

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

VOLUME 29 • EDIÇÃO 1

- **Editorial**

Medicina Translacional e
ciência da implementação

- **Destaque Cochrane**

Suplementação de ácidos graxos
poli-insaturados do tipo ômega:
overview de revisões sistemáticas
Cochrane

- **Eletrocardiograma**

Importância do Eletrocardiograma no
Século XXI



JAN-MAR 2024

INSCRIÇÕES ABERTAS

XXI **CONGRESSO** **PAULISTA DE** **MEDICINA DO** **SONO** **2024**

17 - 18
MAIO

Villa Blue Tree
São Paulo - SP

A MEDICINA **DO SONO NA** **PRÁTICA**

Venha participar de um verdadeiro intercâmbio com resultados práticos, e tenha acesso às últimas descobertas, avanços e pesquisas na medicina do sono.

Inscrições com
descontos especiais:

www.congressopaulistadosono.com.br



Siga nossas redes sociais:



@congressopaulistadosono



apmestadual



/APM.Estadual

Realização:



Organização:



SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 29 • EDIÇÃO 1

Expediente	ii	
Editorial	1	Medicina Translacional e ciência da implementação <i>Protásio Lemos da Luz, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes</i>
Dermatologia	5	Escabiose: aspectos gerais e a importância no reconhecimento e tratamento precoces <i>Rodrigo César Davanco, Denis Miyashiro, Jade Cury Martins, José Antônio Sanches Jr.</i>
Linguagens	11	Transparência <i>Alfredo José Mansur</i>
Eletrocardiograma	14	Meu eletrocardiograma apresenta ondas Q. E agora? <i>Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina sexual	18	Hiperplasia prostática benigna (HPB), sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e função sexual <i>Carmita Helena Najjar Abdo, João Afif-Abdo</i>
Medicina baseada em evidências	23	Eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes: sinopse baseada em evidências <i>Osmar Clayton Person, Maria Eduarda dos Santos Puga, Álvaro Nagib Atallah</i>
Destaque Cochrane	31	Efetividade da suplementação de melatonina segundo as revisões sistemáticas Cochrane <i>Osmar Clayton Person, Rafael Ramiro Campos Sales, Maria Eduarda dos Santos Puga, Álvaro Nagib Atallah</i>
Relato de caso	40	Rotura do tendão semimembranoso – Relato de caso de uma rara rotura tendínea <i>Laura Gabriela Silva, Victor Sudário Takahashi, Daniel de Almeida Pires, Márcio Luís Duarte</i>
Instruções aos autores	I	

Imagem da capa:

Estrela Nave, 1983 – Acrílica sobre tela – 65 x 50 cm
Nelson Domingos Bavaresco – Presidente Prudente/SP, 1937
Acervo da Pinacoteca da Associação Paulista de Medicina
Foto: Acervo APM

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

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

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

Editores

Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Marianne Yumi Nakai
Álvaro Nagib Atallah

Assistente Editorial

Thiago Silva

Auxiliar Editorial

Stefane Silva

Editores Associados

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

Produção Editorial

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

Conselho Editorial

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

José Antonio Sanches Junior (Dermatologia)
Liliane Tereza Lavras Costalat (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)
Noedir Antonio Groppo Stolf (Cirurgia)
Orsine Valente (Clínica Geral, Endocrinologia e Metabolismo)
Paulo Manuel Pêgo Fernandes (Cirurgia Torácica e Cardiovascular)
Raul Cutait (Gastroenterologia e Proctologia)
Rubens Belfort Mattos Junior (Oftalmologia)
Rubens Nelson A. de Assis Reimão (Neurologia)
Sérgio Luiz Faria (Radioterapia)
Ulysses Fagundes Neto (Gastroenterologia Pediátrica)
Ulysses G. Meneghelli (Gastroenterologia)
Victor Keihan Rodrigues Matsudo (Ortopedia e Traumatologia/Ciências do Esporte)

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 2023-2026)

Presidente:	Antonio José Gonçalves	Diretora Social:	Ana Beatriz Soares
1º Vice-Presidente:	João Sobreira de Moura Neto	Diretor Social Adjunto:	Leonardo da Silva
2º Vice-Presidente:	José Luiz Gomes do Amaral	Diretor de Responsabilidade Social:	Jorge Carlos Machado Curi
3º Vice-Presidente:	Akira Ishida	Diretor de Responsabilidade Social Adjunto:	Paulo Celso Nogueira Fontão
4º Vice-Presidente:	Roberto Lofti Júnior	Diretora Cultural:	Cleusa Cascaes Dias
Secretário Geral:	Paulo Cezar Mariani	Diretor Cultural Adjunto:	Guido Arturo Palomba
1º Secretário:	Paulo Cezar Mariani	Diretora de Serviços aos Associados:	Diana Lara Pinto de Santana
Secretária Geral Adjunta:	Maria Rita de Souza Mesquita	Diretora de Serviços aos Associados Adjunta:	Alice Antunes Mariani
Diretor Administrativo:	Lacildes Rovella Júnior	Diretor de Economia Médica e Saúde Baseada em Evidências:	Álvaro Nagib Atallah
Diretor Administrativo Adjunto:	Ademar Anzai	em Evidências Adjunto:	Paulo De Conti
1º Diretor de Patrimônio e Finanças:	Floralva Meinão	1ª Diretora Distrital:	Therese Cristina Machado de Godoy
2º Diretor de Patrimônio e Finanças:	Clóvis Acúrcio Machado	2º Diretor Distrital:	Edemilson Cavalheiro
Diretor Científico:	Paulo Manuel Pêgo Fernandes	3º Diretor Distrital:	Othon Mercadantes Becker
Diretora Científica Adjunta:	Marianne Yumi Nakai	4º Diretor Distrital:	Eduardo Luis Cruells Vieira
Diretor de Defesa Profissional:	José Eduardo Paciência Rodrigues	5ª Diretora Distrital:	Fátima Ferreira Bastos
Diretor de Defesa Profissional Adjunto:	Marun David Cury	6º Diretor Distrital:	João Carlos Sanches Anéas
Diretor de Comunicações:	Marcos Cabello dos Santos	7º Diretor Distrital:	José Eduardo Marques
Diretor de Comunicações Adjunto:	Renato Azevedo Júnior	8º Diretor Distrital:	Leandro Freitas Culturato
Diretor de Marketing:	Nicolau D'Amico Filho	9º Diretor Distrital:	Paulo Gil Katsuda
Diretor de Marketing Adjunto:	David Alvez de Souza Lima	10ª Diretora Distrital:	Juliana Cristina Kuhn Medina
Diretor de Eventos:	Fernando Sabia Tallo	11º Diretor Distrital:	Eder Carvalho Sousa
Diretor de Eventos Adjunto:	Geovanne Furtado Souza	12º Diretor Distrital:	Luís Henrique Brandão Falcão
Diretor de Tecnologia de Informação:	Júlio Leonardo Barbosa Pereira	13º Diretor Distrital:	Cezar Antônio Roselino Secchieri
Diretora de Tecnologia de Informação Adjunta:	Zilda Maria Tosta Ribeiro	14º Diretor Distrital:	Ricardo Tedeschi Matos
Diretor de Previdência e Mutualismo:	Antônio Carlos Endrigo		
Diretor de Previdência e Mutualismo Adjunto:	Clóvis Francisco Constantino		

Medicina Translacional e ciência da implementação

Protásio Lemos da Luz^I, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes^{II}

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

No passado, muitas descobertas fundamentais ficaram apenas no domínio das ciências básicas, levando muitos anos até se transformarem em instrumentos diagnósticos ou tratamentos aplicáveis à prática médica.

Um exemplo é a relação entre colesterol e aterosclerose. Os russos foram os primeiros a observar que colesterol causava aterosclerose, em coelhos, entre 1908 e 1913.¹ O Framingham Heart Study² foi o primeiro estudo demonstrando esse fato em humanos, publicado em 1961. No entanto, a primeira estatística só foi produzida em 1976, inaugurando a era atual do tratamento da aterosclerose.³ Esse enorme hiato ocorreu em muitas outras circunstâncias e representa um desperdício do conhecimento e de vidas humanas. Nesse contexto se encaixa a Medicina Translacional, que envolve basicamente três tópicos: a) aceleração de transmissão de conhecimentos de pesquisa básica à aplicação clínica; b) análise causal e da fisiopatologia de observações clínicas, pela interação com ciência básica; e c) implementação, na população geral, de conhecimentos básicos e conceitos oriundos de pesquisas clínicas e experimentais, também chamada Ciência da Implementação.

Na Ciência da Implementação vários aspectos devem ser considerados.

MEDICINA PERSONALIZADA

Hoje, prescrevemos medicações com base em pesquisas que demonstraram quais doses de medicamentos são eficientes. Isso não leva em consideração respostas individuais, ou seja, tratamos a média, sem identificar quem são

os respondedores e os não respondedores. Os efeitos colaterais também são relatados assim. Por outro lado, os estudos randomizados não incluem pacientes com comorbidades, e incluem apenas de 6% a 8% da população doente, o que não representa o mundo real. Evidentemente, isso causa erros e dificuldades no ajuste de doses.

A farmacogenética permite uma caracterização mais precisa dos pacientes quanto à resposta a agentes externos, e permitirá uma individualização de tratamentos, como por exemplo, na prevenção de reações alérgicas. Em suma, o conhecimento do genoma humano e das respostas do organismo permitirão a individualização de tratamentos, considerando a resposta a contraste, intolerância a agentes externos, sensibilidade a sal, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. Claro que isso ainda não é prática corrente, mas logo será.

DESIGUALDADES SOCIOECONÔMICAS INFLUENCIAM DOENÇAS

O Whitehall Study⁴ mostrou uma relação entre menor nível de satisfação no emprego e maior mortalidade. Desde então, inúmeros estudos mostraram que o nível educacional, recursos financeiros e níveis sociais influenciam na prevalência de doenças e mortalidade.⁵ A causa não é apenas psicológica. Indivíduos melhor posicionados social e economicamente têm mais conhecimento das doenças, têm acesso a melhores centros médicos e podem pagar gastos com saúde. Esse é um problema universal, mais relacionado à economia e ao desenvolvimento social, mas que se reflete na saúde.

^IMD, FACC. Fellow American College of Cardiology. Professor Sênior de Cardiologia (Pesquisador) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

^{II} <https://orcid.org/0000-0003-2451-5570>

^{II}MD, PhD. Vice-diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo (SP), Brasil; Professor titular do Departamento de Cardiopneumologia FMUSP, São Paulo (SP), Brasil. Diretor do Departamento Científico, Associação Paulista de Medicina (APM), São Paulo (SP), Brasil.

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

*Este editorial foi publicado em inglês na revista São Paulo Medical Journal, volume 141, edição número 6 de 2023.

A IDADE INFLUENCIA O CURSO DE TODAS AS DOENÇAS

A população está envelhecendo. Comorbidades como cânceres, doenças cardiovasculares, reumáticas, renais, metabólicas, inflamatórias, urológicas, respiratórias, neurológicas (demências, Alzheimer) e psiquiátricas são muito frequentes entre idosos. Raramente se encontra um paciente idoso com uma só doença. Daí a necessidade de múltiplos especialistas para se tomar a melhor conduta em casos mais complexos.^{6,7} Em consonância com esse conceito, uma metanálise concluiu que o trabalho em equipe (*teamwork*) relaciona-se positivamente com o desempenho clínico.⁸

RISCOS VERSUS BENEFÍCIOS DAS TECNOLOGIAS MODERNAS

Novos avanços tecnológicos são, em geral, benéficos, porém têm seu lado perigoso. Exemplos disso são os diagnósticos de lesões tireoidianas, mamárias e prostáticas mínimas que desencadearam intervenções “preventivas” desnecessárias.⁹ O mesmo pode ser dito das técnicas de imagem, como cintilografia, tomografias coronárias e intervenções percutâneas. O uso indiscriminado de tais tecnologias sobrecarrega o sistema de saúde, aumenta custos e provoca angústia nos pacientes. Países como Reino Unido e Canadá já adotam medidas para evitar excessos. No Brasil, também deveríamos adotar medidas para avaliar a qualidade do exercício profissional na medicina (como efetuado, por exemplo, pela Ordem dos Advogados do Brasil). O orçamento federal é insuficiente para atender a maioria da população, que depende do SUS, e não pode admitir desperdício. Saliente-se, aqui, a importância dos hospitais de ensino, nos quais técnicas inovadoras podem ser criticamente avaliadas.

BASE DA MEDICINA PREVENTIVA: ESTILO DE VIDA SADIO

Quando se procura aplicar conhecimentos médicos à população geral, o conceito de estilo de vida sadio deve ser salientado, sobretudo quando se pretende enfatizar a medicina preventiva.

A maioria dos eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e morte, está associada a fatores de risco como dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes.⁵ Fatores genéticos representam a minoria. Outro exemplo é o estudo Whitehall, conduzido na Inglaterra,⁴ que mostrou que trabalhadores públicos que ocupavam posições hierárquicas inferiores no trabalho morriam de três a quatro vezes mais do que aqueles em posições superiores. A base da medicina preventiva depende de estilo de vida sadio, incluindo dieta

predominante em vegetais, frutas e peixes, associada à baixa ingestão de carnes vermelhas e carboidratos. Exercícios aeróbicos e de força, no mínimo 150 minutos/semana são fortemente indicados, inclusive, para proteção de funções cognitivas e prevenção de Alzheimer.⁵

Exercícios e dieta são essenciais na prevenção e tratamento do diabetes, hipertensão e obesidade, e vários programas para combate ao tabagismo estão disponíveis, com consideráveis índices de sucesso. No livro Zonas Azuis,¹⁰ pesquisadores americanos analisaram o estilo de vida das cinco populações mais longevas do mundo: Okinawa (Japão), Sardenha (Itália), Ikaria (Grécia), Loma Linda (Califórnia) e Nicoya (Costa Rica). Alguns costumes são comuns a todos: dieta baseada em grãos, frutas, vegetais e peixes, com pouca carne vermelha; vida social intensa; religiosidade; valorização da família; trabalhos braçais rotineiros, como andar a pé, cuidar de animais, cozinhar e cuidar da casa; e uso restrito de medicamentos. Fatores genéticos não parecem ser a única explicação dessa longevidade, visto que são populações de diferentes países e sem qualquer parentesco.

Estresses emocionais de qualquer origem são fatores causais de eventos cardiovasculares. O aumento exponencial de tais condições durante a pandemia da COVID-19 confirma essas circunstâncias.^{11,12}

Um aspecto peculiar do estilo de vida saudável é a dificuldade de implementação em adultos, e isso representa importante desafio para a Medicina Translacional no seu terceiro componente, que é justamente a população geral. Por exemplo, resultados de iniciativas para implementar hábitos saudáveis em crianças e adolescentes, como demonstrado no Brasil e em outros países,^{13,14} impressionam – as crianças vigiando os pais para que não fumem, façam exercícios e sigam uma boa dieta. Hulsege et al.¹⁵ observaram que indivíduos que mantiveram de 4 a 5 hábitos sadios por cinco anos tiveram 2,5 vezes menos risco de doenças cardiovasculares e mortalidade global comparados aos que não o fizeram.

É importante considerar o contexto em que tal implementação ocorre, ou seja, em hospitais, em programas educacionais, no Sistema Único de Saúde (SUS) ou na medicina privada, em consultas *on-line* e outros. Estratégias diferentes são necessárias dependendo do contexto.

TRABALHO EM EQUIPE

Dada a complexidade de certos casos, comorbidades, diferentes capacidades institucionais e experiências individuais, trabalhar em equipes multiprofissionais é uma maneira eficiente de oferecer o melhor aos pacientes. No caso da cardiologia, normalmente um clínico, um intervencionista, um cirurgião ou arritmologista devem compor a equipe.¹⁶

Na prática, a indicação de procedimentos é influenciada pela experiência individual. Por exemplo, hemodinamicistas podem ter preferências por intervenções percutâneas, enquanto cirurgiões podem se inclinar por cirurgias. Na verdade, há argumentos que apoiam um ou outro procedimento com base no caráter não invasivo, nos registros sobre a evolução a longo prazo, bem como na eficiência de tratamentos medicamentosos e no estilo de vida do paciente. Além disso, a rápida evolução de técnicas de investigação e tratamentos e, sobretudo, a experiência particular dos médicos e centros médicos também contribuem para possíveis diferenças de opiniões. Portanto, o *heart team* serve para minimizar esses vieses. Em meio a essas circunstâncias, é preciso lembrar que o paciente deve ser esclarecido e consultado sobre suas preferências.

ESSÊNCIA DO PROCESSO DE TRANSLAÇÃO: PESQUISA DE ALTA QUALIDADE

Os argumentos acima indicam que a Medicina Translacional necessita de alta qualidade científica em todas

as suas etapas. Desde a obtenção de dados experimentais *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, passando por estudos clínicos de fases I a III, até a implementação do conhecimento na população, o rigor científico deve ser observado. Idealmente, estudos clínicos randomizados, com desfechos relevantes e bem definidos, e número de pacientes e tempo de evolução adequados são preferíveis. As maiores dificuldades inerentes aos estudos randomizados são os altos custos e a demora na obtenção dos resultados. Há fatores que influenciam claramente a implementação de boas práticas à população, como o uso *off-label* de medicamentos, as questões econômicas e a concepção errônea da aplicação do livre-arbítrio médico. Por outro lado, existem hoje técnicas de randomização mendeliana, estudos de associação do genoma completo (Genome Wide Association Studies – GWAS) e *big data*, com contribuições da inteligência artificial, informática e novas técnicas estatísticas como escore de propensão, que possibilitam investigações mais aprofundadas, elucidando causas e mecanismos fisiopatológicos.¹⁷⁻¹⁹ No caso das intervenções, a eficiência clínica é o mais importante para o médico. No final, a medicina tem sua credibilidade alicerçada em princípios do método científico.

REFERÊNCIAS

1. da Luz PL. As novas faces da medicina. 1.ed. Barueri: Manole; 2014.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes 3rd J. Factor of risk in the development of coronary heart disease six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50. PMID: 13751193; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>.
3. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1569-82. PMID:1464741.
4. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet.* 1991;337(8754):1387-93. PMID: 1674771; [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93068-k](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93068-k).
5. Brandt EJ, Tobin K, Cambron JC, et al. Assessing and addressing social determinants of cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(14):1368-85. PMID: 37019584; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.042>.
6. Lima TR, Silva DAS, Giehl MWC, D'Orsi E, González-Chica DA. Clusters of cardiometabolic risk factors and their association with atherosclerosis and chronic inflammation among adults and elderly in Florianópolis, Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):39-48. PMID: 34320066; <https://doi.org/10.36660/abc.20200230>.
7. Lopes JM, Galvão FD, Oliveira AGRDC. Risk of death in the elderly with excessive daytime sleepiness, insomnia and depression: prospective cohort study in an urban population in northeast Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):446-54. PMID: 34161418; <https://doi.org/10.36660/abc.20200059>.
8. Schmutz JB, Meier LL, Manser T. How effective is teamwork really? The relationship between teamwork and performance in healthcare teams: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e028280. PMID: 31515415; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028280>.
9. Vacarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7. PMID: 27532827; <https://doi.org/10.1056/nejmp1604412>.
10. Buettner D. Zonas azuis: a solução para comer e viver como os povos mais saudáveis do planeta. São Paulo: nVersos; 2019.
11. Mesquita CT. Out-of-hospital cardiac arrest during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Brazil: the hidden mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):272-4. PMID: 33656076; <https://doi.org/10.36660/abc.20210041>.
12. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, et al. Increased home death due to cardiopulmonary arrest in times of COVID-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):266-71. PMID: 33656075; <https://doi.org/10.36660/abc.20200547>.
13. Fornari LS, Giuliano I, Azevedo F, et al. Children First Study: how an educational program in cardiovascular prevention at school can improve parents' cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):301-9. PMID: 22345689; <https://doi.org/10.1177/2047487312437617>.

14. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Carvajal I, Fuster V. Children present a window of opportunity for promoting health: JAAC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3310-9. PMID: 30527619; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.031>.
15. Hulsege G, Looman M, Smit HA, et al. Lifestyle changes in young adulthood and middle age and risk of cardiovascular disease and allcause mortality: the Doetinchem Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002432. PMID: 26764411; <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002432>.
16. Pio-Abreu A, Drager LF. Blood pressure control: the secret is... team work! *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):182-3. PMID: 32876181; <https://doi.org/10.36660/abc.20200544>.
17. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018;362:k601. PMID: 30002074; <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>.
18. Zhang Z. Big data and clinical research: perspective from a clinician. *J Thorac Dis*. 2014;6(12):1659-64. PMID: 25589956; <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.12>.
19. Patino CM, Ferreira JC. Propensity scores: a tool to help quantify treatment effects in observational studies. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):86. PMID: 28538773; <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000099>.

