo agomelatina (16,1 pontos <i>versus</i> 14,4 pontos) Remissão no grupo vortioxetina superior ao grupo agomelatina (55,2% <i>versus</i> 39,4%) A descontinuação por eventos adversos foi menor no grupo da vortioxetina (5,9% <i>versus</i> 9,5%). A descontinuação por eventos adversos foi menor no grupo da vortioxetina (5,9% <i>versus</i> 9,5%)

ISRS = inibidor seletivo de recaptção de serotonina; IRSN = inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

tolerabilidade da substituição do citalopram por sertralina, bupropiona ou venlafaxina, em pacientes resistentes ao citalopram. Não houve diferença significativa entre os três antidepressivos em relação à eficácia e tolerabilidade.⁹ A terceira etapa incluiu a avaliação da mirtazapina *versus* nortriptilina em pacientes resistentes às duas etapas anteriores. Não houve diferença significativa em relação à eficácia e tolerabilidade.¹⁰

Além das publicações relacionadas ao STAR*D, houve um número pequeno de ensaios avaliando a estratégia de substituição, sendo dois estudos comparando antidepressivos e três comparando formas de substituição. Entre os que compararam antidepressivos, um estudo mostrou a superioridade da vortioxetina sobre a agomelatina na remissão dos sintomas depressivos em pacientes refratários a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) ou inibidores de recaptção

de serotonina e noradrenalina (IRSNs).¹¹ Fang e cols. não encontraram diferença de remissão entre a venlafaxina, mirtazapina e paroxetina em pacientes refratários a dois antidepressivos.¹² Em três ensaios clínicos, foram comparadas características específicas na substituição. No primeiro, comparou-se a interrupção abrupta *versus* lenta do ISRS em uso, com substituição pela duloxetina. Não houve diferença entre as estratégias.¹³ No segundo estudo, foi comparada a substituição de escitalopram após quatro semanas de resistência *versus* a substituição convencional, após oito semanas de resistência. Não houve diferença no desfecho primário, mas a substituição precoce mostrou maior taxa de remissão.¹⁴ No terceiro estudo, uma metanálise, os autores sugeriram um pequeno benefício na substituição do primeiro antidepressivo por antidepressivos de outra classe em relação à troca pela mesma classe em DR a ISRSs.¹⁵

Potencialização

Foram selecionados três estudos (duas metanálises e um ensaio clínico), descritos na **Tabela 3**.¹⁶⁻¹⁸ Em um estudo de metanálise de *network*, quetiapina, aripiprazol, hormônio tireoidiano e lítio foram eficazes. As evidências mais robustas foram em relação à quetiapina e ao aripiprazol.¹⁶ Uma segunda metanálise de *network* avaliou especificamente a eficácia de antipsicóticos de segunda geração (aripiprazol, quetiapina, olanzapina/fluoxetina e risperidona). Todos os antipsicóticos utilizados em dose convencional foram eficazes, sem diferença entre eles. As taxas de descontinuação por eventos adversos foram superiores ao placebo para todos os antipsicóticos, exceto para a risperidona.¹⁷ Em um ensaio clínico controlado por placebo, com pacientes que não responderam a escitalopram, a ziprasidona mostrou eficácia, mas com taxas de descontinuação por eventos adversos superiores ao placebo.¹⁸

Combinação de antidepressivos

Os ensaios clínicos envolvendo combinação de antidepressivos podem ser divididos em dois grupos. No primeiro, a combinação de antidepressivos é empregada desde o início do tratamento. O objetivo é avaliar se o uso de antidepressivos combinados é superior ao uso de antidepressivo único, independentemente de resistência ao tratamento.¹⁹ Como o presente artigo versa sobre depressão refratária, esses ensaios não foram incluídos. No segundo grupo, os ensaios clínicos são específicos para pacientes com DR. São desenvolvidos em duas etapas. A inicial consiste no emprego de antidepressivo em monoterapia. A segunda fase, randomizada, envolve os pacientes resistentes ao tratamento inicial. Consiste na comparação entre a adição de um segundo antidepressivo ao primeiro *versus* a continuação do primeiro antidepressivo em monoterapia.⁷

Foi incluída uma revisão sistemática recente (**Tabela 4**)^{19,20} e um pequeno estudo publicado posteriormente.^{7,20} A revisão

Tabela 3. Característica dos estudos incluídos sobre potencialização de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Zhou e cols. ¹⁶	Metanálise	Comparar eficácia e tolerabilidade de potencializadores em depressão refratária	48	Resposta	Quetiapina, aripiprazol, hormônio tireoidiano e lítio superiores a placebo. Evidência de eficácia mais robusta para quetiapina e aripiprazol
Zhou e cols. ¹⁷	Metanálise	Comparar eficácia e tolerabilidade de antipsicóticos de segunda geração (ARI1, ARI2, OF1, OF2, QET1, QET2, RIS) como potencializadores	18	Resposta	Todos os antipsicóticos em dose convencional foram mais eficazes que placebo, sem diferença entre eles. Exceto risperidona, todos tiveram taxas de descontinuação por eventos adversos superiores a placebo. Antipsicóticos em dose baixa não foram melhores que placebo
Papakostas e cols. ¹⁸	Ensaio clínico, duplo-cego, controlado com placebo	Comparar eficácia de potencialização com ziprasidona <i>versus</i> placebo em pacientes resistentes a escitalopram	Ziprasidona	Resposta	Resposta da ziprasidona (35,2%) significativamente superior ao placebo (20,5%). Tolerabilidade da ziprasidona significativamente inferior

ARI1 = aripiprazol dose baixa; ARI2 = aripiprazol dose convencional; OF1 = olanzapina + fluoxetina dose baixa; OF2 = olanzapina + fluoxetina dose convencional; QET1 = quetiapina dose baixa; QET2 = quetiapina dose convencional; RIS = risperidona dose convencional

Tabela 4. Característica dos estudos incluídos sobre combinação de antidepressivos na depressão refratária

Estudos	Tipo de estudo	Objetivo	Fármacos ou estudos	Desfechos	Conclusão
Rocha e cols. ¹⁹	Revisão sistemática	Comparar acréscimo de antidepressivo <i>versus</i> continuidade do primeiro antidepressivo em pacientes resistentes	5	Remissão	O uso de combinação de antidepressivos em respondedores incompletos não tem suporte na literatura
Fornaro e cols. ²⁰	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo	Comparar combinação de antidepressivo <i>versus</i> placebo em depressão atípica resistente	Bupropiona Placebo	Resposta	Sem diferença de resposta entre bupropiona e placebo (26,1% x 21,7%)

sistemática incluiu cinco ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, com total de 483 pacientes.⁷ Não foi possível realizar uma metanálise em virtude do pequeno número de estudos e da inconsistência na direção do efeito. Apenas dois pequenos estudos relataram benefício da associação de um segundo antidepressivo ao antidepressivo inicial em pacientes com resposta parcial. Os autores concluíram que não há suporte na literatura para o uso de combinação de antidepressivos em pacientes resistentes. Em 2014, foi publicado um estudo que incluiu apenas 46 pacientes com depressão atípica resistente à duloxetine que não mostrou diferença entre a combinação com bupropiona ou placebo.²⁰

No STAR*D, o primeiro estudo de combinação foi conduzido na etapa dois, com os pacientes que não responderam ao citalopram. Não houve diferença na efetividade da combinação do citalopram com a bupropiona (39%) *versus* a combinação com a buspirona (33%).²¹ O segundo ensaio, que comparou a substituição por tranilcipromina *versus* a combinação de venlafaxina com a mirtazapina, foi descrito no tópico substituição.²²

DISCUSSÃO

As evidências acerca da eficácia e efetividade da troca de antidepressivos em pacientes resistentes ao tratamento são limitadas. Não há estudos controlados por placebo ou pelo menos controlados pela continuidade do primeiro antidepressivo. Em geral, os estudos isolados não mostram maior eficácia de um antidepressivo em relação aos demais. Apenas os resultados de uma metanálise sugerem pequena vantagem na troca por antidepressivos de outra classe em DR a ISRSs.¹⁵ O momento mais favorável à substituição foi avaliado em apenas um estudo que indicou melhores resultados com a troca efetuada mais precocemente.¹⁴ Esse resultado necessita replicação. A decisão de retirada abrupta ou gradual do primeiro antidepressivo também foi pouco avaliada, mas na prática clínica são consideradas as características farmacodinâmicas dos antidepressivos envolvidos.

Em realização à potencialização, há várias propostas na literatura. Vários estudos envolvendo diversas substâncias (adenosilmetionina, anti-inflamatórios, buspirona, estimulantes, lamotrigina, metilfolato, modafinila, ômega-3, pindolol e pramipexole) foram publicados. A maioria dos agentes potencializadores foi avaliada em poucos ensaios clínicos que incluíram pequeno número de pacientes. Entretanto, três estratégias estão muito bem estabelecidas: a potencialização pelo lítio, por hormônio tireoidiano e por antipsicóticos de segunda geração. As evidências são mais robustas em relação ao aripiprazol e quetiapina.¹⁶⁻¹⁸ Entretanto, o uso de antipsicóticos como potencializadores envolve uma cuidadosa

avaliação risco-benefício, em virtude do perfil de efeitos colaterais em curto e longo prazo (obesidade, sedação, síndrome metabólica e efeitos extrapiramidais).

As evidências em relação à combinação de antidepressivos em DR são reduzidas. Em revisão sistemática⁷ que incluiu cinco estudos,²³⁻²⁷ apenas dois pequenos ensaios mostraram benefício da combinação.^{23,26} Entretanto, o grupo controle foi constituído pelo antidepressivo inicial sem aumento da dose, o que não corresponde à prática clínica. Os antidepressivos empregados nesses dois estudos apresentam fortes propriedades hipnóticas, ansiolíticas e orexígenas que podem ter influenciado na queda da pontuação das escalas de depressão, sem que fosse analisado o efeito nos sintomas nucleares da depressão. Apenas um número reduzido de combinações foi avaliado. Não há informações sobre outras combinações. A inclusão nos estudos de combinação de um grupo constituído do novo antidepressivo utilizado isoladamente é essencial para informar se um eventual benefício da combinação não poderia ser obtido pela substituição do antidepressivo. Esse controle ocorreu apenas em um dos ensaios.²⁶ Recentemente, um pequeno ensaio com pacientes com depressão atípica resistente não mostrou benefícios da bupropiona.²⁰

No STAR*D, dois estudos incluíram a avaliação de combinações. Entretanto, os objetivos desses estudos foram diferentes dos anteriores. O primeiro avaliou a combinação de citalopram com bupropiona *versus* a combinação de citalopram com um fármaco não antidepressivo, a buspirona, em pacientes resistentes ao citalopram. Não houve diferença entre os grupos.²¹ O segundo ensaio comparou a combinação de venlafaxina com a mirtazapina *versus* a substituição por tranilcipromina. Não houve diferença de efetividade entre os grupos.²²

Os dados acerca da tolerabilidade da combinação de antidepressivos, realizada pelo acréscimo de um segundo antidepressivo na vigência de resistência ao primeiro, são ainda mais esparsos que os dados de eficácia.

Não há dados definitivos acerca da eficácia comparada entre as diversas estratégias farmacológicas utilizadas em DR. Em uma análise combinada de dados obtidos no estudo STAR*D, não houve diferença entre a substituição de antidepressivo *versus* a potencialização. Entretanto, os indivíduos que apresentaram resposta parcial e sintomatologia residual leve pareceram ter maior benefício com a potencialização.²⁸

CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos que avaliam o tratamento farmacológico da depressão mostram taxas de remissão muito baixas.

Na prática clínica, são utilizadas várias estratégias para a abordagem da DR. Entretanto, em geral, essas estratégias foram pouco estudadas. O número de ensaios é pequeno e as limitações metodológicas são significativas. Apenas três abordagens têm forte evidência de eficácia: a potencialização com lítio, com hormônio tireoideano e com alguns

antipsicóticos de segunda geração. São necessários estudos controlados com placebo, com número adequado de pacientes e de curto e longo prazo. Também são necessárias análises de custo-benefício. Finalmente, esforços devem ser realizados para a identificação de características que permitam a individualização da melhor estratégia na DR.

REFERÊNCIAS

- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One*. 2013;8(7):e69637.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1354-60.
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
- Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71(1):43-64.
- Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):1-6.
- Epstein I, Szpindel I, Katzman MA. Pharmacological approaches to manage persistent symptoms of major depressive disorder: rationale and therapeutic strategies. *Psychiatry Res*. 2014;220 Suppl 1:S15-33.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1231-42.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1161-72.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470-82.
- Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):357-64.
- Perahia DG, Quail D, Desai D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):95-105.
- Romera I, Pérez V, Menchón JM, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):479-86.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):699-704.
- Zhou X, Ravindran AV, Qin B, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(4):e487-98.
- Zhou X, Keitner GI, Qin B, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11). pii: pyv060.
- Papakostas GI, Fava M, Baer L, et al. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1251-8.
- Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):278-81.
- Fornaro M, Martino M, Mattei C, et al. Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1269-78.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-52.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1531-41; quiz 1666.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):379-87.

25. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1372-4.
26. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(1):66-72.
27. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(2):143-51.
28. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):114-9.

Psicanálise com pacientes de dor crônica. Relato de caso

Yara Malkiⁱ, Maria Tereza de Oliveiraⁱⁱ, José Tolentino Rosaⁱⁱⁱ, Leila Salomão de La Plata Cury Tardivo^{iv}

Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IPUSP)

RESUMO

Contexto: O objetivo deste trabalho foi avaliar os sintomas álgicos sob a visão da terapia psicanalítica, relacionando os fatos observados com teorias apresentadas por Freud. **Descrição do caso:** Neste artigo serão apresentados dois casos clínicos relacionados com os temas “Manejo de fantasias inconscientes na transferência e contratransferência” e “Fantasias inconscientes na comunicação transferencial de pacientes com dor crônica”. **Discussão:** Os sonhos trazidos pelas pacientes foram trazidos na transferência. Nos dois casos, os pacientes passaram a lidar melhor com as críticas recebidas, demonstraram atitude positiva ao cuidar da saúde e procuraram conviver de formas mais harmoniosas com os familiares. **Conclusões:** Na transferência, aparece o desejo de ser cuidado e reconhecido pela terapeuta e pelas pessoas que o cercam, de não ser uma daquelas pessoas que não escondem o rosto.

PALAVRAS-CHAVE: Psicanálise, dor crônica, relatos de caso, imagens (psicoterapia), psicoterapia psicodinâmica

INTRODUÇÃO

A “Definição, Classificação e Epidemiologia da Dor” foi um dos capítulos do livro *Psicanálise e dor crônica*.¹ A dor pode ser definida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou descrita em termos de lesão tecidual”. O comitê de taxonomia da International Association for the Study of Pain afirma que é uma questão conceitual e tem sua variação incerta, pois a dor pode durar menos de 30 dias, de um a seis meses e mais de seis meses.²⁻⁴

A dor psicogênica tem sido descrita na literatura como bastante rara, embora sejam frequentes publicações de estudos e aplicações da psicanálise em oftalmologia, com pacientes de ceratocone que preferem ficar cegos do que fazer um transplante de córnea. Um jovem de 15 anos tentou o suicídio, pois apesar de enxergar, ficou dependente da própria cegueira e de repente se viu sem amigos.⁵ Em oncologia, há casos de câncer de mama em mulheres jovens (≤ 35 anos) que costumam adoecer devido aos sistemas imunológico e psicológico, contribuindo para que sejam dependentes da dor psicogênica.⁴⁻⁷

ⁱEspecialista em Psicoterapia Psicanalítica no PSC; doutora pelo PST, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IPUSP).

ⁱⁱEspecialista em Psicoterapia Psicanalítica no PSC, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IPUSP).

ⁱⁱⁱProfessor doutor do Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

^{iv}Professora associada do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

José Tolentino Rosa

Instituto de Psicologia da USP – PSC

Av. Prof. Mello Moraes, 1.721 - Bloco F — Cidade Universitária — São Paulo (SP) — CEP 05508-030

Tel. (11) 3091-4173/3091-1947/3091-4910/3091-4911

E-mail: jtolenti@usp.br

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

Entrada: 15 de dezembro de 2014 — Data da última modificação: 18 de outubro de 2015 – Aceite: 18 de novembro de 2015

O objetivo deste trabalho foi avaliar os sintomas álgicos sob a visão da psicoterapia psicanalítica, relacionando os fatos observados com teorias apresentadas por Freud, Winnicott, Bion e Melanie Klein,^{1-4,8} com apoio na descrição resumida de dois casos.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Caso 1: Manejo de fantasias inconscientes na transferência e contratransferência¹

Ao longo de seu ano de tratamento, percebemos que seus sintomas psicossomáticos relacionavam-se à pouca possibilidade de elaboração de angústias primitivas. Os sentimentos da paciente despertaram a experiência gratificante, tentativas de simbiose e ambiguidade, ódio ao sentimento de abandono e sentimentos de culpa persecutória ou depressiva. Faltava o sentimento de amor, pois os gregos têm um provérbio: “de quem tem culpa também sente amor”.

Igualmente, o medo de ser abandonada representava o medo de se perder de si. Note-se que, nesses momentos, não se trata de angústia depressiva de perda, porque não havia vivência de pesar ou tristeza pela separação, mas medo de se perder. O medo predominante era de ser abandonada e a perda do objeto significava a perda de si (colapso), com evoluções para angústia de aniquilamento e angústia de separação, com episódios severos de depressão. Por isso, seu desejo de ter prazer era perigoso, pois ao ter prazer, angustiava-se por reavivar o medo de se fundir com o objeto e deixar de existir. O desejo de melhorar e de ser cuidada ficava constantemente obliterado. Os sentimentos e desejos podem ser agrupados nos temas: a) os desejos inconscientes, os mecanismos de defesa; b) as diferentes posições das relações objetais; c) nível de solução do conflito; d) predomina a fase oral no grau de expressão nas relações de objeto.

