ISSN 1413-9979

REVISTA

# DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 27 • EDIÇÃO 2

- Vida pós-COVID-19: sintomas e complicações crônicas
- Estressores financeiros e o comprometimento da saúde mental e sexual
- Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas Cochrane

ABR-JUN 2022

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

Federada da AMB Associação Médica Brasileira

IESAPM
Instituto de Ensino Superior da Associação Paulista de Medicina

Novidade

# IESAPM

## Curso Modular de Telemedicina

O objetivo deste curso é capacitar os médicos para a prática da Telemedicina. Buscando prover um conjunto de conhecimentos que permitam o uso adequado deste método de cuidados à saúde.

| CARGA HORÁRIA | DURAÇÃO | FORMATO | INVESTIMENTO | INVESTIMENTO | INVESTIMENTO |
|---|---|---|---|---|---|
| 24h | 180 dias após a inscrição do curso | Curso ON-LINE | R$ 495,00 Ex-Alunos | R$ 550,00 Associado APM | R$ 800,00 Não associado APM |

## Programa

Módulo 01 Introdução à Telemedicina e Telessaúde

Módulo 02 Bioética Digital

Módulo 03 LGPD e Saúde Digital

Módulo 04 Telemedicina: Legislação, Evidências e Experiências

Módulo 05 Características das Plataformas de Telemedicina

Módulo 06 Certificação Digital e Prescrição Eletrônica

Módulo 07 A Prática da Teleconsulta

Módulo 08 Telepropedêutica

Módulo 09 Telemedicina na Cadeia de Saúde

Coordenador do Curso

**Prof. Dr. Jefferson G. Fernandes**

**Matricule-se já**

bit.ly/36d4j7u

**Mais informações**

11 3188 4313 (Whatsapp)

contato@iesapm.org.br

Mantenedora

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

iesapm.org.br

# SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 27 • EDIÇÃO 2


| | | |
|---|---|---|
| Expediente | ii | |
| Editorial | 29 | Vida pós-COVID-19: sintomas e complicações crônicas<br>*Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Alessandro Mariani* |
| Dermatologia | 31 | Urticária crônica espontânea nos adultos: diagnóstico e terapêutica no presente e futuro. Uma revisão narrativa<br>*Beatrice Martinez Zugaib Abdalla, Roberta Fachini Jardim Criado, Paulo Ricardo Criado* |
| Linguagens | 39 | Assertividade<br>*Alfredo José Mansur* |
| Eletrocardiograma | 42 | *Torsades de pointes*<br>*Antonio Américo Friedmann* |
| Medicina sexual | 44 | Estressores financeiros e o comprometimento da saúde mental e sexual<br>*Heloisa Junqueira Fleury, Carmita Helena Najjar Abdo* |
| Nutrição, saúde e atividade física | 48 | Fatores do estilo de vida estão associados à adiposidade em escolares de Ilhabela? Um estudo transversal<br>*Anderson Bastos Lopes, Luis Carlos de Oliveira, Diana Carolina Gonzalez Beltran, João Pedro da Silva Junior, Maurício dos Santos, Victor Keihan Rodrigues Matsudo* |
| Medicina baseada em evidências | 55 | Suplementação de zinco para cocleovestibulopatias: sinopse baseada em evidências<br>*Osmar Clayton Person, Maria Eduarda dos Santos Puga, Álvaro Nagib Atallah* |
| Destaque cochrane | 61 | Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas Cochrane<br>*Osmar Clayton Person, Amanda Andraus Simonian, Maria Eduarda dos Santos Puga Álvaro Nagib Atallah* |
| Instruções aos autores | II | |


**Imagem da capa:**
Maternidade, 1942 – Óleo sobre tela – 93 cm x 73,5 cm
Emiliano Di Cavalcanti – Rio de Janeiro/RJ, 1897 – Rio de Janeiro/RJ, 1976
Acervo da Pinacoteca da Associação Paulista de Medicina
Foto: Pedro Sgarbi
*Em comemoração ao centenário da Semana de Arte Moderna de 1922*

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA
AMB Associação Médica Brasileira

REVISTA
# DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

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

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

**Editores**
Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Renato Azevedo Júnior
Álvaro Nagib Atallah

**Assistente Editorial**
Marina de Britto

**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 Carvalhal Ribas (Neurocirurgia)
Irineu Tadeu Velasco (Clínica Médica/Emergências)
Jair de Jesus Mari (Psiquiatria)
João Baptista Gomes dos Santos (Ortopedia)
João Carlos Bellotti (Ortopedia e Traumatologia)
José Antonio Sanches Junior (Dermatologia)
Lilian Tereza Lavras Costallat (Reumatologia)
Manoel Odorico de Moraes Filho (Oncologia Clínica)
Marcelo Zugaib (Obstetrícia/Ginecologia)
Marco Antonio Zago (Hematologia)
Maurício Mota de Avelar Alchorne (Dermatologia)
Milton de Arruda Martins (Clínica Médica)
Moacyr Roberto Cuce Nobre (Reumatologia)
Noedir Antonio Groppo Stolf (Cirurgia)
Orsine Valente (Clínica Geral, Endocrinologia e Metabologia)
Paulo Manuel Pêgo Fernandes (Cirurgia Torácica e Cardiovascular)
Raul Cutait (Gastroenterologia e Proctologia)
Rubens Belfort Mattos Junior (Oftalmologia)
Rubens Nelson A. de Assis Reimão (Neurologia)
Sérgio Luiz Faria (Radioterapia)
Ulysses Fagundes Neto (Gastroenterologia Pediátrica)
Ulysses G. Meneghelli (Gastroenterologia)
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.

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA
AMB Associação Médica Brasileira

## Diretoria Executiva da Associação Paulista de Medicina (Triênio 2020-2023)

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

# Vida pós-COVID-19: sintomas e complicações crônicas*

*Paulo Manuel Pêgo Fernandes*[I], *Alessandro Mariani*[II]

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

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 é seguramente o maior desafio para a saúde global na atualidade. Desde seu surgimento até os dias atuais, segundo a Universidade Johns Hopkins, foram registrados 441.775.950 casos e 5.981.260 óbitos em todo o mundo.[1]

À medida que o tempo de pandemia se prolonga e o número de pacientes recuperados aumenta, muitos autores têm se perguntado quais alterações crônicas a COVID-19 pode causar nessa população. Pacientes com sintomas persistentes como dispneia, fadiga, tosse, dor torácica, mialgia e artralgia têm sido relatados na literatura, mesmo em pacientes cuja fase aguda da doença foi leve. Outros sintomas relatados incluem depressão, distúrbios cognitivos, dor de cabeça e palpitações.[2]

A frequência com que esses sintomas persistem ainda não foi bem estabelecida, porém alguns estudos mostraram que pode ser alta entre os pacientes que se recuperam da COVID-19. Em um estudo publicado no JAMA, 143 pacientes foram acompanhados em média 60 dias após a alta hospitalar e apenas 18 (12,6%) deles relataram ausência de sintomas relacionado à COVID-19, enquanto 32% apresentaram um ou dois sintomas e 55% manifestaram três ou mais.[3] Repercussões com impacto na qualidade de vida ocorreram em 44,1% dos pacientes. Halpin e cols.[4] acompanharam uma coorte de 100 pacientes no Reino Unido após a alta, incluindo 32 que haviam sido tratados em unidade de terapia intensiva (UTI). Neste grupo, 72% dos pacientes ainda persistiam com algum grau de fadiga próximo a 50 dias após a alta; no grupo tratado em enfermaria, a persistência da fadiga foi relatada em 60,3% dos casos.

As complicações crônicas que podem persistir após a infecção pelo SARS-CoV-2 afetam principalmente os sistemas respiratório, cardiovascular, renal e neurológico.

Um dos primeiros estudos a explorar as alterações crônicas do sistema respiratório causadas pela COVID-19 foi publicado em junho de 2020. Um total de 57 pacientes foram acompanhados. Eles foram submetidos a teste de função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e tomografia computadorizada (TC) de tórax 30 dias após a alta hospitalar. Alterações tomográficas foram observadas em 31 pacientes (54,3%). Anormalidades nos testes de função pulmonar foram detectadas em 43 pacientes (75,4%). Em comparação com os casos não graves, os pacientes com doença grave apresentaram maior incidência de comprometimento da capacidade de difusão dos pulmões para monóxido de carbono (DLCO) (75,6% *versus* 42,5%, P = 0,019). Capacidade de difusão diminuída, menor força muscular respiratória e anormalidades de imagem pulmonar foram detectadas em mais da metade desses pacientes com COVID-19 que estavam na fase inicial de convalescença.[5]

Esses dados não foram totalmente corroborados por Lerum e cols.,[6] que publicaram um estudo prospectivo com 103 pacientes com COVID-19, incluindo 15 casos considerados graves e tratados em UTI. O objetivo era relatar a qualidade de vida do paciente, estado de dispneia, função pulmonar e achados de TC de tórax, três meses após a alta hospitalar. Eles apontaram que um quarto de seus pacientes continuou apresentando opacidades na TC de tórax e capacidade de difusão reduzida. No entanto, em sua amostra, isso não se refletiu em aumento da dispneia ou comprometimento da função pulmonar. A admissão na UTI foi o critério mais associado à presença de achados tomográficos patológicos.