Escabiose: aspectos gerais e a importância no reconhecimento e tratamento precoces

Rodrigo César Davanco^I, Denis Miyashiro^{II}, Jade Cury Martins^{III}, José Antônio Sanches Jr.^{IV}

Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

RESUMO

A escabiose é uma dermatose infecto parasitária mais prevalente no mundo, sobretudo nas regiões tropicais e em países de baixa renda. Surtos são comuns em locais de aglomeração como presídios, escolas e campos de refugiados, e tanto o atraso no diagnóstico como o tratamento inadequado são responsáveis pela propagação da doença. Este trabalho tem por objetivos destacar os principais aspectos da escabiose bem como as apresentações dermatológicas, a fim de auxiliar no diagnóstico e tratamentos precoces, tendo como foco o médico generalista. O estudo foi realizado no Departamento de Clínica de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP), através de uma revisão de literatura com acesso aos bancos de dados eletrônicos PubMed. A escabiose é causada pelo *Sarcoptes scabiei*, caracterizada pelo prurido intenso e por lesões cutâneas sugestivas e localizações típicas, mas que podem variar de acordo com a faixa etária ou estados de imunossupressão. É considerada pela Organização Mundial da Saúde uma doença tropical negligenciada, podendo causar grande impacto socioeconômico e, ainda que com menor frequência, levar a complicações, muitas vezes decorrentes de infecções bacterianas secundárias, sobretudo nas formas mais graves da doença (vistas principalmente em pacientes imunossuprimidos). Por esses motivos, o reconhecimento das principais formas de apresentação clínica e sintomas associados são importantes para que o diagnóstico seja estabelecido de forma breve, possibilitando a instituição correta do tratamento e, com isso, cessando o ciclo de transmissão do ácaro.

TERMOS-DECS: ácaros, hipersensibilidade, *Sarcoptes scabiei*.

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: transmissão inter-pessoal; sulcos acarinos; lesões crostosas; infestação.

INTRODUÇÃO

A escabiose é uma doença cutânea infecciosa causada pelo *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. O ácaro é um parasita

humano obrigatório e que se aloja formando túneis nas camadas inferiores do estrato córneo, associado a um prurido intenso. Sua transmissão é interpessoal e, menos frequentemente, através de fômites.¹ Em 2017, foi incluída pela

^IDermatologista e aluno de Pós-Graduação do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^{II} <https://orcid.org/0000-0002-2254-8400>

^{III}Dermatologista do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^{IV} <https://orcid.org/0000-0002-1959-4908>

^VDermatologista do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^{VI} <https://orcid.org/0000-0001-9741-4311>

^{VII}Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^{VIII} <https://orcid.org/0000-0002-5709-092X>

Contribuição dos autores: Davanco RC: concepção e planejamento, revisão da literatura, redação e revisão, aprovação da versão final para publicação; Cury J: revisão do manuscrito e aprovação da versão final para publicação; Miyashiro D: concepção e planejamento, orientação, redação e revisão, aprovação da versão final para publicação; Sanches JA: concepção e planejamento, orientação e revisão, aprovação da versão final para publicação.

Editor responsável pela seção:

José Antônio Sanches. Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Rodrigo César Davanco - Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 — São Paulo (SP) — Brasil — CEP 05403-000. Tel. (11) 2661-8001 — E-mail: rodrigo.davanco@fm.usp.br.

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

Entrada: 19 de fevereiro de 2024. Última modificação: 04 de março de 2024. Aceite: 04 de março de 2024.

Organização Mundial de Saúde (OMS) na lista das doenças tropicais negligenciadas.² É responsável por grande impacto socioeconômico, sobretudo nos países em desenvolvimento.³

OBJETIVOS

Abordar, tendo como foco principal o médico generalista, os principais aspectos relacionados à escabiose, assim como o panorama epidemiológico atual relacionado a esta doença e suas formas de apresentação clínica. Estabelecer o diagnóstico de forma correta e precoce a fim de se romper o ciclo de transmissão e possibilitar a instituição do tratamento adequado.

MÉTODOS

Este estudo trata de uma revisão sistematizada da literatura em que os descritores utilizados para a busca dos artigos foram os seguintes: “scabies”, “Scabies treatment”, “Norwegian scabies” e “Crusted scabies” (**Tabela 1**). Uma busca eletrônica foi realizada utilizando-se a base de dados PubMed, tendo em vista o grande número de publicações nela disponíveis em relação ao tema aqui estudado, assim como a abrangência nacional e internacional dessa base de dados. Não houve limitação geográfica na seleção dos artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados com versões disponíveis em inglês e espanhol; artigos publicados entre 2004 e 2023 (porém com ênfase nos últimos 5 anos); artigos originais; meta-análise; revisão de literatura; relatos de caso; escabiose humana e escabiose em indivíduos imunossuprimidos.

RESULTADOS

Após realizadas a seleção e a análise dos artigos, os dados obtidos foram utilizados para a elaboração do texto que será apresentado na sessão “Discussão”. Os artigos com publicação recente (últimos cinco anos) foram priorizados a fim de se avaliar os aspectos epidemiológicos atuais relacionados à escabiose. Observou-se que, ainda hoje, a doença objeto deste estudo ocorre com maior prevalência nos países de baixa renda e nos locais de aglomeração. Por sua vez, foi constatado que as apresentações clínicas mais exuberantes, sobretudo nos pacientes

imunossuprimidos, ainda é um desafio diagnóstico, o que gera atraso no reconhecimento da doença e, conseqüentemente, na prescrição do tratamento adequado, perpetuando não só a sua disseminação como também acarretando possíveis complicações, sobretudo nos pacientes mais susceptíveis.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

Estima-se que, mundialmente, cerca de 300 milhões de pessoas ao ano sejam afetadas pela doença, com maior prevalência nos países de baixa renda, sendo correlacionada à pobreza, ao déficit nutricional, à falta de moradia e à higiene inadequada.⁴⁻⁶ É considerada endêmica em regiões subtropicais, porém tem sido observada uma maior incidência nos países desenvolvidos, em decorrência do aumento no número de pessoas convivendo com imunossupressão, idosos institucionalizados, imigrantes, refugiados, dentre outros.³ Além disso, nestes países, surtos institucionais (em escolas, presídios, hospitais) ocorrem esporadicamente.⁷ Áreas de superlotação são locais de risco para surtos de escabiose e, segundo dados da organização Médicos Sem Fronteiras, durante os três primeiros meses de 2023 foram tratadas cerca de 70.000 pessoas em campos de refugiados no sudeste de Bangladesh, e uma pesquisa de prevalência realizada em maio desse mesmo ano evidenciou uma taxa de 40% em campos de refugiados.⁷

Patogenia

O contágio ocorre através do contato direto com a pele, incluindo contato sexual e, menos frequentemente, através de fômites infestados. O parasita se aloja nas camadas mais inferiores do estrato córneo e o seu desenvolvimento até a forma adulta dura em torno de duas semanas (ovo-larva-ninfa-adulto).⁸ O ciclo de vida do *S. scabiei* é de 4-6 semanas e sobrevive fora do hospedeiro humano por 24-36h.⁹ Enzimas proteolíticas liberadas pelas fêmeas possibilitam a movimentação pelo estrato córneo, com a formação das estruturas lineares vistas sob a superfície da pele.⁸ O ácaro e seus produtos (fezes, ovos e parasitas mortos) causam uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, com sintomas iniciados entre 3-6 semanas na primo-infecção e entre 1-3 dias na reinfecção.^{9,10}

Acredita-se que a resposta imune celular preservada seja responsável por estabelecer uma defesa contra os antígenos salivares gerados pelo ácaro durante a sua alimentação, controlando, assim, a infecção.¹¹ Por isso, fatores que predisponham à redução deste tipo de defesa imunológica (medicações, HIV, HTLV ou neoplasias) tornam o indivíduo mais suscetível a infestações maciças pelo *Sarcoptes*, levando à forma crostosa da doença, por exemplo.¹¹ Nesta apresentação

Tabela 1. Dados obtidos durante a estratégia de busca

Base de Dados	Descritores	Total de artigos
PubMed	“Scabies”	2749
	“Scabies treatment”	1506
	“Crusted scabies”	359
	“Norwegian Scabies”	120

clínica, há um padrão de resposta Th2, níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13, além de redução do interferon gama (IFN- γ).⁸ Esse aumento da IL-4 pode estimular a proliferação dos queratinócitos através da ligação aos seus receptores (IL-4R), gerando as lesões queratósicas vistas clinicamente.¹¹

Transmissão

Contatos breves como aperto de mão, abraços e exame médico não são suficientes para transmissão da escabiose clássica.¹ Fatores como duração, frequência e área da superfície corporal do contato com a pele influenciam na transmissão do ácaro.¹ Desta forma, o contato próximo e prolongado com indivíduos infectados pela escabiose clássica é passível de transmissão, como por exemplo pessoas que durmam na mesma cama, crianças no mesmo espaço de ensino que brinquem juntas, pessoas com exposições de lazer (esportes de contato), profissionais de saúde (cuidadores) e parceiros em relação sexual, sendo, neste caso, importante a solicitação de sorologias para infecções sexualmente transmissíveis.^{1,3,5,9} Nos casos de infestação pelo *Sarcoptes* (como ocorre na sarna crostosa, onde há milhares de ácaros), pode haver o contágio mesmo com o contato breve tanto pessoal quanto através de fômites.¹

A infecção humana por outras variantes de *S. scabiei*, como a variante *canis*, por exemplo, gera um quadro autolimitado e sem transmissão interpessoal.³

Apresentações clínicas

As formas clínicas são determinadas pelo número de ácaros, idade do hospedeiro, estado imunológico e comportamento defensivo, já que o ato de coçar é uma forma de remoção mecânica do *Sarcoptes*. A **Figura 1** descreve as principais apresentações clínicas.^{1,5,9,12,13}

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico através da visualização dos sulcos acarinos (**Figura 2**), lesões nas localizações típicas como região interdigital (**Figura 3**), face e região palmar nas crianças (**Figuras 4 e 5**), nódulos na região genital (**Figura 6**) e placas queratósicas nos casos de escabiose crostosa (**Figura 7**). O diagnóstico de confirmação é estabelecido através da visualização do ácaro, ovos ou cíbalos. Os principais métodos diagnósticos estão descritos na **Figura 8**.

TRATAMENTO

Escabiose clássica:

O tratamento de primeira linha consiste no uso de permetrina tópica que possui ação acaricida e ovicida e ivermectina

Escabiose clássica	Escabiose Crostosa (Sarna Crostosa)
• Pacientes imunocompetentes; • Prurido com piora à noite; • Pápulas eritematosas disseminadas; • Regiões: periumbilical, genitália, mamas, espaços interdigitais, regiões axilares, pulsos, superfícies extensoras dos membros; • Sulcos (0,5-1cm) - patognômicos, porém pouco vistos devido à escoriação ou infecção secundária.	• Pacientes imunossuprimidos; portadores de neuropatias (déficit sensitivo); imobilidade (prejuízo no ato de coçar); geneticamente suscetíveis; • Prurido leve ou ausente; • lesões generalizadas, mal definidas, eritematosas, com placas fissuradas e recobertas por escamas e crostas. Aspecto amarelado/marrom e verrucoso; • Regiões: proeminências ósseas (articulações dos dedos, cotovelos e cristas ilíacas).
Bebês e Crianças pequenas	Sarna nodular
• Acometimento de palmas e plantas, face e couro cabeludo; • Pápulas, vesículas e pústulas; • Escoriação pouco frequente (comportamento defensivo limitado); • Pode haver impetiginização das lesões.	• Crianças pequenas e idosos; • Nódulos de 5-20mm, coloração eritematosa, marrom-avermelhada ou lívida; • Localização: pênis, bolsa escrotal, regiões axilares, inguinais e perianal; • Causada pela penetração mais profunda do ácaro na epiderme e resposta imunológica intensa; • Podem persistir por meses mesmo após o tratamento clínico bem sucedido.

Figura 1. Principais apresentações clínicas.



Acervo: Divisão de Clínica de Dermatologia – HCFMUSP.

Figura 2. Pápulas eritematosas e túnel escabiótico.



Acervo: Divisão de Clínica de Dermatologia – HCFMUSP.

Figura 3. Pápulas eritematosas nos espaços interdigitais.



Figura 4. Lesões eritematopapulares na face.



Figura 5. Pápulas eritematosas e vesículas na região palmar.

via oral com ação apenas acaricida, por isso a necessidade de se repetir essa medicação uma semana após a primeira dose a fim de que os ácaros que resultaram da eclosão dos ovos



Acervo: Divisão de Clínica de Dermatologia – HCFMUSP.

Figura 6. Nódulos eritematosos na região de bolsa escrotal (Sarna nodular).



Acervo: Divisão de Clínica de Dermatologia – HCFMUSP.

Figura 7. Placas queratósicas no tronco e coxas (Sarna crostosa).

Diagnóstico de confirmação	• Observação direta do ácaro, ovos ou fezes (cibalos); • Visualização do conteúdo sobre o microscópio ou dermatoscópio ("sinal da asa delta").
Diagnóstico clínico (pelo menos um dos seguintes critérios)	• Sulcos acarinos; • Nódulos escabioticos na região genital masculina; • lesões em regiões típicas, prurido e contato com indivíduo diagnosticado com escabiose.
Diagnóstico de suspeição (um dos seguintes critérios)	• lesões em regiões típicas e prurido ou contato com indivíduo diagnosticado com escabiose; • lesões com distribuição atípica, porém prurido presente e contato com indivíduo infectado.

Figura 8. Principais métodos diagnósticos.^{1,9,14}

nos dias 2-4 do ciclo sejam erradicados pela segunda dose da ivermectina. Os tratamentos para a escabiose clássica estão descritos na Figura 9.

Escabiose crostosa

Por ser uma forma mais grave da escabiose clássica onde ocorre a hiper infestação pelo ácaro, os tratamentos tópico e sistêmico, com a permetrina e a ivermectina, devem ser realizados simultaneamente e o tempo de tratamento deverá ser maior quando comparado à escabiose clássica. A **Figura 10** descreve os tratamentos para a escabiose crostosa.

Considerações ao tratamento

Há relatos de falha terapêutica com o uso isolado da permetrina, porém não há evidências de resistência ao medicamento. A não resposta à terapia pode estar relacionada (i) ao erro na aplicação do produto tópico, principalmente em famílias numerosas; (ii) à administração de uma única

dose de ivermectina; (iii) à não realização das medidas higiênicas ambientais; e (iv) ao não tratamento dos contatos próximos.¹⁻³

Na escabiose clássica, sugere-se iniciar o tratamento com medicações tópicas e evoluir para o tratamento sistêmico, caso não haja resposta terapêutica.^{3,9}

Prurido pós-tratamento pode permanecer por até 4 semanas, indicando-se o uso de anti-histamínicos e corticoide tópico para alívio dos sintomas. Nos casos da escabiose nodular, corticoide intra-lesional pode ser necessário.^{3,9,10,12}

Como medidas de descontaminação, recomenda-se a lavagem das roupas utilizadas recentemente a uma temperatura de 50° C, a seco ou seladas e armazenadas em saco plástico por 1 semana; limpeza de todas as superfícies de contato; aspiração de móveis estofados, camas, colchões, pisos e assentos de automóveis.^{1,3,9}

Em regiões onde a prevalência de escabiose é superior a 10%, a OMS recomenda o tratamento em massa com ivermectina oral, visando não só à redução da infecção como também de suas complicações.⁷

Complicações

As complicações são raras, mas quando presentes as principais são: (i) infecções bacterianas secundárias por estafilococos e estreptococos; (ii) febre reumática e glomerulonefrite pós estreptocócica; (iii) sepse por *Staphylococcus aureus*. Em pacientes com a forma crostosa da escabiose, por serem em grande parte imunossuprimidos, há uma elevada taxa de mortalidade em decorrência dessas complicações, sendo de 50% nos últimos 5 anos.^{3,4,8}

Diagnósticos diferenciais

Principais diagnósticos diferenciais: prurigos; eczemas; lúpus eritematosos; psoríase e farmacodermias.^{4,15}

Permetrina tópica 5%	Ivermectina oral (200ug/Kg)
•Efeito acaricida e ovicida; •Inibe os canais de sódio produzindo neurotoxicidade, paralisia e morte do ácaro; •Aplicar por duas noites consecutivas e repetir em uma semana; •Manter o produto sobre a pele por 8-12h; •Pode ser utilizado em gestantes, crianças a partir dos 2 meses de idade; •Pode haver prurido e eczema após o uso do produto; •Aplicar o produto a partir da região mandibular até os pés; •Em lactantes: aplicar no couro cabeludo, face e corpo.	•Efeito acaricida e não ovicida; •Inibe os canais de cloro, produzindo hiperpolarização, paralisia e morte do ácaro; •Recomendado repetir em uma semana; •Excelente perfil de segurança; •Pode ser utilizada em lactantes e crianças acima de 15kg; •Pode haver cefaléia, alterações gastrointestinais, eczema e prurido.
Benzil Benzoato*	Fórmulas com enxofre* (5-10%)
•Em crianças: 10% •Adultos: 25% •Ação acaricida e ovicida; •Inibe o aparato respiratório do parasita; •Aplicar por três dias consecutivos e repetir em uma semana.	•Escabicida; •Uso liberado em gestantes, lactantes e crianças com idade inferior a 2 meses de idade; •Pode causar irritação local.

*Tratamento de segunda linha

Figura 9. Métodos de tratamento para a escabiose clássica.^{1,3}

Sarna crostosa
•Associação dos tratamentos tópicos e sistêmicos; •Permetrina 5% diariamente por 7 dias e, posteriormente, 2x/semana até a cura clínica; •Ivermectina oral 200ug/kg nos dias 1,2,8,9,15, podendo se estender para os dias 22 e 29, a depender da gravidade do quadro; •Agentes queratolíticos (ácido salicílico e uréia).

Figura 10. Tratamento Sarna Crostosa.^{8,11}

CONCLUSÕES

Sendo a escabiose extremamente frequente, sobretudo nos países de baixa renda e considerando o grande impacto econômico e social decorrente da infecção e suas complicações, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais não só para conter a disseminação da infecção, como também para evitar possíveis complicações, sobretudo em pacientes imunossuprimidos que podem cursar com um pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Skabies. Dtsch Arztebl Int. 2021;118(41):695-704. PMID: 34615594; <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>.
2. Mbuagbaw L, Sadeghirad B, Morgan RL, et al. Failure of scabies treatment: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2024;190(2):163-73. PMID: 37625798; <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad308>.

3. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Podlipnik S. Treatment of scabies. *Aten Primaria*. 2022;54(3):102231. PMID: 35051892; <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102231>.
4. Murray RL, Crane JS. Scabies. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: 31335026.
5. Widaty S, Miranda E, Cornain EF, Rizky LA. Scabies: update on treatment and efforts for prevention and control in highly endemic settings. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(2):244-51. PMID: 35298417; <https://doi.org/10.3855/jidc.15222>.
6. Micallef D, Boffa MJ. Worldwide prevalence of scabies: Some knowns but still many unknowns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1687-8. PMID: 37622220; <https://doi.org/10.1111/jdv.19292>.
7. Burki T. Scabies: the neglected tropical disease that is everywhere. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):e405-6. PMID: 37776887; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00584-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00584-4).
8. Niode NJ, Adjai A, Gazpers S, et al. Crusted Scabies, a Neglected Tropical Disease: Case Series and Literature Review. *Infect Dis Rep*. 2022;14(3):479-91. PMID: 35735761; <https://doi.org/10.3390/idr14030051>.
9. Salavastu CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1248-53. PMID: 28639722; <https://doi.org/10.1111/jdv.14351>.
10. Grabowski G, Kanhai A, Grabowski R, Holewinski J, Williams ML. Norwegian scabies in the immunocompromised patient. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2004;94(6):583-6. PMID: 15547127; <https://doi.org/10.7547/0940583>.
11. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect*. 2005;50(5):375-81. PMID: 15907543; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.033>.
12. Grau-Echevarría A, Labrandero-Hoyos C, Peñuelas-Leal R, Pérez-Ferriols A. Nodular scabies mimicking insect bites. *Infection*. 2023;51(6):1869-70. PMID: 37725306; <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02096-7>.
13. Lyons D, Duff E, Kilgallen C, et al. Crusted scabies. *IDCases*. 2023;33:e01876. PMID: 37645534; <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2023.e01876>.
14. Lluch-Galcerà JJ, Carrascosa JM, Boada A. Epidemic Scabies: New Treatment Challenges in an Ancient Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(2):132-40. PMID: 35963332; <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.07.017>.
15. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022.