Caso 2: Fantasias inconscientes na comunicação transferencial de pacientes com dor crônica²

De acordo com Freud, “a força básica da formação de fantasias deriva de um desejo inconsciente cuja satisfação foi bloqueada, e a fantasia é expressão disfarçada da satisfação desse desejo inconsciente”. Ambos os pais faleceram com diferença de poucos meses, ele em primeiro lugar. Relatou ter sido grata à mãe analista, que cuidou de sua filha doente, durante algumas intervenções cirúrgicas e que, a partir de então, tiveram uma boa convivência; entristeceu-se quando houve o falecimento de seus pais. Na cena do terceiro sonho, estavam a “sobrinha”, a paciente, seu ex-marido e uma colega de trabalho da paciente. O ex-marido lhe comunica que se casaria com sua colega de trabalho porque ela era inteligente

e repetia sempre que a ela se referia. Freud tratou da maneira pela qual o analista deve utilizar a arte da interpretação dos sonhos, afirmando que ele deve trabalhar com o que está emergindo naquele momento, ciente de que complexos e resistências estão ativos. Os sonhos trazidos pela paciente, na transferência, parecem ilustrar que a “sobrinha” observa as cenas e sua terapeuta irá promover um afastamento temporário, e que para tanto, precisa ser informada das qualidades da paciente. Relatou que, no dia anterior a essa consulta, sonhou que estava diante de uma multidão de pessoas, cujos rostos não se ressaltavam e que dessa multidão se sobressaiu uma menina, com laço de fita na cabeça, semelhante ao que ela usava em sua infância.

DISCUSSÃO

Apesar da importância de se discutirem condutas de psicanálise para pacientes com dor crônica, este tema tem sido negligenciado na literatura, como observamos em uma busca realizada em três das principais bases eletrônicas na área da Saúde (**Tabela 1**).

Os sonhos trazidos pelas pacientes simbolizavam a transferência com a mãe psicanalítica. No segundo caso, a paciente passou a lidar melhor com as críticas recebidas, demonstrava atitude positiva ao cuidar da saúde e procurava conviver de formas mais harmoniosas com os familiares.

CONCLUSÃO

Na transferência, aparece o desejo de ser cuidada e reconhecida pelas mães-psicoterapeutas e pelas pessoas que a cercam, de não ser uma das pessoas que procuram não mostrar o rosto por vergonha. Todas as pacientes deixaram de ser dependentes da dor e gostavam de aproveitar a vida, principalmente de viajar, como Ulisses, de Homero, que vinha da Grécia a Portugal e gastava 10 anos viajando.

Tabela 1. Resultados da busca em bases de dados eletrônicas (23/07/2015)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via PUBMED)	“Psychoanalysis”[Mesh] AND “Pain”[Mesh]	15
Lilacs (via BVS)	“Psychoanalysis” AND “Pain”	125 (dois relatos de caso)
Biblioteca Cochrane	“Psychoanalysis”[Mesh] AND “Pain”[Mesh]	12

BVS = Biblioteca Virtual em Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Malki Y, Rosa JT, Tardivo LC. Manejo de fantasias inconscientes na transferência e contratransferência em psicoterapia psicanalítica. In: Rosa JT, editor. *Fantasias inconscientes na clínica psicanalítica de pacientes com dor crônica*. São Paulo: Departamento de Psicologia Clínica, Instituto de Psicologia; 2013. p. 11-32.
2. Oliveira MT, Rosa JT, Tardivo LC. Manejo de fantasias inconscientes na transferência e contratransferência em psicoterapia breve psicanalítica. In: Rosa JT, editor. *Fantasias inconscientes na clínica psicanalítica de pacientes com dor crônica*. São Paulo: Departamento de Psicologia Clínica, Instituto de Psicologia; 2013. p. 33-44.
3. Tonelli D, Rosa JT. Definição, classificação e epidemiologia da dor. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.
4. Simon R. Impactos do luto patológico sobre o mundo interno arcaico: contribuição do estudo do objeto interno. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.
5. Seelig BJ. Psicoterapia psicanalítica com pacientes dependentes da dor. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.
6. Rosa JT. Impactos do estresse no corpo: sistema límbico, córtex suprarrenal, amígdala, hipocampo, respostas neuroimunes e transtorno do estresse pós-traumático. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.
7. Silva Filho N, Chaves Júnior JC, Silva DC. Rompendo paradigmas nas relações entre o funcionamento dos sistemas imunológico e psicológico em pacientes com HIV/SIDA. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.
8. Rosa JT. Introdução. In: Rosa JT, editor. *Psicanálise e dor crônica*. Aparecida do Norte: Ideias e Letras; 2015.

Síndrome de Sweet clássica: relato de caso típico

Marília Formentini Scotton^I, Antonio Augusto Riviello Tondin^I, Ana Gabriela Naves da Fonseca^I, Julcy Torriceli de Sousa^I, Gabriela Roncada Haddad^{II}, Maria Regina Cavariani Silveiras^{III}, Hamilton Ometto Stolf^{III}

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

RESUMO

Contexto: A síndrome de Sweet (SS) caracteriza-se por lesões de aparecimento súbito, eritemato-edematosas, dolorosas, associadas a sintomas sistêmicos, infiltração de neutrófilos maduros ao estudo histopatológico e resposta rápida e efetiva com corticoterapia. **Descrição do caso:** Apresentamos caso de mulher de 44 anos com quadro clínico-laboratorial típico da forma clássica da SS e regressão das lesões após 48 horas da introdução de corticoterapia sistêmica. **Discussão:** São descritas três formas da SS: clássica, induzida por drogas e associada a malignidades. A forma clássica acomete principalmente mulheres entre 30-50 anos de idade. Pode haver associação com doenças autoimunes ou infecciosas. O tratamento padrão ouro para forma clássica é feito com corticoterapia sistêmica, sendo a rápida resposta, após instituído tratamento, um dos critérios diagnósticos da doença. Grande parte dos casos apresenta episódios de recorrência após o primeiro episódio. O tratamento das formas associada a malignidade e induzida por drogas é feito com o tratamento da doença de base e a suspensão da droga, respectivamente. **Conclusão:** O reconhecimento precoce da síndrome, assim como sua abordagem de acordo com seu subtipo permite tratamento adequado e diminuição da morbidade associada, assim como a pesquisa de comorbidades que podem estar associadas.

PALAVRAS-CHAVE: febre, síndrome de Sweet, infiltração de neutrófilos, corticosteroides, leucocitose

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet (SS) é uma doença inflamatória sistêmica caracterizada por febre, pápulas, placas e nódulos cutâneos eritemato-edematosos, infiltração neutrofilica dérmica à histopatologia e resposta rápida a corticoterapia sistêmica. A doença foi descrita em 1964 por Robert Sweet com a denominação de dermatose neutrofilica febril.¹ Critérios diagnósticos foram propostos por Su e Liu em 1986,² e posteriormente modificados por von den Driesch em 1994.³

Atualmente, é classificada em três categorias: clássica, induzida por drogas e associada à malignidade. É encontrada sobretudo em paciente de 30 a 50 anos,¹ com ocorrência rara em crianças.⁴ Os subtipos clássico e induzido por drogas são mais frequentes no sexo feminino e o subtipo associado a malignidade não mostra predileção por gênero.¹

A patogênese da SS é desconhecida, mas citocinas parecem desempenhar papel importante, sobretudo fatores estimuladores da colônia de granulócitos e macrófagos, bem como interferon-gama e interleucinas, IL-1, IL-3, IL6 e IL-8. Há aumento da frequência de HLA-Bw54 entre japoneses

^IMédicos residentes de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

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

^{III}Professores assistentes doutores da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf

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

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

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

Entrada: 13 de outubro de 2015 — Última modificação: 4 de novembro de 2015 — Aceite: 6 de novembro de 2015

acometidos pela doença, porém isso não foi observado em caucasianos,⁵ e há relato de mutação do gene da tirosina fosfatase tipo 6 envolvida na patogênese da doença.¹

A maioria dos casos de SS se apresenta na forma clássica e se associa a doenças infecciosas e auto-inflamatórias como: infecções do trato respiratório superior e gastrointestinal (sobretudo salmonelose e yersiniose), doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, eritema nodoso, sarcoidose, policondrite recidivante, doença de Hashimoto e doença de Graves. Apenas 10-20% dos casos estão associados a neoplasias. As neoplasias hematopoiéticas são as mais referidas, ocorrem em 85% dos casos, e destas, a leucemia mieloide aguda é a mais frequente. Dentre os tumores sólidos, destacam-se carcinomas do trato genito-urinário, mama e trato gastrointestinal.⁵ Na SS desencadeada por drogas, as principais medicações envolvidas são: fator estimulador de colônia de granulócitos, minociclina, sulfametoxazol, azatioprina, ácido transretinoico, radiocontraste, dipirona, quinolonas, carbamazepina, anticoncepcionais, diclofenaco e diazepam.^{1,6}

O início da síndrome pode ser confundido com uma infecção de vias aéreas superiores, e a ocorrência de febre pode preceder as lesões cutâneas ou aparecer concomitantemente.^{1,5} Clinicamente, as lesões cutâneas são pápulas, placas ou nódulos eritemato-edematosos, quentes, dolorosas e que se distribuem principalmente na face, pescoço e nas extremidades superiores, de maneira assimétrica. Lesões bolhosas ou ulceradas são mais comuns no subtipo associado a malignidades.⁵ Pode haver acometimento extracutâneo, sendo os principais órgãos acometidos: ossos, sistema nervoso central, olhos, rins, intestino, fígado, coração e, mais raramente, os pulmões.¹ Alterações oculares, como conjuntivite, iridociclite e perisclerite podem ser a apresentação inicial da síndrome. Artralgia ou artrite podem estar presentes em 33-62% dos casos, em geral de forma assimétrica, sendo oligo ou poliarticular.⁵

Laboratorialmente, observa-se: leucocitose com neutrofilia acentuada e aumento de provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR).⁵ A presença de anemia e trombocitopenia pode estar associada a neoplasia subjacente.⁷

Os achados histopatológicos mais típicos da enfermidade são: infiltrado de neutrófilos maduros na derme superior e edema das papilas dérmicas. O infiltrado pode ser perivascular com leucocitoclasia e fragmentação do núcleo de neutrófilos, mas não há vasculite verdadeira, e sim um epifenômeno da inflamação local.^{5,8,9} Pode haver espongiose, com formação de vesículas subepidérmicas quando o edema é intenso. Há variante SS histiocitoide, em que o infiltrado dérmico se dá por células mieloides imaturas.⁵ Degeração do colágeno

e infiltrado eosinófilico perivascular pode ocorrer, principalmente em quadros desencadeados por drogas.⁹

Os diagnósticos diferenciais de SS incluem eritema nodoso hansênico, celulite, erisipela, eritema multiforme, *leucemia cutis*, *eritema elevatum diutinum*, pioderma gangrenoso e vasculite leucocitoclástica.^{7,10}

O tratamento “padrão-ouro” é a corticoterapia sistêmica, sendo que as manifestações cutâneas e extracutâneas tendem a regredir em 72 horas da introdução da medicação. Os casos associados a malignidades ou induzidos por drogas apresentam melhora com tratamento da neoplasia e suspensão da droga, respectivamente. Lesões muito localizadas podem ser tratadas com corticoides tópicos ou intralesionais.⁵

Se não houver tratamento, as lesões podem persistir por semanas ou até meses.⁵ O prognóstico depende da causa base e do acometimento extracutâneo.¹

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 44 anos, deu entrada no serviço de Dermatologia do Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de São Paulo (HC-Unesp) com queixa de lesões muito dolorosas nas mãos (sobretudo à direita), membros inferiores, dorso e face há cinco dias. Relatava que três dias antes do aparecimento das lesões apresentou quadro de dor de garganta e febre aferida de 38 °C, tendo feito uso de dipirona e paracetamol. Ao exame dermatológico, apresentava pápulas, placas e nódulos eritemato-edematosos nos membros superiores, dorso, face e algumas lesões isoladas nos membros inferiores. No antebraço e na mão direita, as lesões apresentavam-se confluentes, com superfície transparente e formação de pseudo-vesículas, associadas a edema assimétrico do membro com limitação à movimentação dos punhos e articulações interfalangeanas (**Figuras 1 a 3**). A paciente informava que, há um ano, vinha apresentando quadros semelhantes, com remissão espontânea dentro de algumas semanas, sempre após sintomatologia sugestiva de infecção de vias aéreas superiores. Negava febre ou outros sinais ou sintomas.

Laboratorialmente, apresentava leucocitose (13.200/mm³), às custas de neutrófilos (80%). Série vermelha e plaquetária sem alterações e VHS e PCR aumentados (49 mm/h e 8,8 mg/dL respectivamente). Foram aventadas as hipóteses de SS e eritema multiforme, e optado por internação hospitalar, biópsia de fragmento de pele para exame histopatológico e introdução de prednisona, 1 mg/kg/dia. Foi realizada investigação para uso de medicações, neoplasias e doenças associadas ou autoimunes, como fator antinúcleo (FAN), anti-RO, fator reumatoide, C3 e C4, bem como sorologias para HIV, hepatite B e C, sendo todos os resultados negativos.

A análise histopatológica mostrou intensa infiltração neutrofílica difusa na derme (sobretudo na porção superficial) e edema das papilas, corroborando diagnóstico clínico de SS (**Figura 4**).



Figura 1. Dorso da mão e região distal do antebraço com placas eritemato-edematosas, confluentes.



Figura 2. Detalhe da região mais lateral da mão: confluência de lesões levando a pseudovesiculação.



Figura 3. Face anterior do antebraço distal apresentando pápulas eritemato-edematosas bem delimitadas e não agrupadas.

Após 48 horas da introdução da corticoterapia, a paciente apresentou regressão muito evidente das lesões, com remissão do edema, clareamento das lesões e diminuição da dor associada (**Figura 5**). Após cinco dias de internação, apresentava leucócitos totais normalizados ($11.900/\text{mm}^3$), com queda de neutrófilos para 60% e PCR normalizada (1,2 mg/dL), concomitante à regressão total das lesões. A paciente foi orientada para a regressão da corticoterapia.

DISCUSSÃO

A SS é uma doença de ocorrência rara e de prognóstico variável. Apesar da raridade, há grande número de publicações nas bases de pesquisa médicas, conforme mostra **Tabela 1**. Os autores apresentam um caso típico de SS, forma clássica. Os critérios diagnósticos estabelecidos em 1986 foram preenchidos com dois critérios maiores (apresentação clínica e

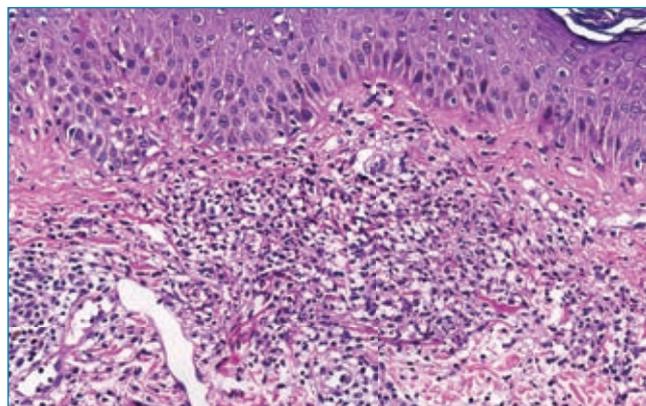


Figura 4. Exame histopatológico corado por hematoxilina e eosina mostrando infiltrado neutrofílico exuberante dérmico superficial e edema de papilas.



Figura 5. Aspecto do dorso da mão após 48 horas da instituição de corticoterapia sistêmica.

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada sobre síndrome de Sweet nas bases de dados médicas realizada no dia 18/10/2015 sem limitação de data ou língua

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados	Relato de caso
Medline via PubMed	("Sweet Syndrome"[Mesh]) OR (Sweet Syndrome) OR (Syndrome, Sweet) OR (Dermatosis, Neutrophilic, Febrile, Acute) OR (Gomm-Button Disease) OR (Disease, Gomm-Button) OR (Sweet's Syndrome) OR (Sweets Syndrome) OR (Syndrome, Sweet's) OR (Gomm Button Disease) OR (Disease, Gomm Button) OR (Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis) OR (Neutrophilic Dermatitis, Acute Febrile)	2.112	1.248
Lilacs via Bireme	Sweet Syndrome OR aguda febril neutrofilic dermatosis OR febril neutrofilic dermatosis	2	1
Scopus	Sweet Syndrome OR aguda febril neutrofilic dermatosis OR febril neutrofilic dermatosis	1.687	1.465
Embase via Elsevier	Acute febrile neutrophilic dermatosis	2.473	1.453

alterações histopatológicas típicos) e quatro critérios menores: história de infecção de vias aéreas superiores, alterações laboratoriais, como leucocitose e neutrofilia, aumento das provas de atividade inflamatória (PCR e VHS), febre aferida e resposta rápida e evidente com introdução de corticoterapia. A SS é definida quando são preenchidos dois critérios maiores e pelo menos dois menores.⁶

A paciente representa a população mais atingida pela síndrome, ou seja, sexo feminino, na faixa de 30 a 50 anos. A incidência em mulheres da forma clássica chega a 2,3-3,7 para cada homem.⁶

O eritema multiforme é o principal diagnóstico diferencial,¹¹ lembrando que este não apresenta as alterações laboratoriais e histopatológicas encontradas e não responde tão rapidamente à corticoterapia. Além disso, na evolução da lesão dermatológica do eritema polimorfo, pode haver clareamento central, gerando aspecto anular semelhante a lesões em alvo e hipo ou hiperpigmentação residual.^{6,9} No caso apresentado, o edema era muito exuberante, dando aspecto pseudovesicular e de transparência na superfície das lesões, característica clínica bastante comum na SS.¹² O acometimento extracutâneo é descrito, porém no caso apresentado não houve evidência de qualquer outro órgão acometido (exames de função renal, enzimas hepáticas e raio X de tórax normais).

Descartado, após investigação, o diagnóstico prévio de doença reumatológica feito em outro serviço, reforçam os autores que todos os episódios de SS apresentados por esta paciente foram concomitantes a quadros sugestivos de infecção de vias aéreas superiores e que a remissão espontânea é possível, como informa a literatura e relatado pela paciente deste caso.⁶ Os episódios repetidos de SS também

são referidos na literatura, onde os casos da forma clássica, mesmo tratados adequadamente, apresentam de 4,7-13,5% de recidiva.¹¹ Se consideradas as três formas da doença, há episódios de recorrência em um a dois terços dos casos.¹² Nos casos associados a neoplasia, a recorrência pode significar recidiva da doença de base.⁵

O tratamento padrão-ouro para SS é a corticoterapia, cujos resultados rápidos e efetivos ajudam inclusive a firmar o diagnóstico. A droga preconizada e utilizada pela paciente deste caso foi a prednisona, na dose de 0,5-1,5 mg/kg/dia, com redução gradual em 2-4 semanas.^{5,6} Alguns autores advogam a favor de conduta expectante e sem a corticoterapia frente a um quadro de SS associada a infecção estreptocócica presumida.⁸

Tratamentos de segunda linha são referidos, como dapsona, ciclosporina e colchicina. Nos casos associados a malignidades hematopoiéticas, o transplante de medula pode ser o único tratamento realmente eficaz.⁷ O prognóstico geral da SS depende da causa base e do acometimento extra-cutâneo.¹

CONCLUSÕES

O pronto diagnóstico e instauração de terapêutica adequada (corticoterapia) permitem resultados extremamente favoráveis e rápidos. A classificação da forma da SS permite direcionamento terapêutico adequado, visto que, nos casos associados a neoplasias e induzidos por drogas, só haverá resposta satisfatória e duradoura com tratamento da doença de base e interrupção da droga causadora, respectivamente.