As alterações cardíacas também têm sido alvo de estudos. Em um estudo de coorte com 100 pacientes que se

[I]Professor titular do Curso de Cirurgia Torácica do Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Diretor do Departamento Científico da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-7243-5343
[II]PhD. Thoracic surgery course, Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.
https://orcid.org/0000-0002-3004-1351

*Este editorial foi publicado em inglês na revista São Paulo Medical Journal, volume 139, edição número 1, de janeiro e fevereiro de 2021.

recuperaram da COVID-19, a ressonância magnética cardíaca (RMC) foi realizada em média 71 dias após o diagnóstico da doença. Alterações cardíacas foram encontradas em 78 pacientes e inflamação miocárdica ativa em 60 pacientes. Isso ocorreu independente das condições preexistentes, gravidade da doença, evolução geral da doença aguda ou tempo decorrido desde o diagnóstico original.[7] No entanto, a evolução a longo prazo desses casos permanece incerta.

Rajpal e cols.[8] também utilizaram RMC, mas estudaram uma população muito específica. Eles recrutaram 26 atletas universitários que tiveram COVID-19. Nenhum deles necessitou de internação. Doze deles (26,9%) relataram ter apresentado sintomas leves, enquanto os demais eram assintomáticos. Nenhum deles apresentou alteração da onda ST/T no eletrocardiograma, e todos apresentavam volumes e funções ventriculares dentro da normalidade, por meio de ecocardiograma transtorácico e RMC. Nenhum dos atletas apresentou níveis séricos elevados de troponina I. Quatro deles (15%) apresentaram achados na RMC consistentes com miocardite. Assim, o estudo de Rajpal e cols. mostrou que mesmo em indivíduos assintomáticos e com boa performance, podem ocorrer alterações cardíacas. No entanto, a importância desses achados permanece desconhecida.

A alteração neurológica mais relatada após a COVID-19 é a persistência da disfunção olfativa. Otte e cols.[9] analisaram o olfato de 50 pacientes consecutivos, pelo menos três semanas após a recuperação do quadro agudo. Entre esses pacientes, 94% relataram uma súbita perda do olfato durante o curso da doença. No momento do teste olfativo após a recuperação, 38% dos pacientes ainda apresentavam deficiência, enquanto 61,7% deles haviam recuperado completamente o olfato.

Outras alterações neurológicas que também foram descritas ainda precisam de estudos para melhor caracterizá-las. Estas, incluem alterações de cognição e memória e desregulação do sono. Algumas alterações psiquiátricas também foram relatadas, como mudanças de humor envolvendo depressão ou ansiedade.[2]

Outras consequências, ainda que hipotéticas, também podem impactar a população pós-COVID-19. Um estudo publicado na revista Future Oncology teorizou um potencial efeito carcinogênico da infecção por SARS-CoV-2, principalmente no tecido pulmonar, que possivelmente se traduziria no futuro aumento do risco de câncer entre esses pacientes.[10]

O que se pode esperar dessas alterações crônicas, e até mesmo como tratá-las, ainda não foi determinado. Um grupo de pesquisadores em Recife, Brasil, publicou um artigo interessante em que discutiam o uso potencial da medicina nuclear como forma de mapear as alterações crônicas nos pulmões, rins, coração e endotélio causadas pelo SARS-CoV-2.[11]

A pandemia ainda não acabou. O dano real que deixará para trás certamente será muito maior do que se pensava inicialmente. Mas, neste momento, precisamos nos preparar para tratar esses pacientes que sobreviveram à COVID-19 e muitas vezes voltam precisando de tratamento para queixas crônicas.

## REFERENCES


1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponível em: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Acessado em 2022 (3 mar).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Late sequalae of COVID-19. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html. Acessado em 2021 (5 jan).
3. Carfì A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-5. PMID: 32644129; http://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
4. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2020;93(2):1013-22. PMID: 32729939; https://doi.org/10.1002/jmv.26368.
5. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res. 2020;21(1):163. PMID: 32600344; http://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6.
6. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. Eur Respir J. 2020:2003448. PMID: 33303540; https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020.
7. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(11):1265-73. PMID: 32730619; http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557.
8. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. JAMA Cardiol. 2020:e204916. PMID: 32915194; http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916.
9. Otte MS, Klussmann JP, Luers JC. Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. J Infect. 2020;81(3):e58. PMID: 32592702; http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.054.
10. Hays P. Clinical sequelae of the novel coronavirus: does COVID-19 infection predispose patients to cancer? Future Oncol. 2020;16(20):1463-74. PMID: 32456461; http://doi.org/10.2217/fon-2020-0300.
11. Brandão SCS, Ramos JOX, de Arruda GFA, et al. Mapping COVID-19 functional sequelae: the perspective of nuclear medicine. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2020;10(6):319-33. PMID: 33329934.

# Urticária crônica espontânea nos adultos: diagnóstico e terapêutica no presente e futuro. Uma revisão narrativa

*Beatrice Martinez Zugaib Abdalla[I], Roberta Fachini Jardim Criado[II], Paulo Ricardo Criado[III]*

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), Brasil

RESUMO

As urticárias são dermatoses frequentes, acometendo 15% a 20% da população, com pelo menos um episódio agudo da doença na vida. São classificadas em agudas (≤ 6 semanas) ou crônicas (> 6 semanas), de etiologia induzida ou espontânea. A urticária crônica espontânea tem prevalência estimada entre 1% e 2% da população mundial. Apresenta intenso comprometimento da qualidade de vida dos doentes, de forma que afeta várias esferas da vida como relacionamentos interpessoais, perdas laborais, interferência no estudo, perda de sono, entre outras, além de provocar transtornos psiquiátricos em 46% dos doentes pela imprevisibilidade das crises e peso monetário pela perda laboral e custo de tratamento contínuo. Atualmente os anti-histamínicos não sedantes (de segunda geração) constituem a pedra angular no tratamento da urticária crônica espontânea, em decorrência dos seus efeitos reduzidos sobre as atividades cognitivas e outras no sistema nervoso central e cardiovascular. A abordagem terapêutica se inicia com as doses licenciadas pelos fabricantes e é consenso internacional que os anti-histamínicos de segunda geração podem ser usados em doses duplicadas, triplicadas ou quadruplicadas, pois as doses padrão controlam apenas 39% dos doentes. Ainda assim, para grupo substancial dos doentes, torna-se necessária a segunda linha de tratamento, que é o omalizumabe, (um anticorpo monoclonal anti-imunoglobulina E [IgE] e anti-receptor de alta afinidade da IgE nos mastócitos e basófilos). Como terceira linha terapêutica, destaca-se a ciclosporina. Em raros casos refratários às medidas anteriores, há drogas com menor nível de evidência científica disponíveis, as quais são abordadas neste artigo de revisão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Urticária crônica, mastócitos, ciclosporina, antagonistas dos receptores histamínicos, omalizumab

[I]Médica voluntária da Disciplina de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-4586-1915

[II]Alergista e médica da Disciplina de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-2482-3047

[III]Livre-docente em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Pesquisador pleno da Pós-Graduação Senso Estrito do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-9785-6099

Contribuições dos autores: Abdalla BMZ: escrita e pesquisa bibliográfica; Criado RFJ: escrita e revisão do manuscrito; Criado PR: escrita e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito para publicação

Editor responsável pela seção:
**José Antonio Sanches.** Professor titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência:
Beatrice Martinez Zugaib Abdalla
Departamento de Dermatologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
Av. Lauro Gomes, 2.000 — Vila Sacadura Cabral — Santo André (SP) — CEP 09060-870
Telefone: (11) 4993-5400 — E-mail: bmzabdalla@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma. Conflitos de interesse: Abdalla BMZ não apresenta conflito de interesse, Criado PR - Takeda, Novartis, Criado RFJ - Takeda, Novartis, Sanofi, Chiese.
Entrada: 18 de janeiro de 2022. Última modificação: 6 de fevereiro de 2022. Aceite: 8 de fevereiro de 2022.

## INTRODUÇÃO

A urticária é caracterizada pelo rápido aparecimento de urticas (edema da derme superficial), as quais podem ser acompanhadas pelo angioedema (edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal).[1,2] A urtica é lesão elementar dermatológica constituída por três características típicas: (i) edema central de tamanho variado, circundado por eritema reflexo; (ii) prurido associado; (iii) natureza efêmera, com a pele retornando ao aspecto normal geralmente em período que varia de uma a 24 horas.[1,2] O angioedema é definido por: (i) edema súbito e acentuado da derme profunda e subcutâneo; (ii) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (iii) acometimento frequente das membranas mucosas, e (iv) resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação às urticas.[1-3]

A urticária é classificada do ponto de vista de evolução em: aguda (até seis semanas) ou crônica (além de seis semanas de curso clínico).[4,5]

A urticária crônica se subdivide em dois tipos: "urticária crônica espontânea" (a qual é representada pela forma de urticária com urticas e/ou angioedema de surgimento espontâneo, com evolução maior que seis semanas, decorrente de causa conhecida, como a autorreatividade, decorrente de mastócitos ativados por autoanticorpos ou por causas desconhecidas) e "urticárias induzidas" (dermografismo sintomático, urticária ao frio, urticária de pressão tardia, urticária solar, urticária ao calor, angioedema vibratório, urticária colinérgica, urticária aquagênica).[5]

## OBJETIVO

Reunir, por meio de revisão da literatura, o que há de mais relevante e atual sobre o diagnóstico e tratamento da urticária crônica.

## MÉTODOS

Este estudo de revisão de literatura abordou várias fontes literárias que abordam diagnóstico e tratamento da urticária crônica, por meio de buscas sistemáticas utilizando os bancos de dados eletrônicos: MEDLINE via PubMED e LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando termos MeSH e DeCS que se relacionam com o assunto de interesse. Não houve limitação de data ou restrição geográfica e a data da última pesquisa foi 6 de janeiro de 2022. Foram selecionados os estudos com maior nível de evidência científica, e realizou-se uma síntese das evidências, combinando-se os estudos em uma revisão narrativa de literatura.