Transparência

Alfredo José Mansur¹

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

Há princípios que traduzem valores intangíveis que se alçam presentes com maior ênfase nos múltiplos setores da atividade humana em diferentes momentos da história. Um desses princípios, valorizado e frequentemente citado nos dias atuais é a transparência. Às vezes mais do que princípio, norma operacional de compartilhamento profissional, social e psicológico. O verbete tem como sinônimos dicionarizados *claridade, cristalinidade, diafaneidade, evidência, limpidez, nitidez, perspicuidade, pureza, translucidez, transluzimento*.¹ Com tão vasto repertório sinonímico não surpreende que também nas áreas de cuidados à saúde o termo fizesse parte de princípios e reflexões em diferentes esferas, seja de pacientes e familiares, de prática clínica e de sistemas organizacionais.

Pacientes – Na interação de médicos e profissionais de saúde com pacientes há a boa norma de cumprir a necessidade de todos os ritos de informação e se obter autorização para orientações gerais, ações de cuidado ou ações terapêuticas, transparência no sentido médico e profissional de saúde para o paciente. Mas ocorrem nessas interações situações que não se apresentam com clareza por parte de pacientes, seja por carência de expressão decorrente de não percepção ou intrínseca imprecisão entre tantas outras possibilidades. A carência de expressão pode ocorrer por ausência de sintomas, sintomas sutis ou muito gradualmente instalados de modo a se associarem a uma adaptação a desconforto, adaptação

entre outras tantas possibilidades. A percepção pode não ser específica nem ser facilmente enunciável. A eventual falha de memória no decorrer do tempo pode também turvar a informação (donde o interrogatório sobre diferentes aparelhos, antecedentes e hábitos e condições de vida). Nessas situações, a transparência na aceção de clareza, no sentido paciente para o médico ou profissional de saúde que pode ser de grande utilidade no cuidado e na terapêutica, pode ficar atenuada e deve ser superada na interação clínica ou de cuidados.

Prática clínica – Há uma etapa da avaliação clínica na qual são formuladas as hipóteses diagnósticas com base em dados obtidos no exame clínico dos pacientes. Esse momento é tão intrinsecamente profissional e como tal dificilmente compartilhável do ponto de vista laico, de tal forma que hipóteses diagnósticas, terapêuticas ou de prognóstico quando adiantadas podem ser recebidas em algumas situações como verdades e como ameaçadoras e interferir negativamente na terapêutica. Seria, digamos assim, uma prerrogativa na medida do possível comedida, ajustada e restrita aos médicos e profissionais de saúde. Verbalizar as hipóteses diagnósticas em voz alta que não venham a se confirmar e compartilhar com pacientes e familiares com transparência pode ter efeito terapêutico negativo. Uma vez confirmado o diagnóstico, a transparência pode ser ajustada apropriadamente para os pacientes, de tal modo que seja edificante do ponto de vista terapêutico e de prognóstico.

¹Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6904-3039>

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

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

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

Entrada: 7 de fevereiro de 2024. Última modificação: 8 de fevereiro de 2024. Aceite: 8 de fevereiro de 2024.

Outra questão interessante da transparência é quando ela diz respeito ao prognóstico, isto é, diz respeito ao futuro. Em outras palavras: estimativas de risco, na temporalidade, com naturais incertezas probabilísticas. Nesses casos, alguns pressupostos também podem soar, particularmente em pacientes e familiares que se encontram em situação sensível, como autoritarismo médico ou mesmo ameaça, não terapêutica, com efeito iatrogênico negativo.

No aspecto organizacional, outra dimensão que se apresenta é a prática médica mediada por corporações,² que pode influir tanto nos pacientes quanto nos médicos e profissionais de saúde e limitar o entendimento de processos, de tal forma que a transparência pode oscilar.

Imagens – nas últimas décadas, tivemos um enorme progresso obtido pelos métodos de imagem, obtidas por diferentes técnicas não invasivas e outras invasivas, que podem estar ao alcance de pacientes e serem solicitados pelos médicos para avaliação diagnóstica e terapêutica. Uma vez com a imagem em mãos e sua interpretação escrita, sua leitura pode ser de difícil interpretação para o leigo e gerar inquietações infundadas. São comuns as ilações fisiológicas e clínicas laicas que podem gerar dúvidas e inseguranças a partir de achados de imagem.

Famíliares – há questionamentos plausíveis na interação com pacientes e familiares, que transcendem o aspecto biomédico com conhecimento disponível, o aspecto científico e mesmo os cuidados necessários. Frequentemente esses questionamentos são imprecisos, expressos de modo variável em função do andamento de diagnósticos e terapêuticas – insegurança, desconforto, medo, esperança entre outras disposições possíveis. Admite-se que pode ser custoso para a ciência captar o estado mental.² A transparência frente a esse tipo de demanda, de fato, pode ser mais difícil.

Internet – a internet permite que muitas pessoas procurem se informar a respeito de dúvidas, queixas, sintomas, resultados de exames, diagnósticos, evolução, terapêutica, efeito colateral de medicamentos, entre outras possibilidades, trazendo uma noção de “transparência” à interpretação laica, descontextualizada de uma situação clínica individual ou específica. Temos um formidável exercício de cotejar a transparência do médico ou do profissional de saúde com a “transparência” da internet, às vezes lembrada com bom humor como “Dr. Google”.

Confiança – A transparência pode ser entendida como um dos pré-requisitos para a confiança, expressa até em título de livro, como por exemplo *Diretrizes Clínicas nas quais podemos confiar* (tradução livre de *Clinical Practice Guidelines we can trust*).³

Cuidados centrados no paciente foram elaborados em pilares: profissionalismo e trabalho em equipe, comunicação e

transparência, e bem-estar e resiliência⁴ para orientar principalmente frente a situações de eventos adversos ou eventos inesperados. Para a transparência ser apropriada e eficiente particularmente frente a eventos adversos ou eventos inesperados, recomendou-se: a) conversar em local apropriado e com suficiente privacidade; b) ater-se a fatos na perspectiva do paciente e familiares; c) demonstrar estar condoído pelo evento, empaticamente; d) tomar conhecimento das preocupações do paciente e da família, e mostrar-se aberto a perguntas; e) descrever os próximos passos em relação aos cuidados. Por outro lado, recomenda-se: a) evitar a indicação de julgamento precoce que permita o entendimento de erro; b) evitar especulações, ainda que haja pressão por meio de perguntas nesse sentido; c) não minimizar acontecimentos; d) não trazer saturação de informações clínicas ou de dados; e) não estabelecer compromissos de compensações financeiras ou restituições outras. Além de paciente e familiares, a própria equipe se beneficia dessa transparência e se integra com a família.⁴

Estudos clínicos e publicações – No livro *Diretrizes Clínicas nas quais podemos confiar*³ há um item dedicado à transparência definida como informações que permitam aos que recorrem às diretrizes possam entender como as recomendações foram elaboradas e quem as elaborou. Entretanto, nem sempre é claro o que necessita ser transparente e como a transparência pode ser alcançada. Mesmo decisões clínicas fundamentadas em evidências são sujeitas a graus de incerteza. Ocasionalmente, evidências insuficientes ou conflitantes, dificuldade de se obter consenso entre os autores de diretrizes, aspectos legais, econômicos ou ético-religiosos são as razões pelas quais autores de diretrizes deixam-nas com significado vago.³ De fato, já se salientou que o julgamento subjetivo não é bom nem mau, é mera decorrência da condição humana; os fatos não existem por si só, mas são aceitos quando se enquadram em uma interpretação.⁵

Há décadas observa-se também a preocupação com a tendenciosidade em publicações quando relatam os resultados positivos⁶ que afetam a transparência de dados. A transparência é também cultivada em estudos clínicos e foi avaliada em 600 estudos, com média de 415 (124-1046) participantes, e o acesso a dados poderia ser obtido por meio de pedido aos autores (30,5%), acesso a arquivo ou repositório (28%) ou fornecido pelo patrocinador (22,1%).⁷ Os autores desse estudo entenderam que há espaço para aumentar a transparência.

Em outra investigação que avaliou aspectos econômicos dos cuidados com a saúde em 200 estudos publicados, a menção a acesso aos dados e análise foi disponibilizada em 10 (5%) estudos. Os autores concluíram que a transparência,

liberdade de acesso aos dados e práticas com a possibilidade de se verificar a reprodutibilidade pode ser ampliada em estudos dos aspectos econômicos dos cuidados com a saúde.⁸

Finalizando essas reflexões, nunca é demais lembrar que a experiência dos colegas pode ampliar, aprofundar e ilustrar os temas tratados.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
2. Rosenbaum L. On Calling – From Privileged Professionals to Cogs of Capitalism? *N Engl J Med*. 2024;390(5):471-5. PMID: 38197811; <https://doi.org/10.1056/nejmms2308226>.
3. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (ed). Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington: National Academies Press; 2011. PMID: 24983061; <https://doi.org/10.17226/13058>.
4. Brenner MJ, Hickson GB, Rushton CH, et al. Honesty and Transparency, Indispensable to the Clinical Mission-Part II: How Communication and Resolution Programs Promote Patient Safety and Trust. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022;55(1):63-82. PMID: 34823721; <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.07.018>.
5. Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Publication bias. *Lancet*. 1994;343(8889):119. PMID: 7903754; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90848-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90848-6).
6. de Melker HE, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Is publication bias a medical problem? *Lancet*. 1993;342(8871):621. PMID: 8102753; [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91449-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91449-v).
7. Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA. Industry involvement and transparency in the most cited clinical trials, 2019-2022. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343425. PMID: 37962883; <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43425>.
8. Catalá-López F, Ridao M, Tejedor-Romero L, et al. Transparency, openness, and reproducible research practices are frequently underused in health economic evaluations. *J Clin Epidemiol*. 2023;165:111208. PMID: 37939742; <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.10.024>.

Meu eletrocardiograma apresenta ondas Q. E agora?

Antonio Américo Friedmann¹

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

Uma paciente de 50 anos, ansiosa, encaminhada pelo clínico geral, procurou o cardiologista e prontamente exibiu um eletrocardiograma (ECG). Em seguida, perguntou: “meu médico disse que o eletrocardiograma apresentou ondas Q, porque eu tive um infarto do miocárdio. Mas eu nunca senti nada. Frequento academia. Meus exames sempre foram normais. E agora?”

O especialista calmamente examinou o traçado (**Figura 1**) que exibia ondas Q nas derivações D3 e aVF. Verificou o prontuário eletrônico da paciente, que revelava exames de laboratório normais, ecocardiograma com ausência de alteração regional da contratilidade e teste ergométrico com resposta cardiovascular normal ao esforço físico. Daí, comentou: “o seu exame apresenta apenas uma variação da normalidade. Não se preocupe. Continue com as suas atividades normais.”

A paciente, aliviada, agradeceu.

DISCUSSÃO

As ondas Q representam um desafio na interpretação do eletrocardiograma porque tanto podem estar relacionadas a fenômeno fisiológico, como a despolarização septal, quanto a eventos patológicos, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio (IAM), no qual sua correta interpretação é crucial.¹

Ondas Q são encontradas em ECG de rotina de indivíduos normais. Se diagnosticadas como infarto antigo, podem

gerar conflito. É comum a ocorrência de complexos QR na derivação D3 em corações horizontalizados (**Figura 2a**). Nesse caso, registrando o ECG sob inspiração profunda (**Figura 2b**), as ondas Q desaparecem devido à rotação horária do eixo cardíaco consequente ao abaixamento do diafragma. Essa manobra permite o diagnóstico diferencial com ondas Q causadas por área inativa em parede inferior, que não desaparecem com a inspiração.

Com o incremento dos softwares de interpretação do ECG, tornou-se frequente o falso diagnóstico de IAM ou área inativa na presença de ondas Q. Por esse e outros erros diagnósticos, todo laudo automatizado de ECG é provisório e deve ser validado por médico competente.

No IAM (**Figura 3**) as ondas Q surgem na maioria das vezes nos infartos transmuralis, cujo prognóstico é mais grave. As ondas Q são tão importantes que o IAM é classificado em infarto com ondas Q e infarto sem ondas Q. Consideram-se ondas Q anormais, indicativas de necrose do músculo cardíaco ou área eletricamente inativa, aquelas com duração igual ou maior que 40 ms e/ou amplitude igual ou maior que um terço do complexo QRS em, pelo menos, duas derivações vizinhas. No IAM, as ondas Q aparecem algumas horas após a oclusão total da artéria coronária, e a sua magnitude é proporcional à extensão da área de necrose. As ondas Q permitem localizar a região comprometida e inferir qual a artéria coronária obstruída.²

¹Professor livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9830-8094>

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

R. Itapeva, 574 — 5º andar — São Paulo (SP) — CEP 01332-000

E-mail: aafriedmann@gmail.com

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

Entrada: 4 de fevereiro de 2024. Última modificação: 5 de fevereiro de 2024. Aceite: 4 de março de 2024.

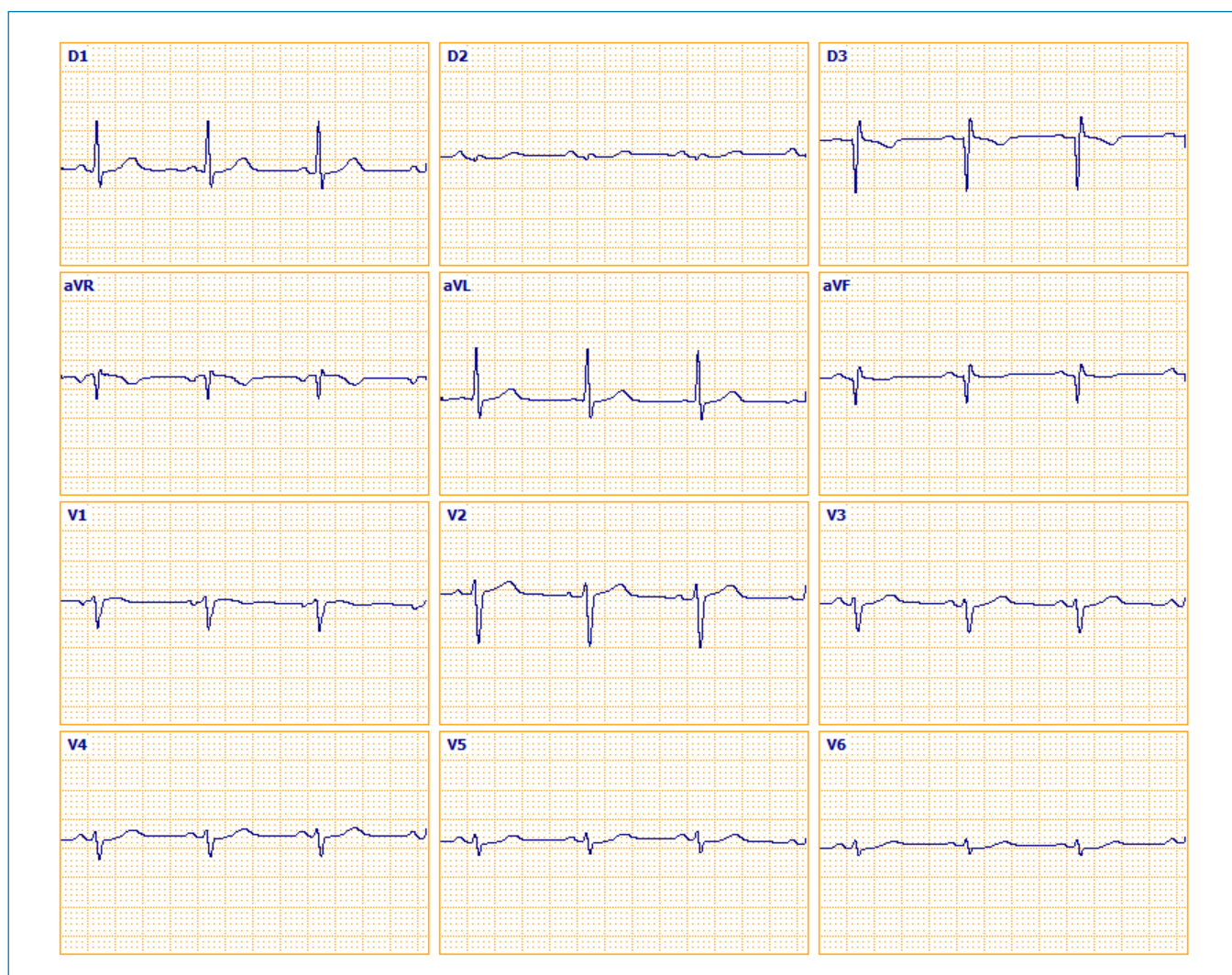


Figura 1. Ondas Q em D3 e aVF.

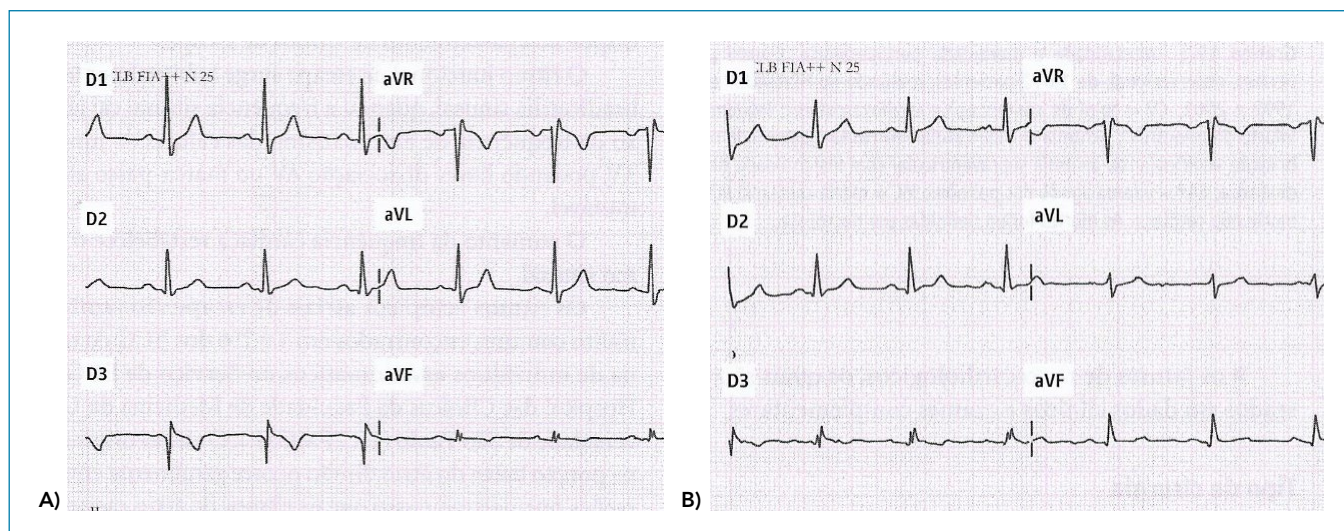


Figura 2. (A) Eletrocardiograma de brevílineo. Onda Q em D3; (B) Sob inspiração profunda, a onda Q desaparece.

Outras situações clínicas,³ além do IAM, também podem produzir ondas Q patológicas, como síndrome de Wolff-Parkinson-White (**Figura 4**), hipertrofia septal (**Figura 5**), miocardiopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica, tromboembolismo pulmonar, lesões agudas do sistema nervoso central, desordens neuromusculares, deformidades da caixa torácica e erros técnicos.

Miocardiopatias podem apresentar ondas Q em decorrência da fibrose do miocárdio. Na cardiopatia da doença de

Chagas, as ondas Q aparecem na fase avançada e indicam comprometimento grave do miocárdio, acompanhado de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.

Doenças infiltrativas, como a amiloidose, a sarcoidose, a escleroderma e as metástases neoplásicas no coração também podem exibir áreas eletricamente inativas.

No tromboembolismo pulmonar (TEP) aparecem ondas Q anormais na derivação D3, concomitantes com ondas S na derivação D1 e inversão da onda T em D3 (padrão S1Q3T3).