REFERÊNCIAS

1. Li B, Ma Z, Xu X, et al. Multi-organ involvement of Sweet's syndrome: a case report and literature review. *Intern Med*. 2015;54(3):339-43.
2. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*. 1986;37(3):167-74.
3. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):535-56; quiz 557-60.
4. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Dermatoses neutrofilicas: parte II [Neutrophilic dermatoses: part II]. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):195-209; quiz 210-1.
5. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofilicas: parte I [Neutrophilic dermatoses: part I]. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):11-25; quiz 26-7.
6. Wojcik AS, Nishimori FS, Santamaría JR. Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos [Sweet's syndrome: a study of 23 cases]. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):265-71.
7. Reina D, Cerdà D, Roig D, et al. Sweet syndrome associated with myelodysplastic syndrome: report of a case. Review of the literature. *Reumatol Clin*. 2013;9(4):246-7.
8. Lallas A, Tzellos TG, Papageorgiou M, Mandekou-Lefaki I. Sweet's syndrome associated with upper respiratory tract streptococcal infection: "wait-and-see" strategy or anecdotal use of corticosteroids? *Hippokratia*. 2011;15(3):283.
9. Rochael MC, Pantaleão L, Vilar EA, et al. Síndrome de Sweet: estudo de 73 casos, com ênfase nos achados histopatológicos [Sweet's syndrome: study of 73 cases, emphasizing histopathological findings]. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):702-7.
10. Kumar P, Das A, Mondal A. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome). *Indian Pediatr*. 2014;51(5):420.
11. Eleuterio IA, Tiussi RM, Delmaestro D, Diniz LM, Lucas EA. Síndrome de Sweet: achados clínico-patológicos nos pacientes atendidos de 1997 a 2009 no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - Vitória (Espírito Santo) [Sweet's syndrome: clinicopathological features of patients treated from 1997 to 2009 at Cassiano Antonio Moraes University Hospital - Vitoria (Espírito Santo)]. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):450-5.
12. Jindal SR, Kura MM. Classical Sweet's syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):107-8.

Rastreamento com ecocardiografia transtorácica não parece ter benefícios clínicos

Autores da tradução:

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

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

O rastreamento de doenças cardíacas usando ecocardiografia torácica reduz mortalidade, risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico (AVE)?

PONTO DE PARTIDA

O rastreamento populacional de doenças cardíacas ou valvopatias com o ecocardiografia torácica tem boa acurácia diagnóstica, mas não está claro se diminui mortalidade, risco de infarto do miocárdio ou de AVE (benefícios clínicos).

Nível de evidência: NE¹ = 1b.

DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado (não cego).

FINANCIAMENTO

Desconhecido/não declarado.

CENÁRIO

Populacional geral (Noruega).

ALOCAÇÃO

Incerta.

SINOPSE

Em 1994 e 1995, pesquisadores noruegueses escolheram 6.861 habitantes de meia-idade (idade média = 60 anos) de uma única cidade (Tromsø), que foram seguidos por 15 anos.² Os participantes foram divididos aleatoriamente, para rastreamento de uma só vez para a doença cardíaca por ecocardiografia bidimensional ou para não realizar o exame. Os grupos de exame de rastreamento e de controle eram da etnia branca e divididos igualmente por gênero. Aproximadamente 12% dos pacientes relataram ter doença coronariana, 59% tinham hipertensão (embora apenas 13,5% estavam sendo tratados com medicamentos), 32% fumavam e apenas 4% tinham diabetes. O rastreio identificou 7,6% dos pacientes com condições cardíacas ou valvulares, que foram tratados. Após mais de 15 anos de acompanhamento, 26,9% dos participantes no grupo do rastreio haviam falecido, em comparação com 27,6% no grupo controle. Da mesma forma, não houve efeito do rastreio nas taxas de morte súbita, de mortalidade por doença cardíaca, ou na incidência de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal ou na incidência de AVE.

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

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

Editores responsáveis por esta seção:

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

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

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

Tradução e adaptação:

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

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

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

Entrada: 14 de novembro de 2015 — Última modificação: 11 de dezembro de 2015 — Aceite: 11 de dezembro de 2015

REFERÊNCIAS

1. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2015 (2 dez).
2. Lindekleiv H, Løchen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. JAMA Intern Med. 2013;173(17):1592-8.

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBRAMFA



Cultura confirmatória não é necessária para os resultados negativos do teste rápido estreptocócico

Autores da tradução:

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

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

Resultados negativos de testes rápidos para estreptococos precisam ser confirmados por cultura?

PONTO DE PARTIDA

Embora a febre reumática, devido à infecção por estreptococo do grupo A, tenha praticamente desaparecido nos países desenvolvidos,¹ alguns países ainda não medem esforços para rastrear infecções de garganta para estreptococos, como ocorre nos Estados Unidos. Como resultado, cada novo caso evitado de febre reumática com as culturas custa US\$ 8 milhões aos cofres norte-americanos.² A metanálise constatou que os testes rápidos de antígenos já amplamente utilizados naquele país são muito eficazes tanto para identificar quanto para excluir a infecção pelo estreptococo. No geral, a sensibilidade desses testes é de 86% e a especificidade é de 96%, tanto na população geral quanto em crianças. Os autores da análise argumentam que a sensibilidade é alta o suficiente

para abandonar a prática de longa data de confirmar resultados negativos de testes antigênicos com cultura. Talvez um dia poderemos aposentar o “strep test”, até lá, ao menos das culturas já podemos nos livrar (nível de evidência = 1a).³

DESENHO DE ESTUDO

Revisão sistemática.

FINANCIAMENTO

Autofinanciado ou sem financiamento.

CENÁRIO

Vários.

ALOCAÇÃO

Desconhecida.

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

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

Editores responsáveis por esta seção:

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

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

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

Tradução e adaptação:

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

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

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

Entrada: 27 de novembro de 2015 — Última modificação: 16 de dezembro de 2015 — Aceite: 17 de dezembro de 2015

SINOPSE

Os pesquisadores⁴ investigaram o Medline e o Embase para identificar 48 estudos que compararam o uso dos testes rápidos para estreptococo do grupo A com cultura de garganta, o padrão ouro. A pesquisa foi limitada para estudos de língua inglesa. Dois pesquisadores avaliaram todos os estudos quanto à qualidade. Os estudos foram realizados em diversas partes do mundo, utilizando seis diferentes

métodos de ensaio (aglutinação de látex, *enzyme-linked immunosorbent assay* etc.). Em geral, a sensibilidade de todos os testes rápidos antigênicos foi de 86% (intervalo de confiança, IC, de 95% 83%-88%) e a especificidade de 96% (94%-97%). Os resultados foram similares quando os estudos foram limitados aos realizados em crianças. As técnicas moleculares (sondas de DNA, os métodos de reação em cadeia da polimerase, PCR) foram ligeiramente melhores, embora esses testes tenham um tempo de resposta maior, entre uma a três horas.

REFERÊNCIAS

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-64.
2. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR Jr, Ricarte MC, Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med*. 2002;35(3):250-7.
3. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2015 (2 dez).
4. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4):771-81.

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBRAMFA



Lá ou *topos* e suas metáforas

Alfredo José Mansur¹

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

O vocábulo “lá” é dicionarizado como advérbio, isto é, um modificador, com acepções que dizem respeito ao espaço e ao tempo,¹ de uso corriqueiro na atividade médico-científica. “Lá” é empregado na atividade assistencial (por exemplo, lá existem mais métodos diagnósticos e terapêuticos acessíveis), no ensino (por exemplo, lá há currículos mais modernos) e na pesquisa (por exemplo, lá há dados, estatísticas, métodos, apoios, fluxos, resultados, publicações). É uma referência quase mítica a instâncias que superam as limitações daqui, comum a ponto de estimular reflexões.

Talvez “lá” remeta ao antigo conceito de *topos* e suas metáforas, tão bem estudadas por filósofos (Heidegger) e em grandes escritores (Melville – o mar, Guimarães Rosa – o sertão).² O termo foi bem usado em circunstância poética: “Lá sou amigo do rei (...)”, “Lá a existência é uma aventura de tal modo inconsequente (...)”; e próximo do final do poema, “É outra civilização”.³

Nas circunstâncias nem sempre poéticas do cotidiano, a invocação desse *topos* sugere lugar e tempo onde tudo flui em instância sublimada de existência – talvez utópica. Lembra a frase do poderoso filósofo, ao tratar do convalescente – (...) *um jedes hier rollt sich die Kugel dort*,⁴ traduzido, por exemplo, como “em redor de cada *aqui* gravita a esfera *além*”.⁵ Seria “lá”.

Espaço – A geografia mais frequentemente citada como exemplo de local onde tudo (ou quase tudo, ou a maior parte das coisas) funciona são os Estados Unidos da América, talvez até no contexto de ambiente propício a negócios e a empreendimentos (7ª posição), conforme as publicações econômicas⁶ (Ease of doing business index. The World Bank). Seguem nessa escala, por exemplo, o Reino Unido (9ª posição), a Austrália (10ª posição), a Alemanha (13ª posição), o Canadá (15ª posição), entre outros bem posicionados.

De modo geral, as citações que ouvimos de “lá” são detalhes, como se eles existissem independentemente do processo sócio-econômico, político e cultural no qual se inserem. Os processos nem sempre atraem seguidores hiperpragmáticos por serem de modo geral considerados menos “objetivos” ou evidentes do que os seus resultados. Por isso, as citações específicas, nem sempre contextualizadas, parecem ser o que fica de uma história mais longa, não vivida ou não contada.

Especificidades – As especificidades citadas como ilustração de que “lá” tudo funciona variam:

- punição – a punição severa e rápida no caso de descumprimento de quaisquer normas ou regras. A hipótese é que o sistema ou as pessoas trabalhem bem em razão do medo da punição;
- sabedoria – todos são mais sábios, de tal modo que profissionais de qualquer área estariam mais habilitados para discutir quaisquer assuntos (por exemplo, ética em pesquisa);
- foco em resultados – o sistema lá é eficiente pelo foco em resultados. Bastaria perseguir os mesmos resultados com o mesmo foco, que os processos necessários brotariam em causalidade reversa hiperpragmática;
- sistemas – o sistema lá está montado de tal modo que, para progredirmos, bastaria copiar o sistema e colocá-lo a operar por aqui;
- organização – países em fases diferentes de desenvolvimento costumam ter diferenças na organização social geral, em múltiplas etapas da vida social. Em geral, quando o membro de uma sociedade menos organizada se expõe a uma sociedade mais organizada, há o imediato reconhecimento da superioridade da condição mais organizada.
- língua – lá vive outra língua (por exemplo: inglês – língua franca, além do francês, alemão, italiano etc.) que seria

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

Endereço para correspondência:

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

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — São Paulo (SP) — CEP 05403-000

Tel. InCor (11) 2661-5237 — Consultório: (11) 3289-7020/3289-6889

E-mail: ajmansur@incor.usp.br

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

Entrada: 6 de novembro de 2015 — Última modificação: 6 de novembro de 2015 — Aceite: 10 de novembro de 2015

para muitos mais condizente e mais apropriada para a realidade (seja ela filosófica, científica, médica etc.) do que o nosso bom português.

- presença – em geral o termo “lá” é aplicado para o local no qual o falante ou o narrador esteve. Portanto há um caráter presencial no *topos* e nos detalhes das citações, variável conforme o observador.
- cortesia – também chamou a atenção a menção feita por colegas da descoberta da cortesia como instrumento do cotidiano de lá, seja ela entre profissionais ou entre profissionais e pacientes.
- passagem – em geral lá é bom também por ter sido um lugar de passagem, um local no qual não se vive o cotidiano atual com as suas habituais realidades.

Tempo – Os tempos lembrados e citados como “lá” não são os tempos históricos, mas são em geral os tempos da (própria) biografia humana do narrador. Na inerente temporalidade da biografia humana são inexoráveis os ciclos de ascensão, *plateau* e descenso. Em geral, esses tempos são citados retrospectivamente depois que, superadas as dificuldades de praxe, a vida permitiu a avaliação das planícies.

Os períodos lembrados são invariavelmente os períodos iniciais de ascensão, qual movimento *allegro* ou *scherzo* de uma sinfonia. Nessa lembrança temperam-se fortes impulsos vitais, modulados por aspirações, retroalimentados *a posteriori*.

Por outro lado, nossa era científica, que muito depende da tecnologia, particularmente “lá”. As tecnologias nascentes têm seus tempos, tendo sido sugerida a sequência:

- pico de período de expectativas superestimadas no nascedouro;
- período de desilusão com os primeiros resultados, nos quais não se confirma o excesso de expectativa;
- se sobreviver a esse período, inicia-se período árduo de busca de dados concretos da vida real (em linguagem colloquial – “arroz com feijão” ou “pé no chão”);

- finalmente, *plateau* no qual se dá o caráter produtivo da tecnologia.⁷

Não deixa de ser tentador indagar como se relacionam os tempos da biografia humana com os tempos da tecnologia, tanto aqui como “lá”, e os processos associados.

Um dos processos é o ensino superior norte-americano.⁸ Há detalhes interessantes, que incluem a antiga preocupação com a qualidade do ensino pós-secundário (tendo o *gymnasium* alemão como paradigma), a distribuição ideal de *community college* até 40 km de distância da residência dos alunos (capilaridade – meta atingida em 1970), o *college* como uma política de reinserção social de pessoal mobilizado para a Segunda Grande Guerra (16 milhões de pessoas) – um *slogan* era “é patriótico ir ao *college*”. A partir dessa base de *community colleges* de dois anos (1.000 públicos e 700 particulares), há os *colleges* de quatro anos, com graduação e mestrado, cerca de duas centenas de universidades e pouco mais de cem universidades de pesquisa de alto nível (que recebem 70% das verbas de pesquisa). A relação entre os níveis de qualificação tem seus dilemas para os agentes de lá. O estudo ainda aponta que, nos anos 1960, pelo menos dois terços da pesquisa nas universidades dependiam do gigantesco volume de dinheiro disponibilizado em razão da guerra fria. Portanto, um processo complexo do qual vemos facetas do resultado, seja no aspecto industrial, seja no aspecto da geração e produção do conhecimento com as suas consequências.

Finalizando as reflexões sobre tantos detalhes acumulados no decorrer do tempo, esboça-se o conceito de que o “aqui, agora” aspirasse ser “lá, em tempo não definido”, forma quase profética moderna de mutação geográfica, rememorando Antonio Conselheiro – “então o sertão virará praia e a praia virará sertão”,⁹ paráfrase bíblica sertaneja, reiterando que se trata de outra civilização – e reproduzir o verso do conhecido poema citado no primeiro parágrafo. E, para concluir, nunca é demais lembrar que a experiência de outros colegas pode melhor ajuizar, ampliar ou aprofundar essas reflexões.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS, Franco FMM. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2009.
2. Araujo HV. O sertão e o mar: Guimarães Rosa e Melville (rotas e roteiros). Scripta. 2002;5(10):143-7. Disponível em: http://www.ich.pucminas.br/cespuc/Revistas_Scripta/Scripta10/Conteudo/N10_Parte01_art10.pdf. Acessado em 2015 (9 nov).
3. Bandeira M. Estrela da vida inteira. Poesias reunidas. Rio de Janeiro: J. Olympio; 1974.
4. Nietzsche F. Also sprach Zarathustra. Stuttgart: Philipp Reclam; 1994.
5. Nietzsche F. Assim falava Zaratustra. Tradução de M. Campos. Sintra: Publicações Europa-America; 1988.
6. The World Bank. Ease of doing business index. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicador/IC.BUS.EASE.XQ>. Acessado em 2015 (9 nov).
7. The Economist. RNA drugs. The slopes of enlightenment. Disponível em: <http://www.economist.com/news/science-and-technology/21674490-once-hyped-technology-starting-prove-its-worth-slopes-enlightenment>. Acessado em 2015 (9 nov).
8. Moraes RC. Educação superior nos Estados Unidos. São Paulo: Editora Unesp; 2015.
9. Cunha E. Os Sertões. Campanha de Canudos. São Paulo: Círculo do Livro; 1965.

Ideologizando o ensino médico

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

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

A ideologização como vício de formação universitária é mais citada nos cursos de ciências humanas do que de medicina. Não é novidade para ninguém que existem cursos em que visões ideológicas são apresentadas como única opção e eventuais discordâncias não são bem vistas, sendo mesmo ridicularizadas ou punidas.

O próprio termo “ideologia” merece consideração. Numa visão plana poderia significar apenas o conjunto das ideias, o “ideário”; no entanto seu significado crítico é bem mais amplo. Os próprios Marx e Engels¹ afirmam que a ideologia mascara a realidade. Linhas mais recentes do pensamento marxista como os ligados à chamada escola de Frankfurt, que modulam muito do pensamento de esquerda norte-americana, afirmam que a ideologia mascara um objeto, mostrando apenas sua aparência, ocultando muitas realidades subjacentes. De uma forma mais simples, poderíamos considerar que a ideologia corresponde a uma tendência a restringir a verdade e todas as suas manifestações a um quadro predefinido, ignorando a realidade que não esteja enquadrada no modelo ideológico. É, portanto, uma deformação restritiva da verdade.

Não é difícil perceber que nada é mais oposto à alma acadêmica de busca da verdade do que a ideologização (seja ela qual seja) desta mesma verdade. Trata-se da antiacademia, infelizmente presente com frequência em muitas instituições.

O curso médico, ao contrário do que se pode imaginar, não está livre desse risco. A apresentação de visões da realidade

como sendo as únicas possíveis e a tentativa de ridicularização de posições contrárias infesta muito da formação médica. O culto direto ou enrustido ao politicamente correto, seja nas afirmações, seja, mais sutilmente, no vocabulário, igualmente é o prato do dia em muitas instituições. Não é incomum que o modelo de ensino baseado no relatório Flexner de 1910, que literalmente salvou a medicina norte-americana,² seja chamado depreciativamente “modelo hegemônico hospitalocêntrico de Flexner”, colocado artificialmente em confronto com um modelo dito essencialmente bom de atenção comunitária. A armadilha é tentar passar ao estudante uma necessária escolha entre métodos que não são necessariamente excluídos, com uma mensagem que o “social é sempre melhor”. A verdade é que ambos os sistemas têm benefícios e desvantagens e podem ser usados complementarmente até por um mesmo paciente, em situações distintas. Passar um conceito limitado e preconcebido aos estudantes é mais fácil do que discutir os modelos e deixar que os estudantes pensem.