## RESULTADOS

Os achados das publicações selecionadas serão apresentados inicialmente pelo consenso de diagnóstico e, posteriormente, terapêuticas vigentes e perspectivas futuras.

## DISCUSSÃO

As diretrizes do consenso internacional sobre urticária da EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/The Global Allergy and Asthma European Network/The European Dermatology Forum/World Allergy Organization), publicadas em 2021, foram resultantes de uma revisão sistemática da literatura, com participação de especialistas, representantes de diversas Sociedades Médicas.[5]

### Diagnóstico

Segundo consenso, a abordagem diagnóstica deve excluir diagnósticos diferenciais; aferir a atividade da doença, seu impacto e controle, e identificar agentes desencadeantes ou de exacerbação ou qualquer causa subjacente. A avaliação do atendimento inicial do doente com urticária crônica espontânea deve aferir a atividade da doença com ferramentas específicas que avaliam o impacto da doença para indicações terapêuticas e para padronização dos dados do doente em seu seguimento. Deve-se enfatizar que na urticária crônica espontânea, além do impacto na qualidade de vida, a doença também apresenta impacto financeiro pelo seu tratamento prolongado.[5-14]

A anamnese é fundamental nos doentes com urticária, que pode apresentar fatores desencadeadores ou exacerbadores variados.[5] Deve-se lembrar que nem todos os fatores descritos como agentes causais da urticária crônica devem ser investigados em todos os doentes. O primeiro passo no diagnóstico, a história clínica, deve abranger os questionamentos do **Quadro 1**.[5]

O segundo passo no diagnóstico é a realização do exame físico detalhado no doente.[5] Com base nos dados obtidos na anamnese e no exame físico, exames complementares adicionais podem ser solicitados.[5] De forma rotineira, solicitam-se hemograma, velocidade de hemossedimentação e dosagem da proteína C reativa.[5] Um painel estendido de investigação, baseado em dados relevantes da anamnese e exame físico, para a identificação de causas subjacentes ou fatores indutores e para exclusão de diagnósticos diferenciais, pode ser indicado. Incluem: 1. Evitar desencadeantes suspeitos (por exemplo, medicações); 2. Exames como pesquisa de agentes infecciosos (por exemplo, *Helicobacter pylori*); 3. Doenças tireoidianas (hormônios da tireoide e autoanticorpos);

Quadro 1. Questionamentos durante anamnese do paciente com suspeita de urticária

| |
|---|
| 1. Tempo de início da doença; |
| 2. Forma, tamanho, frequência, duração e distribuição das urticas/angioedema; |
| 3. Associação com angioedema; |
| 4. Sintomas associados, como dores ósseas ou articulares, febre, dor abdominal; |
| 5. História pessoal e familiar de urticas e angioedema; |
| 6. Indução por agentes físicos ou exercício; |
| 7. Ocorrência em relação ao horário do dia, finais de semana, ciclo menstrual, feriados e viagens a países no exterior; |
| 8. Ocorrência em relação a alimentos ou medicações (anti-inflamatórios não-hormonais, inibidores da enzima conversora da angiotensina); |
| 9. Ocorrência em relação a infecções ou estresse emocional; |
| 10. Alergias prévias ou concorrentes, infecções, doenças internas ou autoimunes, problemas gastrintestinais ou outras desordens; |
| 11. Histórico social e ocupacional, atividades de lazer; |
| 12. Tratamentos prévios e resposta aos tratamentos, incluindo doses e duração do uso; |
| 13. Procedimentos diagnósticos prévios e seus resultados. |

4. Alergia (testes intradérmicos e/ou teste de exclusão de alérgeno, em geral, dieta de restrição); 5. Pesquisa de urticária induzida associada; 6. Pesquisa de doença sistêmica associada (por exemplo, dosagem sérica dos níveis da triptase); 7. Outros (por exemplo, exame histopatológico de lesão).[5]

A frequência e a relevância das infecções variam consideravelmente entre diferentes grupos de doentes e distintas áreas geográficas.[5] A exclusão de malignidades de forma ativa com exames só é indicada se a história do doente aponta para esta possibilidade (perda rápida e relevante de peso).[5]

A atividade da urticária crônica espontânea pode ser avaliada por meio do UAS7 (**Quadro 2**), sistema validado de escore unificado e simples,[4,5] baseado na avaliação dos sinais-chaves da urticária, urticas e prurido, documentados pelo doente.[5] É recomendada sua execução na semana anterior à consulta médica com escore variando entre 0 e 42 (**Figura 1**).

O teste de controle da urticária (UCT, *urticaria control test*), em adição ao UAS7, avalia o impacto da doença sobre a qualidade de vida, bem como o controle da doença, tanto na prática clínica quanto nos protocolos de investigação.[5] O escore de UCT varia entre 0 e 16, quanto maior o valor, melhor o controle da doença. Ele representa um instrumento que permite auxiliar decisões terapêuticas.[5] O UCT está em validação no Brasil pelo Serviço de Alergia e Imunologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e a versão em português é descrita no **Quadro 3**.

## Terapêutica

O tratamento farmacológico da urticária crônica espontânea tem como principal objetivo o alívio dos sintomas, por meio da redução dos efeitos dos mediadores mastocitários, tais como a histamina, o fator ativador de plaquetas e outros sobre os órgãos e tecidos-alvo.[5] Muitos dos sintomas da urticária são mediados primariamente pelas ações da histamina sobre os receptores H1 localizados nas células endoteliais (a urtica, como resultado) e sobre os nervos sensitivos (eritema neurogênico e prurido).[5] Desta forma, o tratamento contínuo com anti-histamínico é de fundamental importância no tratamento da urticária. Dados sobre sua segurança estão disponíveis em relação ao seu uso contínuo por vários anos.[5]

Quadro 2. Avaliação da urticária crônica espontânea pelo escore de atividade da urticária (UAS)

| Escore* | Urticas | Prurido |
|---|---|---|
| 0 | Nenhuma urtica | Nenhum sintoma |
| 1 | Leve (< 20 urticas/24 horas) | Leve |
| 2 | Moderada (21-50 urticas/24 horas) | Moderado |
| 3 | Grave (> 50 urticas /24 horas ou grandes áreas confluentes de urticas) | Intenso |

*Soma de escores (urticas + prurido) = (0-6).

Outros mediadores mastocitários (fator ativador de plaquetas, leucotrienos, citocinas) podem estar envolvidos, com a presença de infiltrado celular de basófilos, linfócitos e eosinófilos nas lesões.[5] Estes doentes podem responder completamente a um breve curso de corticosteroides e podem ser relativamente refratários aos anti-histamínicos.[5]

O algoritmo de tratamento recomendado para urticária crônica, no consenso internacional de 2021,[5] está resumido na **Figura 2**.

## Tratamento farmacológico de primeira linha

Os anti-histamínicos orais são as drogas fundamentais no tratamento da urticária crônica, especialmente os não sedativos ou pouco sedativos, antagonistas dos receptores H1, como a cetirizina, fexofenadina, loratadina, e ebastina e, mais recentemente, levocetirizina, desloratadina, rupatadina, epinastina e bilastina.[5] Apresentam equivalência na eficácia, contudo, devido à ausência de metabolismo hepático, a fexofenadina, desloratadina e bilastina são indicadas em hepatopatas.[5]