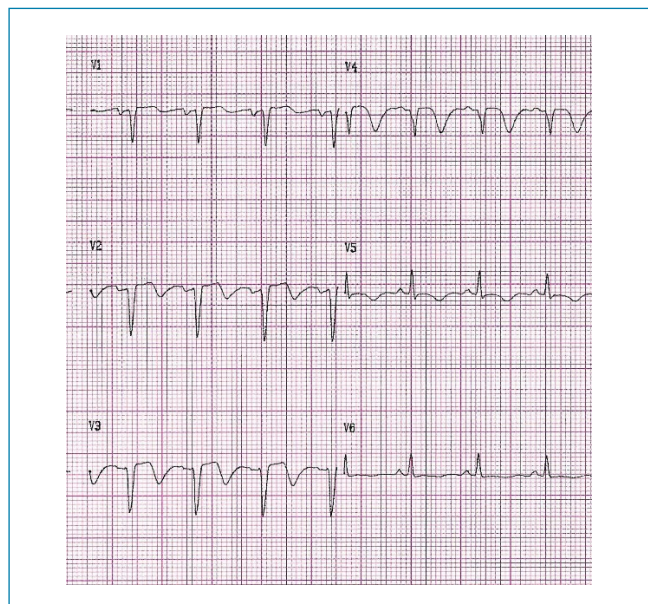


Figura 3. Infarto do miocárdio. Ondas Q e ondas T negativas de V1 a V4.

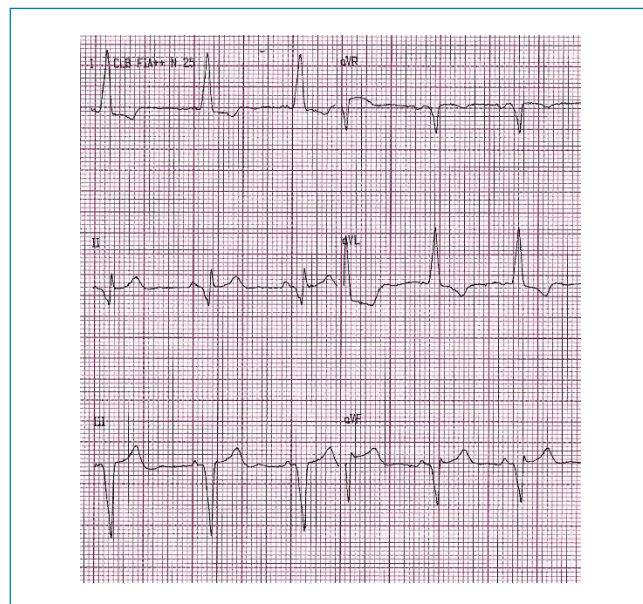


Figura 4. Síndrome de pré-excitação. Intervalo PR curto e ondas delta (ondas Q).

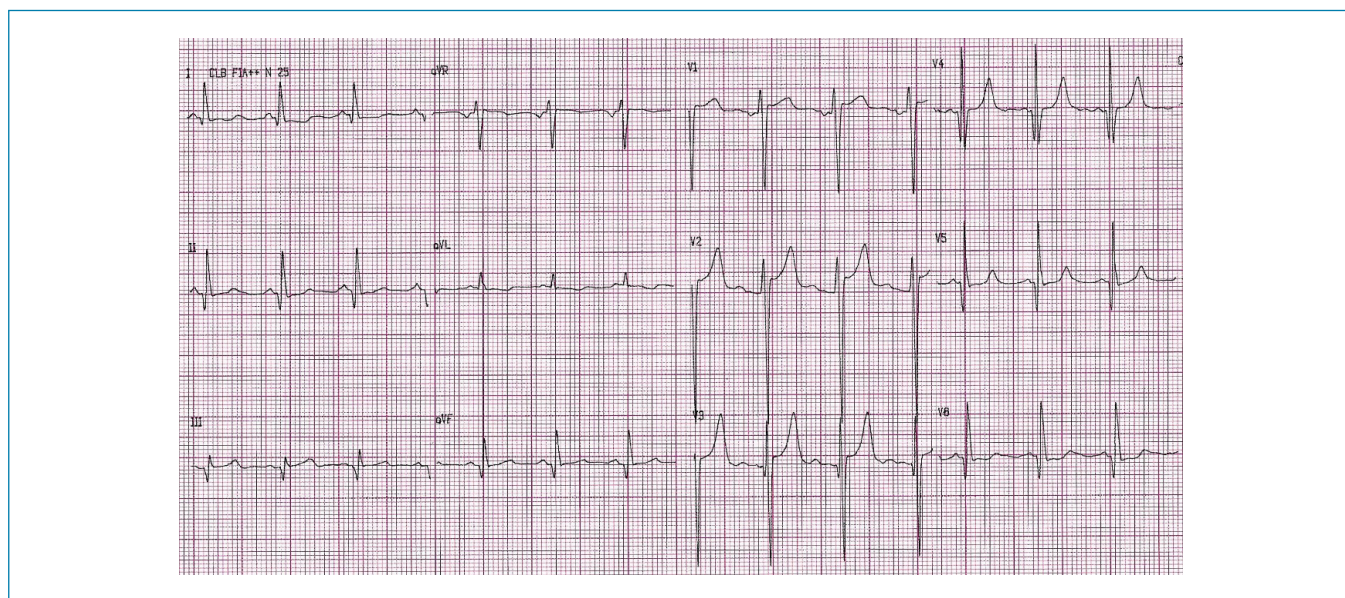


Figura 5. Hipertrofia septal. Ondas Q nas derivações D2, D3, aVF e de V4 a V6.

O surgimento dessas alterações, embora pouco sensível, é altamente específico para o diagnóstico de TEP.⁴ Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é comum o aparecimento de ondas Q em V1 e V2, devido ao abaixamento do diafragma e deslocamento do coração. O pneumotórax, particularmente à esquerda, pode simular padrão de infarto miocárdico anterior, com ausência de ondas R em derivações precordiais.

Ondas Q associadas ao encurtamento do intervalo PR podem ser encontradas na síndrome de Wolff-Parkinson-White. Nesse caso, a pré-excitação ventricular é evidenciada por ondas delta negativas, causadas pela despolarização ventricular precoce, que simulam área inativa.

Lesões agudas do sistema nervoso central, mais comumente a hemorragia subaracnoideia, em consequência de intensa disfunção autonômica, causam lesões focais no miocárdio e alterações no ECG com eventual aparecimento de ondas Q, que foram atribuídas à síndrome do miocárdio atordado, devido à acentuada estimulação adrenérgica e passível de reversão.

Nas distrofias musculares, as ondas Q encontradas em algumas derivações são decorrentes de distrofia do miocárdio predominante na parede contralateral (pseudo-hipertrofia), mais comumente na distrofia muscular de Duchenne, e podem simular hipertrofia septal ou área inativa. Esses achados no ECG são importantes porque indicam o comprometimento do coração. Nas distrofias musculares, apesar do intenso comprometimento da musculatura esquelética, os doentes geralmente morrem de complicações cardíacas.

Falta de progressão de ondas R nas derivações V1 a V4 é característica do infarto anterossseptal, mas ocorre também na sobrecarga ventricular esquerda, no bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e no bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS). O BRE (**Figura 6**), entretanto, pode exibir

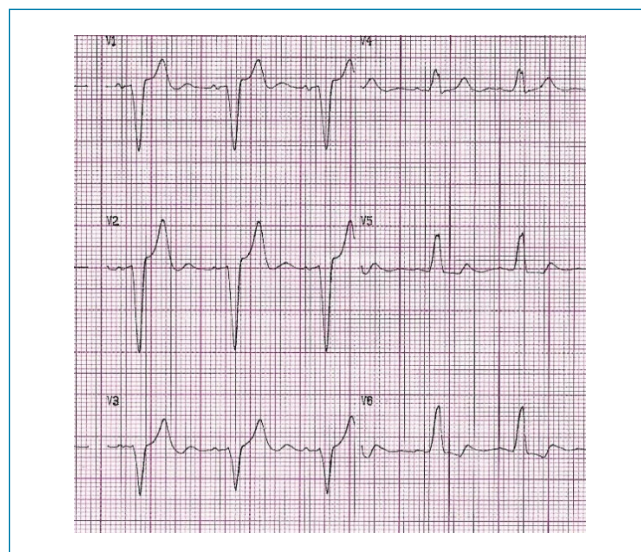


Figura 6. Bloqueio do ramo esquerdo. Ondas Q de V1 a V3 e QRS alargado.

ondas Q (complexos QS) em V1 e V2, devido à alteração da despolarização septal, simulando infarto do miocárdio.

Finalmente, erros técnicos como troca de eletrodos podem também ocasionar aparecimento de ondas Q no eletrocardiograma.

CONCLUSÃO

Indivíduos saudáveis quando apresentam ondas Q em ECG de rotina podem ter conclusão diagnóstica de área inativa, particularmente nos laudos automatizados. Essa situação pode gerar conflito. Por esse motivo, é mister o conhecimento do diagnóstico diferencial das ondas Q no ECG.

REFERÊNCIAS

1. Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR. Diagnóstico diferencial das ondas Q. In Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR, Fonseca AJ, editores. Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2011. p. 97-110.
2. Friedmann AA. ECG no infarto agudo do miocárdio. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas: temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 41-54.
3. Friedmann AA. ECG no Hospital Geral. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas: temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 93-116.
4. Friedman AA, Grindler J, Oliveira CAR, Fonseca AJ. Eletrocardiograma no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. Diagn Tratamento. 2013;18(4):155-6.

Hiperplasia prostática benigna (HPB), sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e função sexual

Carmita Helena Najjar Abdo^I, João Afif-Abdo^{II}

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

RESUMO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) representa o crescimento não maligno do tecido da próstata. Proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata causa compressão uretral e obstrução do fluxo vesical. Isso pode levar a manifestações de LUTS (*lower urinary tract symptoms*): urgência urinária, noctúria, dificuldades de micção, esvaziamento incompleto da bexiga, menor força e/ou interrupção do jato e inflamações. Mecanismos do LUTS/HPB compartilhados afetam a função sexual masculina. Atividade aumentada de subtipos de receptores α_1 -adrenérgicos na próstata está associada à HPB. Tais receptores, também presentes no pênis, podem inibir a ereção, devido à HPB. Quanto à correlação entre LUTS e disfunção sexual, aventa-se que ambas resultem da contração anômala da musculatura lisa, por ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos. LUTS/HPB causam desconforto nos homens, devido à obstrução urinária, ejaculação dolorosa, disfunção erétil (DE), distúrbios ejaculatórios e baixa libido, que prejudicam a qualidade de vida, deles e de suas parcerias. A noctúria interfere negativamente na qualidade do sono e na disposição para a atividade sexual. Tratamentos para LUTS/HPB podem induzir disfunções sexuais. Entre eles, ressecção transuretral (RTU), α_1 -bloqueadores, inibidores da 5 α -redutase e terapia combinada (α_1 -bloqueador e 5 α -redutase). Os efeitos prejudiciais do LUTS/HPB e de seu tratamento sobre a função sexual ainda são subdiagnosticados e insuficientemente tratados. A atividade sexual deve ser investigada antes e durante o tratamento, também orientando o paciente sobre os possíveis efeitos de cada opção terapêutica sobre a função sexual, evitando-se assim o abandono do tratamento.

TERMOS DECS: Disfunção erétil, hiperplasia prostática, qualidade de vida, sintomas do trato urinário inferior, terapêutica

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Distúrbios ejaculatórios, hiperplasia prostática benigna, disfunções sexuais fisiológicas, tratamento

^IPsiquiatra, professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-6312-8306>

^{III}Urologista. Mestre em Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Responsável pelo Serviço de Urologia do Hospital Japonês Santa Cruz, São Paulo.

^{IV}<https://orcid.org/0009-0001-4107-380X>

Editora responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, professora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

Contribuição dos autores: Abdo CHN: pesquisa, análise dos dados coletados e redação do manuscrito; Afif-Abdo J: pesquisa, análise dos dados coletados e redação do manuscrito.

Endereço para correspondência:

Carmita Helena Najjar Abdo

Rua Borges Lagoa, 74 — São Paulo (SP) — CEP 04038-000

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

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

Data de entrada: 8 de fevereiro de 2024; Última modificação: 15 de fevereiro de 2024; Aceite: 15 de fevereiro de 2024.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) representa o crescimento não maligno do tecido da próstata, ou seja, a proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata, que circunda a uretra.¹ Isto leva à compressão uretral e ao desenvolvimento de obstrução do fluxo vesical, o que pode resultar em manifestações clínicas de LUTS (*lower urinary tract symptoms*), caracterizadas por urgência urinária, noctúria, dificuldade para iniciar a micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga (com risco de inflamações) e diminuição da força e/ou interrupção do jato.^{1,2} Mecanismos do LUTS/HPB compartilhados afetam a função sexual masculina.

O LUTS é, portanto, um conjunto de distúrbios urinários que afetam a bexiga e a próstata, geralmente causados pela HBP em homens mais velhos.² A prevalência da HPB é de 50% a 60% em pessoas na faixa dos 60 anos, aumentando para 80% a 90% dentre aqueles com mais de 70 anos.³

Os fatores de risco relacionados ao LUTS/HBP são: idade, estilo de vida sedentário, tabagismo, consumo excessivo de álcool, hipertensão, diabetes tipo 2, depressão, doença cardiovascular, hiperlipidemia, obesidade, hipogonadismo, doenças da próstata, inflamação e predisposição genética.⁴⁻⁸

Há estreita associação entre LUTS, HPB e disfunção sexual,⁹⁻¹³ sendo o LUTS um fator de risco independente para disfunção erétil (DE) (2,0 para LUTS mínimo; 3,8 para moderado e 7,7 para grave); para distúrbios da ejaculação, o risco é de 1,6 para LUTS mínimo, e 3,2 e 6,3 respectivamente para LUTS moderado e grave.⁹

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO SEXUAL NA HPB

Maior concentração e distribuição de subtipos de receptores α_1 -adrenérgicos na próstata pode estar relacionada à HPB, pois sua presença no tecido peniano pode inibir a ereção. Além disso, a modulação autonômica desses receptores e seus subtipos em outros sistemas, incluindo a medula espinal e os tratos simpático e parassimpático, pode causar disfunções sexuais e LUTS.¹⁴

Somado a esse cenário, a 5 α -redutase prejudica a função sexual, por reduzir os níveis de di-hidrotestosterona na próstata, ao inibir a conversão de testosterona em 5 α -di-hidrotestosterona.¹⁵ O déficit de testosterona diminui a libido e a função erétil.¹⁶

O óxido nítrico (ON) e a óxido nítrico sintetase (ONS) são os mediadores da função erétil. A atividade da ONS nos corpos cavernosos do pênis é estimulada pelos andrógenos.¹⁷

São necessárias mais pesquisas para referendar essa hipótese do mecanismo.

Quanto à correlação entre LUTS e disfunção sexual, aventase-se que ambas resultem da contração anômala da musculatura lisa, por ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos.¹⁸ Como os receptores antagonistas α_1 -adrenérgicos (α_1 -bloqueadores) aliviam os sintomas de LUTS, acredita-se que o aumento do tônus (contração) da musculatura do trato urinário induza exacerbação desses sintomas,^{19,20} mecanismo similar à contração da musculatura lisa dos corpos cavernosos do pênis, levando à sua detumescência, enquanto o relaxamento dessa musculatura leva à ereção.¹⁴

FUNÇÃO SEXUAL, QUALIDADE DE VIDA E LUTS/HPB

A função sexual saudável contribui para a qualidade de vida. Em contrapartida, homens com LUTS/HPB apresentam desconforto pelos sintomas urinários obstrutivos e irritativos, dor à ejaculação, disfunção erétil, distúrbios ejaculatórios e prejuízo à libido, que influenciam negativamente a qualidade de vida, tanto deles quanto de suas parcerias.²¹ Além disso, um dos prejuízos causados pelo LUTS/HPB é a noctúria, que interfere na qualidade do sono²² e na disposição para a atividade sexual.²³

Em suma: LUTS e HPB afetam a função sexual, com inibição da ereção e distúrbios ejaculatórios, o que se complica com a perda da libido. Por sua vez, a função sexual também pode ser alterada pelo tratamento,²⁴⁻³¹ como explicado adiante.

TRATAMENTO DA HPB

A HPB pode ser tratada por diferentes abordagens: medicamentosa, cirúrgica e minimamente invasiva.³²

Após estudos clínicos randomizados demonstrarem melhora na função urinária com α_1 -bloqueadores²⁴⁻²⁸ e inibidores da 5 α -redutase,²⁹⁻³¹ houve maior atenção aos efeitos adversos do tratamento medicamentoso da HPB sobre a saúde sexual.

Como a gravidade do LUTS/HPB e da disfunção sexual está fortemente associada, e opções de tratamento têm efeitos diferentes sobre essa função, deve-se considerá-la, durante a avaliação inicial do paciente e a escolha do tratamento.³³

Terapêuticas que melhoram os sintomas urinários, por meio de relaxamento da uretra prostática e do colo da bexiga ou por redução do volume prostático (pela diminuição da produção de di-hidrotestosterona), podem adiar ou evitar a cirurgia.^{11,12}

Entre esses tratamentos, destacam-se:

Ressecção transuretral (RTU). Muito efetiva contra os sintomas urinários, mas pode causar disfunção erétil e distúrbios ejaculatórios (especialmente ejaculação retrógrada).

Segundo a Associação Americana de Urologia (AUA), a frequência é de 10% para DE por RTU comparada a 2% para controles; para distúrbios ejacutórios, 65% contra 2% para os controles.³²

α_1 -bloqueadores. A incidência de disfunção erétil, de acordo com metanálise, é similar pelo tratamento com alfuzosina (3%), doxazosina (4%), tansulosina (4%), terazosina (5%) e placebo (4%). Já os efeitos adversos sobre a ejaculação foram 0% para doxazosina, 10% para tansulosina, 1% para terazosina e 1% para placebo.³² A incidência de distúrbios ejacutórios com tansulosina parece associar-se à dose, variando entre 6% e 18%,³⁴ apesar de não se conhecer o mecanismo que leva ao prejuízo da ejaculação, cuja hipótese mais aceita é que o relaxamento do colo da bexiga cause ejaculação retrógrada.³³

Inibidores da 5 α -redutase. Finasterida e dutasterida estão associadas à disfunção erétil e prejuízo à libido (por decréscimo de di-hidrotestosterona), bem como aos distúrbios ejacutórios (por menor produção de líquido seminal).³⁵⁻³⁷ Segundo metanálise da AUA, a incidência de DE é 8% com finasterida *versus* 4% com placebo, enquanto é de 4% e 1%, respectivamente, para finasterida e placebo para distúrbios ejacutórios.³²

Três estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo, com mais de 4.000 homens em tratamento de HPB, apontaram taxas de 7% de DE com dutasterida e 4% com placebo;

para distúrbios ejacutórios, 2% e 1%, respectivamente, no final de 24 meses.³⁷

Terapia combinada (α_1 -bloqueador e 5 α -redutase). Costuma apresentar maior incidência de disfunção erétil e distúrbios ejacutórios do que cada terapia isolada.³⁸⁻⁴⁰ Seguimento de 4 anos, com 4.844 homens, apontou 9% de DE, 4% de ejaculação retrógrada e 3% de anejaculação naqueles que utilizaram terapia combinada. Por outro lado, a DE foi de 7% com dutasterida isolada e 5% com tansulosina, enquanto ejaculação retrógrada resultou em < 1% com dutasterida e 1% com tansulosina; anejaculação esteve presente em < 1 com dutasterida e 1% com tansulosina.⁴¹

CONCLUSÃO

Os efeitos prejudiciais do LUTS/HPB e de seu tratamento sobre a função sexual ainda são subdiagnosticados e insuficientemente tratados.