O mesmo se pode dizer de métodos de ensino da medicina. Os métodos desenvolvidos para ensino por grupos, como o PBL (*problem-based learning*) ou o TBL (*team-based learning*) trazem, é certo, possibilidades interessantes de ensino, em condições peculiares (grupos pequenos, alunos participantes, escassez de pacientes etc.). São, no entanto, muitas vezes apresentados como a única solução possível em qualquer caso, desprezando estruturas de ensino vencedoras na produção de excelentes profissionais por décadas. Nesta perspectiva, escolas

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

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

Endereço para correspondência:

Olavo Pires de Camargo

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

Bela Vista — São Paulo (SP)

CEP 01308-000

Tel. (11) 3123-5620

E-mail: olapcama@uol.com.br

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

Entrada: 3 de novembro de 2015 — Última modificação: 3 de novembro de 2015 — Aceite: 6 de novembro de 2015

médicas outrora obscuras são apresentadas como paraísos terrenos, levando alunos de escolas de ponta a suspirar por uma realidade semelhante.

Não se trata, é obvio, de se apegar a modelos passados ou rejeitar o novo, assim como não se trata de aceitar com entusiasmo de principiante as novidades apenas pelo fato de serem. Cada escola médica tem características únicas com possibilidades e dificuldades peculiares, formando profissionais distintos. O que não se pode é tentar enfiar goela abaixo o mesmo modelo para toda e qualquer realidade. É a essência da visão ideológica.

Mesmo no cotidiano da linguagem médica encontra-se essa ideologização. Um entre muitos exemplos pode ilustrar esta realidade: é inacreditável o número de profissionais que tenta substituir a palavra “sexo” pela palavra “gênero”, imaginando inocentemente que se trata apenas de um sinônimo mais delicado. O que não se ensina é que os conceitos de sexo e de gênero são absolutamente diferentes. Enquanto sexo refere-se à condição de alteridade masculina/feminina própria do homem (ressalvados raros casos de afecções genéticas) relacionada a diferenças em ocorrência, manifestação, evolução e tratamento de muitas condições de saúde; o termo gênero refere-se a uma condição de comportamento sexual não necessariamente ligada à biologia de uma determinada pessoa e não necessariamente fixa, podendo, assim, mudar constantemente. Desta forma, a afirmação gênero masculino ou gênero feminino não representa qualquer identificação, pois, por este conceito ideológico, aquele (a) que agora é masculino poderá ser, logo a seguir, feminino e vice-versa. O que está subjacente é que,

através do uso mal-entendido do termo, vai-se voluntária ou involuntariamente aderindo à chamada ideologia de gênero sem que ao menos se saiba o que é.

Outro campo fortemente influenciado pela ideologia refere-se ao ensino dos temas éticos e bioéticos ligados à vida. Questões altamente polêmicas, como é o caso do aborto, da eutanásia ou dos comportamentos sexuais, são, muitas vezes, apresentados como questão fechada praticamente sem comportar discussão. A argumentação apresentada é, frequentemente, apologética e qualquer aluno que pense em discordar ou apresentar outras visões ou argumentos é olhado com um sorriso e catalogado na categoria dos “fanáticos religiosos”, seja ele ou não religioso e seja de que confissão religiosa for. O fato é que essa subserviência canina ao “politicamente correto”, que não aceita sequer discutir com isenção qualquer tema, não apenas não ensina aos alunos, mas passa a eles uma visão de fragilidade dos docentes, que passam a ser ouvidos com a complacência do tédio e algum cinismo.

Deve-se ter presente que a Universidade deve também passar aos alunos, além dos conceitos, as habilidades racionais e de dialética que sempre exigem isenção, permeabilidade racional aos argumentos opostos e a renúncia à argumentação “*ad hominem*” — golpe baixo para desqualificar o oponente quando não se consegue argumentar com eficiência.

Enquanto os cursos não procurarem adotar esses conceitos de liberdade de pensar, de livre dialética e de busca incessante da verdade, fugindo de suas armadilhas ideológicas, o curso médico poderá formar bons técnicos, mas falhará em formar pensadores, condição essencial para que se compreenda a pessoa que sofre.

REFERÊNCIAS

1. Marx K, Engels F. A ideologia alemã. São Paulo: Hucitec; 2002.
2. Camargo OP, Leme LEG. Abraham Flexner, socorro [Abraham Flexner, help]. Diagn Tratamento. 2004;9(2):70-1.

Manifestação tardia de cardiomiopatia hipertrófica apical

Acácio Fernandes Cardoso^I, Hassan Rahhal^{II}, Alfredo José da Fonseca^I,
Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira^I, José Grindler^{III}, Antonio Américo Friedmann^{IV}

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

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética autossômica dominante com expressão fenotípica variável. A hipertrofia ventricular, sem outras justificativas, é a base do diagnóstico clínico, o qual é suscitado pelo eletrocardiograma (ECG) e comprovado pelo ecocardiograma. A evolução típica dos pacientes que apresentam a mutação genética é a ausência ou presença de hipertrofia ventricular leve até a adolescência, quando então aparece ou se acentua o espessamento ventricular, e se define o padrão morfológico até a fase final de crescimento. É relatado um caso atípico de CMH em que as manifestações eletrocardiográficas da doença ocorreram após a quinta década de vida.

RELATO DO CASO

Um homem de 56 anos, hipertenso bem controlado com medicamentos (100 mg/dia de atenolol, 20 mg/dia de enalapril e 25 mg/dia de hidroclorotiazida) foi encaminhado para avaliação eletrocardiográfica de bradicardia observada em consulta de rotina. O eletrocardiograma (ECG) prévio realizado no serviço seis anos antes (**Figura 1**) não apresentava alterações morfológicas significativas.

O novo ECG (**Figura 2**) demonstrou aumento da amplitude dos complexos QRS nas derivações precordiais associado a alterações difusas da repolarização ventricular, com ondas T negativas e profundas. Apesar do ECG prévio sem anormalidades, foi aventada a hipótese de CMH apical. O ecocardiograma (**Figura 3**) revelou hipertrofia concêntrica importante do ventrículo esquerdo, mais acentuada nos segmentos médio e apical, e função sistólica preservada. Os achados do ecocardiograma confirmaram a hipótese de CMH com predomínio apical. Uma vez que era totalmente assintomático, o paciente foi mantido com atenolol na dose prescrita e foi encaminhado para seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A CMH é uma doença de causa genética com acometimento de membros da família ou de ocorrência esporádica. As mutações ocorrem em genes que decodificam proteínas do sarcômero miocárdico, gerando desorganização das fibras musculares. Este fenômeno determina tensões desiguais nas paredes ventriculares que estimulam a hipertrofia e predisõem a anormalidades eletrofisiológicas.¹

A CMH pode ser classificada em formas simétrica ou assimétrica e obstrutiva ou não obstrutiva. O padrão morfológico é diferente das hipertrofias secundárias ao aumento da

^IMédico assistente do Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

^{II}Residente de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

^{III}Diretor do Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

^{IV}Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

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

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155

São Paulo (SP) — CEP 05403-000

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

E-mail: aafriedmann@gmail.com

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

Entrada: 8 de novembro de 2015 — Última modificação: 8 de novembro de 2015 — Aceite: 10 de novembro de 2015

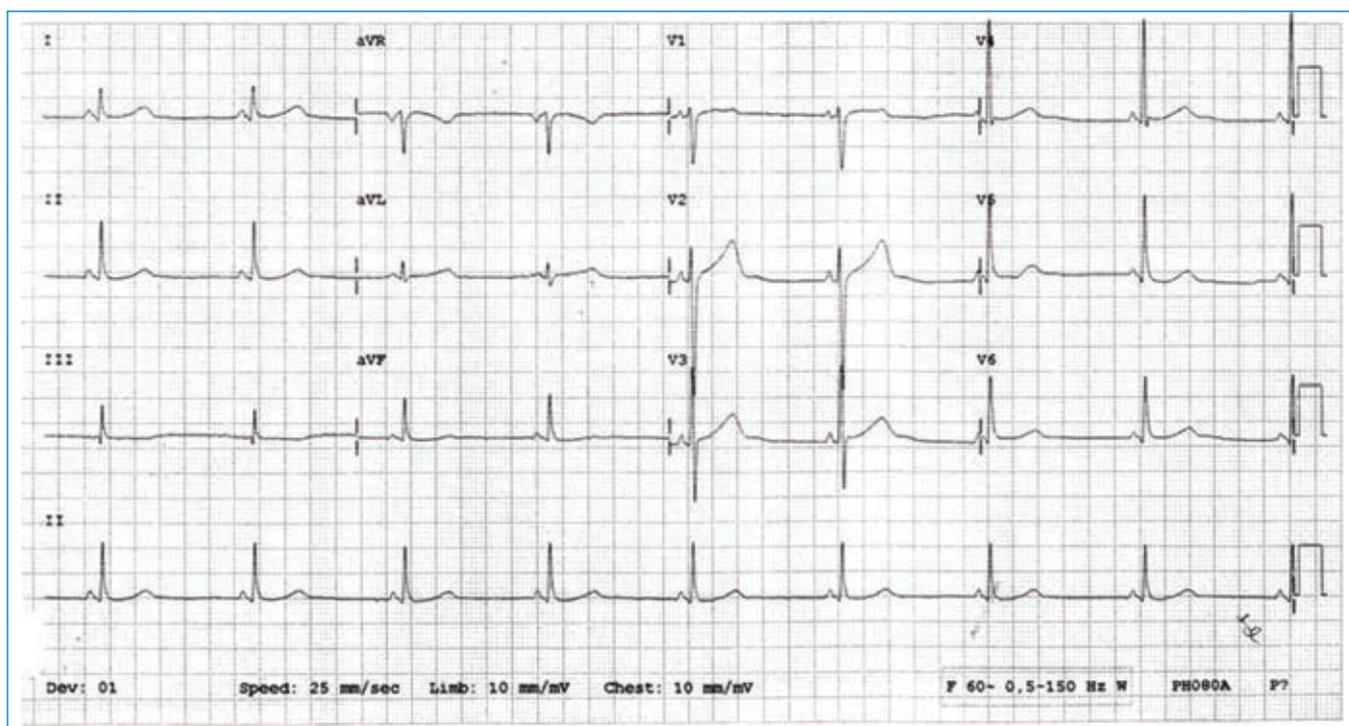


Figura 1. Eletrocardiograma (ECG) aos 50 anos. Ausência de anormalidades significativas.

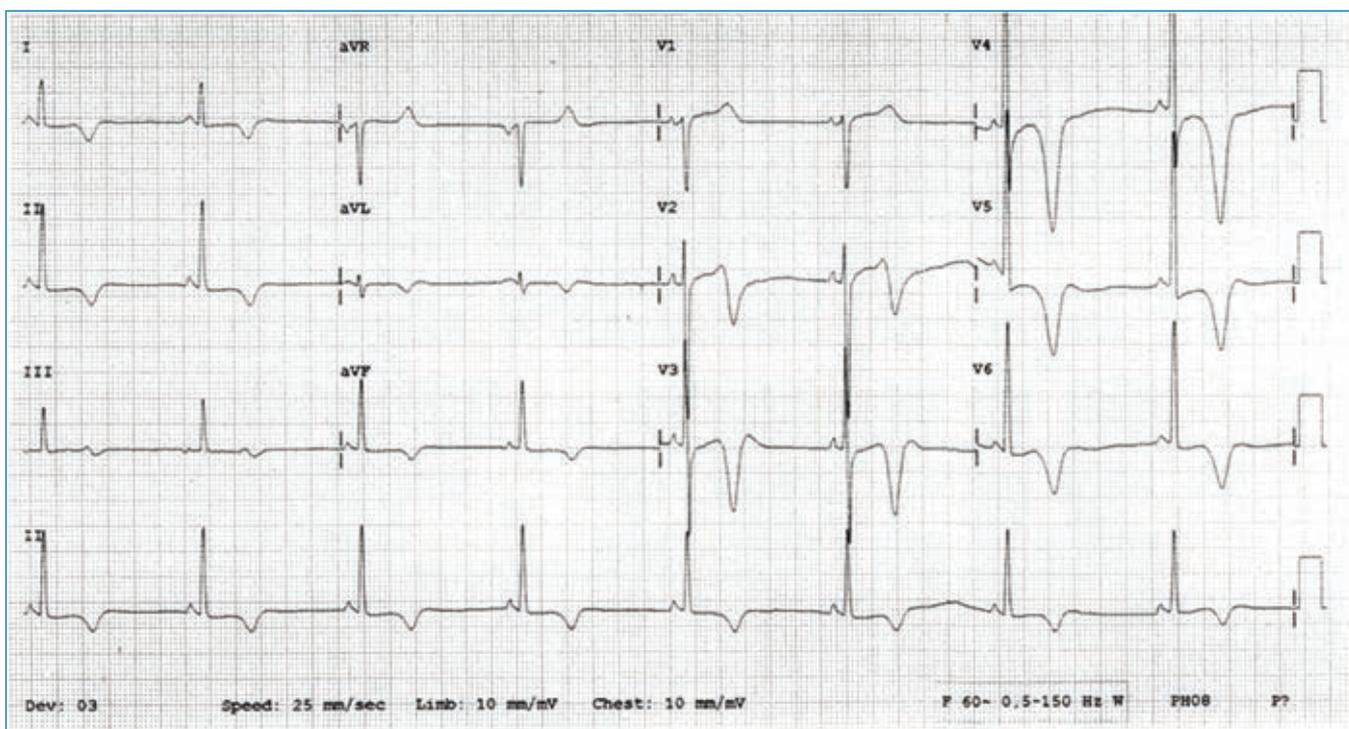


Figura 2. Eletrocardiograma (ECG) aos 56 anos. Bradicardia sinusal com frequência cardíaca (FC) de 48 bpm. Aumento da amplitude das ondas R nas derivações precordiais. Ondas T negativas na maioria das derivações, profundas e com amplitude maior que 10 mm de V3 a V5.

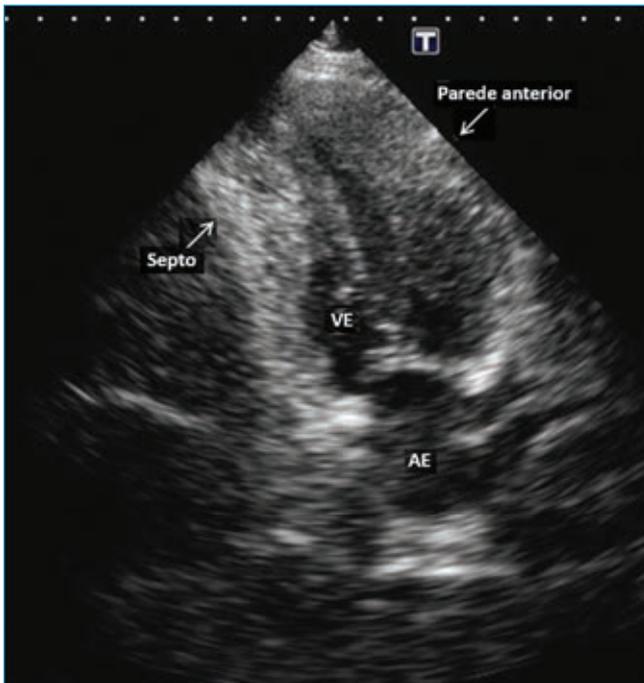


Figura 3. Ecocardiograma bidimensional. Hipertrofia importante do septo interventricular e da parede anterior do ventrículo esquerdo na região médio-apical.

pós-carga ventricular. Há duas formas distintas: a CMH hipertrofica septal com maior comprometimento do septo interventricular do que da parede livre dos ventrículos, e a variedade apical, com hipertrofia predominante na região da ponta do coração. Na CMH septal, a forma obstrutiva é mais frequente e o ECG revela ondas Q de importante magnitude nas derivações inferiores e/ou laterais, e ondas R em V1. A CMH apical,

descrita por Yamaguchi e cols.,² é considerada uma forma não obstrutiva cuja manifestação inicial ocorre geralmente no início da vida adulta, sendo caracterizada por ondas T negativas, profundas e simétricas nas derivações precordiais, hipocinesia apical e uma cavidade ventricular no fim da diástole com formato em naipe de espadas.^{2,3}

A evolução clínica é variável. Os pacientes podem ser assintomáticos ao longo de toda a vida ou apresentar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, dor torácica, síncope e morte súbita.

Apesar de ser uma doença com manifestação ocorrendo tipicamente no adulto jovem, existem relatos na literatura com apresentações tardias.⁴ É possível que portadores da mutação genética nunca desenvolvam hipertrofia⁴ ou apresentem alterações apenas em nível histológico.⁵

Anormalidades no ECG podem ser observadas em pacientes com mutações genéticas que ainda não desenvolveram hipertrofia detectada nos exames de imagem.⁶ Essas alterações geralmente precedem ou anunciam o futuro desenvolvimento de hipertrofia.⁷ Por essa razão, o ECG pode ser um método mais sensível para acompanhar portadores de mutação genética que ainda não revelaram alterações típicas da doença no ecocardiograma.

CONCLUSÃO

O ECG é um exame importante para detecção de hipertrofia ventricular e pode revelar alterações típicas de determinados tipos de CMH. Tem papel relevante na avaliação e seguimento de pacientes sabidamente portadores de mutações genéticas relacionadas à CMH, uma vez que pode sinalizar precocemente o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Pérez-Riera AR, de Lucca AA, Barbosa-Barros R, et al. Value of electro-vectocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(4):311-26.
2. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol.* 1979;44(3):401-12.
3. Suwa K, Satoh H, Sano M, et al. Functional, morphological and electrocardiographical abnormalities in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm: correlation with cardiac MR. *Open Heart.* 2014;1(1):e000124.
4. Maron BJ, Haas TS, Kitner C, Lesser JR. Onset of apical hypertrophic cardiomyopathy in adulthood. *Am J Cardiol.* 2001;108(12):1783-7.
5. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J.* 1990;63(5):287-90.
6. al-Mahdawi S, Chamberlain S, Chojnowska L, et al. The electrocardiogram is a more sensitive indicator than echocardiography on hypertrophic cardiomyopathy in families with a mutation in the MYH7 gene. *Br Heart J.* 1994;72(2):105-11.
7. Freitas A, Canovas E, Rubio J. Electrocardiographic changes announcing the rapid development of apical hypertrophic cardiomyopathy in an adult male. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;20(4):402-4.