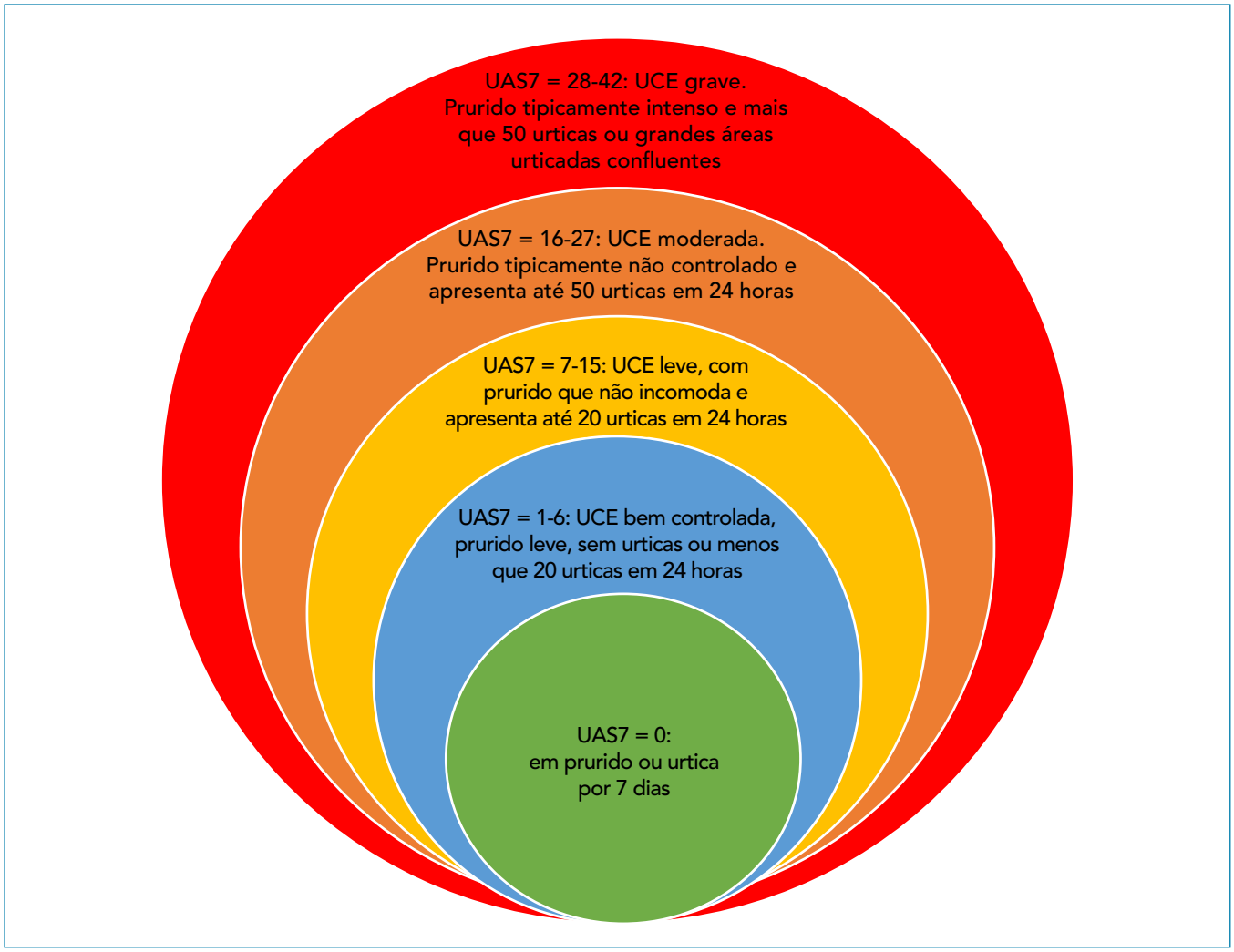



Figura 1. Escore de atividade da urticária crônica espontânea (UCE) em sete dias consecutivos (UAS7).

## Tratamento farmacológico em caso de insuficiência aos anti-H1 de segunda geração

Como segunda linha de tratamento, seria indicada a utilização de doses até quatro vezes daquelas preconizadas em bula dos anti-H1 de segunda geração, nos casos de urticária crônica refratária às doses habituais dos anti-H1 de segunda geração.[4,5] O uso destes medicamentos em doses máximas ainda não é aprovado no Brasil, apesar da literatura científica publicada internacionalmente.[15] Nos doentes com urticária crônica espontânea, sem arritmia, sem nefropatia ou hepatopatia, o perfil de segurança destas drogas permite sua utilização, com mínimos efeitos colaterais e aumento da sua eficácia com aumento das doses e monitorização de enzimas hepáticas.[3,5,16,17]

Não obstante os anti-histamínicos alcançarem controle da urticária crônica espontânea, quando utilizados até em doses quadruplicadas em relação às doses licenciadas (por até quatro semanas), um número significativo de doentes necessita de tratamentos alternativos.[5]

Como a gravidade da urticária pode variar e a remissão espontânea pode ocorrer com o tempo, também são recomendadas reavaliações terapêuticas sobre a necessidade do tratamento continuado ou de um tratamento distinto ou adjuvante a cada três a seis meses.[5]

A urticária crônica espontânea apresenta estimativa de evolução natural, com 50% dos doentes tendo resolução da doença em torno de 6 meses da sua evolução; 20% se resolvem em torno de 3 anos; 28% dos casos têm

Quadro 3. Teste de controle da urticária (*Urticaria Control Test*, UCT)

| | |
|---|---|
| 1. Quanto você sofreu com os sintomas físicos da urticária (coceira, empolação e/ou inchaço) nas últimas 4 semanas? | ( ) bastante |
| | ( ) muito |
| | ( ) mais ou menos |
| | ( ) pouco |
| | ( ) nada |
| 2. Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas? | ( ) bastante |
| | ( ) muito |
| | ( ) mais ou menos |
| | ( ) pouco |
| | ( ) nada |
| 3. Com que frequência o seu tratamento para urticária não foi suficiente para controlar os sintomas nas últimas 4 semanas? | ( ) bastante |
| | ( ) muito |
| | ( ) mais ou menos |
| | ( ) pouco |
| | ( ) nada |
| 4. De maneira geral, o quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas? | ( ) bastante |
| | ( ) muito |
| | ( ) mais ou menos |
| | ( ) pouco |
| | ( ) nada |
| Interpretação do UCT | O questionário tem cinco opções de respostas para cada pergunta, as quais vão desde bastante (nota 0), muito (nota 1), mais ou menos (nota 2), pouco (nota 3) e nada (nota 4). O escore total do UCT, nesta versão curta de quatro perguntas, varia de um valor mínimo 0 (zero, doença totalmente sem controle) e no máximo 16 (controle melhor possível da urticária). |

remissão entre 5 e 10 anos; e menos de 2% se resolvem em 25 anos.[18-20]

## Tratamento farmacológico de segunda linha

O omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado contra o domínio cε3 da imunoglobulina E (IgE), é indicado como agente de segunda linha nas urticárias crônicas refratárias às abordagens iniciais.[5,21] Em média, metade dos doentes (52%) apresenta controle da urticária (UAS7 = < 6) após a 12ª semana e 62% após a 24ª semana nos estudos de fase III da molécula, porém 11% não apresentam resposta ao tratamento.[22] O tratamento inicial deve ser mantido por 24 semanas.[22] A duração total do tratamento para a urticária crônica ainda não está estabelecida. Desta forma, a decisão de interromper o tratamento deve ser individualizada.

O omalizumabe foi licenciado para o tratamento da urticária crônica espontânea em crianças acima de 12 anos , para o uso de 300 mg via subcutânea a cada quatro semanas, por seis meses consecutivos.

## Tratamentos farmacológicos de terceira linha

Nos doentes com doença grave e curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou onde a investigação demonstrou ter a urticária espontânea, a terapia com ciclosporina tem-se tornado uma opção. A ciclosporina age por inibição da produção de interleucina 2 nos linfócitos. Na urticária, acredita-se que o mecanismo de ação, além do descrito, seja a redução da produção de imunoglobulinas e redução do receptor de alta afinidade da IgE. A dose eficaz em urticária crônica aparentemente é de 3 mg/kg/dia, por períodos de 8 a 16 semanas com sucesso de 64% a 95%.[23,24]

## Outros tratamentos

Devem ser utilizados nos doentes onde houver falência dos tratamentos anteriores.[25,26] Possuem baixo nível de recomendação e apresentam apenas relatos ou estudos de pequenas séries de casos.[5]

a. Drogas anti-inflamatórias: dapsona,[27,28] colchicina,[27,29] montelucaste[30] e hidroxicloroquina[31] apresentam estudos clínicos com baixa evidência científica.[5]
b. Outros imunossupressores
   - O metotrexato tem sido utilizado em doses semanais médias de 15 mg.[32] A droga tem propriedades anti-inflamatória e imunomoduladora, por mecanismo de ação conhecido como aumento de adenosinas, apoptose de linfócitos CD4 e inibição da quimiotaxia de neutrófilos.[32,33]
   - Outras drogas orais, com efeitos imunomoduladores ou imunossupressores como sulfasalazina, micofenolato mofetila, azatioprina, ciclofosfamida e o tacrolimo são passíveis de uso na urticária crônica espontânea.[5] Não possuem estudos controlados, com casuística relevante e eficácia comprovada, mas eventualmente podem ser empregadas de forma alternativa à terapêutica convencional.[5]
c. Outros imunobiológicos
   - Medicações anti-TNFα (fator de necrose tumoral alfa) são indicadas na urticária pelo aumento da produção desta molécula na doença, com possível implicação do TNF na patogênese da doença. Etanercepte, infliximabe e adalimumabe foram utilizados em relatos e pequenas séries de casos de diferentes tipos de urticárias.[34]
   - Os antagonistas de interleucina 1 (anti-IL1: canaquinubabe, anakinra), indicados para doenças autoinflamatórias, têm sido utilizados em urticária pela produção de citocinas inflamatórias na doença. [34] O canaquinubabe

Adaptado de Zuberbier T, et al.[5]

Figura 2. Esquema de tratamento proposto pelo Consenso Internacional de Urticária de 2021.

está sob investigação em estudo placebo controlado, porém os resultados ainda não estão disponíveis.[34]

- O rituximabe (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20 expresso em células B utilizado para diminuição da produção de autoanticorpos. A dose recomendada é de 375 mg/m$^2$. Há poucos relatos de casos relacionados a esta droga.[34]
- A imunoglobulina endovenosa (EVIg) é uma preparação purificada de IgG policlonal preparada de plasma obtido de vários doadores. Na urticária, a EVIg teria um papel imunomodulador, diminuindo a IgG anti-FcεRII e a IgG anti-IgE.[34] Tem sido utilizada com bons resultados em séries de doentes na dose de 0,4 mg/kg/dia por cinco dias. Pode acarretar efeitos colaterais raros como insuficiência renal e reações anafiláticas.[34]

### Perspectivas futuras

Entre os medicamentos biológicos, o omalizumabe é atualmente o padrão para o tratamento da urticária crônica refratária aos anti-histamínicos.[35,36] O ligelizumabe e o UB-221 são novos anticorpos monoclonais anti-IgE com cerca de 40 a 50 vezes maior afinidade e 8 vezes maior afinidade, respectivamente, pela IgE, quando comparados com o omalizumabe, e estão sendo investigados em ensaios clínicos para o tratamento da urticária crônica espontânea.[35,36]

## CONCLUSÕES

O tratamento da urticária crônica espontânea permanece em constante evolução e permanente desafio para grande parte dos doentes. Baseando-se em dados da literatura e nos protocolos internacional e americano, faz as seguintes recomendações, com adequações à realidade da prática médica no país, tanto no serviço público como no privado:

1. Não há necessidade de avaliações extensas nos doentes de urticária crônica espontânea se a anamnese e o exame físico não indicarem a necessidade de uma exploração laboratorial maior do que exames básicos.
2. O tratamento anti-histamínico deve ser contínuo e sempre visar o controle completo da doença (UAS7 = 0) ou UCT >12.
3. O uso de medicações em doses não licenciadas, especialmente os anti-histamínicos de segunda geração, tem respaldo na literatura. No entanto, o doente deve ter ampla compreensão e aceitação da sua necessidade de uso, tendo em consideração sua não-aprovação em bula. A monitorização cardiológica e de parâmetros hepáticos é sempre indicada (nos anti-histamínicos com metabolização hepática).
4. O omalizumabe constitui uma droga segura e aprovada em bula para o uso na urticária crônica espontânea refratária, de forma adjuvante aos anti-histamínicos anti-H1. Deve ser indicado para casos selecionados e refratários, que não obtiveram resposta com os tratamentos convencionais. Deve-se enfatizar a necessidade de tratamento com equipe especializada em urticária.
5. Outras drogas adjuvantes são de uso *off-label*, sendo eventualmente úteis e necessárias nos casos refratários de urticária crônica espontânea, com estrita vigilância clínica e laboratorial e esclarecimento dos possíveis benefícios e riscos na sua utilização.