O tratamento da HPB visa a melhora da qualidade de vida do homem, pelo alívio dos sintomas do LUTS. A atividade sexual deve ser investigada antes e durante o tratamento, também orientando o paciente sobre os possíveis efeitos de cada opção terapêutica sobre a função sexual, evitando-se assim o abandono do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20(Suppl 3):S11-8. PMID: 19002119; <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.55>.
2. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010;5(4):212-8. PMID: 21475707; <https://doi.org/10.1007/s11884-010-0067-2>.
3. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol.* 2005;7(Suppl 9):S3-14. PMID: 16985902.
4. Egan KB, Burnett AL, McVary KT, et al. The co-occurring syndrome-coexisting erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia and their clinical correlates in aging men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology.* 2015;86(3):570-80. PMID: 26210004; <https://doi.org/10.1016/j.urol.2015.04.054>.
5. Roehrborn CG, Nuckolls JG, Wei JT, Steers W; BPH Registry and Patient Survey Steering Committee. The benign prostatic hyperplasia registry and patient survey: study design, methods and patient baseline characteristics. *BJU Int.* 2007;100(4):813-9. PMID: 17822462; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07061.x>.
6. Kirby M, Chapple C, Jackson G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. *Int J Clin Pract.* 2013;67(7):606-18. PMID: 23617950; <https://doi.org/10.1111/ijcp.12176>.
7. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007;177(4):1395-400. PMID: 17382740; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.065>.
8. Parsons JK. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol.* 2011;21(1):1-4. PMID: 21045705; <https://doi.org/10.1097/mou.0b013e32834100c9>.
9. Rosen R, Alrwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44(3):637-49. PMID: 14644114; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.015>.
10. Braun MH, Sommer F, Haupr G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol.* 2003;44(5):588-94. PMID: 14572759; [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00358-0](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00358-0).
11. Glanker MH, Gohnen AM, Groeneveld FP, et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: A community-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(4):436-42. PMID: 11347788; <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49088.x>.
12. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M, Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res.* 2003;15(4):253-7. PMID: 12934052; <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901010>.
13. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol.* 2004;46(2):229-34. PMID:

- 15245818; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.04.005>.
14. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995;75(1):191-236. PMID: 7831397; <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.1.191>.
 15. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Cavernous and systemic testosterone plasma levels during different penile conditions in healthy males and patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2001;58(3):435-40. PMID: 11549495; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01226-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01226-2).
 16. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med*. 2007;4(2):497-501. PMID: 17367445; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00442.x>.
 17. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int*. 1999;83(3):327-33. PMID: 10233504; <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00913.x>.
 18. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2005;47(6):824-37. PMID: 15925080; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.12.013>.
 19. Kaplan SA. Use of alpha-adrenergic inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia and implications on sexual function. *Urology*. 2004;63(3):428-34. PMID: 15028431; <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.09.063>.
 20. Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology*. 2003;61(4):692-8. PMID: 12670545; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02552-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02552-9).
 21. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. Benign prostatic hyperplasia (BHP) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BHP. *BJU International*. 2005;95(4):571-4. PMID: 15705082; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05341.x>.
 22. Cakir OO, McVary KT. LUTS and sleep disorders: emerging risk factor. *Curr Urol Rep*. 2012;13(6):407-12. PMID: 23076504; <https://doi.org/10.1007/s11934-012-0281-x>.
 23. Rosen RC, Link CL, O'Leary MP, et al. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU Int*. 2009;103(Suppl 3):42-7. PMID: 19302501; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08370.x>.
 24. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet*. 1991;337(8755):1457-61. PMID: 1710750; [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93140-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93140-5).
 25. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992;148(5):1467-74. PMID: 1279214; [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36941-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36941-0).
 26. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*. 1996;29(2):155-67. PMID: 8647141.
 27. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*. 1995;76(3):325-36. PMID: 7551841; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07709.x>.
 28. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology*. 1996;48(3):406-15. PMID: 8804494; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00208-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00208-7).
 29. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1185-91. PMID: 1383816; <https://doi.org/10.1056/nejm199210223271701>.
 30. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(8):533-9. PMID: 8684407; <https://doi.org/10.1056/nejm199608223350801>.
 31. Debruyne FM, Jardin A, Colloï D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*. 1998;34(3):169-75. PMID: 9732187; <https://doi.org/10.1159/000019706>.
 32. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003;170(2):530-47. PMID: 12853821; <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000078083.38675.79>.
 33. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*. 2006;97(Suppl 2):34-8. PMID: 16507052; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06104.x>.
 34. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*. 1998;51(6):892-900. PMID: 9609623; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00126-5).
 35. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther*. 1995;17(5):956-69. PMID: 8595647; [https://doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80073-5](https://doi.org/10.1016/0149-2918(95)80073-5).
 36. Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. *J Urol*. 2008;179(6):2333-8. PMID: 18423697; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.145>.
 37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-41. PMID: 12350480; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01905-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01905-2).
 38. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al, for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98. PMID: 14681504; <https://doi.org/10.1056/nejmoa030656>.
 39. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al, for the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*.

- 2003;61(1):119-26. PMID: 12559281; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02114-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02114-3).
40. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*. 2003;44(4):461-6. PMID: 14499682; [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00367-1](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00367-1).
41. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-31. PMID: 19825505; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.035>.

Eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes: sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Maria Eduarda dos Santos Puga^{II}, Álvaro Nagib Atallah^{III}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde - SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) espalhou-se rapidamente em todo o mundo, a partir de dezembro de 2019. A vacinação tornou-se prioridade para a prevenção da doença, mas junto surgiu o temor de eventos adversos. **Objetivo:** Avaliar as evidências de possíveis eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes. **Material e Métodos:** Trata-se de sinopse baseada em evidências. Procedeu-se à busca por estudos que associavam as vacinas para COVID-19 a eventos adversos a elas relacionados em três bases de dados: PubMed (1966-2024), Portal BVS (1982-2024) e Embase (1974-2024) e também no metabuscador de evidências TRIP DATABASE (2024). Foram utilizados os termos "COVID-19 Vaccines/adverse effects" [Mesh] Filters: Child: birth-18 years". Dois pesquisadores independentemente extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos para a síntese. O desfecho de análise envolveu a efetividade das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes e a ocorrência de eventos adversos. **Resultados:** Foram encontradas 552 referências, seis estudos (3 revisões sistemáticas e 3 ensaios clínicos) foram incluídos (n = 13.642.718 participantes). **Discussão:** Há um número bastante razoável de estudos e amostragem sobre a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes. Esses estudos mostram efetividade e segurança das vacinas, sendo a ocorrência de eventos adversos mais associada a efeitos locais leves a moderados e um risco muito baixo de eventos adversos sistêmicos graves. **Conclusões:** Há evidência de efetividade das vacinas e baixo risco de complicações a elas associado, considerando-se que o risco-benefício justifica sua utilização em crianças e adolescentes nesse momento. **Termos DeCS:** Prática clínica baseada em evidências, vacina, COVID-19, eventos adversos, revisão.

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: crianças, adolescentes, complicações.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde – SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

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

^{II}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: extração de dados, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah AN: mentor, revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil
R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001
E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

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

Entrada: 21 de fevereiro de 2024. Última modificação: 22 de fevereiro de 2024. Aceite: 11 de março de 2024.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) é um vírus RNA de fita simples, altamente infeccioso, e que se espalhou rapidamente em todo o mundo, a partir de dezembro de 2019. A infecção resultante, conhecida como COVID-19, pode causar vários sintomas, como tosse, febre, desconforto torácico e até síndrome do desconforto respiratório em casos graves.¹

Muito embora a COVID-19 costumeiramente leve a casos mais brandos em crianças e bebês, um pequeno número pode desenvolver complicações graves, como síndrome do desconforto respiratório agudo grave, miocardite, insuficiência renal aguda, choque cardiogênico ou séptico e falência de múltiplos órgãos.²

Um estudo de vigilância nacional realizado nos Estados Unidos mostrou que durante a pandemia foi registrada taxa de hospitalização associada à COVID-19 de 48,2 por 100.000 habitantes em menores de 18 anos, de outubro de 2020 a setembro de 2021, sendo que em 26,4% dos casos houve necessidade de internação em UTI, 6,2% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 0,7% evoluíram a óbito.²

Diante da constante mutação do SARS-CoV-2, o surgimento de novas variantes e a preocupação com a saúde da população em nível mundial, o desenvolvimento e a administração de vacinas para a COVID-19 tornaram-se prioridade e uma das estratégias mais importantes para prevenir e controlar a pandemia de COVID-19. Atualmente, diferentes tipos de vacina para COVID-19 são utilizados, sendo as mais empregadas a vacina de RNA-mensageiro, a vacina baseada em vetor do vírus, a vacina de vírus inativado e a vacina de subunidade de proteína viral. Em 23 de abril de 2022, os casos e mortes acumulados confirmados de COVID-19 atingiram 505.817.953 e 6.213.876, respectivamente, enquanto 58,75% das pessoas foram totalmente vacinadas em todo o mundo, sendo taxa de cobertura vacinal superior a 70% em mais de 60 países, de acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).^{3,4}

A vacina é uma forma essencial para conter a pandemia e várias atividades de pesquisa sobre a terapêutica COVID-19 estão acontecendo com uma velocidade excepcional. Muitos países ainda estão sofrendo as ondas de surtos da COVID-19, embora a transmissão e a morte da doença tenham diminuído devido a várias medidas eficazes tomadas por profissionais de saúde, comunidades e governos. No entanto, as vacinas constituem necessidade imediata para conter o desastre liderado pela pandemia que já destruiu o status médico, econômico e social da sociedade. Portanto, a maioria dos países agora se entregou ao desenvolvimento de vacinas COVID-19 eficazes por meio de sua avaliação e fabricação.⁵

A maioria dos estudos clínicos realizados até o momento não demonstrou a ocorrência de eventos adversos graves associados às vacinas para COVID-19, em comparação com placebo.⁶

No início de 2022, o Ministério da Saúde anunciou a inclusão de crianças da faixa etária de 5 a 11 anos no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO). Estima-se que esse público seja de 20 milhões de crianças.⁷

As vacinas contra a COVID-19 para crianças menores de 5 anos foram disponibilizadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, mas como em qualquer vacina, é possível a ocorrência de efeitos colaterais.⁸

As discussões e divergências de opinião na mídia, relativas à ocorrência de efeitos adversos à administração de vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes motivou-nos à realização deste estudo, na busca das melhores evidências disponíveis e amparadas na ciência, quanto à segurança dessas vacinas.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências relativas a possíveis eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca em três bases eletrônicas de dados, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2024) – www.pubmed.gov, Embase (1974-2024) e Portal Regional BVS (1982-2024) e no metabuscador TRIP DATABASE (2024). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 20 de janeiro de 2024.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Foram utilizados os descritores e termos: “COVID-19 Vaccines/adverse effects” “[Mesh] Filters: Child: birth-18 years”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.⁹

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

O planejamento envolveu a seleção dos estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos coorte, os estudos caso-controle e os estudos de séries de casos, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência. O desfecho de análise foi a relação entre a efetividade das vacinas para COVID-19 e eventos adversos a elas relacionados.

Quadro 1. Estratégia de busca realizada em 20 de janeiro 2024

Estratégias de busca/bases de dados	Resultados
PUBMED #1 "COVID-19 Vaccines/adverse effects"[Mesh]Filters: Child: birth-18 years	208
EMBASE #1 'sars-cov-2 vaccine'/exp #2 'adverse event'/exp #3 AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	28
Portal Regional BVS #1 (COVID-19) AND (EVENTOS ADVERSOS) AND (CRIANCA\$) LILACS (14) BRISA/RedTESA (6) CUMED (2) IBECS (2) PAHO-IRIS (2) BDENF - Enfermagem (1) BINACIS (1) Coleciona SUS (1)	18
TRIPDATABASE #1 (covid-19 vaccines) AND (adverse effects) AND (children OR child)	298

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

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*¹⁰ e apresentados na **Tabela 1**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2024 um total de 552 referências, sendo 208 no PubMed, 28 na Embase, 18 no Portal BVS/LILACS e 298 no metabuscador TRIP DATABASE. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise, foram selecionadas as evidências de melhor qualidade, priorizando-se a pirâmide de nível de evidências, o que totalizou a inclusão de seis estudos (3 revisões sistemáticas e 3 ensaios clínicos), que avaliaram 13.642.718 participantes.

A **Tabela 2** apresenta os estudos incluídos nessa revisão, bem como suas características e achados.

DISCUSSÃO

O surgimento do novo coronavírus da COVID-19 tornou-se um problema de saúde pública e a pandemia passou a ter um impacto sem precedentes, tanto na saúde

física quanto na saúde mental das pessoas em todo o mundo. Embora em comparação com os adultos a proporção de casos de COVID-19 em crianças e adolescentes seja menor, geralmente com sintomas mais leves, e mesmo assintomáticos, as crianças podem ter doenças graves que resultam em hospitalização.¹¹

A definição de caso de COVID-19 grave na população pediátrica tem pequenas variações entre estudos e mesmo entre diretrizes, mas é certo requerer a constatação da certeza diagnóstica por PCR para SARS-CoV-2. A hospitalização e internação em UTI com necessidade de ventilação mecânica ou suporte circulatório acaba atuando como chave indicadora na caracterização da gravidade da doença, embora inevitavelmente com limitações atreladas às disparidades nos limiares de intervenção entre os diferentes centros e subgrupos de pacientes.²

Considerando os mecanismos fisiopatológicos, tal como ocorre no SARS-CoV, o SARS-CoV-2 utiliza a sua co-proteína *spike* (S) como facilitador para a entrada nas células-alvo por meio da interação com a enzima de conversão da angiotensina II (ECA-2). A subunidade S1 da proteína S liga-se à ECA-2, que ativa uma protease hospedeira, mais comumente a serina protease 2, liberando a subunidade S2 do complexo S1-S2. A S2 então permite a fusão do envelope viral com a membrana celular e, conseqüentemente, ocorre a endocitose dos componentes virais. O tropismo celular do SARS-CoV-2 é, portanto, em grande parte determinado pela co-expressão de

Tabela 1. Critérios de níveis de evidência

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

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹⁰

ECA-2 e da expressão da serina protease 2, que está presente em células de múltiplas origens teciduais, incluindo células ciliadas e secretoras nasais, células epiteliais alveolares do tipo II, enterócitos dos intestinos delgado e grosso, células tubulares proximais do rim, cardiomiócitos e células endoteliais vasculares, sugerindo manifestações clínicas no respectivo órgão, o que de fato verifica-se na prática clínica. Embora ainda debatido na comunidade científica, muitos argumentaram que a expressão relativamente mais baixa e o padrão de distribuição distinto desses fatores em crianças possa conferir proteção contra a doença grave nessa faixa etária.²

Esta revisão incluiu seis estudos e mais de 13 milhões de participantes, vislumbrando um painel atual da relação entre os principais tipos de vacina para COVID-19 disponíveis para crianças e adolescentes e a ocorrência de eventos adversos potencialmente associados à vacinação.

O estudo de Tian et al.¹² foi uma revisão sistemática de ECR que incluiu 12 estudos (n = 17.731). Houve alta heterogeneidade no grupo da vacina de RNA-mensageiro, quando a análise de subgrupo foi realizada de acordo com diferentes tipos de vacina. Entretanto, a heterogeneidade diminuiu sem um dos ECR realizado com crianças com idade entre seis meses e cinco anos. A análise por subgrupos para reações adversas específicas na vacina de RNA-mensageiro em crianças/adolescentes de 12 a 17 anos mostrou que o risco reações adversas após a vacinação foi significativamente maior, especialmente eritema/vermelhidão (RR 10,74, 95% IC 2,72–43,37, P = 0,0007; e edema (RR 10,61, 95% IC 4,13–27,28, P < 0,00001), após a primeira vacinação e eritema/vermelhidão (RR 10,16, 95% IC 2,05–50,29, P = 0,005); edema (RR 10,00, 95% IC 2,11–47,24, P = 0,004) e febre (RR 15,28, 95% IC 10,11–23,11, P < 0,00001), após a segunda vacinação. No entanto, não houve diferença relativa à cefaleia (RR 1,35, 95% IC 1,00–1,82, P = 0,05) e náusea/vômito (RR 1,78, 95% IC 0,82–3,86, P = 0,14), após a primeira vacinação. Para crianças menores de seis meses até 11 anos, houve risco de edema (RR 4,39, 95% IC 2,24–8,58, P < 0,0001), após a primeira vacinação e maior

risco de eritema/vermelhidão (RR 6,45, 95%IC 2,90–14,31, P < 0,00001) e edema (RR 7,71, 95%IC 4,33–13,72, P < 0,00001) após a vacinação de reforço.

Os dados sugerem um risco significativamente maior de respostas adversas específicas em crianças de 12 a 15 anos versus 5 a 11 anos após a vacinação de reforço com a vacina de RNA-mensageiro (RR 1,84, 95%IC 1,25–2,72, P = 0,002). No entanto, não houve diferença após para a primeira vacinação (RR 1,31, 95%IC 0,94–1,82, P = 0,11), indicando novamente que as crianças maiores têm maior risco de reações adversas após a vacinação do que as crianças mais novas.

O risco de reações adversas em participantes com idade entre 6 a 23 meses foi significativamente menor do que entre 2 a 5 anos após a vacinação inicial (RR 0,74, 95%IC 0,71–0,77, P < 0,00001) e a vacinação de reforço (RR 0,80, 95%IC 0,77–0,83, P < 0,00001). Globalmente, o risco de reações adversas após a vacinação com a vacina de RNA-mensageiro parece ser maior em crianças maiores, com idade entre 12 e 17 anos do que em crianças mais novas com idades entre 6 meses e 11 anos. Um resultado semelhante foi observado em crianças de 6 a 23 meses e de dois a cinco anos, indicando novamente que os mais jovens e as crianças podem ter um perfil de segurança maior na vacina de RNA-mensageiro.

Os autores concluíram que as quatro vacinas contra a COVID-19 são geralmente seguras e viáveis, sem efeitos colaterais graves, mas considerando que algumas vacinas foram menos estudadas, é necessária melhor investigação futura. A imunogenicidade e a eficácia das quatro vacinas em crianças com menos de 18 anos são aceitáveis e aprovadas, o que pode aumentar a confiança dos pais nas vacinações COVID-19 (nível de evidência I).

A revisão sistemática realizada por Sadeghi et al.¹¹ envolveu 24 ECR e 50.148 participantes e avaliou a efetividade e segurança das múltiplas vacinas para COVID-19, incluindo Pfizer, Moderna, Johnson e Johnson, CoronaVac, Sinopharm, vacina com vetor de adenovírus tipo 5, ZyCoV-D e BBV152 (COVAXIN). A resposta imunológica e a eficácia

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão e síntese

Autor	Desenho/ano	Intervenção	Resultados e conclusões
Tian et al. ¹¹	Revisão sistemática com metanálise/2023 12 ECR n = 17.731	Objetivo: Avaliar a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes. População: menores de 18 anos que fizeram uso de vacina para COVID-19. Intervenção: ECR – participantes que receberam vacinas para COVID-19, sendo quatro tipos de vacinas RNA-mensageiro, de subunidade, inativada e de vetor adenoviral. Metodologia: revisão sistemática de ECR seguindo as Diretrizes de Itens de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA).	A maioria das reações adversas locais e sistêmicas foram predominantemente de gravidade leve a moderada e desapareceram rapidamente após diferentes tipos de vacinas. A vacina de subunidade apresentou a maior segurança. O risco significativo foi menor no grupo da vacina de subunidade após a dose inicial (RR 1,66, 95%IC 1,26–2,17, P = 0,0003) e vacinação de reforço (RR 1,40, 95%IC 1,02–1,92, P = 0,04). As crianças mais novas tiveram perfil de segurança melhor nos grupos de RNA-mensageiro e vacina inativada. A resposta do sistema imunológico humoral foi proporcional ao número de doses aplicadas aos grupos de vacina inativada e de adenovírus, e a força da imunogenicidade foi negativamente correlacionada com a idade na vacina inativada. As vacinas de RNA-mensageiro e de subunidade proporcionaram prevenção satisfatória contra a COVID-19, especialmente sete dias após a dose de reforço. No entanto, mais pesquisas e acompanhamento de longo prazo são necessários para avaliar a duração das respostas imunológicas, eficácia e segurança. Nível de evidência: I
Sadeghi et al. ¹²	Revisão sistemática/2022 24 ECR n = 50.148	Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes. População: 50.148 crianças e adolescentes. Intervenção: Vacina para COVID-19, sendo múltiplas vacinas, incluindo Pfizer, Moderna, Johnson e Johnson CoronaVac, Sinopharm, vacina com vetor de adenovírus tipo 5, ZyCov-D e BBV152 (COVAXIN).	A resposta imunológica e a eficácia das vacinas foi de 96% – 100% em crianças e adolescentes saudáveis e também foi aceitável naqueles com doenças subjacentes e imunossuprimidos. Houve segurança favorável das vacinas utilizadas em crianças e adolescentes; no entanto, foram relatadas reações adversas como miocardite e miopericardite, que foram transitórias e totalmente resolvidas. Consequentemente, a vacinação de crianças e adolescentes é benéfica, sendo o risco-benefício favorável à vacinação, especialmente aqueles com doenças de base e condições imunossuprimidas. Além disso, de acordo com a metanálise, a eficácia e a resposta das vacinas após a primeira e segunda doses foi de 91% e 92%, respectivamente. Entretanto, a resposta imunológica global para todas as vacinas foi de 95% e 91% para a vacina Pfizer. Conclusão: Há efetividade e segurança das vacinas para COVID-19 para crianças e adolescentes, sendo que os eventos adversos advindos das vacinas não justificam a não utilização. Nível de evidência: I
Le Corre et al. ¹³	Ensaio clínico/2023 n = 1.139	Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina CoronaVac® em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos em estudo multicêntrico no Chile. População: 1.139 crianças entre 3 e 17 anos de idade. Intervenção: Vacina CoronaVac® para COVID-19 (2 doses em intervalo de 4 semanas)	Resultados: A primeira dose da vacina apresentou o maior número de eventos adversos: até 22,2% dos participantes relataram qualquer EA local e 17,1% sistêmico. Os EA foram mais frequentes em adolescentes após a primeira dose, foram transitórios e principalmente leves. Dor na inoculação local foi o EA mais frequente para todas as idades. A febre foi o EA sistêmico mais frequente para 3–5 anos e dor de cabeça em 6–17 anos. Conclusão: A CoronaVac® foi segura e bem tolerada em crianças e adolescentes, com diferentes padrões de segurança de acordo com a idade Nível de evidência: III