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre uso da toxina botulínica

Rodrigo Almeida Paroniⁱ, Ranon Aurélio dos Santos Freitasⁱ, Rachel Rieraⁱⁱ

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

RESUMO

Contexto: A toxina botulínica tem sido utilizada no tratamento de várias situações clínicas (de modo regulamentado ou não). Assim, é importante mapear a efetividade e a segurança de cada indicação, fornecendo evidências para a tomada de decisão. **Objetivo:** Mapear evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso da toxina botulínica. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada da literatura (overview) que incluiu revisões sistemáticas Cochrane. **Resultados:** Entre as 82 revisões sistemáticas da busca inicial, 24 preencheram os critérios de inclusão. As revisões sistemáticas concluíram que: (a) a toxina botulínica é eficaz para: bexiga hiperativa, dor no ombro, distonia cervical, lombalgia e cialgia, sialorreia na doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica, espasmos hemifaciais, esclerose múltipla, espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral, blefaroespasm; (b) as evidências atuais são insuficientes para apoiar o uso da toxina botulínica para: hipertrofia do masseter, dor miofascial, sialorreia na paralisia cerebral, disфонia espasmódica, estrabismo, disfunção de esfíncter esofágico superior e distúrbios neurológicos de deglutição; (c) há evidências de que a toxina botulínica não é eficaz para cervicalgia subaguda e crônica, pé cavo, espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral, acalasia primária, síndrome do desfiladeiro torácico e fissura anal. **Conclusão:** Nas situações clínicas para as quais há ensaios clínicos randomizados, eles possuem qualidade metodológica limitada, aumentando o risco de viés e reduzindo a confiança nos resultados. São necessários ensaios clínicos de qualidade para embasar o uso da toxina botulínica em situações clínicas nas quais ela já é utilizada, mesmo sem aprovação por órgão regulamentador nacional.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, antitoxina botulínica, toxinas botulínicas tipo A, medicina baseada em evidências, literatura de revisão como assunto

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

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

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Ranon Aurélio dos Santos Freitas

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

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

Rua Botucatu, 740 — 3º andar

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203

E-mail: ranonfreitas@hotmail.com

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

Entrada: 17 de novembro de 2015 — Última modificação: 9 de dezembro de 2015 — Aceite: 9 de dezembro de 2015

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica causa paralisia flácida por interferir na liberação de neurotransmissores em neurônios.¹ No entanto, quando aplicada localmente, a sua toxicidade é limitada à área exposta e não se espalha para o neurônio central ou, se isso acontece, ocorre muito lentamente.²⁻⁴ A ação da toxina botulínica pode durar até seis meses, e, portanto, aplicações mais frequentes não são necessárias. Essas características contribuem para a transformação dessa toxina em uma opção terapêutica para muitas doenças neuromusculares.⁵

Desde 1989, a toxina botulínica A tem sido aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial e, em seguida, de distonia cervical, linhas faciais glabellares, hiperidrose axilar, enxaqueca crônica e para uso cosmético. Atualmente, além das condições acima, a toxina botulínica vem sendo usada (de modo regulamentado ou não, “*off-label*”) em pacientes com sialorreia, hiperatividade do detrusor (bexiga neurogênica), espasticidade, disfonia espasmódica, desordens temporomandibulares, dor musculoesquelética crônica, vaginismo, cicatrização de feridas, neuropatia diabética, algumas doenças do trato gastrointestinal e do trato urinário inferior.⁶

Considerando a multiplicidade de indicações, regulamentadas ou não, para o uso da toxina botulínica, é importante mapear a efetividade e a segurança de cada uma destas indicações.

OBJETIVOS

Mapear as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre a efetividade e a segurança do uso da toxina botulínica na prevenção e tratamento de doenças em adultos e crianças.

MÉTODOS

Esta foi uma revisão sistematizada da literatura (*overview* de revisões sistemáticas Cochrane) que realizou busca na Biblioteca Cochrane em 15 de novembro de 2015 e incluiu revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram a efetividade e a segurança do uso da toxina botulínica em diversas situações clínicas ou doenças, tanto para prevenção quanto para o tratamento.

A estratégia de busca eletrônica está apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane (realizada em 15/11/2015)

#1 “botulinum toxin” (search all text)
#2 “botulinum toxin A” (search all text)
#3 “botulinum toxin type A” (search all text)
#4 “botulinum toxin type B” (search all text)
#5 “botulinum toxins” (search all text)
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (Filter: “Cochrane Reviews”)

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 82 revisões sistemáticas Cochrane. Estas foram selecionadas e avaliadas quanto à adequação ao objetivo deste estudo. Assim, apenas 24 avaliaram a pergunta desta *overview*, e foram resumidas e apresentadas a seguir. Não foram incluídos protocolos de revisões sistemáticas e revisões excluídas da Biblioteca Cochrane.

HIPERATIVIDADE VESICAL

1. Toxina botulínica para bexiga hiperativa

A toxina botulínica intravesical é cada vez mais utilizada no tratamento da síndrome bexiga hiperativa (grave e refratária), caracterizada pela urgência com ou sem incontinência e noctúria, com impacto negativo significativo na qualidade de vida. Esta revisão sistemática Cochrane⁷ comparou a toxina botulínica intravesical com outros tratamentos para bexiga hiperativa (neurogênica e idiopática) em adultos.

Foram identificados 19 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos pacientes avaliados apresentava a forma neurogênica, enquanto apenas poucos tinham hiperatividade idiopática. Todos os estudos demonstraram a superioridade da toxina botulínica sobre o placebo. Doses mais baixas de toxina botulínica (100 a 150 U) mostraram efeitos benéficos. Doses mais elevadas (300 U) parecem ter sido mais eficazes e duradouras, porém com mais eventos adversos. A injeção suburotelial teve eficácia comparável à injeção intradetrusor. O efeito da toxina botulínica pode durar vários meses e foi dependente da dose e do tipo de toxina usado. Os pacientes que receberam doses repetidas não parecem se tornar refratários à toxina botulínica.

A toxina botulínica pareceu ter efeitos benéficos na hiperatividade vesical que quantitativamente ultrapassaram os efeitos da resiniferatoxina intravesical. Além disso, a toxina botulínica intravesical se mostrou razoavelmente segura. Porém, um estudo foi interrompido devido a uma taxa inaceitável de retenção urinária. Os autores concluíram que a toxina botulínica intravesical parece ser uma terapia eficaz para os sintomas refratários de bexiga hiperativa, mas essas conclusões são baseadas em ensaios clínicos pequenos. Dados mais robustos ainda são necessários sobre os resultados no longo prazo, a segurança e a dose ideal de toxina botulínica.

DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

2. Toxina botulínica para dor no ombro

A revisão sistemática Cochrane⁸ se propôs a avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica em comparação com

placebo ou outras opções de tratamento para a dor no ombro. Seis ECRs com 164 pacientes foram incluídos:

- Cinco ECRs sobre dor no ombro pós-acidente vascular cerebral (AVC) indicaram que uma única injeção intramuscular de toxina botulínica A reduz significativamente a dor aos três e seis meses após a aplicação em comparação com placebo (diferença de média [DM] = -1,2 pontos; intervalo de confiança de 95%, IC 95% = -2,4 a -0,07; escala de pontos de 0 a 10), mas não logo após um mês (DM = -1,1 pontos, IC 95% = -2,9 a 0,7). A rotação externa do ombro melhorou após um mês (DM = 9,8; IC 95% = 0,2 a 19,4), mas não após três e seis meses;
- Um ECR sobre dor no ombro relacionada com artrite indicou que a toxina botulínica reduziu a intensidade da dor (DM = -2,0; IC 95% = -3,7 a -0,3; escala de 10 pontos) e a deficiência funcional do ombro (Ferramenta: Disability Index; DM = -13,4; IC 95% = -24,9 a -1,9; escala de 100 pontos) quando comparada com placebo.

Nesta revisão, os eventos adversos graves não diferiram entre os grupos (risco relativo, RR = 0,35; IC 95% = 0,11 a 1,12). Os autores concluíram que os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que alguns estudos possuem amostras pequenas e alto risco de viés. A injeção de toxina botulínica A parece reduzir a intensidade da dor e melhorar a função e a amplitude de movimento do ombro, quando comparada com placebo em pacientes com dor no ombro devido a hemiplegia ou artrite espástica. Não está claro se o benefício do alívio da dor no ombro pós-AVC em três a seis meses, mas não em um mês, é devido às limitações metodológicas, como pequeno tamanho amostral com estimativas imprecisas, ou a um atraso no início da intervenção. São necessários mais estudos com dados sobre segurança.

3. Toxina botulínica-A para distonia cervical

A revisão sistemática Cochrane⁹ se propôs a avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica A (TBA) para o tratamento da distonia cervical. Foram encontrados 13 estudos, todos com alta qualidade metodológica e de curto prazo (de 6 a 16 semanas). Oito estudos, incluindo 361 pacientes, usaram Botox e cinco estudos, com 319 pacientes, usaram Dysport. A dose e a técnica da administração variaram significativamente entre os estudos. As metanálises mostraram melhoras, clínica e estatisticamente significativas, nas escalas objetivas (*odds ratio*, OR = 4,31; IC 95% = 2,68 a 6,94) subjetivas (Peto OR 6,58; IC 95% 4,55 a 9,54) de avaliação clínica com o uso da toxina. Quanto ao alívio da dor, houve melhora nas escalas subjetivas (OR = 11,92; IC 95% = 6,32 a 22,5).

No entanto, para muitos desfechos, foi possível usar dados de apenas alguns estudos. Apenas os eventos adversos

claramente associados com o mecanismo de ação da TBA foram mais frequentes no grupo de tratamento. Estes incluíram fraqueza no pescoço, disfagia, boca seca/dor de garganta e modificações da voz/rouquidão. As análises de sensibilidade e de subgrupo mostraram uma clara relação dose-resposta para os benefícios subjetivos e objetivos, e para a frequência e gravidade dos eventos adversos. Comparações indiretas entre ECRs que utilizaram Dysport (R) contra placebo e ensaios que usaram Botox contra placebo não mostraram diferenças significativas entre as duas formulações comerciais em termos de eficácia ou eventos adversos. Os autores da revisão concluíram que uma única injeção de TBA é eficaz e segura para o tratamento da distonia cervical.

4. Toxina botulínica-B para distonia cervical

Alguns pacientes com distonia cervical se tornam resistentes ao tratamento com TBA. Assim, a revisão sistemática Cochrane¹⁰ se propôs a avaliar se a toxina botulínica B (TBB) é um tratamento eficaz e seguro para a distonia cervical.

Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, com duração de 16 semanas após uma única aplicação da toxina (308 participantes que já haviam recebido TBA, sendo respondedores ou não). A dose variou significativamente entre os estudos embora todos tenham utilizado 10.000 U de TBB em um dos grupos. As metanálises mostraram melhoras estatística e clinicamente significativas com melhora na pontuação total do TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) na semana 4 (OR = 4,69; IC 95% = 2,06 a 10,69) no grupo que recebeu a TBB em comparação com o grupo placebo. Escalas de avaliação subjetiva (avaliação global feita pelo paciente e pelo investigador e Escala Visual Analógica) também forma melhores com a TBB. Os eventos adversos claramente associados com o mecanismo de ação da toxina botulínica foram mais frequentes no grupo de tratamento e incluíram disfagia e boca seca. O número de pacientes com qualquer evento adverso foi mais frequente no grupo tratado com TBB.

Análises de subgrupos mostraram uma relação dose-resposta clara para benefícios subjetivos e objetivos, e para a frequência e gravidade dos eventos adversos. Análises de subgrupos mostraram também um maior benefício para os pacientes resistentes à TBA que respondedores à toxina A na pontuação do TWSTRS. A duração do efeito foi de cerca de 16 semanas. Esses três estudos não mediram qualidade de vida, nem estabeleceram a duração do efeito no longo prazo ou a imunogenicidade. Os autores concluíram que uma única injeção de TBB foi eficaz e segura para o tratamento da distonia cervical em um período de avaliação de 16 semanas.

5. *Toxina botulínica-A versus toxina botulínica-B para distonia cervical*

Apesar de ser considerada a terapia de primeira linha em pacientes com distonia cervical hoje, 5 a 10% dos pacientes são resistentes à TBA. A TBB é uma alternativa que poderia ser útil para aqueles que não respondem à TBA. No momento, não há nenhuma razão teórica convincente por que a TBB não deva ser tão eficaz quanto, ou até mais eficaz do que a TBA.

A revisão sistemática Cochrane¹¹ se propôs a comparar a eficácia clínica e a segurança da TBA versus a TBB na distonia cervical. No entanto, foram identificados apenas dois ECRs que ainda estavam em andamento, e que ainda não haviam disponibilizado resultados preliminares ou análises interinas na época da realização da revisão. Portanto, não foi possível fazer comparações definitivas entre os dois tipos de toxina botulínica.

6. *Toxina botulínica-A versus anticolinérgicos para distonia cervical*

Antes da TBA, os anticolinérgicos eram o tratamento mais amplamente aceito para distonia cervical. A revisão sistemática Cochrane¹² se propôs a comparar a eficácia clínica e a segurança da TBA versus medicamentos anticolinérgicos no tratamento da distonia cervical. Foi encontrado apenas um ensaio clínico adequado para a inclusão e, conseqüentemente, nenhuma metanálise foi realizada. Este estudo mostrou superioridade estatisticamente significativa da TBA quando comparada com o trihexifenidil em 66 pacientes com distonia cervical. Embora este tenha sido um ECR relativamente pequeno e com curta duração, os resultados podem provavelmente ser generalizados para a população, uma vez que o julgamento parece ser imparcial e produziu resultados claros e clinicamente significativos.

A diferença encontrada foi semelhante em tamanho àquela observada em uma revisão sistemática que comparou TBA com placebo. Os autores concluíram que a evidência disponível sugere que as injeções de TBA forneceram mais benefícios (objetivos e subjetivos) do que o trihexifenidil para pacientes com distonia cervical. Não foi possível fazer qualquer conclusão sobre outros medicamentos anticolinérgicos. Estudos futuros devem explorar o papel dos anticolinérgicos em pacientes que não respondem à TBA.

7. *Toxina botulínica para hipertrofia do masseter*

A hipertrofia benigna do músculo masseter é um fenômeno clínico incomum de etiologia desconhecida, que é caracterizado por leve edema perto do ângulo da mandíbula. O edema pode ocasionalmente ser associado a dor facial e pode ser pronunciado o suficiente para ser considerado cosmeticamente desfigurante.

A revisão sistemática Cochrane¹³ se propôs a avaliar a eficácia e segurança da TBA, em comparação com placebo ou

nenhum tratamento, para o tratamento da hipertrofia benigna bilateral do masseter. No entanto, entre as 683 referências obtidas na busca sistematizada, nenhuma preencheu os critérios de elegibilidade desta revisão. Os autores concluíram que a ausência de evidência de alto nível sobre a eficácia dessa intervenção enfatiza a necessidade de ECRs bem desenhados e bem conduzidos.

8. *Toxina botulínica para dor miofascial*

Síndrome miofascial (SM) é uma síndrome de dor muscular regional, caracterizada pela presença de pontos-gatilho, isto é, pontos dolorosos em um ou mais músculos, com dores no local do ponto de gatilho ou quando o músculo é pressionado (dor referida). A revisão sistemática Cochrane¹⁴ se propôs a avaliar a eficácia e segurança da TBA no tratamento da SM, exceto SM em músculos do pescoço e da cabeça.

Quatro estudos, com um total de 233 participantes, comparando TBA com placebo, preencheram os critérios de inclusão. Em um estudo, com 145 participantes, foi observada melhora significativa dos escores de intensidade de dor e duração da dor com o uso de TBA. No entanto, os outros três estudos mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre TBA e placebo na intensidade da dor. Assim, os autores concluíram que as evidências são inconclusivas para apoiar o uso da toxina botulínica no tratamento da síndrome miofascial com base em dados de quatro estudos com um total de 233 participantes. As metanálises não foram possíveis devido à heterogeneidade entre os estudos.

9. *Toxina botulínica para cervicalgia subaguda e crônica*

Injeções intramusculares de toxina botulínica são muitas vezes utilizadas para tratar a cervicalgia, condição comum, incapacitante e custosa para a rede de saúde. A revisão sistemática¹⁵ se propôs a avaliar sistematicamente a literatura sobre a eficácia da toxina botulínica para cervicalgia. Foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados (ECRs) com 503 participantes (TBA).

Cervicalgia crônica

Não houve diferença quanto à dor entre as injeções de TBA e de solução salina em quatro semanas (cinco ECRs; 252 participantes; diferença de média [DM] = -0,07; IC 95% = -0,36 a 0,21; evidência de alta qualidade) e seis meses. Não houve diferença quanto à dor entre as injeções de TBA e de solução salina, ambas combinadas com exercício fisioterápico e analgésicos, em quatro semanas (dois ECRs; 95 participantes; DM = 0,09; IC 95% = -0,55 a 0,73; evidência de qualidade muito baixa) e seis meses (um ECR; 24 participantes; DM = 0,56; IC 95% = -1,39 a 0,27; evidência de qualidade muito baixa). O efeito global foi estatisticamente superior com a TBA

quando comparada com o placebo em quatro semanas (um ECR; 31 participantes; DM = -1,12; IC 95% = -1,89 a -0,36).

Cervicalgia crônica associada à cefaleia

Não houve diferença quanto à dor entre a TBA e o placebo em quatro semanas (um ECR; 32 participantes; DM = 0,16; IC 95% = -0,53 a 0,86; evidência de qualidade muito baixa) e seis meses (DM = 0,00; IC 95% = -0,69 a 0,69). Os autores concluíram que as evidências atuais não confirmam benefício estatisticamente significativo ou clinicamente importante com o uso de injeções intramusculares de TBA para o tratamento da cervicalgia crônica associada ou não à cefaleia.

10. Toxina botulínica para lombalgia e ciatalgia

Algumas evidências sugerem o uso da toxina botulínica no tratamento de distúrbios da dor devido à sua provável ação na redução dos espasmos musculares, da isquemia e dos marcadores inflamatórios. A revisão sistemática¹⁶ se propôs a determinar os efeitos de injeções de toxina botulínica em adultos com lombalgia.