## REFERÊNCIAS


1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. J Investig Dermatol Symp Proc. 2001;6(2):123-7. PMID: 11764296; https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00022.x.
2. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1 Pt 2):166-74; discussion 174-6. PMID: 1869691; https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70184-4.
3. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. An Bras Dermatol. 2015;90(1):74-89. PMID: 25672302; https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153509.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-87. PMID: 24785199; https://doi.org/10.1111/all.12313.
5. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021. Epub ahead of print. PMID: 34536239; https://doi.org/10.1111/all.15090.
6. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol. 1997;136(2):197-201. PMID: 9068731.
7. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. Value Health Reg Issues. 2016;11:57-9. PMID: 27986199; https://doi.org/10.1016/j.vhri.2016.07.008.
8. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. Arch Dermatol. 2008;144(1):35-9. PMID: 18209166; https://doi.org/10.1001/archdermatol.2007.5.
9. Williams PV, Kavati A, Pilon D, et al. Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Spending Among Medicaid-Enrolled Children with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria in the United States. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(1):69-83. PMID: 29429043; https://doi.org/10.1007/s13555-018-0225-6.
10. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. Am J Clin Dermatol. 2015;16(4):313-21. PMID: 26055728; https://doi.org/10.1007/s40257-015-0134-8.
11. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(1):89-104. PMID: 24262691; https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.011.
12. Al-Ahmad M, Alowayesh MS, Carroll NV. Economic burden of refractory chronic spontaneous urticaria on Kuwait's health system. Clinicoecon Outcomes Res. 2016;10;8:163-9. PMID: 27274290; https://doi.org/10.2147/CEOR.S98848.
13. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. Pharmacoeconomics. 2016;34(8):815-27. PMID: 27209583; https://doi.org/10.1007/s40273-016-0412-1.
14. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. Acta Derm Venereol. 2018;98(7):641-7. PMID: 29648675; https://doi.org/10.2340/00015555-2941.
15. Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. PLoS One. 2011;6(9):e23931. PMID: 21909407; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023931.
16. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(1):9-18. PMID: 21797930; https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
17. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: the role of second-generation antihistamines. Eur J Intern Med. 2012;23(1):26-30. PMID: 22153526; https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.09.008.
18. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy. 2011;66(3):317-30. PMID: 21083565; https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
19. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy. 2004;59(8):869-73. PMID: 15230821; https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x.
20. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol. 2001;45(3):387-91. PMID: 11511835; https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217.
21. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. Am J Clin Dermatol. 2013;14(6):481-8. PMID: 24085572; https://doi.org/10.1007/s40257-013-0047-3.
22. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(6):1742-50.e4. PMID: 27040372; https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
23. Koski R, Kennedy KK. Treatment with omalizumab or cyclosporine for resistant chronic spontaneous urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(5):397-401. PMID: 29150066; https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.029.
24. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):586-99. PMID: 28916431; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.017.
25. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1270-7. PMID: 24766875; https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036.
26. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1144-51. PMID: 29779967; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.012.
27. Criado RF, Criado PR, Martins JE, et al. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features. J Dermatolog Treat. 2008;19(2):92-6. PMID: 18484427; https://doi.org/10.1080/09546630701499309.

28. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):601-6. PMID: 25213055; https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.004. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):823.
29. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, Hull CM, Powell DL. Treatment of chronic urticaria with colchicine. J Drugs Dermatol. 2011;10(12):1423-8. PMID: 22134566.
30. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? Am J Clin Dermatol. 2003;4(5):297-305. PMID: 12688835; https://doi.org/10.2165/00128071-200304050-00001.
31. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. Intern Med J. 2004;34(4):182-6. PMID: 15086698; https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00532.x.
32. Sagi L, Solomon M, Baum S, et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):303-6. PMID: 21479356; https://doi.org/10.2340/00015555-1080.
33. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol. 2010;162(1):191-4. PMID: 19903174; https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09538.x.
34. Ferrer M, Madamba R. Biologics in chronic urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2017;45 Suppl 1:41-4. PMID: 29108771; https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.09.011.
35. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Erratum to: Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2017;7:11. PMID: 28392912; https://doi.org/10.1186/s13601-017-0148-9. Erratum for: Clin Transl Allergy. 2017;7:1.
36. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(1):2-12. PMID: 31446134; https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.014. Erratum in: Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128(2):234.

# Assertividade

*Alfredo José Mansur*[I]

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

Assertividade registra-se como qualidade do que é assertivo, adjetivo dicionarizado com o significado do que faz uma asserção, afirmativa; na acepção linguística, a qualidade em que o locutor declara algo, positivo ou negativo, do qual assume inteiramente a validade; declarativo.[1] Na etimologia remete-se a "*assertum*", como proposição afirmativa, asserção, assertiva; remete-se ao latim no particípio do verbo *asserere* que significa afirmar, conduzir perante o juiz (que deriva de *serere*, entretecer, encadear).[2] O verbo latino *assero,* em sentido próprio, significa chamar para si, reclamar a si (Plauto), reivindicar, reclamar, afirmar, defender (Tito Lívio), atribuir, arrogar, apropriar (Ovidio).[3] Pesquisadores de psicologia definem assertividade como a tendência pessoal de ativamente defender, buscar e declarar os próprios interesses ou pontos de vista.[4] Trata-se, portanto, de recurso de múltiplos usos e aplicações e, como tal, também à disposição da prática clínica e dos profissionais de saúde, uso que já foi objeto de estudos na literatura.[5]

A assertividade pode ser examinada na multifacetada prática clínica de cuidados à saúde que dizem respeito aos processos envolvidos no diagnóstico e na terapêutica.

**Diagnóstico** – o diagnóstico das questões relacionadas à saúde resulta de uma interpretação que se segue a uma eficiente e consagrada sequência lógica de obtenção de dados que se segue depois da queixa, da anamnese, do interrogatório, dos antecedentes e do exame físico. Pode haver necessidade de exames complementares. Dependendo do método da obtenção dos dados, da natureza dos dados e dos dados obtidos, formula-se o diagnóstico com maior ou menor grau de precisão. O diagnóstico é então compartilhado com o paciente. Dependendo do conjunto de dados obtidos, o diagnóstico pode ser mais ou menos presuntivo e ter índice de segurança diagnóstica mais ou menos elevado.

A informação ao paciente pode ser feita com maior ou menor grau de assertividade e, além da fundamentação propriamente clínica, a assertividade como atitude pode ser um modulador da comunicação. É viável cogitar que a assertividade possa, em receptores mais sensíveis, exercer influência nas decisões que se seguem ao diagnóstico, como foi sugerido para algumas intervenções cirúrgicas.[6] Assim, talvez haja um ponto de equilíbrio para que a assertividade se mantenha no ponto ideal para a situação, sem incorrer em excesso indutor de aceitação ou em carência denotadora de menor interesse ou responsabilidade terapêutica.[4]

**Terapêutica** – a terapêutica pode sofrer influência do exercício da assertividade. A prática clínica traz muitos exemplos de como a assertividade pode participar das decisões terapêuticas, seja no sentido de segui-las ou no sentido de se acautelar. A assertividade foi incluída como uma das características que medeiam a atividade clínica; foi citada uma frase de William Osler, datada de 1906, que advertia contra a "assertividade agressiva". O artigo narra a experiência de um conceituado professor de Medicina que, como paciente, exprimiu: "o mais necessário para um paciente era um médico confiante, empático, cuidando com disposição e assumindo a responsabilidade pelo tratamento". Constância, orientação e fidelidade foram consideradas terapêuticas.[7] Com respeito à eficiência da assertividade, talvez coubesse a hipótese examinada em interessante

[I]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.
https://orcid.org/0000-0002-6904-3039

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

Fontes de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum declarado.
Entrada: 24 de fevereiro de 2022. Última modificação: 25 de fevereiro de 2022. Aceite: 3 de março de 2022.

estudo no qual a assertividade pode transpassar o limiar de eficiência executiva para se tornar uma influência improdutiva.[4]

**Pesquisa** – As normas éticas em geral, e as brasileiras em particular, recomendam que os candidatos a participantes de pesquisa devem receber do investigador um processo de consentimento livre e esclarecido e fazer um registro desse processo no termo de consentimento livre e esclarecido. O termo de consentimento deve ser redigido em forma de convite, não deve incorrer em supervalorizar a investigação e seu potencial resultado – isto é, não deve ter assertividade em excesso e deve reconhecer que o candidato a participante da pesquisa não será prejudicado caso não queira participar da pesquisa.[8]

**Publicações** – publicações de pesquisas médicas evitam assertividade excessiva nas suas conclusões. Frequentemente são usadas formas polidas que incluem, além das limitações do estudo apresentado, expressões como a necessidade de mais estudos ou novos estudos ou de estudos em outras populações. Pode-se incorrer no julgamento de que tais cuidados careçam de objetividade ou pragmatismo, mas, talvez, seja elegância científica. Interessante retomar o antepenúltimo parágrafo do artigo da descrição da estrutura do DNA por Watson e Crick: "*it has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for genetic material*".[9]

**Tempos verbais** – assertividade pode dizer respeito à interpretação do passado - do perfeito, ação acabada; neste caso, assertividade hermenêutica. No tempo presente, *infectum,* inacabado, a assertividade busca e declara o próprio interesse ou os pontos de vista. Por vezes, a assertividade pode ser exercida para eventos futuros, exercício de vontade ou de previsão de resultados. Na circunstância da prática clínica, esse exercício futuro tem a possibilidade de deslegitimar-se.