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autor	Desenho/ano	Intervenção	Resultados e conclusões
Cinza-Estévez et al. ¹⁴	Ensaio clínico/2023 n = 592	Objetivos: Avaliar a segurança e imunogenicidade de duas doses da vacina proteica de domínio de ligação ao receptor recombinante (Abdala) na população pediátrica. Intervenção: ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado, fase 1/2 foi conduzido em nove policlinicas em Cuba. Crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 11 anos ou 12 a 18 anos) foram alocados em dois grupos de níveis de dosagem da vacina, para receberem três doses intramusculares de 25 µg ou 50 µg da vacina, com 14 dias de intervalo. A segurança foi analisada como porcentagem de reações adversas graves durante a vacinação até 28 dias após a terceira dose (dia 56) em participantes que receberam pelo menos uma dose de vacina.	Resultados: 592 foram inscritos após verificação de que atendiam aos critérios de seleção: inicialmente 88 foram incluídos na Fase 1 do estudo e 504 que completaram a Fase 2. A vacina foi bem tolerada. A dor no local da injeção foi o evento local mais frequentemente relatado (143 [8.4%] do total de 1.707 doses aplicadas), ocorrendo em 66/851 (7.8%) no grupo de 25 µg e em 77/856 (9.0%) com 50 µg. O evento adverso sistêmico mais comum foi dor de cabeça: 23/851 (2.7%) no grupo de 25 µg e 19/856 (2.2%) em 50 µg. A maioria dos sintomas desapareceu em 24 a 48 horas. Vinte e oito dias após a terceira dose, a soroconversão avaliada pela IgG foi observada em 98% das crianças e adolescentes (231/234) para o grupo de 50 µg e 98 (224/228) para o grupo de 50 µg. foi de 59.4% para 25 µg e para 50 µg, 72.9% (P < 0.01). Ambas as dosagens induziram atividade neutralizante contra o SARS-CoV-2, especificamente (18.3; 95% IC 14.7–22.78) para Abdala 25 µg e (36.4; IC 95% 30.26–43.8) para 50 µg para a amostra selecionada analisada. Conclusão: Houve efetividade e efeitos adversos mínimos relacionados à vacinação.
Nível de evidência: III			
Kani al. ¹⁵	Revisão sistemática/2023 2 ECR 15 estudos observacionais n = 10.935.541 vacinados e 2.635.251 não-vacinados	Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina de RNA-mensageiro para COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos. População: 13.570.792 crianças entre 5 e 11 anos de idade. Intervenção: Vacina de RNA-mensageiro para COVID-19 (2 doses).	A vacinação com duas doses contra a COVID-19 em comparação com nenhuma vacinação foi associada a riscos mais baixos de infecções por SARS-CoV-2 com ou sem sintomas (OR 0,47; 95% IC, 0,35-0,64); infecções sintomáticas (OR 0,53; 95% IC, 0,41-0,70); hospitalizações (OR 0,32; 95% IC, 0,15-0,68). Embora tenha sido associado a um risco maior de eventos adversos em comparação ao placebo (OR, 1,92; 95% IC, 1,26-2,91) A incidência de eventos adversos que impediram a rotina diária de atividades foi de 8,8% (95% IC, 5,4-14,2%) e ocorrência de miocardite foi estimada em 1,8/milhão (95% IC, 0,000-0,001%) após a segunda dose. Conclusão: As vacinas de RNA-mensageiro contra a COVID-19 são seguras e eficazes para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e doenças graves relacionadas à COVID-19 entre crianças com idade entre 5 e 11 anos.
Nível de evidência: I			
Walter et al. ¹⁶	Ensaio clínico/2021 n = 2.316	Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina BNT162b2 para COVID-19 em crianças e adolescentes. População: 48 crianças de 5 a 11 anos de idade (FASE 1) e 2.268 crianças (FASE 2) Intervenção: 20 µg ou 30 µg da vacina BNT162b2 para COVID-19. Acompanhamento entre 2 e 3 meses.	A vacina BNT162b2 apresentou perfil de segurança favorável. Não foram observados eventos adversos graves relacionados à vacina. Um mês depois da segunda dose, os títulos neutralizantes em crianças de 5 a 11 anos foi de 1,04 (95% IC, 0,93 a 1,18), uma proporção que atende ao critério de sucesso de imunogenicidade pré-especificado (limite inferior do IC bilateral de 95%, > 0,67; estimativa pontual da razão média geométrica, ≥ 0,8). Após a segunda dose a eficácia da vacina foi de 90,7%; 95% IC, 67,7 a 98,3).

das vacinas foram de 96% – 100% em crianças e adolescentes saudáveis e foi aceitável naqueles com doenças subjacentes e imunossuprimidos. Houve segurança favorável das vacinas

utilizadas em crianças e adolescentes; no entanto, foram relatadas algumas reações adversas como miocardite e mioe-ricardite, que foram transitórias e totalmente resolvidas.

Consequentemente, a vacinação de crianças e adolescentes é benéfica e bem tolerada, sendo o risco-benefício favorável à vacinação, especialmente naqueles com doenças de base e condições de imunossupressão (nível de evidência I).

Em ensaio clínico realizado por Le Corre et al.¹³ foi avaliada a eficácia e a segurança da vacina CoronaVac® em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos em estudo multicêntrico no Chile. Foram avaliados 1.139 crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos. A primeira dose da vacina apresentou o maior número de eventos adversos, sendo que até 22,2% dos participantes relataram algum EA local e 17,1% EA sistêmico. Os EA foram mais frequentes em adolescentes após a primeira dose, foram transitórios e principalmente leves. Dor na inoculação local foi o EA mais frequente para todas as idades. A febre foi o EA sistêmico mais frequente para 3–5 anos e dor de cabeça em 6–17 anos. Os autores concluíram que a vacina é segura e bem tolerada em crianças e adolescentes, com diferentes padrões de segurança, de acordo com a idade (nível de evidência III).

Cinza-Estévez et al.¹⁴ avaliaram a efetividade e a segurança de duas doses da vacina proteica de domínio de ligação ao receptor recombinante (Abdala) na população pediátrica. Em ensaio clínico randomizado com 592 crianças e adolescentes, os autores 592 relataram que a vacina é bem tolerada, sendo a dor no local da injeção o evento local mais frequentemente relatado pelos pacientes (143 [8,4%] do total de 1.707 doses aplicadas). O evento adverso sistêmico mais comum foi a cefaleia, sendo de 2,7% no grupo de 25 µg e 19/856 (2,2%) com 50 µg da vacina. A maioria dos sintomas desapareceu entre 24 e 48 horas. Vinte e oito dias após a terceira dose, a soroconversão avaliada pela IgG foi observada em 98% das crianças e adolescentes (231/234) para o grupo de 50 µg e 98% (224/228) para o grupo de 25 µg. Os autores concluíram que a vacina, em ambas as dosagens, induziu atividade neutralizante contra o SARS-CoV-2, especificamente (nível de evidência III).

Kani al.¹⁵ realizaram revisão sistemática para avaliar a efetividade e segurança da vacina de RNA-mensageiro para COVID-19. Os autores incluíram 17 estudos (2 ECR e 15 estudos observacionais) com 13.570.792 crianças entre 5 e 11 anos de idade. A vacinação com duas doses contra a COVID-19 em comparação com nenhuma vacinação foi associada a riscos mais baixos de infecções por SARS-CoV-2 com ou sem sintomas (OR 0,47; 95%IC, 0,35-0,64); a menos infecções sintomáticas (OR 0,53; 95%IC, 0,41-0,70); a menos hospitalizações (OR

0,32; 95%IC, 0,15-0,68), embora tenha sido associada a um risco maior de eventos adversos em comparação ao placebo (OR, 1,92; 95%IC, 1,26-2,91). A incidência de eventos adversos que impediram a rotina diária de atividades foi de 8,8% (95%IC, 5,4-14,2%) e ocorrência de miocardite foi estimada em 1,8/milhão (95%IC, 0,000-0,001%) após a segunda dose. Em geral, os eventos podem ocorrer, mas são leves a moderados, sendo raramente graves. Os autores concluíram que as vacinas de RNA-mensageiro contra a COVID-19 são seguras e eficazes para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e doenças graves relacionadas à COVID-19 entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (nível de evidência I).

Walter et al.¹⁶ realizaram ensaio clínico para avaliar a efetividade e segurança da vacina BNT162b2 para COVID-19 em crianças e adolescentes. Foram avaliadas 2.316 crianças e os autores relataram efetividade e bom nível de segurança da vacina, não sendo descritos eventos adversos graves. Não foram observados eventos adversos graves relacionados à vacina. Um mês depois da segunda dose, os títulos neutralizantes em crianças de 5 a 11 anos foi de 1,04 (95%IC, 0,93 a 1,18) e, após a segunda dose, a eficácia da vacina foi de 90,7%; 95%IC, 67,7 a 98,3.

No contexto, as informações atuais disponíveis sobre a relação entre a efetividade e a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes mostram que as vacinas são efetivas e, embora possam ocorrer eventos adversos, em geral são de natureza leve a moderada e em âmbito local e não sistêmico. Há poucos relatos de eventos adversos graves, como em qualquer vacina para outros fundamentos (sarampo, caxumba, febre amarela etc.), em geral de natureza transitória. Assim, a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes pode ser recomendada, visto o risco-benefício verificado nos estudos prospectivos realizados até o momento.

CONCLUSÃO

Há um número bastante razoável de estudos com boa amostragem (mais de 13 milhões de participantes) sobre a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes. Esses estudos, em geral, mostram efetividade e segurança das vacinas, sendo a ocorrência de eventos adversos mais associada a efeitos locais leves a moderados e um risco muito baixo de eventos adversos sistêmicos graves. Diante da evidência de efetividade das vacinas e baixo risco de complicações associadas às vacinas, o risco-benefício justifica sua utilização em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):146. PMID: 35504917; <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>.
2. Sun YK, Wang C, Lin PQ, et al. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives. *World J Pediatr.* 2024. PMID: 38321331. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00790-y>.

3. OMS. *Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID-19)*. Organização Mundial da Saúde; (2022). Disponível em: <https://covid19.who.int/table>. Acessado em 20 de janeiro de 2024.
4. He X, Su J, Ma Y, Zhang W, Tang S. A comprehensive analysis of the efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:945930. PMID: 36090988; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945930>.
5. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2191577. PMID: 36995773; <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2191577>.
6. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. PMID: 36473651; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015477>.
7. Biblioteca Virtual de Saúde. Crianças não podem tomar a vacina contra a Covid-19 junto com outras vacinas. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/>. Acessado em 21 de janeiro de 2024.
8. CNN Brasil. Covid-19: Especialistas discutem efeitos colaterais das vacinas em crianças Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/covid-19-especialistas-tiram-duvidas-sobre-efeitos-colaterais-de-vacinas-em-criancas/>. Acessado em 21 de janeiro de 2024.
9. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.1.0. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/> Acessado em 22 de fevereiro de 2024.
10. CEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Acessado em 22 de Fevereiro de 2024.
11. Tian Y, Chen L, Shi Y. Safety, Efficacy, and Immunogenicity of Varying Types of COVID-19 Vaccines in Children Younger Than 18 Years: An Update of Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;11(1):87. PMID: 36679932; <https://doi.org/10.3390/vaccines11010087>.
12. Sadeghi S, Kalantari Y, Shokri S, et al. Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 - 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Virol*. 2022;153:105196. PMID: 35716417; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105196>.
13. Le Corre N, Abarca K, Astudillo P, et al. Different Safety Pattern of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac®) According to Age Group in a Pediatric Population from 3 to 17 Years Old, in an Open-Label Study in Chile. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(10):1526. PMID: 37896930; <https://doi.org/10.3390/vaccines11101526>.
14. Cinza-Estévez Z, Resik-Aguirre S, Figueroa-Baile NL, et al. Immunogenicity and safety assessment of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine (Abdala) in paediatric ages 3-18 years old: a double-blinded, multicentre, randomised, phase 1/2 clinical trial (ISMAELILLO study). *EClinicalMedicine*. 2023;63:102160. PMID: 37649806; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102160>.
15. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, et al. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023;177(4):384-394. PMID: 36689319; <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.6243>.
16. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;386(1):35-46. PMID: 34752019; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116298>.

Efetividade da suplementação de melatonina segundo as revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person^I, Rafael Ramiro Campos Sales^{II}, Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde - SPDM (FPCS), São Paulo, Brasil

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

RESUMO

Contextualização: A melatonina é um hormônio endógeno encontrado em quase todos os organismos e participa de vários processos fisiológicos. A suplementação de melatonina tem sido preconizada na mídia para o tratamento e prevenção de várias doenças. Entretanto, há carência de informações científicas disponíveis sobre seu real benefício para a saúde. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade das intervenções com suplementação de melatonina em humanos. **Métodos:** Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2023), sendo utilizado o descritor "MELATONIN". Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Oito estudos foram incluídos, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes. Houve evidência de efetividade apenas para controle de ansiedade em pacientes em pré-operatório (evidência moderada) em comparação com placebo e para prevenção e tratamento de *jet lag* de fuso horário (evidência alta de certeza). **Discussão:** Embora seja muito veiculada na mídia, a suplementação de melatonina carece de estudos de qualidade para análise de sua efetividade. Os estudos clínicos disponíveis até o momento são heterogêneos e apresentam limitações metodológicas. Poucas análises convergem com segurança para um bom nível de evidência que permita sua recomendação. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções com suplementação de melatonina, sendo recomendada a realização de novos estudos prospectivos para melhor robustez dos achados e análises.

Termos DeCS: Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, prevenção de doenças, melatonina, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Sono, *jet lag*, ansiedade.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde (FPCS) - SPDM, São Paulo (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Aluno de graduação em Medicina da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0009-0003-1538-2822>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

✉ <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

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

✉ <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, extração de dados, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Sales RRC: extração de dados. Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

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

Entrada: 16 de novembro de 2023. Última modificação: 17 de novembro de 2023. Aceite: 11 de março de 2024.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A melatonina é uma indolamina derivada do triptofano (N-acetil-5-metoxitriptamina), amplamente encontrada em organismos vivos, e mesmo em organismos evolutivamente distantes. Foi isolada em 1958, a partir de glândula pineal de uma vaca. Durante décadas, a melatonina foi considerada um neuro-hormônio animal com função apenas na regulação do ritmo circadiano, nos ciclos reprodutivos sazonais e na modulação do sistema imunológico dos mamíferos. Na década de 1990, uma função essencial e nova foi descoberta e atribuída à melatonina: um potente neutralizador de radicais hidroxila altamente potente, o que despertou o interesse diante de sua proteção antioxidante.¹

A melatonina é sintetizada na glândula pineal sob o controle do núcleo supraquiasmático do hipotálamo, de forma que sua concentração é alta durante a noite e baixa durante o dia.² A biossíntese em humanos ocorre a partir do aminoácido exógeno triptofano, por meio da ação das enzimas triptofano hidroxilase e descarboxilase de ácido aromático, que é convertido no neurotransmissor serotonina. A partir daí, a serotonina é convertida em melatonina por meio da influência das enzimas arilalquilamina N-acetiltransferase e hidroxiindol-O-metiltransferase.¹

A melatonina é associada a funções muito relevantes, sendo que em mamíferos age via receptores de melatonina 1 e 2 e receptores de membrana acoplados à proteína G. Atualmente, a melatonina é entendida como um hormônio pleiotrópico que desempenha efeitos notáveis no ritmo circadiano, no sistema imunológico, no câncer e até no metabolismo energético. Na última década, a associação entre a melatonina e o metabolismo da glicose foi estabelecida, bem como sua relação com o diabetes. Todavia, os resultados dos estudos ainda são preliminares e controversos. No contexto da melatonina ser um potencial regulador do metabolismo, sua relação com a obesidade tem sido discutida por alguns pesquisadores.³

No Brasil, no final de 2021, a ANVISA autorizou o uso de melatonina para a formulação de suplementos alimentares, destinados exclusivamente a pessoas com idade igual ou maior que 19 anos e para o consumo diário máximo de 0,21 mg.⁴

A partir de então, a suplementação de melatonina tornou-se muito comum na internet no Brasil, havendo um “sem número” de sites vendendo produtos que contêm melatonina com a promessa de cura de muitas doenças e prevenção de tantas outras. Entretanto, a carência de informações com embasamento científico para a população nesses veículos comerciais, motivou-nos à realização desse estudo, na busca das melhores evidências disponíveis na literatura.

OBJETIVOS

Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de melatonina para tratamento e prevenção de doenças em humanos.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições quanto a local, data ou idioma em que os estudos foram publicados.

Critérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo a melatonina e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções relacionadas à melatonina. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, a redução de sintomas ou a prevenção da doença e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 26 de outubro de 2023 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “MELATONIN”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [MELATONIN] this term only 29
ID Search Hits
#1 MeSH descriptor: [MELATONIN] this term only 29
Date Run: 10/26/2023 08:12:11

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*,

MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em outubro de 2023 um total de 29 citações na Cochrane Library. Dessas, 8 revisões sistemáticas atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Todos os 8 estudos foram incluídos, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes.

Os estudos, em geral, envolveram avaliação da efetividade, tolerabilidade e melhora na qualidade de vida.

As características desses estudos incluídos foram sumariadas e apresentadas na **Tabela 2.**⁵⁻¹²

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Brigo et al. ⁵	n = 125 6 estudos	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da melatonina como tratamento complementar para epilepsia.	Duas comparações diferentes estavam disponíveis: melatonina versus placebo e melatonina 5 mg versus melatonina 10 mg. Devido à insuficiência de informações sobre os desfechos, não foi possível realizar nenhuma metanálise. Quatro estudos foram randomizados, duplo-cegos, cruzados, ensaios controlados por placebo e dois foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo. Dois estudos forneceram o número exato de convulsões durante o ensaio em comparação com a linha de base: nenhum dos participantes com convulsões durante o ensaio teve uma mudança na frequência de crises em comparação com a linha de base. Dois estudos avaliaram sistematicamente os efeitos adversos (piora da cefaleia foi relatada em uma criança com enxaqueca sob tratamento com melatonina). Apenas um estudo avaliou sistematicamente a qualidade de vida, mostrando nenhuma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo melatonina add-on.	Os estudos incluídos foram de baixa qualidade metodológica e não avaliavam sistematicamente a frequência de crises e eventos adversos, de modo que não foi possível resumir os dados em uma metanálise. Não foi possível concluir sobre o papel da melatonina na redução da frequência de crises ou na melhora da qualidade de vida em pessoas com epilepsia.
Jansen et al. ⁶	n = 220 5 estudos	Avaliar as evidências da eficácia clínica da melatonina no tratamento dos sintomas de demência.	Três estudos revelaram melhora de efeitos cognitivos não significativos para o tratamento com melatonina. Em dois desses estudos, houve melhoras significativas em comportamentos psicopatológicos (por exemplo, diminuição dos sintomas de humor de depressão, ansiedade e apatia e diminuição dos sintomas comportamentais de alucinações, delírios, agitação, irritabilidade e distúrbios do apetite) foram encontradas a partir da metanálise dos escores de mudança das escalas cognitivas (7 semanas, 2,5 mg de melatonina) e não cognitivas (4 semanas, 3 mg de melatonina). As análises de sensibilidade encontraram resultados semelhantes aos das metanálises originais e, portanto, apoiaram as estimativas de efeito para desfechos cognitivos não significativos. As estimativas do estudo individual para o efeito do tratamento de 2,5 mg de melatonina em um ano demonstraram uma piora significativa do humor (por exemplo, diminuição do afeto), conforme medido pela Escala de Avaliação de Afeto do Centro Geriátrico da Filadélfia. O restante dos efeitos do tratamento para humor, comportamento e função da vida diária não foram significativos. Não foram relatados efeitos adversos associados ao uso de melatonina.	As análises não suportam o uso de melatonina para o tratamento do comprometimento cognitivo associado à demência. Metanálise dos escores da escala de comportamento psicopatológico sugere que a melatonina pode ser eficaz no tratamento desses distúrbios relacionados à demência.