Foram incluídos três ECRs, com 123 pacientes. Apenas um ECR incluiu pacientes com lombalgia crônica não específica; os outros dois estudos avaliaram subpopulações específicas. Apenas um deles teve baixo risco de viés, e demonstrou que injeções de TB reduziram a dor em três e oito semanas e melhoraram a função em oito semanas quando comparadas com injeções de solução salina. O segundo estudo mostrou que as injeções de toxina botulínica foram superiores às injeções de corticoides e lidocaína ou placebo em pacientes com ciatalgia devido à síndrome do piriforme. O terceiro ECR concluiu que injeções de toxina botulínica foram melhores do que a acupuntura tradicional em pacientes com síndrome processo transverso da terceira vértebra lombar. Estes dois últimos estudos apresentaram várias limitações importantes.

A heterogeneidade entre os estudos impediu a realização de metanálises. Há evidências de baixa qualidade mostrando que as injeções de toxina botulínica melhoram mais a dor, a função, ou ambos do que as injeções de solução salina. Há evidências de qualidade muito baixa mostrando que as injeções de TB foram superiores à acupuntura ou às injeções de corticoides.

11. Toxina botulínica para pé cavo

Pacientes portadores de pés cavos frequentemente sofrem dor no pé, que eventualmente evolui para incapacidade do membro. A revisão sistemática¹⁷ se propôs a determinar os efeitos de intervenções para a prevenção e tratamento de pés cavos. Dos quatro estudos incluídos nesta revisão, dois (heterogêneos) utilizaram a toxina botulínica, mas avaliaram apenas desfechos secundários. Não foi observada melhora nos

desfechos biomecânicos radiográficos com o uso das injeções intramusculares de toxina botulínica.

DOENÇAS NEUROLÓGICAS

12. Toxina botulínica B para sialorreia em pessoas com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica

A doença do neurônio motor, também conhecida como esclerose lateral amiotrófica (ELA), é uma condição neurodegenerativa, progressiva, que pode causar disfagia, fraqueza dos membros, disartria, labilidade emocional e insuficiência respiratória. Como a produção normal de saliva é de 0,5 a 1,5 litros por dia, a perda de apuramento salivar devido a disfagia pode levar ao acúmulo de saliva e sialorreia, muitas vezes resultando em dificuldades e inconvenientes para os pacientes. A revisão sistemática Cochrane¹⁸ se propôs a rever sistematicamente as evidências sobre o tratamento da sialorreia em pacientes com ELA, incluindo medicamentos, radioterapia e cirurgia.

Foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado, que avaliou a injeção de TBB nas glândulas parótidas e submandibulares de 20 pacientes, que mostraram “resultados positivos” por quatro semanas. Houve baixo risco de viés no estudo e não houve eventos adversos significativos relatados. Os autores da revisão concluíram que há alguma evidência para o uso local de TBB para o tratamento da sialorreia associada à ELA, mas estudos adicionais, utilizando a opinião do paciente e ferramentas objetivas para avaliação dos desfechos, ainda são necessários.

13. Toxina botulínica para espasmos hemifaciais

O espasmo hemifacial é caracterizado por contrações involuntárias unilaterais dos músculos inervados pelo nervo facial. A causa mais comum é o contato de um vaso com o nervo facial próximo à sua origem a partir do tronco cerebral e pode causar resultados cosméticos indesejáveis além de incapacidade funcional. É uma doença benigna, crônica e a sua recuperação espontânea é muito rara. Os dois tratamentos atualmente disponíveis são a descompressão microvascular e a injeção intramuscular de TBA. A revisão sistemática Cochrane¹⁹ se propôs a determinar se a TBA é um tratamento eficaz e seguro para o espasmo hemifacial.

Foi encontrado apenas um pequeno ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, do tipo *crossover*, envolvendo 11 pessoas. Os pacientes foram submetidos a quatro conjuntos de injeções, incluindo placebo e três doses diferentes de TBA (Botox), com dose baixa com metade da dose intermediária, dose intermediária e dose elevada com o dobro da dose intermediária. No ensaio clínico, a TBA se mostrou superior ao placebo. Os autores da revisão concluíram que os achados deste

pequeno ECR são concordantes com os resultados de grandes estudos de caso-controle que mostraram uma taxa de benefício entre 76% e 100%. Este tamanho do efeito provavelmente torna muito difícil a realização de novos grandes estudos controlados com placebo para o espasmo hemifacial. Apesar da escassez de dados de boa qualidade, todos os estudos disponíveis sugerem que a TBA é eficaz e segura para o tratamento do espasmo hemifacial. Estudos futuros devem comparar a TBA com a cirurgia de descompressão microvascular.

14. *Toxina botulínica para esclerose múltipla*

A espasticidade é uma intercorrência comum na esclerose múltipla (EM), causando dor, espasmos, perda de função e dificuldades no cuidado de enfermagem. A revisão sistemática Cochrane²⁰ se propôs a avaliar a eficácia absoluta e comparativa e a tolerabilidade de agentes antiespasmódicos em pacientes com EM.

Foram incluídos 26 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo (usando baclofen, dantrolene, tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, prazepam, treonina e canabinoides) e 13 estudos comparativos preencheram os critérios de inclusão da revisão. Espasmos, outros sintomas e impressões gerais só foram avaliados por meio de ferramentas não validadas e os resultados das avaliações funcionais foram inconclusivos. Os autores concluíram que a eficácia absoluta e comparativa e a tolerabilidade de agentes anti-espásticos na esclerose múltipla são mal documentadas e não há recomendações que possam ser feitas para orientar a prescrição.

PARALISIA CEREBRAL

15. *Toxina botulínica para a espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral*

A paralisia cerebral (PC) compreende um grupo de alterações permanentes do desenvolvimento de movimento e de postura que causam limitações das atividades e que são atribuídos a distúrbios não progressivos ocorridos no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. O tipo motor espástico é o mais comum e a conduta terapêutica pode incluir talas ou órteses, alongamento passivo, facilitação da postura e do movimento, medicação para redução da espasticidade e cirurgia. A TBA tem sido usada como um adjuvante para estas técnicas na tentativa de reduzir a espasticidade, melhorar a amplitude de movimento e a função. A revisão sistemática Cochrane²¹ se propôs a avaliar a eficácia das injeções de TBA ou TBA associada à terapia ocupacional (TO) no tratamento do membro superior em crianças com PC. Dez estudos preencheram os critérios de inclusão e utilizaram uma concentração de TBA que variou de 50 U/ml a 200 U/ml de solução salina com doses de 16 U a 0,5 U/kg de peso corporal, e doses

totais de 220-410 U (Botox). A combinação de TBA e TO foi mais eficaz do que a TO sozinha em minimizar os déficits, melhorar o nível de atividade e realização do objetivo, mas não para melhorar a qualidade de vida. Quando comparada com placebo ou nenhum tratamento, há evidência moderada de que a TBA por si só não é eficaz. Os autores concluíram que há evidências de alto nível de que a toxina botulínica é um tratamento adjuvante eficaz para os cuidados com membros superiores em crianças com paralisia cerebral espástica. No entanto, ela não deve ser utilizada isoladamente, devendo ser acompanhada de terapia ocupacional planejada.

16. *Toxina botulínica para espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral (PC)*

A revisão sistemática Cochrane²² se propôs a determinar se a toxina botulínica (é um tratamento eficaz e seguro para a espasticidade dos membros inferiores em crianças com PC. Três estudos elegíveis foram encontrados, cada um com um pequeno número de indivíduos, de curta duração, usaram uma única injeção de TB e tiveram seguimento de 4 a 26 semanas. Um estudo (n = 12), com crianças deambulantes, não observou diferença na marcha entre crianças dos grupos placebo e TB. Dois estudos, comparando a TB com o uso de órteses e incluindo 20 crianças deambulantes, mostrou melhora na marcha, amplitude de movimento do tornozelo e do tônus muscular em ambos os grupos, mas sem diferenças significativas entre eles. Um desses também avaliou a função motora usando a medida bruta da função motora (GMFM) e encontrou melhora significativa nos dois grupos em relação à função basal, mas não entre os grupos. O outro ECR analisou a marcha em 3D em crianças capazes de cooperar e mostrou que a flexão plantar máxima e a flexão dorsal máxima durante a caminhada foram significativamente maiores no grupo TB quando comparada com a órtese. Em todas as outras dimensões não houve diferenças significativas entre os grupos. Os autores concluíram que não há evidências fortes para recomendar ou refutar o uso de toxina botulínica para o tratamento de espasticidade de membros inferiores em crianças com PC.

17. *Toxina botulínica para sialorreia em crianças com paralisia cerebral*

A sialorreia é um problema comum entre crianças com PC, cujas consequências incluem irritação cutânea, infecções orais, desidratação, interferência com a fala, rejeição social e risco de isolamento social. A revisão sistemática Cochrane²³ se propôs a avaliar a eficácia e segurança das intervenções destinadas a reduzir ou eliminar a sialorreia em crianças com PC. Entre os seis ensaios clínicos incluídos, quatro utilizaram TBA e dois utilizaram intervenções farmacológicas (benzotripina e glicopirrolato). Houve considerável heterogeneidade

entre os estudos relacionados às intervenções e por isso não foi possível realizar metanálises. Todos os estudos mostraram alguma melhora estatisticamente significativa para os grupos de tratamento até um mês após a intervenção. No entanto, houve falhas metodológicas associadas a todos os seis estudos. Os autores concluíram que não foi possível chegar a uma conclusão sobre a eficácia e a segurança da TBA na sialorreia em crianças com PC e, portanto, não há evidências suficientes para respaldar a prática clínica.

DISFONIA

18. Toxina botulínica para disfonia espasmódica

A toxina botulínica é atualmente o tratamento de escolha para a disfonia espasmódica, utilizada para as formas adutora e abduutora. A revisão sistemática²⁴ se propôs a avaliar a eficácia da toxina botulínica para o tratamento da disfonia espasmódica, mas apenas um estudo na literatura preencheu os critérios de inclusão. O estudo mostrou efeitos benéficos significativos com o uso da toxina botulínica (quando comparada com nenhuma intervenção) quanto à frequência fundamental (Fo) de voz, faixa de Fo, análise espectrográfica, avaliações independentes de gravidade da voz e avaliação da melhora da voz pelo paciente. Os autores concluíram que as evidências existentes não permitem conclusões definitivas sobre a eficácia da toxina botulínica para qualquer tipo de disfonia espasmódica, ou para pacientes com diferentes características comportamentais ou clínicas.

DOENÇAS OCULARES

19. Toxina botulínica para estrabismo

A revisão sistemática Cochrane²⁵ se propôs a avaliar a eficácia da toxina botulínica no tratamento do estrabismo em comparação com tratamentos alternativos, investigando a dose, o efeito e as taxas de complicação. Foram encontrados quatro ECRs. Dois estudos mostraram que não houve diferença entre o uso da toxina botulínica e a cirurgia para pacientes que necessitam de retratamento para esotropia adquirida ou esotropia infantil. Não foi encontrada nenhuma evidência de efeito profilático da toxina botulínica em um ECR incluindo estrabismo devido à paralisia aguda do sexto nervo. A toxina botulínica foi menos eficaz do que a cirurgia em um ECR com pacientes com estrabismo horizontal sem visão binocular. As complicações relatadas incluíram ptose e desvio vertical e variaram de 24%, em um ECR usando Dysport, a 52,17% e 55,54% nos ECRs utilizando Botox. Os autores verificaram que a maioria dos estudos sobre o uso da toxina botulínica no tratamento de estrabismo são retrospectivos, estudos de coorte ou revisão de casos.

Quatro ECRs sobre o uso terapêutico da toxina botulínica no estrabismo mostraram respostas variadas, que vão desde

a falta de evidências para o efeito profilático da toxina botulínica em paralisia aguda do sexto par até a resposta inadequada em pacientes com estrabismo horizontal sem visão binocular, ou nenhuma diferença em resposta em pacientes que precisavam de novo tratamento para esotropia adquirida ou infantil. Não foi possível avaliar os efeitos de diferentes doses. A taxa de complicação para o uso de Botox ou Dysport variou de 24% a 55,54%, respectivamente.

20. Toxina botulínica para blefaroespasm

A TBA é a terapia de primeira linha atualmente para o blefaroespasm, uma distonia focal caracterizada pelo fechamento involuntário intermitente ou persistente das pálpebras devido a contrações espasmódicas dos músculos orbiculares. A maioria dos casos é idiopática e o blefaroespasm é geralmente uma doença de longa duração. A revisão sistemática²⁶ se propôs a avaliar se a TBA é um tratamento eficaz e seguro para o blefaroespasm.

Foram encontrados poucos estudos controlados, de curta duração e que incluíram poucos pacientes. Devido à pequena validade interna, às características das populações estudadas, e aos tipos de intervenções e desfechos avaliados, nenhum dos ECRs encontrados preencheu os critérios de inclusão nesta revisão.

Todos eles mostraram, entretanto, que a TBA foi superior ao placebo. Assim também foi observado em grandes estudos de caso-controle e de coorte que relataram melhora em cerca de 90% dos pacientes que receberam TBA. Os autores da revisão concluíram que não há evidência de alta qualidade para apoiar o uso de TBA para o blefaroespasm.

Apesar disso, estudos com desenhos menos apropriados sugerem que a TBA é altamente eficaz e segura para o tratamento de blefaroespasm e apoiam a sua utilização. O tamanho do efeito (90% dos pacientes apresentaram melhora) observado em estudos abertos torna muito difícil, e provavelmente antiético, realizar novos ensaios controlados com placebo sobre a eficácia da TBA para o blefaroespasm.

DOENÇAS ESOFÁGICAS

21. Toxina botulínica para disfunção de esfíncter esofágico superior (EES) e desordens neurológicas de deglutição

Ao longo das duas últimas décadas, a TBB tornou-se uma intervenção para disfunção de EES, cujas consequências incluem dificuldade em engolir alimentos, com asfixia e posterior aspiração. Complicações clínicas incluem pneumonia aspirativa, perda de peso, desidratação e desnutrição. A revisão sistemática Cochrane²⁷ se propôs a estabelecer a eficácia e a segurança do uso de TBB com o objetivo de melhorar a disfunção do EES em pessoas com dificuldades de deglutição (disfagia) associados com doença neurológica não progressiva e progressiva. No entanto, não foram encontrados estudos

randomizados e os autores concluíram que não foi possível chegar a uma conclusão sobre a eficácia e a segurança da toxina botulínica para pessoas com disfunção de EES e doenças neurológicas. Não há evidência suficiente para informar a prática clínica.

22. Toxina botulínica para acalasia primária

Acalasia é um distúrbio da motilidade esofágica, de causa desconhecida, que resulta em aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI) e disfagia. Os tratamentos visam reduzir o tônus do EEI e as opções terapêuticas atuais incluem dilatação pneumática e toxina botulínica. A revisão sistemática Cochrane²⁸ se propôs a comparar a eficácia e a segurança dada DP e da injeção intraesfincteriana de toxina botulínica no tratamento da acalasia. Foram incluídos sete estudos envolvendo 178 participantes (dois deles foram excluídos da metanálise de taxas de remissão devido à heterogeneidade clínica dos protocolos endoscópicos iniciais). Não houve diferença significativa entre a dilatação pneumática e a toxina botulínica quanto à taxa de remissão dentro de quatro semanas (RR = 1,11; IC 95% = 0,97 a 1,27). Também não houve diferença significativa nas pressões esofágicas médias entre os grupos de tratamento (diferença de média ponderada [DMP] = -0,77; IC 95% = -2,44 a 0,91; P = 0,37). A taxa de remissão foi superior com a dilatação pneumática aos seis meses, (46/57 versus 29/66; RR = 1,57; IC 95% = 1,19 a 2,08; P = 0,0015; três estudos) e aos 12 meses (55/75 versus 27/72; RR = 1,88; IC 95% = 1,35 a 2,61; P = 0,0002; quatro estudos). Não houve eventos adversos graves em participantes que recebem a toxina botulínica, enquanto a dilatação pneumática foi complicada por perfuração esofágica em três casos. Os autores concluíram que a dilatação pneumática parece ser o tratamento endoscópico mais eficaz no longo prazo (superior a seis meses) para pacientes com acalasia.

SÍNDROME DO DESFILADEIRO TORÁCICO

23. Toxina botulínica para síndrome do desfiladeiro torácico

Síndrome do desfiladeiro torácico (SDT) é um dos diagnósticos clínicos mais controversos, já que não há uma investigação científica rigorosa sobre esta síndrome que leve a uma conduta baseada em evidências. A revisão sistemática Cochrane²⁹ se propôs a avaliar os efeitos benéficos e adversos das intervenções disponíveis para o tratamento da SDT por um mínimo de seis meses após a intervenção. No entanto, a revisão foi complicada pela falta de critérios amplamente aceitos para o diagnóstico de SDT e teve de considerar o diagnóstico de SDT feito pelos investigadores dos estudos.

Entre os dois ECRs incluídos, um estudo (37 participantes com SDT; baixo risco de viés) comparou a injeção de toxina

botulínica no músculo escaleno com uma injeção de solução salina (placebo). Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções em termos de alívio da dor ou melhora na incapacidade, mas a TBA melhorou significativamente a parestesia no seguimento de seis meses. Não houve eventos adversos com nenhum dos dois grupos comparados. Os autores da revisão concluíram que há evidências de qualidade moderada que sugerem que a injeção de toxina botulínica não se associou a grandes melhoras quando comparada com placebo.

FISSURA ANAL

24. Toxina botulínica para fissura anal

O risco de incontinência urinária e a incapacidade associada à sua ocorrência têm levado ao surgimento de alternativas clínicas para a abordagem cirúrgica da fissura anal. Recentemente, métodos farmacológicos que relaxam a musculatura lisa anal, para alcançar os resultados cirúrgicos, têm sido usados para obter a cura da fissura. A revisão sistemática Cochrane³⁰ se propôs a avaliar a eficácia e a morbidade de vários tratamentos clínicos para fissura anal.

Foram incluídos 75 ECRs, com 5.031 pacientes e 49 comparações diferentes. Foram avaliadas 17 intervenções, incluindo TBA (Botox), que apresentou eficácia semelhante à da nitroglicerina tópica, porém com menos eventos adversos. Nenhum tratamento clínico foi tão eficaz quanto a esfincterotomia cirúrgica, embora nenhum deles tenha sido associado com o risco de incontinência. Os autores concluíram que, para fissura crônica em adultos, todas as opções de tratamento clínico foram muito menos eficazes do que a cirurgia.