**Diretrizes** – diretrizes e *guidelines* qualificados costumam seguir princípios que garantem a conciliação dos dados disponíveis com o nível de recomendações que podem embasar e ser traduzidos ou interpretados com grau variável de assertividade, mas, em geral, há cautela e comedimento na assertividade. Admite-se que muitos fatores fazem parte das decisões no que diz respeito aos cuidados com a saúde: a) alternativas disponíveis; b) potenciais benefícios ou riscos; c) nível de evidência disponível; d) influência de idade, gênero, raça, comorbidades ou outras características pessoais; e) preferências dos pacientes; f) considerações sociais, econômicas ou outras considerações práticas que possam influir numa decisão específica.[10] Outras recomendações registram que diretrizes têm a finalidade de definir práticas de acordo com a necessidade dos pacientes na maioria das circunstâncias, mas não em todas as circunstâncias, e não devem substituir o julgamento clínico.[11] A linguagem usada nas diretrizes também é objeto de extremo cuidado, incluindo a nomenclatura.[12] Exprime-se de um modo elegante o cuidado com as certezas.

**Interrelações da assertividade** – se entendermos que nos cuidados à saúde como ação humana, tanto por parte dos profissionais que prestam os cuidados como dos pacientes que recebem os cuidados, interrelações da assertividade nas relações interpessoais foram estudadas no que diz respeito, por exemplo, à liderança e suas percepções.[4] As implicações sociais avaliadas em estudo sugerem que o ganho instrumental prático do aumento da assertividade na sua progressão incide em alto custo social nos objetivos propostos, na relação custo benefício e na percepção sobre a liderança – há uma curva em U invertido. A partir de um certo limite, a assertividade torna-se contraproducente e pode chegar a tornar-se socialmente menos suportável.[4] Talvez possa ser aplicável o conceito de hiato entre logos, pathos e ethos apontado por um estudioso (Arnaud Benedetti)[13] na análise de outro tipo de discurso.

**Mídias sociais** – expressões de assertividade em geral são sintéticas. Nas mídias sociais, com seus textos curtos, parciais e pouco abrangentes, podem ser entendidas como sintéticas, de tal forma a serem interpretadas como assertivas, com diferentes implicações. Algo que por um lado possa ser entendido como objetivo e sintético e mesmo assertivo, pode também se associar à ideia de informação parcial, superficial, imprecisa e menos confiável. Tempos atuais, correntes.

Finalizando, não é demais lembrar, oxalá com assertividade equilibrada, que a experiência dos colegas a respeito dos temas examinados pode ampliar e aprofundar as reflexões apresentadas.

## REFERÊNCIAS


1. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Editora Objetiva; 2001.
2. Corominas J. Breve dicionário etimológico de la lengua castellana. Madrid: Gredos; 1997.
3. Faria E. Dicionário Escolar latino-português. 5ª ed. Rio de Janeiro: FENAME; 1975.
4. Ames DR, Flynn FJ. What breaks a leader: the curvilinear relation between assertiveness and leadership. J Pers Soc Psychol. 2007;92(2):307-24. PMID: 17279851; https://doi.org/10.1037/0022-3514.92.2.307..
5. Bekker MH, Croon MA, van Balkom EG, Vermee JB. Predicting individual differences in autonomy-connectedness: the role of body awareness, alexithymia, and assertiveness. J Clin Psychol. 2008;64(6):747-65. PMID: 18425792; https://doi.org/10.1002/jclp.20486.
6. Johnson AG. Surgery as a placebo. Lancet. 1994;344(8930):1140-2. PMID: 7934500; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90637-8.
7. Coulehan J. On humility. Ann Intern Med. 2010;153(3):200-1. PMID: 20679563; https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00011.

8. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep)/Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf. Acessado em 2022 (24 fev).
9. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953 Apr 25;171(4356):737-8. PMID: 13054692; https://doi.org/10.1038/171737a0.
10. Graham R, Mancher M, Wolman DM, et al. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
11. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(2):e21-e129. PMID: 34895950; https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006.
12. NICE style guide. Disponível em: https://www.nice.org.uk/corporate/ecd1/resources/%20nice-style-guide-pdf-1124007379909. Acessado em 2022 (22 fev).
13. Benedetti A. Meeting raté de Pécresse: "L'éloquence est un continent un peu perdu des politiques". Publié le 14/02/2022. Disponível em: https://www.marianne.net/agora/entretiens-et-debats/meeting-rate-de-pecresse-leloquence-est-un-continent-un-peu-perdu-des-politiques. Acessado em 2022 (22 fev).

# Torsades de pointes

*Antonio Américo Friedmann*[I]

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

Uma mulher de 55 anos de idade foi atendida no pronto-socorro com história de síncopes recorrentes. Foi encaminhada de imediato para a realização de eletrocardiograma. Durante a realização do traçado, a técnica de enfermagem percebeu que a paciente perdeu a consciência, olhou o eletrocardiograma (**Figura 1**) e deu uma cotovelada no residente que estava ao lado. Este gritou "*Torsades*"! Médicos e enfermeiros que estavam na sala correram trazendo o desfibrilador. Entretanto, a taquiarritmia cedeu e a doente acordou. Administraram soro fisiológico com sulfato de magnésio intravenoso e levaram-na para a Unidade de Terapia Intensiva.

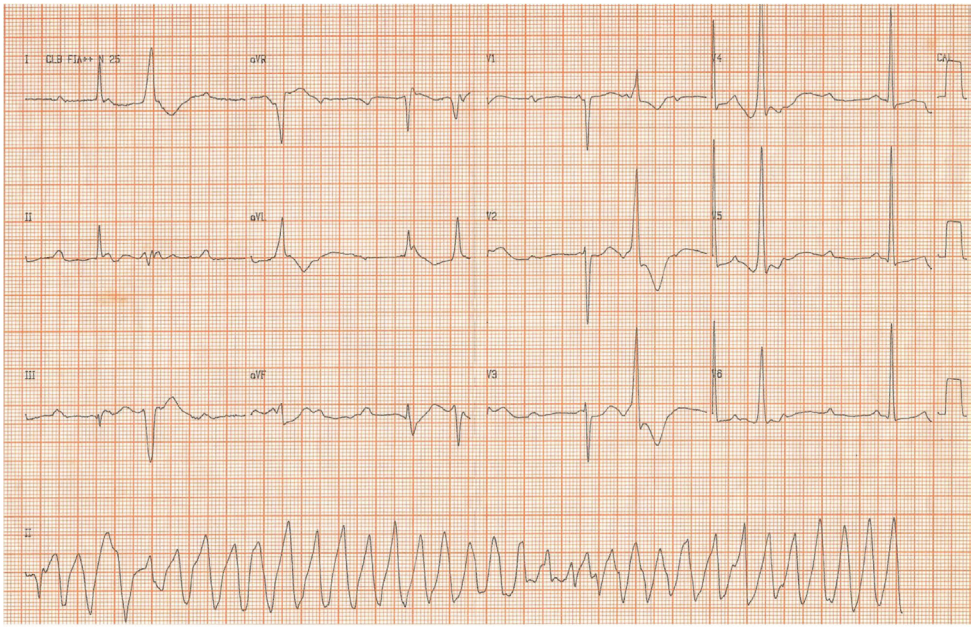



Figura 1. No início do traçado, bloqueio atrioventricular de grau avançado e ectopias ventriculares. QRS com amplitude aumentada e intervalo QT prolongado. No traçado longo da derivação D2 surge a taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes*.

[I]Professor 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 declarada. Conflito de interesse: nenhum declarado.
Entrada: 7 de fevereiro de 2022. Última modificação: 10 de fevereiro de 2022. Aceite: 10 de fevereiro de 2022.