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Lewis et al. ⁷	n = 151 4 estudos	Avaliar se a quantidade e a qualidade do sono podem ser melhoradas pela administração de melatonina a adultos na UTI, bem como melhorar aspectos psicológicos dos pacientes.	Dois estudos incluíram participantes que estavam sob ventilação mecânica, um estudo incluiu uma mescla de participantes ventilados e não ventilados e em um estudo os participantes estavam sendo desmamados da ventilação mecânica. Todos os estudos compararam a melatonina com nenhum agente; três eram ensaios controlados por placebo; e um comparou a melatonina com os cuidados habituais. Todos os estudos administraram melatonina à noite. Todos os estudos relataram métodos adequados para randomização e os ensaios controlados por placebo foram cegos. Houve alto risco de viés em um estudo e não foi possível a combinação dos resultados devido a diferenças metodológicas entre os estudos. Os efeitos da melatonina na quantidade e qualidade do sono foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Três estudos (n = 139) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas através de relatos de participantes ou familiares ou por avaliações do pessoal da UTI (avaliação subjetiva). A medição por critérios objetivos também resultou em incerteza (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 37) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas por polissonografia, actigrafia, índice bispectral ou eletroencefalograma. Não houve diferença nas pontuações do índice de eficiência do sono entre os grupos avaliados. Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença nos escores de ansiedade (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 94) relataram dados de mortalidade: um estudo relatou que um terço dos participantes morreu; e um estudo não relatou nenhuma evidência de diferença entre os grupos na mortalidade hospitalar (certeza muito baixa). Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença no tempo de permanência na UTI (evidência de qualidade muito baixa). Os efeitos da melatonina sobre eventos adversos foram relatados em dois estudos (n = 107) e foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Houve limitações em alguns estudos devido à heterogeneidade entre os grupos e diferenças metodológicas. Os autores concluíram que as evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhora a qualidade e a quantidade do sono em pacientes de UTI, sendo recomendados novos estudos primários.	As evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhoraria a qualidade e a quantidade do sono em pacientes internados em UTI. Há dados esparsos e diferenças na metodologia do estudo, nos protocolos de sedação na UTI e nos métodos usados para medir e relatar o sono.
Wilkinson et al. ⁸	n = 0 0 estudo	Avaliar os efeitos da melatonina quando usada para neuroproteção do feto.	Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados para inclusão.	Não houve ensaio clínico randomizado para inclusão, não se pode comentar sobre as implicações para a prática nesse momento. Embora as evidências de estudos em animais tenham apoiado um papel neuroprotetor fetal para a melatonina quando administrada durante a gestação, nenhum ensaio avaliando a melatonina para neuroproteção fetal em mulheres grávidas foi concluído até o momento.
Khan et al. ⁹	n = 0 0 estudo	Avaliar a terapia com melatonina para o tratamento de distúrbios não respiratórios do sono em crianças com deficiência visual.	Não foram encontrados estudos que preenchessem os critérios de inclusão.	Atualmente, não há dados de alta qualidade para apoiar ou refutar o uso de melatonina para distúrbios do sono em crianças com deficiência visual. São necessários ensaios clínicos controlados por placebo que examinem desfechos clínicos importantes, como qualidade do sono, latência do sono, duração do sono e despertares noturnos.

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Herxheimer e Petrie ¹⁰	n = 984 10 estudos	Avaliar a eficácia da melatonina oral tomada em diferentes regimes de dosagem para aliviar o <i>jet lag</i> após viagens aéreas em vários fusos horários.	Oito dos dez testes descobriram que a melatonina, tomada perto da hora de dormir no destino (22 h à meia-noite), diminuiu o atraso do jato de voos que cruzam cinco ou mais fusos horários. Doses diárias de melatonina entre 0.5 e 5 mg são igualmente eficazes, exceto se as pessoas adormecem mais rápido e dormem melhor após 5 mg do que 0.5 mg. Doses acima de 5 mg parecem não ser mais eficazes. A ineficácia relativa de 2 mg de melatonina de liberação lenta sugere que uma concentração de pico mais alta de curta duração de melatonina funciona melhor. O número estimado necessário para tratar (NNT) é 2, com base nos dois únicos estudos que forneceram os dados necessários. O benefício provavelmente será maior quanto mais fusos horários forem cruzados e menos para voos para o oeste. O momento da dose de melatonina é importante: se for tomada na hora errada, no início do dia, é passível de causar sonolência e atrasar a adaptação ao horário local. A incidência de outros efeitos colaterais é baixa. Relatos de casos sugerem que pessoas com epilepsia e pacientes que tomam varfarina podem vir a prejudicar a melatonina.	A melatonina é notavelmente eficaz na prevenção ou redução do <i>jet lag</i>, e o uso ocasional a curto prazo parece ser seguro. Deve ser recomendado aos viajantes adultos que voam através de cinco ou mais fusos horários, particularmente na direção leste, e especialmente se tiverem experimentado <i>jet lag</i> em viagens anteriores. Os viajantes que cruzam 2 a 4 fusos horários também podem usá-lo, se necessário. A farmacologia e toxicologia da melatonina necessita de estudo sistemático, e o controle de qualidade farmacêutica de rotina dos produtos de melatonina deve ser estabelecido. Os efeitos da melatonina em pessoas com epilepsia, e uma possível interação com a varfarina, precisam de investigação.
Madson et al. ¹¹	n = 2.319 27 estudos	Avaliar os efeitos da melatonina na ansiedade pré e pós-operatória em comparação com placebo ou benzodiazepínicos.	Vinte e quatro estudos compararam melatonina com placebo. Onze estudos compararam a melatonina a um benzodiazepínico (sete estudos com midazolam, três estudos com alprazolam e um estudo com oxazepam). Outros comparadores em um pequeno número de estudos foram gabapentina, clonidina e pregabalina. Nenhum estudo foi considerado de baixo risco de viés para todos os domínios. A maioria dos estudos foi considerada com risco incerto de viés em geral. Oito estudos foram julgados com alto risco de viés em um ou mais domínios e, portanto, com alto risco de viés em geral. Melatonina versus placebo: A melatonina provavelmente resulta em uma redução na ansiedade pré-operatória medida por uma escala visual analógica (EVA, 0 a 100 mm) em comparação com placebo (DM -11,69, 95%IC -13,80 a -9,59; 18 estudos, n = 1264; evidência de certeza moderada), com base em uma metanálise de 18 estudos. A melatonina pode reduzir a ansiedade pós-operatória imediata medida em uma EVA de 0 a 100 mm em comparação com placebo (DM -5,04, 95%IC -9,52 a -0,55; 7 estudos, n = 524; evidência de baixa certeza), e pode reduzir a ansiedade pós-operatória tardia medida seis horas após a cirurgia usando o Inventário de Ansiedade (DM -5,31, 95%IC -8,78 a -1,84; 2 estudos; n = 73; evidência de baixa certeza). Melatonina versus benzodiazepínicos (midazolam e alprazolam): A melatonina provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pré-operatória medida em uma EVA de 0 a 100 mm (DM 0,78, 95%IC -2,02 a 3,58; 7 estudos, n = 409; evidência de certeza moderada) e pode haver pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pós-operatória imediata (DM -2,12, 95%IC -4,61 a 0,36; 3 estudos, n = 176; evidência de baixa certeza). Eventos adversos: Quatorze estudos não relataram eventos adversos. Seis estudos relataram especificamente que nenhum efeito colateral foi observado, e os sete estudos restantes relataram casos de náusea, sonolência, tontura e cefaleia; no entanto, nenhum evento adverso grave foi relatado. Onze estudos mediram a função psicomotora e cognitiva, ou ambas, e, em geral, esses estudos descobriram que os benzodiazepínicos prejudicaram a função psicomotora e cognitiva mais do que o placebo e a melatonina. Quatorze estudos avaliaram a sedação e geralmente descobriram que o benzodiazepínico causou o maior grau de sedação, mas a melatonina também mostrou propriedades sedativas em comparação com o placebo. Vários estudos não relataram eventos adversos. Portanto, não é possível concluir com certeza, a partir dos dados sobre efeitos adversos coletados nesta revisão, que a melatonina é mais bem tolerada que os benzodiazepínicos.	Quando comparada com placebo, a melatonina administrada como pré-medicação (em comprimidos ou sublingual) provavelmente reduz a ansiedade pré-operatória em adultos (medida 50 a 120 minutos após a administração), o que é clinicamente relevante. O efeito da melatonina na ansiedade pós-operatória em comparação com placebo (medido na sala de recuperação e seis horas após a cirurgia) também foi evidente, mas foi muito menor, e a relevância clínica desse achado é incerta. Houve pouca ou nenhuma diferença na ansiedade quando a melatonina foi comparada com benzodiazepínicos. Assim, a melatonina pode ter um efeito semelhante aos benzodiazepínicos na redução da ansiedade pré e pós-operatória em adultos.

Continua...

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Intervenção e Resultados	Conclusão
Nussbaumer-Streit et al. ¹²	n = 225 1 estudo	Avaliar a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina (em comparação entre si, placebo, antidepressivos de segunda geração, fototerapia, terapia psicológica ou intervenções no estilo de vida) na prevenção do TAS.	Apenas um estudo, fornecendo dados de 225 participantes, preencheu os critérios de elegibilidade e comparou agomelatina (25 mg/dia) com placebo. Houve alto risco de viés porque quase metade dos participantes deixou o estudo antes da conclusão. A certeza da evidência é muito baixa para todos os desfechos, devido ao alto risco de viés. A análise principal baseada nos dados de 199 participantes produziu um resultado indeterminado com amplos IC, que podem abranger tanto uma redução relevante quanto um aumento relevante da incidência de TAS pela agomelatina (RR 0,83, 95%IC 0,51 a 1,34; n = 199; evidência de certeza muito baixa). Além disso, a gravidade do TAS pode ser semelhante em ambos os grupos no final do estudo, com um escore médio de depressão de 8,3 (DP = 9,4) no grupo agomelatina e 10,1 (DP = 10,6) no grupo placebo (DM -1,80, 95%IC -4,58-0,98; n = 199; evidência de baixíssima certeza). A incidência de eventos adversos e eventos adversos graves pode ser semelhante em ambos os grupos. No grupo agomelatina, 64 de 112 participantes experimentaram pelo menos um evento adverso, enquanto 61 de 113 experimentaram no grupo placebo (RR 1,06, 95%IC 0,84-1,34; n = 225; evidência de certeza muito baixa). Três de 112 pacientes experimentaram eventos adversos graves no grupo agomelatina, em comparação com 4 de 113 no grupo placebo (RR 0,76, 95%IC 0,17-3,30; n = 225; evidência de certeza muito baixa). Não foram relatados dados sobre qualidade de vida ou funcionamento interpessoal. Não foram identificados estudos sobre melatonina.	As evidências são incertas sobre a agomelatina e há ausência de estudos sobre melatonina. Nenhuma conclusão sobre a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina para a prevenção do TAS pode ser definitiva nesse momento. A decisão a favor ou não de iniciar o tratamento preventivo do TAS e o tratamento selecionado devem considerar as preferências do paciente e refletir na base de evidências de todas as opções de tratamento disponíveis.

UTI = unidade de terapia intensiva; TAS = transtorno de ansiedade sazonal; EVA = escala visual analógica; DM = diferença das médias; 95%IC = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio-padrão; RR = risco relativo

DISCUSSÃO

A melatonina é conhecida como “hormônio do sono” e é naturalmente produzida pelo organismo, sendo liberada em condições de baixa luminosidade. Tem como função principal controlar o ciclo circadiano. Pode ser encontrada em fórmulas manipuladas e suplementos alimentares,³ sendo liberada no Brasil pela ANVISA para comercialização em suplementos alimentares.⁴

À melatonina têm sido imputadas muitas ações preventivas e terapêuticas que alavancam sua comercialização, disseminadas pela mídia, sobretudo em veículos na internet. Entretanto, a mídia traz muito pouco do real papel da melatonina à luz das melhores evidências. Nesse contexto, este estudo avaliou um total 8 revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, totalizando 53 ensaios clínicos e 4.024 participantes.

Brigo et al.⁵ avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da melatonina como tratamento complementar para epilepsia. Foram incluídos 6 ensaios clínicos, que totalizaram 125 participantes (106 menores de 18 anos). A intervenção envolveu a administração de melatonina *versus* placebo e melatonina

(5 mg) *versus* melatonina (10 mg). Não foi possível a realização de síntese em metanálise devido à falta de informações e heterogeneidade nos estudos primários. Quatro estudos foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, cruzados e controlados por placebo e dois foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos e controlados por placebo. Apenas dois estudos forneceram o número exato de convulsões durante o ensaio em comparação com a linha de base: nenhum dos participantes com convulsões durante o ensaio teve uma alteração na frequência das crises em comparação com a linha de base. Dois estudos avaliaram sistematicamente os efeitos adversos (foi relatada piora da dor de cabeça em uma criança com enxaqueca em tratamento com melatonina). Apenas um estudo avaliou sistematicamente a qualidade de vida, não mostrando melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo de adição de melatonina. Os autores concluíram que os estudos clínicos realizados são de baixa qualidade metodológica e não avaliaram sistematicamente a frequência das crises e os eventos adversos, não sendo possível concluir sobre o papel da melatonina na eventual redução da frequência das crises ou na melhora da qualidade de vida em pessoas com epilepsia.

Na busca de uma possível eficácia da melatonina para os sintomas da demência, Jansen et al.⁶ avaliaram 5 ensaios clínicos com esse escopo. As estimativas combinadas das pontuações de mudança cognitiva de três desses estudos revelaram efeitos cognitivos não significativos para o tratamento com melatonina. Em dois desses estudos, houve melhora significativa no comportamento psicopatológico (por exemplo, diminuição dos sintomas de humor, depressão, ansiedade e apatia. Houve também redução dos sintomas comportamentais de alucinações, delírios, agitação, irritabilidade e distúrbios do apetite), observados a partir da metanálise (7 semanas, 2,5 mg de melatonina e 4 semanas, 3 mg de melatonina). As análises de sensibilidade encontraram resultados semelhantes aos das metanálises e, portanto, apoiaram as estimativas de efeito para resultados cognitivos não significativos. As estimativas de estudos individuais para o efeito do tratamento de 2,5 mg de melatonina em um ano demonstraram uma piora significativa do humor (por exemplo, diminuição do afeto), conforme medido pela Escala de Avaliação de Afeto do Centro Geriátrico da Filadélfia. O restante dos efeitos do tratamento para humor, comportamento e função da vida diária não foram significativos. Não houve efeitos adversos relatados associados ao uso de melatonina. Os autores concluíram que as análises não apoiam o uso de melatonina para tratamento de comprometimento cognitivo associado à demência. A metanálise das pontuações da escala de comportamento psicopatológico sugeriu que a melatonina pode ser eficaz no tratamento desses distúrbios associados à demência.

Lewis et al.⁷ avaliaram se a quantidade e a qualidade do sono podem ser melhoradas pela administração de melatonina a adultos na unidade de terapia intensiva (UTI). Foram incluídos 4 ensaios clínicos com 151 participantes randomizados. Dois estudos incluíram participantes que estavam sob ventilação mecânica, um estudo incluiu uma mescla de participantes ventilados e não ventilados e em um estudo os participantes estavam sendo desmamados da ventilação mecânica. Todos os estudos compararam a melatonina com nenhum agente; três eram ensaios controlados por placebo; e um comparou a melatonina com os cuidados habituais. Todos os estudos administraram melatonina à noite.

Todos os estudos relataram métodos adequados para randomização e os ensaios controlados por placebo foram cegos. Houve alto risco de viés em um estudo e não foi possível a combinação dos resultados devido a diferenças metodológicas entre os estudos.

Os efeitos da melatonina na quantidade e qualidade do sono foram incertos (evidência de qualidade muito baixa). Três estudos (n = 139) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas através de relatos de participantes ou familiares ou por avaliações do pessoal da UTI (avaliação

subjetiva). A medição por critérios objetivos também resultou em incerteza (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 37) relataram a quantidade e a qualidade do sono medidas por polissonografia, actigrafia, índice bispectral ou eletroencefalograma. Não houve diferença nas pontuações do índice de eficiência do sono entre os grupos avaliados.

Um estudo dos estudos incluídos (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença nos escores de ansiedade (evidência de qualidade muito baixa). Dois estudos (n = 94) relataram dados de mortalidade: um estudo relatou que um terço dos participantes morreu; e um estudo não relatou nenhuma evidência de diferença entre os grupos na mortalidade hospitalar (certeza muito baixa). Um estudo (n = 82) não relatou nenhuma evidência de diferença no tempo de permanência na UTI (evidência de qualidade muito baixa). Os efeitos da melatonina sobre eventos adversos foram relatados em dois estudos (n = 107) e foram incertos (evidência de qualidade muito baixa).

Houve limitações em alguns estudos devido à heterogeneidade entre os grupos e diferenças metodológicas. Os autores concluíram que as evidências são insuficientes para determinar se a administração de melatonina melhora a qualidade e a quantidade do sono em pacientes de UTI, sendo recomendados novos estudos primários.

Wilkinson et al.⁸ avaliaram os efeitos da melatonina para neuroproteção do feto, mas nenhum ensaio clínico pôde ser incluído. Os autores consideraram que há estudos em animais, cujo papel neuroprotetor fetal da melatonina foi descrito, mas não há ensaios clínicos concluídos em humanos, sendo necessária mais investigação de alta qualidade e esforços direcionados para ensaios que comparem a melatonina com nenhuma intervenção (sem tratamento ou placebo) ou com agentes alternativos destinados a fornecer neuroproteção fetal (como o sulfato de magnésio para bebês muito prematuros). Esses ensaios devem avaliar os resultados maternos e infantis a curto e longo prazo (incluindo deficiências neurosensoriais, como a paralisia cerebral) e considerar os custos dos cuidados.

Khan et al.⁹ avaliaram a efetividade da melatonina para o tratamento de distúrbios não respiratórios do sono em crianças com deficiência visual, no que diz respeito à melhora no hábito de sono, na programação do sono e na manutenção do sono, quando comparado com placebo ou nenhum tratamento. Entretanto, nenhum ensaio clínico foi encontrado e os autores concluíram não haver informações de alta qualidade para apoiar ou refutar o uso de melatonina para distúrbios do sono em crianças com deficiência visual, sendo necessários ensaios clínicos controlados com placebo que examinem resultados clínicos importantes, como qualidade do sono, latência do sono, duração do sono e despertares noturnos.

Herxheimer e Petrie¹⁰ avaliaram a efetividade da melatonina oral tomada em diferentes regimes de dosagem para aliviar o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários. Um total de 10 estudos foram incluídos. Em 8, a melatonina (0,5 a 5 mg), tomada perto da hora prevista para dormir no destino (22h à meia-noite), diminuiu o *jet lag* em voos que cruzam cinco ou mais fusos horários. O horário da ingestão de melatonina é importante, pois se for tomada na hora errada, no início do dia, pode causar sonolência e atrasar a adaptação ao horário local. O melhor, então, é a ingestão à noite. A incidência de outros efeitos colaterais é baixa. Há relatos de casos que sugerem que pessoas com epilepsia e pacientes que tomam varfarina podem ter efeitos adversos com a melatonina. Os autores concluíram que a melatonina é notavelmente eficaz na prevenção ou na redução do *jet lag*, sendo que o uso ocasional em curto prazo parece ser seguro. A melatonina pode ser recomendada a viajantes adultos que voem em cinco ou mais fusos horários, especialmente na direção leste, e especialmente se tiverem experimentado *jet lag* em viagens anteriores. A farmacologia e a toxicologia da melatonina necessitam de estudo sistemático, e o controle de qualidade farmacêutica de rotina dos produtos de melatonina deve ser estabelecido. Há recomendação para investigação dos efeitos da melatonina em pessoas com epilepsia.

Madson et al.¹¹ avaliaram os efeitos da melatonina na ansiedade pré e pós-operatória em comparação com placebo ou benzodiazepínicos. Foram incluídos 27 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 2.319 participantes, que avaliaram a melatonina no tratamento da ansiedade pré-operatória, ansiedade pós-operatória ou ambas. 24 estudos compararam melatonina com placebo. Onze estudos compararam a melatonina a um benzodiazepínico (7 estudos com midazolam, 3 estudos com alprazolam e 1 estudo com oxazepam). Nenhum estudo foi considerado de baixo risco de viés e a maioria foi considerada com risco geral de viés incerto. Oito estudos foram considerados com alto risco de viés em geral.