CONCLUSÕES

As revisões apresentadas mapearam, resumiram e avaliaram criticamente as evidências sobre o uso da toxina botulínica e diversas situações clínicas, auxiliando na tomada de decisão. Os ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas eram, em sua maioria, de qualidade metodológica limitada, elevando o risco e viés e reduzindo a confiança nos resultados dos estudos individuais.

As revisões sistemáticas incluídas concluíram que:

- a. Há evidências (de qualidade variada) mostrando que a toxina botulínica é efetiva para: bexiga hiperativa, dor no ombro, distonia cervical, lombalgia e cialgia, sialorreia em pessoas com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica, espasmos hemifaciais, esclerose múltipla, espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral, blefaroespasmos;

- b. Há evidências de que o uso da toxina botulínica não é eficaz para cervicálgia subaguda e crônica associada ou não a cefaleia, pé cavo, espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral, acalasia primária, síndrome do desfiladeiro torácico e fissura anal;
- c. As evidências atuais são insuficientes para apoiar o uso rotineiro de toxina botulínica para: hipertrofia do masseter, dor miofascial, sialorreia em crianças com paralisia cerebral, disфонia espasmódica, estrabismo, disfunção de esfíncter esofágico superior e desordens neurológicas de deglutição.

REFERÊNCIAS

- Schiavo G, Rossetto O, Benfenati F, Poulain B, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;710:65-75.
- Atassi MZ, Oshima M. Structure, activity, and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxins. *Crit Rev Immunol.* 1999;19(3):219-60.
- Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci.* 2000;7(5):389-94.
- Mahajan ST, Brubaker L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):7-15.
- Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med Sci Monit.* 2003;9(2):RA40-8.
- Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4(10):913-39.
- Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD005493.
- Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008271.
- Costa J, Borges AA, Espírito-Santo C, et al. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004314.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004315.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003633.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004312.
- Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD007510.
- Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD007533.
- Langevin P, Peloso PM, Lowcock J, et al. Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008626.
- Waseem Z, Boulias C, Gordon A, et al. Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD008257.
- Burns J, Landorf KB, Ryan MM, Crosbie J, Ouvrier RA. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006154.
- Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD006981.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004899.
- Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001332.
- Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003469.
- Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(1):CD001408.
- Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):CD008624.
- Watts CC, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004327.
- Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD006499.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004900.
- Regan J, Murphy A, Chiang M, et al. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD009968.
- Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD005046.
- Povlsen B, Hansson T, Povlsen SD. Treatment for thoracic outlet syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD007218.
- Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003431.

Terapia de casal para superar disfunções sexuais

Heloisa Junqueira Fleury¹, Carmita Helena Najjar Abdo¹

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

RESUMO

O ciclo “ansiedade de antecipação, ato sexual tenso e pouco satisfatório, frustração, pouco interesse sexual e consequente evitação” envolve questões individuais e do casal. A terapia do casal está indicada e pode ser mais eficaz se fatores relacionais comprometem o vínculo conjugal e, consequentemente, a satisfação sexual. Excesso de intimidade emocional, gerando exclusão da abordagem de questões sexuais e do erotismo, diferenças de gênero, dificuldades comunicacionais no enfrentamento de conflitos e desequilíbrio do poder (divisão da responsabilidade pelo relacionamento, capacidade de se mostrar vulnerável e de sintonia às necessidades do outro e influência de cada um) são alguns fatores que comprometem o padrão relacional. Eventos traumáticos e padrões disfuncionais na família de origem ou em relacionamentos prévios podem aumentar a reatividade emocional. As abordagens terapêuticas podem ser: psicoeducativa, preventiva ou terapêutica. A primeira beneficia principalmente casais com potencial de mudança dos fatores de risco identificados. Um dos principais desafios é trabalhar a dinâmica de poder entre os parceiros e questões de gênero. Na terapia de casal, algumas estratégias são utilizadas: o psicodrama, facilitando a expressão de emoções e sentimentos, pelas técnicas de inversão de papéis e construção de esculturas, foco nos padrões de interação, expansão da consciência emocional do casal. Alguns princípios comuns no trabalho com casais são: alterar a visão do problema para uma perspectiva mais objetiva, contextualizada e diádica; diminuir comportamentos disfuncionais desencadeados por estados emocionais, estimular comportamentos emocionais evitados e privados; aumentar padrões de comunicação construtivos e enfatizar aspectos fortes e ganhos.

PALAVRAS-CHAVE: Sexualidade, terapia de casal, casamento, disfunções sexuais psicogênicas, educação sexual

INTRODUÇÃO

A união conjugal pode tornar-se uma experiência difícil quando os conflitos naturais de um relacionamento íntimo não são superados, somando desencontros e suas

consequências, sendo o comprometimento da vida sexual uma das consequências mais traumáticas. Muitas vezes, o casal fica aprisionado em padrões relacionais disfuncionais, gerando distanciamento mútuo crescente.

Quando a vida sexual fica comprometida, independentemente do “gatilho” para o problema sexual, desencadeia-se

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

¹Psiquiatra, 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.

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
Rua Sergipe, 401 — conjunto 309
São Paulo (SP) — CEP 01243-906
Tel. (11) 3256-9928
E-mail: hjfleury@uol.com.br

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

Entrada: 9 de novembro de 2015 — Última modificação: 25 de novembro de 2015 — Aceite: 26 de novembro de 2015

um ciclo caracterizado por ansiedade de antecipação, seguida de um ato sexual tenso e pouco satisfatório, frustração, pouco interesse sexual e conseqüente evitação,¹ fenômeno que envolve questões individuais, mas também a dinâmica relacional do casal, influenciada pelas diferenças de gênero, valores e cultura.¹

Em relacionamentos de longa duração, a satisfação sexual sofre um declínio natural, para ambos, após um primeiro ano de descoberta mútua.² Esse fenômeno, acompanhado da diminuição da satisfação conjugal, é mais acentuado em homens com problemas sexuais.³

Sexualidade funcional é importante, mas contribui apenas com 15% a 20% para a revitalização e satisfação do casamento. No entanto, quando o casal é disfuncional, paradoxalmente, sofre um forte impacto negativo, contribuindo em 50% a 75% para o comprometimento da intimidade e da estabilidade conjugal.⁴ Falta de interesse sexual e diferenças no padrão de excitação dos parceiros afetam até metade dos casais, sendo essas disfunções potencialmente mais negativas que as demais (exceto em infertilidade, conflitos quanto à orientação sexual ou trauma sexual). O resultado mais preocupante da evitação sexual é o casamento não sexuado.⁴

Considerando a forte correlação entre o padrão de relacionamento e a satisfação sexual e conjugal,⁵ a terapia do casal está indicada e pode ser mais eficaz quando fatores relacionais comprometem o vínculo conjugal e, conseqüentemente, a satisfação sexual.

PADRÃO RELACIONAL DO CASAL

Embora haja diferenças no funcionamento sexual de homens e mulheres, sensíveis a fatores motivacionais, emocionais e contextuais, a atração mútua é um dos principais fatores para a qualidade do relacionamento e, conseqüentemente, para a função sexual e satisfação conjugal, sendo essa influência mais intensa em mulheres.⁶

O fortalecimento da intimidade emocional tem sido relacionado à saúde do relacionamento e da vida sexual, porém o interesse sexual depende do equilíbrio entre intimidade e erotismo.⁷ Exemplificando, a capacidade de compartilhamento de preferências sexuais está associada a melhor desempenho e satisfação sexual de homens e mulheres.⁸ Quando há excesso de intimidade, muitos casais deixam de abordar questões sexuais, tentando evitar constrangimentos no vínculo. Outra fonte de desequilíbrio é a exclusão do erotismo por grande proximidade afetiva.⁷

As diferenças entre os parceiros tendem a comprometer o padrão relacional, sendo das mais importantes as diferenças de gênero quanto à motivação para a atividade sexual. Para as mulheres, o desejo por intimidade e sentir-se desejada

sexualmente levam ao sexo, enquanto para eles, a busca pelo alívio sexual e o orgasmo (resposta física) e também agradar a parceira são as motivações para o desejo sexual.⁹

Outra barreira para o relacionamento conjugal refere-se às habilidades comunicacionais no enfrentamento de conflitos inerentes à convivência. Uma análise desses recursos, entre casais heterossexuais, homossexuais do sexo masculino e lésbicas, revelou que, além da influência de atitudes negativas individuais, a capacidade de apoio mútuo melhora sensivelmente a qualidade do relacionamento. Nesse estudo, não foram observadas diferenças entre os tipos de casais em termos de comportamentos ou de contribuições para a qualidade do relacionamento.¹⁰ Porém, em relacionamentos de longa duração, padrões de comunicação instalados com o tempo exercem influência muito maior do que a experiência momento a momento vivenciada com o cônjuge. Isso sugere que o estado inicial e a inércia emocional determinam o resultado da discussão.¹¹

Os padrões de interação contribuem fortemente para as dinâmicas disfuncionais.¹² Em recém-casados, evidenciou-se forte correlação entre alegria e entusiasmo nas situações do cotidiano e a utilização do humor e afeto durante os conflitos, sugerindo que o fortalecimento da interação possa facilitar o enfrentamento de situações conflituosas.¹³

Uma das principais armadilhas para o sistema conjugal é o desequilíbrio do poder. Quando igualitário, facilita intimidade e fortalecimento do relacionamento. No entanto, os modelos culturais vigentes não facilitam esse equilíbrio. Questões relacionadas à divisão da responsabilidade pelo relacionamento, à capacidade de se mostrar vulnerável e de sintonia às necessidades do outro, além da influência de cada um no relacionamento tendem a dificultar essa proposta.¹⁴ Desequilíbrios na distribuição do poder geram sofrimento e comprometem a experiência emocional e os processos de comunicação do casal.¹⁵

Também a experiência de eventos traumáticos anteriores, padrões disfuncionais na família de origem, nos relacionamentos prévios, no contexto social ou mesmo na própria história do casal podem repercutir em experiências vivenciadas pelo casal, fazendo com que sejam percebidas como uma grande ameaça de dor. Essa condição aumenta a vulnerabilidade individual, desencadeando reatividade emocional desproporcional à experiência atual vivenciada pelo casal.¹²

A TERAPIA DE CASAL

Na terapia de casal, recomenda-se tomar como referência as características dos relacionamentos saudáveis. Ao longo do tempo, os casais tendem a estabilizar um padrão relacional próprio, o que facilita identificar a melhor abordagem terapêutica: psicoeducativa, preventiva ou terapêutica.¹⁶

A abordagem psicoeducativa beneficia principalmente casais com potencial de mudança dos fatores de risco identificados.¹⁷ Muitas estratégias para prevenção e tratamento de dificuldades sexuais estão disponíveis.^{1,18,19} No entanto, um dos principais desafios é trabalhar com dinâmica de poder entre os parceiros e questões de gênero, o que envolve algumas habilidades, como por exemplo: identificar aspectos socioculturais, dinâmicas relacionais de poder, garantir contexto de segurança (tanto para encorajar vulnerabilidade no parceiro com mais poder como atender à necessidade de segurança para aquele com menos poder), facilitar sintonia mútua, desenvolver modelo relacional baseado em igualdade e facilitar responsabilidade compartilhada pelo relacionamento.¹⁵

O sistema disfuncional do casal pode provocar, na sessão de terapia, discussões carregadas de acusações e ressentimentos que expressam as diferenças de opinião e de percepção de si mesmo e do outro. Nas sessões terapêuticas, essas discussões podem se tornar um processo doloroso e estéril. Porém, apesar dessas dificuldades, há evidências de que as intervenções terapêuticas direcionadas ao casal melhoram as dificuldades sexuais.²⁰ Para ampliar a visão do casal sobre a dinâmica disfuncional e ao mesmo tempo evitar a simples repetição dessas discussões estéreis, a terapia de casal tem desenvolvido estratégias terapêuticas em diferentes abordagens teóricas.

O psicodrama é um modelo terapêutico que facilita a expressão e a experimentação de emoções e sentimentos.²¹ A técnica de dramatização de conflitos, as metáforas e as representações simbólicas incluem o corpo e a ação, que fazem parte inerente da função sexual, permitindo outras formas de acesso à dinâmica relacional do casal.

A inversão de papéis é a técnica do psicodrama que tem apresentado melhores resultados.²² Os parceiros são convidados a assumir o lugar do outro. Na sequência, a interação entre eles ocorre, a partir dos conteúdos expressados por cada um.

Um recurso muito valorizado para capturar e transformar impasses nas relações de casais é a construção de esculturas. O casal é convidado a buscar formas simbólicas para expressar como cada um se percebe no relacionamento quando surge um problema. Cada um expressa sua fantasia numa curta encenação, que captura a percepção de si, do outro e do relacionamento, expressando a experiência subjetiva de cada um (emoções, crenças, expectativas, vulnerabilidades, ameaças, projeções e distorções).²³

Na construção da escultura, a memória corporal é trazida pela emoção e não pela razão, fazendo com que padrões de comportamentos sejam explicitados, associando e combinando conteúdos recordados e os esquecidos.²⁴ As vias emocionais substituem as cognitivas carregadas de justificativas,

negações e acusações, que tendem a obstruir a abertura de novos canais de comunicação.

A associação da técnica de inversão de papéis e a construção de esculturas facilita explicitar o padrão disfuncional complementar do casal.²⁵ A representação metafórica do relacionamento, associada a outros recursos técnicos, impede as justificativas e explicações próprias da discussão verbal, facilitando o desenvolvimento de novos padrões de comunicação.

Uma outra estratégia para ampliar a compreensão dos padrões de interação é focar na maneira como os parceiros lidam com aspectos mais sensíveis do relacionamento, que desencadeiam sensações de vulnerabilidade e consequente reatividade emocional, assim como na sintonia e eficácia dos padrões interacionais que utilizam.¹²

Um outro recurso é a terapia focada na emoção, que busca expandir a consciência emocional do casal, especialmente emoções mais profundas e sensíveis, para que possam enviar novos sinais ao parceiro. Consequentemente, evoca respostas novas e mais positivas, que por sua vez são organizadas em novos padrões relacionais que geram mais segurança e confiança para o casal.²²

Algumas disfunções sexuais têm a recomendação de diagnóstico e tratamento psicoterápico, como por exemplo, o vaginismo. A maioria dos parceiros de mulheres vaginais tem pouca ou nenhuma experiência sexual prévia e apresenta alta prevalência de disfunção erétil,²³ sugerindo a relevância da abordagem da disfunção numa perspectiva sistêmica do casal.

A ejaculação precoce adquirida também é uma disfunção associada à dinâmica relacional do casal. A abordagem terapêutica deve associar o levantamento dos conflitos do casal e seus desencadeantes, o que ajuda o casal a identificar o padrão relacional disfuncional, principalmente as influências negativas de suas famílias de origem, de onde decorrem geralmente esses conflitos.²⁴

PERSPECTIVAS FUTURAS

Diferentes abordagens terapêuticas consideram cinco princípios comuns no trabalho com casais: alterar a visão do problema para uma perspectiva mais objetiva, contextualizada e diádica; diminuir comportamentos disfuncionais desencadeados por estados emocionais; estimular comportamentos emocionais evitados e privados; aumentar padrões de comunicação construtivos e enfatizar aspectos fortes e ganhos.²⁶

Além da valorização e do desenvolvimento do arsenal técnico para o tratamento do casal, o maior desafio para o futuro refere-se ao cuidado para evitar o fracasso da terapia sexual, principalmente quando associada à terapia do casal.

A literatura²⁷ aponta o risco aumentado quando o modelo terapêutico não considera o indivíduo, o casal, os aspectos biológicos e psicológicos, as habilidades psicosssexuais e a prevenção de recaídas.

A terapia de casal precisa de maior articulação com a terapia sexual para que possam somar recursos para o enfrentamento do enorme desafio criado pelas dinâmicas relacionais disfuncionais.

REFERÊNCIAS

1. McCarthy B, Thestrup M. Integrating sex therapy interventions with couple therapy. *J Contemp Psychother.* 2008;38(3):139-49. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10879-008-9083-3#page-1>. Acessado em 2015 (13 nov).
2. Schmiedeberg C, Schröder J. Does Sexual Satisfaction Change With Relationship Duration? *Arch Sex Behav.* 2016;45(1):99-107.
3. Rosen RC, Heiman JR, Long JS, Fisher WA, Sand MS. Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. *Arch Sex Behav.* 2016;45(1):159-73.
4. McCarthy BW. Strategies and techniques for revitalizing a nonsexual marriage. *J Sex Marital Ther.* 1997;23(3):231-40.
5. Fisher WA, Donahue KL, Long JS et al. Individual and Partner Correlates of Sexual Satisfaction and Relationship Happiness in Midlife Couples: Dyadic Analysis of the International Survey of Relationships. *Arch Sex Behav.* 2015;44(6):1609-20.
6. Burri A, Radwan S, Bodenmann G. The Role of Partner-Related Fascination in the Association Between Sexual Functioning and Relationship Satisfaction. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):672-9.
7. Perel E. *Mating in Captivity.* New York: Harper-Collins; 2006.
8. Rehman US, Rellini AH, Fallis E. The importance of sexual self-disclosure to sexual satisfaction and functioning in committed relationships. *J Sex Med.* 2011;8(11):3108-15.
9. Mark K, Herbenick D, Fortenberry D, Sanders S, Reece M. The object of sexual desire: examining the "what" in "what do you desire?". *J Sex Med.* 2014;11(11):2709-19.
10. Julien D, Chartrand E, Simard MC, Bouthellier D, Bégin J. Conflict, social support, and relationship quality: an observational study of heterosexual, gay male, and lesbian couples' communication. *J Fam Psychol.* 2003;17(3):419-28.
11. Madhyastha TM, Hamaker EL, Gottman JM. Investigating spousal influence using moment-to-moment affect data from marital conflict. *J Fam Psychol.* 2011;25(2):292-300.
12. Scheinkman M, Fishbane MD. The vulnerability cycle: working with impasses in couple therapy. *Fam Process.* 2004;43(3):279-99.
13. Driver JL, Gottman JM. Daily marital interactions and positive affect during marital conflict among newlywed couples. *Fam Process.* 2004;43(3):301-14.
14. Knudson-Martin C. Why power matters: creating a foundation of mutual support in couple relationships. *Fam Process.* 2013;52(1):5-18.
15. Knudson-Martin C, Huenergardt D, Lafontant K, et al. Competencies for addressing gender and power in couple therapy: a socio-emotional approach. *J Marital Fam Ther.* 2015;41(2):205-20.
16. Gottman JM, Gottman JS. *Gottman couple therapy.* In: Gurman AS, Lebow JL, Snyder DK, editors. *Clinical handbook of couple therapy.* 5th ed. New York: Guilford Press; 2015. p. 129-57.
17. Halford WK, Bodenmann G. Effects of relationship education on maintenance of couple relationship satisfaction. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(4):512-25.
18. Besharat MA. Management strategies of sexual dysfunctions. *Journal of Contemporary Psychotherapy.* 2001;31(3):161-80.
19. Bitzer JB, Platano G, Tschudin S, Alder J. Sexual counseling in elderly couples. *J Sex Med.* 2008;5(9):2027-43.
20. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, Barth J. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav.* 2013;42(6):915-33.
21. Blatner A, Blatner A. *Uma visão global do psicodrama.* São Paulo: Agora; 2000.
22. Kipper DA, Ritchie TD. The effectiveness of psychodramatic techniques: a meta-analysis. *Group Dyn-Theor Res.* 2003;7(1):13-25.
23. Papp P, Scheinkman M, Malpas J. Breaking the mold: sculpting impasses in couples' therapy. *Fam Process.* 2013;52(1):33-45.
24. Barberá EL, Knappe PP. *A escultura na psicoterapia.* São Paulo: Summus; 1999.
25. Benedito VL. Abordagem simbólica do conflito conjugal. In: Vitale MAF. *Laços amorosos: terapia de casal e psicodrama.* São Paulo: Ágora; 2004. p. 83-99.
26. Benson LA, McGinn MM, Christensen A. Common principles of couple therapy. *Behav Ther.* 2012;43(1):25-35.
27. McCarthy B, McDonald D. Sex therapy failures: a crucial, yet ignored, issue. *J Sex Marital Ther.* 2009;35(4):320-9.