## DISCUSSÃO

Torção das pontas, do francês *torsades de pointes*, é uma forma específica de taquicardia ventricular polimórfica que ocorre em pacientes com intervalo QT longo. Além da taquicardia com frequência cardíaca muito elevada, os complexos QRS alargados aumentam e diminuem de amplitude ciclicamente de tal forma que parecem estar girando em torno da linha de base.[1] Está associada a condições patológicas que aumentam o intervalo QT, como a síndrome do QT longo congênito, distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia) e efeito colateral de medicamentos. Entre os fármacos implicados, destacam-se paradoxalmente os antiarrítmicos (particularmente a quinidina), e também os psicotrópicos (antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos) e outras drogas (cisaprida, eritromicina) que podem aumentar o intervalo QT e determinar taquicardia ventricular polimórfica. Nos pacientes com QT longo, a *torsades de pointes* geralmente ocorre nos períodos de bradicardia, quando o intervalo QT fica ainda mais prolongado. Pode aparecer de forma intermitente, causando síncopes e cessando espontaneamente, mas pode degenerar em fibrilação ventricular e levar à morte súbita.[2]

O mecanismo eletrofisiológico da *torsades de pointes* está relacionado à atividade deflagrada por pós-potenciais precoces. São oscilações que ocorrem nas fases 3 e 4 do potencial de ação. Quando estes pós-potenciais atingem a voltagem do potencial limiar de membrana, desencadeiam estímulos e causam arritmias. Os pós-potenciais precoces ocorrem mais comumente em situações que prolongam a repolarização ventricular, como a síndrome do QT longo. A bradicardia, prolongando o potencial de ação e aumentando o intervalo QT, pode deflagrar a *torsades de pointes*. A manutenção da taquiarritmia pode ocorrer por dispersão da repolarização ventricular em diferentes áreas dos ventrículos e consequente fenômeno de reentrada.[3]

O diagnóstico é realizado por eletrocardiograma. O tratamento é realizado com manobras de reanimação, desfibrilação elétrica se a taquicardia é prolongada e medidas para encurtar o intervalo QT, como magnésio intravenoso.

Nos anos 80 foi desenvolvido o estudo CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)[4] para testar a hipótese de que antiarrítmicos administrados após infarto agudo do miocárdio pudessem diminuir a mortalidade por arritmias ventriculares. Entretanto, o estudo foi interrompido quando se constatou que a mortalidade no grupo medicado era maior que no grupo placebo. Mais tarde se soube que os antiarrítmicos das classes I e III aumentam o intervalo QT e predispõem a arritmias ventriculares malignas tipo *torsades de pointes*. Esta constatação mudou radicalmente o tratamento profilático das arritmias cardíacas. Atualmente, todos os estudos com fármacos novos lançados pelas indústrias farmacêuticas são avaliados por eletrocardiograma para análise do intervalo QT.

É interessante observar que num estudo[5] sobre a prevalência de *Torsades de Pointes* em registros de Holter, todos os pacientes com *torsades de pointes* apresentavam cardiopatia estrutural e estavam associados ao uso de amiodarona ou à presença de bloqueio atrioventricular avançado.

No eletrocardiograma apresentado, a presença de bloqueio atrioventricular avançado, ectopias ventriculares e sinais de sobrecarga ventricular esquerda são evidências de cardiopatia estrutural. A bradicardia e a o intervalo QT prolongado são fatores predisponentes à ocorrência de *torsades de pointes*.

## CONCLUSÃO

*Torsades de pointes* é uma taquicardia ventricular polimórfica, relacionada ao aumento do intervalo QT, que causa síncopes e pode levar à morte súbita. A realização de eletrocardiograma com medida do intervalo QT é fundamental para pacientes com história de síncopes.

## REFERÊNCIAS


1. Friedmann AA. Taquiarritmias. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas: temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 55-78.
2. Olgin JE, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Oxford, UK: Saunders Elsevier; 2015. p. 748-97.
3. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Electrophysiologic mechanisms involved in the development of torsades de pointes. Cardiovasc Drugs Ther. 1991(5):203-12. PMID: 2036341; https://doi.org/10.1007/BF03029822.
4. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med.1989;321(6):406-12. PMID: 2473403; https://doi.org/10.1056/NEJM198908103210629.
5. Costa ERB, Durval MR. Prevalência de Torsades de Pointes em 7.300 registros de Holter de 24 Horas. Reblampa. 1998;11(1):9-17. Disponível em: https://www.proquest.com/docview/2525875373. Acessado em 2022 (09 fev).

# Estressores financeiros e o comprometimento da saúde mental e sexual

*Heloisa Junqueira Fleury*[I], *Carmita Helena Najjar 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, São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Em geral, maior nível de estresse durante a pandemia agravou a saúde mental e sexual. Estresse financeiro refere-se à ausência de renda satisfatória e insatisfação com essa condição. Piores condições econômicas geraram o estresse financeiro e o comprometimento da qualidade de vida dos casais. O objetivo desse texto é discutir a influência de estressores financeiros no relacionamento conjugal e na saúde mental e sexual. Embora os casais iniciem a vida conjugal com expectativas positivas, dificuldades financeiras preveem aumento de depressão, diminuição da satisfação conjugal e aumento dos conflitos, com maior probabilidade de divórcio. A administração conjunta da renda tem sido associada a uma melhor qualidade e coesão nos relacionamentos, especialmente para as mulheres, enquanto contas individuais podem minar a satisfação feminina, reduzindo sentimentos de intimidade, compatibilidade sexual e satisfação com a resolução de conflitos. Na abordagem de relacionamento conjugal e saúde sexual, as percepções podem desempenhar um papel mais importante do que os fatos objetivos. A percepção da satisfação financeira e sexual prevê melhor a estabilidade conjugal do que os recursos financeiros objetivos ou a frequência de relações sexuais. O estresse financeiro está associado não só a maior insatisfação financeira como também sexual, levando a maior instabilidade conjugal. Habilidades comunicacionais saudáveis, para comunicação financeira e relacional, facilitam a abordagem de questões relativas a dinheiro e sexo, adequando a percepção dessas questões. Gestão financeira, percepção de satisfação sexual e habilidades comunicacionais juntas desempenham um papel preponderante na qualidade da vida conjugal.

**PALAVRAS-CHAVES:** Saúde sexual, saúde mental, casamento, administração financeira, comunicação

[I]Psicóloga, mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-5084-8390

[II]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.
https://orcid.org/0000-0002-6312-8306

Editor 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: Fleury HJ: conceitualização, metodologia, investigação e redação e Abdo CHN: conceitualização, metodologia, revisão, edição e supervisão. Ambas as autoras leram e aprovaram a versão final do manuscrito para publicação.

Endereço para correspondência:
Heloisa Junqueira Fleury
R. Sergipe, 401 — conjunto 309 — São Paulo (SP) — CEP 01243-001
Tel. (11) 3256-9928 — Cel. (11) 970707871 — E-mail: hjfleury@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.
Entrada: 14 de março de 2022. Data da última modificação: 18 de março de 2022. Aceite: 18 de março de 2022.

## INTRODUÇÃO

O aumento do estresse, da ansiedade e da depressão durante a pandemia causada pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19) tem agravado a saúde mental e indiretamente a saúde sexual.[1]

Maior vulnerabilidade para questões sexuais envolve fatores psicológicos, interpessoais e socioculturais, sendo que distrações cognitivas contribuem significativamente para o surgimento de dificuldades sexuais.[2] O agravamento das condições econômicas dos últimos anos, em decorrência das restrições impostas pela pandemia, tem aumentado o estresse financeiro e o comprometimento da qualidade de vida e muitos outros aspectos do cotidiano dos casais.

A qualidade do relacionamento conjugal tem sido associada a diversos fatores, e um deles é a forma como os casais gerenciam a vida financeira. O desacordo entre os cônjuges sobre a gestão financeira é um dos principais preditores de conflito, provocando discussões acaloradas mais frequentes.[3] Por outro lado, o sucesso nessa dimensão da organização familiar tem sido associado a maior satisfação conjugal[4] e, consequentemente, melhor saúde sexual desses casais.

## OBJETIVO

O objetivo desse texto é discutir a influência de estressores financeiros no relacionamento conjugal e na saúde mental e sexual.

## ESTRESSORES FINANCEIROS E SAÚDE MENTAL

O bem-estar financeiro significa objetivamente a presença de renda satisfatória e, numa dimensão mais subjetiva, a satisfação com essa condição. O estresse financeiro se caracteriza pela ausência dessa condição.[4]

Em um estudo envolvendo diversos países foram identificadas fortes evidências de que o estresse financeiro se associa à maior incidência de depressão.[5] Em outro, com estudantes universitários, de que há poucas evidências de associação entre a existência de dívidas e a saúde mental. No entanto, analisando medidas mais subjetivas, foi confirmada a tendência de associação entre o maior estresse financeiro e o prejuízo à saúde mental.[6]

Em outro estudo com estudantes universitários, conduzido por meio de análise qualitativa com grupo focal, concluiu-se que há relação entre a percepção de diminuição do sucesso acadêmico (em decorrência do estresse financeiro), sentimentos de isolamento e vergonha na convivência com colegas sem essas dificuldades,[7] ilustrando a influência negativa dessa condição.

O apoio social é um dos principais fatores facilitadores para o enfrentamento de dificuldades financeiras.[8] Um vínculo conjugal forte diminui os riscos de comprometimento da saúde mental.