Os autores descreveram que a melatonina provavelmente resulta em uma redução na ansiedade pré-operatória medida por uma escala visual analógica (EVA, 0 a 100 mm) em comparação ao placebo (MD -11,69, 95%IC -13,80 a -9,59; 18 estudos; n = 1.264; evidência de qualidade moderada). A melatonina também pode reduzir a ansiedade pós-operatória imediata medida por EVA de 0 a 100 mm em comparação ao placebo (MD -5,04, 95%IC -9,52 a -0,55; 7 estudos, n = 524; evidência de baixa qualidade) e pode reduzir a ansiedade pós-operatória tardia medida seis horas após a cirurgia (MD -5,31, 95%IC -8,78 a -1,84; 2 estudos; n = 73; evidência de baixa qualidade).

A melatonina provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pré-operatória medida em uma EVA de 0 a 100 mm (MD 0,78, 95%IC -2,02 a 3,58; 7 estudos,

n = 409; evidência de qualidade moderada) e pode haver pouca ou nenhuma diferença na ansiedade pós-operatória imediata (MD -2,12, 95%IC -4,61 a 0,36; 3 estudos, n = 176; evidência de baixa qualidade).

Considerando eventos adversos, 14 estudos não relataram eventos adversos; 6 estudos relataram especificamente que não foram observados efeitos colaterais, e os sete estudos restantes relataram casos de náusea, sonolência, tontura e dor de cabeça. Não houve evento adverso grave.

Os autores concluíram que quando comparada com o placebo, a melatonina administrada como pré-medicação (na forma de comprimidos ou por via sublingual) provavelmente reduz a ansiedade pré-operatória em adultos (medida 50 a 120 minutos após a administração), o que é clinicamente relevante. O efeito da melatonina na ansiedade pós-operatória em comparação com o placebo (medido na sala de recuperação e seis horas após a cirurgia) também foi evidente, mas foi muito menor, e a relevância clínica deste achado é incerta. Houve pouca ou nenhuma diferença na ansiedade quando a melatonina foi comparada com os benzodiazepínicos. Assim, a melatonina pode ter um efeito semelhante aos benzodiazepínicos na redução da ansiedade pré e pós-operatória em adultos.

Nussbaumer-Streit et al.¹² avaliaram a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina (em comparação entre si, placebo, antidepressivos de segunda geração, fototerapia, terapia psicológica ou intervenções no estilo de vida) na prevenção do transtorno afetivo sazonal.

Apenas um estudo (n = 225) pôde ser incluído, o qual comparou a agomelatina (25 mg/dia) com placebo. A certeza da evidência foi muito baixa para todos os desfechos, devido ao alto risco de viés, caráter indireto e imprecisão. A análise principal baseada em dados de 199 participantes resultou indeterminada com amplos intervalos de confiança que podem abranger tanto uma redução relevante quanto um aumento relevante da incidência de transtorno afetivo sazonal pela agomelatina (risco relativo – RR = 0,83, 95%IC 0,51-1,34; 1 estudo; n = 199; evidência de qualidade muito baixa).

Os autores concluíram que a evidência é incerta sobre a agomelatina e há ausência de estudos sobre a melatonina, o que não permite nenhuma conclusão sobre a eficácia e segurança da agomelatina e da melatonina na prevenção do transtorno afetivo sazonal.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação de melatonina, em geral, não vislumbram malefícios de seu uso. Há evidência de que a suplementação de melatonina alivia o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários e também reduz a ansiedade de pacientes em pré-operatório. Não houve evidência de efetividade nas análises para quaisquer outras intervenções. Diante desses

achados, recomenda-se a realização de novos estudos clínicos prospectivos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há oito revisões sistemáticas na Cochrane Library no escopo da suplementação de melatonina. A grande

maioria dos estudos não mostra benefícios dessa suplementação, mas não há evidência de efeitos adversos graves. Há evidência de benefício apenas para aliviar o *jet lag* após viagens aéreas de vários fusos horários (alto grau de certeza) e também para a redução da ansiedade de pacientes em pré-operatório (evidência moderada). Diante desses achados, sugere-se a realização de novos estudos prospectivos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells*. 2019;8(7):681. PMID: 31284489; <https://doi.org/10.3390/cells8070681>.
2. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules*. 2023;13(6):943. PMID: 37371523; <https://doi.org/10.3390/biom13060943>.
3. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):218. PMID: 35008644; <https://doi.org/10.3390/ijms23010218>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>. Acesso em 2023 (26 de outubro).
5. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD006967. PMID: 27513702; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006967.pub4>.
6. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG, Malouf R. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD003802. PMID: 16437462; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003802.pub3>.
7. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012455. PMID: 29746721; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012455.pub2>.
8. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD010527. PMID: 27022888; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010527.pub2>.
9. Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in visually impaired children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008473. PMID: 22071850; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008473.pub2>.
10. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001520. PMID: 12076414; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001520>.
11. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009861. PMID: 33319916; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009861.pub3>.
12. Nussbaumer-Streit B, Greenblatt A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD011271. PMID: 31206585; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011271.pub3>.

Rotura do tendão semimembranoso – Relato de caso de uma rara rotura tendínea

Laura Gabriela Silva^I, Victor Sudário Takahashi^{II}, Daniel de Almeida Pires^{III}, Márcio Luís Duarte^{IV}

Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá, Guarujá (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A rotura da inserção distal do tendão semimembranoso é uma lesão ocasionada no tendão de um dos músculos do grupo isquiotibiais, acarretando dor no joelho. Para o diagnóstico da lesão do tendão semimembranoso, a ressonância magnética é a principal modalidade de imagem. **Descrição do caso:** Homem de 63 anos acusa dor no joelho esquerdo há 1 semana. Apresenta melhora da dor com repouso e medicação. Ao exame físico, apresenta teste de Waldron positivo e testes de McMurray e Appley negativos, com edema articular, sem hematomas, apresentando limitação à movimentação devido à dor. A ressonância magnética apresenta a rotura do semimembranoso, e o tratamento foi realizado com medicação analgésica e anti-inflamatória. **Discussão:** Essa rotura é rara, e surge de uma força em valgo em uma perna hiperextendida externamente. O uso de esteroides anabolizantes pode aumentar o risco de rotura do tendão. Contudo, a ultrassonografia é um método de fácil acesso e é cada vez mais utilizada. O diagnóstico é realizado por meio de ressonância magnética. Seu tratamento pode ser realizado com anti-inflamatórios ou reparo cirúrgico. **Conclusão:** Relatamos um caso de rotura do tendão semimembranoso, composta por uma sintomatologia como dor no joelho, que pode ser tratada com anti-inflamatório ou reparo cirúrgico.

Termos DeCS: Tendões, Articulação do joelho, Imageamento por ressonância magnética, Ruptura, Dor

PALAVRAS-CHAVE DO AUTOR: Tendão semimembranoso; Tendinopatia do semimembranoso; Tratamento conservador

^IEstudante de medicina do Centro Universitário Atenas, Paracatu (MG), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-8292-4295>

^{II}Estudante de medicina da Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá, Guarujá (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-0330-6681>

^{III}Médico ortopedista da Beneficência Portuguesa de Santos (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-6339-5263>

^{IV}Professor de radiologia da Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá, Guarujá (SP), Brasil. Mestre e Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-7874-9332>

Contribuição dos autores: Contribuições substanciais para a concepção ou desenho da obra; ou a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho; Redigir o trabalho ou revisá-lo criticamente para conteúdo intelectual importante; Aprovação final da versão a ser publicada; Acordo em ser responsável por todos os aspectos do trabalho para garantir que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas adequadamente: Laura Gabriela Silva, Victor Sudário Takahashi, Daniel de Almeida Pires, Márcio Luís Duarte

Endereço para correspondência:

Márcio Luís Duarte

Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá

Av. D. Pedro I, 3.300, Enseada, Guarujá-SP, Brasil; CEP: 11440-003.

Tel: 0xx13 3398-1000 — E-mail: marcioluisduarte@gmail.com

Fonte de fomento: não houve suporte financeiro. Conflito de interesse: não há conflito de interesse entre os autores.

INTRODUÇÃO

O tendão semimembranoso origina-se da impressão súperolateral da tuberosidade isquiática, ligando-se ao músculo semimembranoso e possui cinco fixações distalmente na parte posteromedial do joelho, os braços tendinosos — anterior ou tibial, direto, poplíteo ou inferior, capsular e o ligamento poplíteo oblíquo. Esses braços irão se entrelaçar em ligamentos e músculos formando um complexo semimembranoso.¹

Os fascículos do músculo semimembranoso são os mais curtos entre os músculos isquiotibiais. Essa e outras características somadas às forças de fricção e a uma propensão para contrações excêntricas, torna o tendão dessa musculatura suscetível a alterações degenerativas e lesões por esforço, acarretando a rotura da inserção distal do tendão semimembranoso.²

De maneira geral, para o diagnóstico da lesão do tendão semimembranoso a ressonância magnética (RM) é a principal modalidade de imagem e, a partir dela, é possível caracterizar a lesão em relação à localização, à gravidade e à extensão.³ O presente artigo tem como objetivo relatar um caso de rotura do tendão semimembranoso e caracterizar essa alteração.

DESCRIÇÃO DO CASO

Homem de 63 anos com dor no joelho esquerdo há uma semana após dirigir 400 km de carro. Refere o uso de botas no trabalho, apresentando dificuldade para deambular grandes distâncias e subir ou descer escadas. Informa que a dor melhora apenas com repouso e medicação. Relata hipertensão arterial em tratamento com losartana e diabetes mellitus tratada com dieta. Reporta ainda colecistectomia prévia e artroplastia total do quadril bilateral e nega traumas.

Ao exame físico, apresenta teste de Waldron positivo e testes de McMurray e Appley negativos, com edema articular, sem hematomas, apresentando limitação à movimentação devido à dor. A ressonância magnética demonstra rotura da inserção distal do tendão semimembranoso (**Figura 1**).

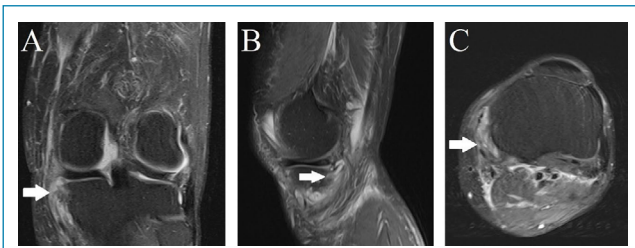


Figura 1. Ressonância magnética do joelho esquerdo na sequência de densidade protônica com saturação de gordura (DP FAT SAT) nos cortes coronal (A), sagital (B) e axial (C) demonstrando a rotura do tendão semimembranoso (seta branca).

O paciente foi tratado de forma conservadora com medicação analgésica e anti-inflamatória por uma semana, apresentando ausência de sintomas desde então.

O paciente autorizou o relato do caso assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Em 3 de janeiro de 2023, o Comitê de Ética em Pesquisa da São Gabriel Especialidades Médicas e Radiológicas aprovou o protocolo do estudo (CEP nº 0006-2023).

DISCUSSÃO

Caracteriza-se como rotura do tendão semimembranoso uma lesão que surge de uma força em valgo em uma perna hiperextendida externamente. O uso de esteroides anabolizantes pode aumentar o risco de rotura do tendão.³ Em suma, o músculo semimembranoso faz parte de um complexo de músculos denominado isquiotibiais, que se localizam na parte posterior da coxa e são constituídos pelos músculos semimembranoso, bíceps femoral e semitendíneo.² A lesão do tendão semimembranoso acarreta dor no joelho, edema, o sinal do “Popeye” e limitações de movimentos.²

A principal função desse complexo muscular é a flexão do joelho, na qual o semimembranoso e o bíceps femoral são fundamentais na estabilização.¹ Esse grupo muscular é o mais frequentemente lesionado em atletas. Os tendões são expostos a lesões por cruzarem duas articulações e possuem muitas fibras musculares do tipo 2.⁴ Normalmente, as lesões dos isquiotibiais envolvem a parte proximal do músculo e as lesões da parte distal.⁵ Lesões distais são extremamente raras, ocorrendo de forma mais frequente nos tendões bíceps femoral e semitendíneo, sendo muito incomuns as lesões do tendão semimembranoso.^{4,5}

De forma semelhante, Blakeney et al. relatam um caso de um jogador profissional de rúgbi de 22 anos que foi empurrado para trás e no dia seguinte sentiu uma dor pósteromedial no joelho. A RM mostrou ruptura completa isolada do tendão distal semimembranoso e o paciente foi submetido a um reparo cirúrgico precoce.⁴

Os exames de imagens são necessários para o diagnóstico, sendo a RM a modalidade de escolha para a detecção e classificação da lesão.³ Contudo, a ultrassonografia é um método de fácil acesso e é cada vez mais utilizada.² Os exames de imagem tornam-se essenciais para a exclusão de diagnósticos diferenciais, como o cisto de Baker, hérnias musculares e outras roturas musculotendinosas.²

Por fim, relatos sobre lesões do tendão semimembranoso distal são escassos. Contudo já foram relatados resultados insatisfatórios com manejo conservador e cirurgia tardia.⁴ A maioria dos tratamentos das lesões é conservadora, com o uso de anti-inflamatório e depois reabilitação,³ assim como no caso relatado, poderá ter desfecho satisfatório. O tratamento cirúrgico é relatado com maior frequência nas rupturas distais do tendão bíceps femoral.⁴

Foi realizada busca nas bases de dados: PubMed, EMBASE e Lilacs (**Tabela 1**), e consultado o portal de periódicos

Tabela 1. Estratégia de busca, realizada no dia 20/01/2024

Base de dados	Estratégia de busca	Filtros	Resultados
PubMed	(Semimembranosus tendon) AND (Magnetic resonance imaging)	Sem filtro	357
EMBASE	'semimembranosus tendon'/exp AND ('nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri' OR 'nmr imaging' OR 'imaging, magnetization transfer' OR 'magnetic resonance imaging' OR 'magnetic resonance tomography' OR 'magnetization transfer imaging' OR 'mr imaging' OR 'nuclear magnetic resonance imaging')	Sem filtro	10
LILACS	(Semimembranosus tendon) AND (Magnetic resonance imaging)	Sem filtro	204

SciELO. Os estudos selecionados seguiram critérios de inclusão nas línguas inglesa e portuguesa, a fim de obter informações, comparando os dados da literatura médica com o nosso caso. Alguns estudos da busca foram excluídos, pois não apresentavam relação com o tema em estudo.

No caso do paciente relatado, como a rotura do tendão semimembranoso apresenta escassa literatura, seguiu-se ao tratamento conservador, apresentando desfecho satisfatório, sem a necessidade de tratamento cirúrgico e sem limitação de movimentos.

CONCLUSÃO

Relatamos um raro caso de rotura da inserção distal do tendão semimembranoso que, geralmente, causa dor no joelho, pois é mais comum nos outros músculos do grupo isquiotibiais. Essa lesão pode ser diagnosticada pela RM e pela ultrassonografia. No quesito tratamento, dependendo do tipo de lesão, pode-se realizar o uso de anti-inflamatórios e fisioterapia ou o reparo cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1.

Beltran J, Matityahu A, Hwang K, et al. The distal semimembranosus complex: normal MR anatomy, variants, biomechanics and pathology. *Skeletal Radiol.* 2003;32(8):435-45. PMID: 12768244; <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0641-1>.

2.

Watura C, De La Hoz Polo M, Amiras D. Popeye sign of the semimembranosus. *BJR Case Rep.* 2018;4(3):20170122. PMID: 31489217; <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20170122>.

3.

Ernlund L, Vieira LA. Hamstring injuries: update article. *Rev Bras Ortop.* 2017;52(4):373-82. PMID: 28884093; <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2017.05.005>.

4.

Blakeney WG, Thaunat M, Ouanezar H, et al. Distal Semimembranosus Tendon Avulsions: Acute Surgical Repair in a Professional Rugby Player. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(10):2325967117731102. PMID: 29051904; <https://doi.org/10.1177/2325967117731102>.

5.

Aldebeyan S, Boily M, Martineau PA. Complete tear of the distal hamstring tendons in a professional football player: a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2016;45(3):427-30. PMID: 26668066; <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2306-2>.

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

INDEXAÇÃO E ESCOPO

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

POLÍTICAS E PROCEDIMENTOS DA REVISTA

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

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

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

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

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FORMATO

Primeira página (capa)

A primeira página deve conter:

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

Segunda página

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

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

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

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

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

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

Referências

As referências bibliográficas (no estilo “Vancouver”, como indicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, ICMJE) devem ser dispostas na parte final do artigo e numeradas de acordo com a ordem de citação. Os números das citações devem ser inseridos após pontos finais ou vírgulas nas frases, e sobrescritos (sem parênteses ou colchetes). Referências citadas nas legendas de Tabelas e Figuras devem manter a sequência com as referências citadas no texto. Todos os autores devem ser citados se houver menos de seis; se houver mais de seis autores, os primeiros três devem ser citados seguidos de “et al.” Para livros, a cidade de publicação e o nome da

editora são indispensáveis. Para textos publicados na internet, a fonte localizadora completa (URL) ou endereço completo é necessário (não apenas a página principal ou *link*), de maneira que, copiando o endereço completo em seus programas para navegação na internet, os leitores possam ser levados diretamente ao documento citado, e não a um site geral. No final de cada referência, insira o número “PMID” (para artigos indexados no PubMed) e o número “doi”, se disponível. A seguir estão dispostos alguns exemplos dos tipos mais comuns de referências:

• Artigo em periódico

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

• Livro

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

• Capítulo de livro

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

• Texto na internet

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

• Dissertações e teses

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

Figuras e tabelas

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

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

O MANUSCRITO

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

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

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

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

3. Métodos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CARTAS AO EDITOR

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

DOCUMENTOS CITADOS

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



No Residencial APM
você tem **segurança,**
comodidade e fácil
acesso às principais
vias da cidade.

Studios de 30m² a 56m² -
unidades mobiliadas e
semimobiliadas, com
serviços pay per use.



residencialapm.com.br

Aluguel a partir de
R\$ 2.000,00

Condições especiais
para **associados APM.**

DIFERENCIAIS

- ✓ Mobiliados ou semimobiliados;
- ✓ Ar-condicionado instalado;
- ✓ Unidades preparadas para pessoas com mobilidade reduzida;
- ✓ Academia equipada;
- ✓ Salão de festas decorado;
- ✓ Piscina com solário.

PAY PER USE

- ✓ Lavanderia coletiva;
- ✓ Estacionamento com manobrista.



Próximo a grandes hospitais,
estações de metrô, Avenidas
Paulista e 23 de Maio.



Locações por temporada - B.Homy

☎️ (11) 4673-2494

✉️ reservas@bhomy.com

🌐 Reservas on-line: apm.bhomy.com

Convencionais - HFflex

☎️ (11) 5080-0020

☎️ (11) 98965-0312

✉️ corretores@hflex.net.br

Locação e administração

HFflex
EMPREENHIMENTOS COM SERVIÇOS

CRECI 21109J

APM
ASSOCIAÇÃO PAULISTA
DE MEDICINA



Na Quali, médicos associados à APM têm desconto e vantagens para cuidar da saúde com a SulAmérica.



Fale com a gente pelo telefone (11) 3188-4200 ou acesse o QR Code para aproveitar essa condição exclusiva.



Rede hospitalar de excelência¹



Desconto na inclusão de dependentes²



Cobertura odontológica inclusa³

¹ A disponibilidade e as características da rede hospitalar e/ou do benefício especial podem variar conforme as condições contratuais do plano adquirido. 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 condições contratuais e legais (Lei nº 9.656/98). Condições contratuais disponíveis para análise. Janeiro/2024.

² O desconto é aplicado automaticamente na contratação do plano de saúde da operadora SulAmérica para mais de uma vida por grupo familiar. Caso haja exclusão de dependentes, o preço será ajustado automaticamente para o praticado na contratação de uma vida.

³ Na contratação de qualquer plano de saúde do portfólio da seguradora SulAmérica Companhia de Seguro Saúde, CNPJ/MF nº 01.685.053/0013-90 e Sul América Serviços de Saúde S.A., CNPJ/MF nº 02.866.602/0001-51, os beneficiários (titulares e dependentes) receberão, sem custo adicional, o produto odontológico: Odonto Mais / Adesão Odonto - Rol Ampliado, registro ANS 476.270/16-3 que também será implantado, sem custo adicional, às novas inclusões (ex.: recém-nascido, recém-casado, filho, etc) durante a vigência do contrato. A condição aqui mencionada poderá ser descontinuada a critério da SulAmérica.



SulAmérica:
ANS nº 005622
Qualicorp
Adm. de Benefícios:
ANS nº 417173