Análise quantitativa da dose diária da isotretinoína no tratamento da acne

Aguinaldo Gonçalves^I, Carlos Roberto Padovani^{II}

Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica (PUC) de Campinas

INTRODUÇÃO

Em números prévios deste periódico, dois ilustres colegas brasileiros vêm mantendo ativa discussão sobre o uso da isotretinoína no tratamento da acne.^{1,2}

De fato, Proença¹ empreendeu a recuperação, ainda que sintética, muito clara dos antecedentes que caracterizam a evolução do conhecimento biomédico em direção à síntese da droga, culminando com a controvérsia ainda vigente acerca da definição da posologia de uso, se com doses menores ou maiores, tendo em vista, com desejável margem de segurança, obtenção de sucesso terapêutico pela regressão das lesões. Como contribuição a respeito, relata sua experiência recente, constituída pela observação rigorosa, durante quatro anos, de série de 40 doentes mediante aplicação de protocolo específico, em três avaliações mensais sucessivas, submetida a desenho de estratificação binária (Grupo A com 20 mg/dia e Grupo B com 40 mg/dia). O autor revelou os desfechos apresentados em valores absolutos em uma tabela do artigo, que o levou a concluir que “os resultados foram praticamente os mesmos em ambos os grupos tratados”.

Na manifestação subsequente, Rivitti² ponderou sobre dois aspectos que introduziu desde pronto, quais sejam: o risco de

recidiva pós-tratamento e a ausência de análises estatísticas nas respectivas intervenções clínicas, gerando a ilação, procedente, de que a presença das segundas possa levar a maior segurança face às primeiras.

Diante, portanto, das lacunas apontadas por ambos os autores quanto à necessidade de tratamento quantitativo das informações disponíveis, busca-se, na presente comunicação, responder a essa demanda.

MÉTODOS

Procedeu-se, nos dados supramencionados de Proença¹ a aplicação do teste de associação de Goodman, envolvendo contrastes entre³ e dentro⁴ de populações multinomiais, assumindo-se o nível de 5% de significância.

RESULTADOS

A **Tabela 1** apresenta a distribuição de frequências de redução das lesões acneicas segundo grupo e mês. Observa-se aí que diferenças significativas se deram de acordo com os sucessivos meses de avaliação e não entre os grupos com diferentes doses diárias.

^IDocente pesquisador, Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica (PUC) de Campinas.

^{II}Professor titular, Instituto de Biotecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus Botucatu.

Endereço para correspondência:

Aguinaldo Gonçalves

Rua Luverci Pereira de Souza, 1.151

Cidade Universitária — Campinas (SP)

CEP 13083-730

Tel. (19) 3289-5022

E-mail: aguinaldogon@uol.com.br

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

Entrada: 2 de novembro de 2015 — Última modificação: 2 de novembro de 2015 — Aceite: 12 de novembro de 2015

Tabela 1. Distribuição de frequências da redução de lesão segundo grupo e mês

Grupo	Mês	Redução de lesão			Total
		80% ou menos n (%)	90% n (%)	100% n (%)	
A	1 ^a	12 (63,0)*	6 (31,6)	1 (5,2) [†]	19
	2 ^a	4 (21,1)	8 (42,1)	7 (36,8) [‡]	19
	3 ^a	0 (0,0)*, [†]	0 (0,0) [‡] , [§]	16 (100,0)	16
B	1 ^a	16 (76,2)*	4 (19,0)	1 (4,8) [†]	21
	2 ^a	8 (38,1)	7 (33,3)	6 (28,6) [†]	21
	3 ^a	0 (0,0)*, [†]	0 (0,0) [‡] , [§]	17 (100,0)	17

* (P < 0,05) 80% ou menos x 100%; [†] (P < 0,05) 1^a mês x 3^a mês; [‡] (P < 0,05) 2^a mês x 3^a mês; [§] (P < 0,05) 90% x 100%.

CONCLUSÕES

A metodologia aplicada permitiu dar tratamento quantitativo qualificado para análise de possíveis diferenças na evolução da melhora das lesões. Desse modo,

a conclusão até então disponível de que os resultados foram “praticamente” os mesmos em ambos os grupos agora se enrobustece com a demonstração de que o são segundo análise estatística pertinente. Conduta semelhante sobre a questão das recidivas também poderá ser particularmente valiosa.

REFERÊNCIAS

1. Proença NG. Acne e isotretinoína. Diagn Tratamento. 2015;20(3):121-3.
2. Rivitti EA. Comentários da carta ao editor “Acne e isotretinoína”. Diagn Tratamento. 2015;20(3):124-6.
3. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. Annals of Mathematical Statistics. 1964;35(2):716-25. Disponível em: https://projecteuclid.org/download/pdf_1/euclid.aoms/1177703569. Acessado em 2015 (11 nov).
4. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. Technometrics. 1965;7(2):247-54.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina para fibromialgia

Esta é a tradução de um resumo de revisão sistemática "Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome", publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2015, edição 6, art. No.: CD011735. DOI: 10.1002/14651858.CD011735. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011735/abstract>). Para citação completa e detalhes dos autores, veja referência 1.

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

Autoria dos comentários independentes: Rachel Riera¹

RESUMO

Introdução: A fibromialgia é uma condição crônica clinicamente bem definida e com etiologia biopsicossocial. É caracterizada por dor músculo-esquelética crônica generalizada, alterações de sono, disfunção cognitiva e fadiga. Os pacientes frequentemente relatam piora importante da qualidade de vida. Uma vez que não há nenhum tratamento específico que altera a patogênese da fibromialgia, a terapia medicamentosa concentra-se na redução da dor e na melhora de outros sintomas associados.

Objetivos: Avaliar os benefícios e malefícios dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) no tratamento da fibromialgia.

Métodos:

Métodos de busca: Esta foi uma revisão sistemática que realizou busca nas bases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE e EMBASE, além de busca nas listas de referência dos artigos revisados.

Crítérios de seleção: Foram selecionados todos os ensaios randomizados duplo-cegos avaliando um ISRS (citalopram, fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) no tratamento de sintomas da fibromialgia em adultos.

Extração e análises de dados: três autores extraíram os dados de todos os estudos incluídos e avaliaram o risco de viés. As divergências entre eles foram resolvidas por discussão.

Principais resultados: A qualidade da evidência encontrada foi muito baixa para cada desfecho devido ao risco de viés associado à imprecisão (estudos com poucos participantes). Foram incluídos sete estudos clínicos randomizados (383 participantes): dois com citalopram, três com fluoxetina e dois com paroxetina, com duração média de oito semanas (4-16 semanas). Os seguintes resultados foram encontrados:

- Proporção de participantes com redução da dor em pelo menos 30%: houve diferença estatisticamente significativa a favor dos ISRS (56/172, 32,6%, *versus* 39/171, 22,8%; diferença de risco: = 9,8%; risco relativo, RR = 1,4; número necessário para tratar para um resultado benéfico adicional, NNTB = 10, com intervalo de confiança de 95%, IC 95%, de 5 a 100;
- Proporção de participantes com melhora global (pacientes que relataram estar melhores ou muito melhores): 50/168 (29,8%) com ISRS *versus* 26/162 (16%) com placebo; diferença de risco = 13,8%; RR = 1,86; NNTB = 7, IC 95% = 4 a 17.
- Melhora da fadiga: sem diferença entre ISRS e placebo.

¹ Médica reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Professora no Programa de Pós-graduação de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Coordenadora Assistente do Centro Cochrane do Brasil.

Tradução e adaptação:

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

Rua Pedro de Toledo, 598

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04039-001

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

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

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

- Melhora das alterações do sono: sem diferença entre ISRS e placebo.
- Melhora da depressão: diferença a favor dos ISRS (diferença de média padronizada = -0,39, IC 95% = -0,65 a -0,14; 7,6% de melhora absoluta numa escala de 0 a 10, IC 95% = 2,7% a 13,8% de melhoria relativa; NNTB = 13; IC 95% = 7 a 37).
- Taxa de abandono devido a eventos adversos: semelhante entre ISRS e placebo.
- Taxa de eventos adversos graves: semelhante entre ISRS e placebo.

Conclusões dos autores: O alerta sobre o aumento da tendência suicida em jovens adultos com idades entre 18 a 24 com transtorno depressivo maior que tomaram SSRIs deve ser considerado quando for o caso.

REFERÊNCIA

1. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD011735.

COMENTÁRIOS

Apesar da sua ampla utilização, não há nenhuma evidência de qualidade mostrando que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS, incluindo citalopram, fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), sejam superiores ao placebo no tratamento dos principais sintomas da fibromialgia, ou seja, dor, fadiga e problemas de sono. No entanto, os ISRS se mostraram efetivos no tratamento da depressão em pessoas com fibromialgia.

Curativos de alginato para tratar úlceras de pressão

Esta é a tradução de um resumo de revisão sistemática "Alginate dressings for treating pressure ulcers", publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2016, edição 1, art. No.: CD011277. DOI: 10.1002/14651858.CD011277.pub2. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011277.pub2/abstract>). Para citação completa e detalhes dos autores, veja referência 1.

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

Autoria dos comentários independentes: Wallace Newton Scott Junior

RESUMO

Introdução: As úlceras de pressão, também conhecidas como úlceras de decúbito, são áreas de lesão da pele e/ou do tecido subjacente. Os curativos são amplamente utilizados no tratamento de úlceras de pressão e há muitas opções disponíveis, incluindo curativos de alginato.

Objetivos: Avaliar os efeitos dos curativos de alginato para o tratamento de úlceras de pressão em qualquer ambiente de cuidados em saúde.

Métodos:

Métodos de busca: Esta foi uma revisão sistemática que realizou busca nas bases Cochrane Wounds Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, EBSCO e CINAHL (até abril de 2015).

Crítérios de seleção: Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicado ou não, comparando os efeitos de curativos com alginato com outros tipos de curativo ou nenhum curativo no tratamento de úlceras de pressão (estágio II ou acima).

Coleta e análises de dados: Dois autores extraíram os dados de todos os estudos incluídos e avaliaram o risco de vies independentemente.

Principais resultados: Foram incluídos seis estudos (336 participantes) que compararam curativos de alginato com seis outras intervenções, incluindo curativos hidrocoloides, curativos de prata com alginato e terapia com calor radiante. Cada

uma das seis comparações incluiu apenas um estudo e estes tinham números de participantes limitados e tempos de seguimento curtos. Todas as evidências foram consideradas de baixa ou muito baixa qualidade. Não houve evidência de diferenças entre o curativo de alginato e outros tratamentos em termos de cura completa da ferida ou eventos adversos.

Conclusões dos autores: Os efeitos de curativos de alginato em comparação com tratamentos alternativos não são claros. Os ensaios existentes são pequenos, de curta duração e com risco de vies. Os tomadores de decisão podem querer considerar aspectos como o custo e as características do controle da úlceras próprias de cada curativo (como por exemplo, o controle do exsudato).

REFERÊNCIA

1. Dumville JC, Keogh SJ, Liu Z, et al. Alginate dressings for treating pressure ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD011277.

COMENTÁRIOS

Os autores mostram a dificuldade de se estabelecer um tratamento padrão para escaras de decúbito, que são um dos problemas no dia a dia dos pacientes acamados. Essa dificuldade ocorre devido à escassez de trabalhos sobre o assunto, todos com pequeno número de casos e alguns vieses de interesse. Há necessidade de se prosseguir com pesquisas e publicações para melhores conclusões.

†Especialista em Clínica Médica, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, Brasil.

Tradução e adaptação:

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

Rua Pedro de Toledo, 598

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04039-001

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

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

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

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

INDEXAÇÃO E ESCOPO

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

POLÍTICAS E PROCEDIMENTOS DA REVISTA

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

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

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

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

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FORMATO

Primeira página (capa)

A primeira página deve conter:

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

Segunda página

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

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

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

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

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

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

Referências

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

• Artigo em periódico

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

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

• Livro

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

• Capítulo de livro

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

• Texto na internet

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

• Dissertações e teses

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

Última página

A última página deve conter:

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

Figuras e tabelas

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

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

O MANUSCRITO

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

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

1. Introdução: as razões para que o estudo fosse realizado devem ser explicitadas, descrevendo-se o atual estado da arte do assunto. Deve ser descrito o contexto, o que se sabe a respeito. Aqui não devem ser inseridos resultados ou conclusões do estudo. No último parágrafo, deve ser especificada a principal questão do estudo e a principal hipótese 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”

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

3. Métodos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CARTAS AO EDITOR

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

DOCUMENTOS CITADOS

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Disponível em: http://www.icmje.org/urm_main.html. Acessado em 2010 (7 jun).
2. CONSORT Transparent Reporting of Trials. Welcome to the CONSORT statement website. Disponível em: <http://www.consort-statement.org>. Acessado em 2010 (7 jun).
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
4. STROBE Statement Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. Checklist on items that should be included in reports of observational studies. Disponível em: http://www.strobe-statement.org/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/Stroke/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf&t=1257007091&hash=7713ea8f72662b288689b3dab40c1cb. Acessado em 2010 (7 jun).
5. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113(1):69-76.
6. BVS Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>. Acessado em 2010 (7 jun).



I ENCONTRO DO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE
NEUROGENÉTICA
DA ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA



TEMAS PRINCIPAIS:

- Fundamentos de genética;
- Técnicas de diagnóstico genético;
- Tratamentos modificadores da doença;
- Adrenoleucodistrofia;
- Doenças neurogenéticas tratáveis;
- Genética e Epilepsias;
- Atualização no tratamento da distrofia muscular de Duchene;
- Genética e Distúrbios do Movimento;
- Ataxias recessivas;
- ELA de causa genética;
- Neuro-oftalmologia e genética;
- Abordagem prática para o neurologista clínico;
- Paraparesias espásticas hereditárias;
- Expandindo o diagnóstico genético das neuropatias hereditárias;
- Atualização no tratamento das ataxias hereditárias;
- História e evolução da Neurogenética;
- Genética e demências;
- Terapia celular e novas abordagens em doenças neuromusculares.

Programação sujeita a alteração

03 E 04*

DE JUNHO DE 2016

*03.06 | 13h00 às 20h00

04.06 | 08h00 às 20h00

www.apm.org.br/eventos/neurogenetica

VAGAS LIMITADAS
170 lugares

COMISSÃO ORGANIZADORA

Dr. Fernando Kok
Dr. José Luiz Pedroso
Dr. Marcondes França Junior
Dra. Sarah Camargos

INSCRIÇÃO / INFORMAÇÃO / LOCAL
ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA
Av. Brig. Luís Antônio, 278 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 3188-4281
Departamento de Eventos
E-mail: inscricoes@apm.org.br
Portal APM: www.apm.org.br

PATROCÍNIO



BIOMARIN



CERTIFICAÇÃO



ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO



2016



Foto: Rubens Chiri

XIV Congresso Paulista de Medicina do Sono

13 e 14 de maio de 2016

TEMAS PRINCIPAIS

- Métodos diagnósticos em sono
- Distúrbios respiratórios do sono
- Insônia
- Sono e psiquiatria
- Tratamento da SAOS
- Distúrbios do movimento
- Ciclo de conferências
- Discussão de caso

LOCAL DO EVENTO

Associação Paulista de Medicina
Avenida Brigadeiro Luis Antônio, 278 Bela Vista
São Paulo / SP

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES

Departamento de Eventos – APM
(11) 3188-4250
inscrições@apm.org.br

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

Certificação:



Apoio:



Realização e Organização:



VENHA MORAR NO MELHOR DO IPIRANGA E VILA MARIANA

LANÇAMENTO | VISITE DECORADO

VILA MARIANA

INTENSE
vila mariana



Perspectiva artística do living ampliado

3 Dorms.
(1 suíte)
+ lavabo

92 m²
privativos

Amplo
terraço
gourmet

2 vagas

WWW.INTENSEVILAMARIANA.COM.BR | RUA PADRE MACHADO, 773 | 3881.1771



Foto do living decorado

OBRAS ACELERADAS | VISITE DECORADO NA TORRE

IPIRANGA



Advanced

i • p • i • r • a • n • g • a

2 Dorms.
(1 suíte)

65 m²
privativos

Varanda
gourmet*

1 ou **2**
vagas

WWW.ADVIPIRANGA.COM.BR | PRAÇA NAMI JAFET, 44 | 2272.0651

WWW.SOLIDI.COM.BR



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

Só a Qualicorp oferece inúmeras opções com o melhor da medicina para você escolher uma que atenda às suas necessidades. Líder de mercado, temos parceria com a APM e mais de 500 entidades de classe para negociar o melhor para você.

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

*Opção, qualidade
e credibilidade.*



Deixe a Qualicorp oferecer o melhor plano para você.

0800 799 3003

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

www.qualicorp.com.br/anuncio



Qualicorp

Sempre do seu lado.

Bradesco Saúde:

ANS nº 005711

Amil:

ANS nº 326305

SulAmérica:

ANS nº 006246

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

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

Qualicorp
Adm. de Benefícios:

ANS nº 417173