## ESTRESSORES FINANCEIROS E RELACIONAMENTO CONJUGAL

Embora os casais iniciem a vida conjugal plenos de expectativas positivas, muitos não conseguem lidar com os múltiplos desafios impostos pelo cotidiano. Em um estudo com casais norte-americanos foi identificado que a satisfação com a condição financeira pode diminuir significativamente a tendência ao divórcio.[9] Nesse sentido, dificuldades financeiras preveem aumento de depressão, diminuição da satisfação conjugal e aumento dos conflitos conjugais, com consequente maior probabilidade de divórcio.[10]

Questões financeiras afetam a satisfação conjugal,[4] mesmo entre casais jovens e com pouco tempo de relacionamento: fatores financeiros podem explicar 15% da satisfação conjugal.[11]

A satisfação ou o estresse financeiro flutuam significativamente num mesmo indivíduo, sendo a flutuação da satisfação financeira maior entre as mulheres.[12] Também para elas, a associação é maior entre práticas financeiras (como a administração conjunta da renda do casal) e melhor qualidade e coesão no relacionamento.[13] A manutenção de contas individuais pode minar a satisfação feminina com o relacionamento, reduzindo os sentimentos de intimidade, compatibilidade sexual e satisfação com a resolução de conflitos.[13]

A possibilidade de discutir sobre a gestão do dinheiro tende a melhorar a comunicação do casal, reduzindo as fontes de conflito. Em um estudo qualitativo com 64 casais norte-americanos que se consideraram bem-sucedidos, as finanças do dia a dia eram administradas por um dos parceiros para a maioria deles, o que exigia confiança e boa comunicação. No geral, não tinham dívidas ou estavam organizando o pagamento delas, viviam com o orçamento definido e sem grandes gastos.[14] Comportamentos financeiros positivos, compartilhamento da renda com a parceria e dívidas menores atuam como indicadores de melhor qualidade e satisfação do relacionamento.[15]

Addo e cols.[16] examinaram a relação entre a concordância financeira do casal e a qualidade do relacionamento. Concordância sobre o valor da dívida do cartão de crédito era frequente, mas não a norma, ocorrendo em 55% dos casais estudados. Maior acordo sobre as dívidas levava a maior satisfação no relacionamento, sendo que as divergências influenciavam negativamente. Esses resultados destacaram a importância de incluir medidas objetivas da gestão financeira na avaliação da qualidade do relacionamento.[16]

## RELACIONAMENTO CONJUGAL, ESTRESSE FINANCEIRO E SAÚDE SEXUAL

Na abordagem de relacionamento conjugal e saúde sexual, as percepções podem desempenhar um papel mais importante do que os fatos objetivos. No estudo de Hill e cols.,[17] a percepção da satisfação financeira e sexual previu melhor a estabilidade conjugal do que os recursos financeiros objetivos ou a frequência de relações sexuais. Esse resultado sugere que a percepção de renda suficiente pelo casal determina a satisfação financeira e a estabilidade conjugal. Da mesma forma, a frequência das relações sexuais não influencia tanto a estabilidade conjugal como a percepção de satisfação com a frequência.[17]

Nesse estudo,[17] o estresse financeiro estava associado à maior insatisfação financeira e sexual e à menor renda do casal. Por outro lado, a insatisfação financeira e sexual estava significativamente associada à maior instabilidade conjugal.

Da mesma forma, maior satisfação conjugal e sexual e menos conflitos estão significativamente correlacionados com maior estabilidade conjugal entre indivíduos casados.[18] Conflitos financeiros e sexuais, entre outros, são os temas mais preditivos de divórcio.[19]

Habilidades comunicacionais saudáveis, tanto para a comunicação financeira quanto para a relacional, facilitam a abordagem de questões relativas a dinheiro e sexo, principalmente para alterar a percepção dessas questões, nem sempre alinhadas com fatos objetivos.[17]

## CONCLUSÕES

A pandemia causada pela COVID-19 comprometeu a saúde mental e sexual, por ter aumentado o estresse financeiro, entre outros. A qualidade de vida e o cotidiano dos casais ficaram prejudicados.

Vários estudos confirmam a influência da gestão financeira, percepção de satisfação sexual e das habilidades comunicacionais na qualidade do relacionamento conjugal.

Esses resultados apoiam fortemente a relevância da pesquisa do grau de concordância dos casais sobre os mecanismos utilizados para a gestão financeira como um importante fator de risco para as disfunções sexuais. Essa discussão sugere evidências consistentes da influência negativa dos estressores financeiros na saúde mental e sexual.

## REFERÊNCIAS


1. Fleury HJ, Abdo CHN. Saúde sexual na pandemia pelo coronavírus COVID-19. Diagn Tratamento. 2021;26(3):114-7.
2. Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. J Sex Med. 2016;13(4):538-71. PMID: 27045257; https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.019.
3. Dew J, Dakin J. Financial Disagreements and Marital Conflict Tactics. J Financ Therapy. 2011;2(1):7. https://doi.org/10.4148/jft.v2i1.1414.
4. Sorgente A, Totenhagen CJ, Lanz M. The Use of the Intensive Longitudinal Methods to Study Financial Well-Being: A Scoping Review and Future Research Agenda. J Happiness Stud. 2022;23(1):333-58. PMID: 33841044; https://doi.org/10.1007/s10902-021-00381-6.
5. Guan N, Guariglia A, Moore P, Xu F, Al-Janabi H. Financial stress and depression in adults: A systematic review. PLoS One. 2022;17(2):e0264041. PMID: 35192652; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264041.
6. McCloud T, Bann D. Financial stress and mental health among higher education students in the UK up to 2018: rapid review of evidence. J Epidemiol Community Health. 2019;73(10):977-84. PMID: 31406015; https://doi.org/10.1136/jech-2019-212154.
7. Moore A, Nguyen A, Rivas S, et al. A qualitative examination of the impacts of financial stress on college students' well-being: Insights from a large, private institution. SAGE Open Med. 2021;9:20503121211018122. PMID: 34094560; https://doi.org/10.1177/20503121211018122.
8. Åslund C, Larm P, Starrin B, Nilsson KW. The buffering effect of tangible social support on financial stress: influence on psychological well-being and psychosomatic symptoms in a large sample of the adult general population. Int J Equity Health. 2014;13(1):85. PMID: 25260355; https://doi.org/10.1186/s12939-014-0085-3.
9. Grable JE, Britt S, Cantrell J. An exploratory study of the role financial satisfaction has on the thought of subsequent divorce. Fam Consum Scienc Res J. 2007;36(2):130-50. https://doi.org/10.1177/1077727X07309284.
10. Dew JP. The relationship between debt change and marital satisfaction change in recently married couples. Fam Relat. 2008;57(1):60-71.
11. Kerkmann BC, Lee TR, Lown JM, Allgood SM. Financial Management, Financial Problems And Marital Satisfaction Among Recently Married University Students. J. Financ Couns Plan. 2000;11:55-64. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237293652_Financial_Management_Financial_Problems_And_Marital_Satisfaction_Among_Recently_Married_University_Students. Acessado em 2022 (15 mar).
12. Totenhagen CJ, Wilmarth MJ, Serido J, Betancourt AE. Do day-to-day finances play a role in relationship satisfaction? A dyadic investigation. J Fam Psychol. 2018;32(4):528-37. PMID: 29708365; https://doi.org/10.1037/fam0000406.
13. Addo FR, Sassler S. Financial arrangements and relationship quality in low-income couples. Fam Relat. 2010;59(4):408-23. PMID: 22844174; https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2010.00612.x.

14. Skogrand L, Johnson AC, Horrocks AM. DeFrain J. Financial Management Practices of Couples with Great Marriages. J Fam Econ Iss. 2011;32:27-35. https://doi.org/10.1007/s10834-010-9195-2.
15. Totenhagen CJ, Wilmarth MJ, Serido J, Curran MA, Shim S. Pathways from Financial Knowledge to Relationship Satisfaction: The Roles of Financial Behaviors, Perceived Shared Financial Values with the Romantic Partner, and Debt. J Fam Econ Iss. 2019;40:423-37. https://doi.org/10.1007/s10834-019-09611-9.
16. Addo FR, Zhang X. Debt Concordance and Relationship Quality: A Couple-Level Analysis. J Fam Econ Issues. 2020;41(3):405-23. PMID: 32831532; https://doi.org/10.1007/s10834-020-09687-8.
17. Hill E, Allsop DB, LeBaron AB, Bean RA. How do Money, Sex, and Stress Influence Marital Instability?. J Financ Ther. 2017;8(1):3. https://doi.org/10.4148/1944-9771.1135.
18. Yucel D. Together, forever? Correlates of marital well-being. Soc Indica Res. 2016;125(1):257-69. https://doi.org/10.1007/s11205-014-0832-2.
19. Dew J, Britt S, Huston S. Examining the relationship between financial issues and divorce. Fam Relat. 2012;61(4):615-28. https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2012.00715.x.

# Fatores do estilo de vida estão associados à adiposidade em escolares de Ilhabela? Um estudo transversal

*Anderson Bastos Lopes[I], Luis Carlos de Oliveira[II], Diana Carolina Gonzalez Beltran[III], João Pedro da Silva Junior[IV], Maurício dos Santos[V], Victor Keihan Rodrigues Matsudo[VI]*

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

RESUMO

Excesso de peso e obesidade têm aumentado no Brasil e no mundo causando grande impacto na saúde pública. O objetivo foi medir a associação do nível de atividade física, o comportamento sedentário e o tempo de sono com a composição corporal de escolares. Uma amostra por conveniência foi composta por 97 escolares participantes do Projeto Misto-Longitudinal de Crescimento, Desenvolvimento de Ilhabela, aparentemente saudáveis, 50 meninos e 47 meninas entre 9 e 11 anos ($\dot{x}$ 9,8 ± 0,7), com avaliação completa no período analisado (2015 e 2019) em estágio pré-púbere de maturação sexual. Variáveis analisadas: peso (kg); índice de massa corporal (kg/m$^2$); adiposidade pela média de três dobras cutâneas: tríceps, subescapular e suprailíaca (mm); relação cintura quadril (cm). Nível de atividade física, comportamento sedentário e tempo de sono mensurados por acelerômetro (ActiGraph GT3X, analisado com Freedson 1998) dados em *counts* por minuto. Dados descritos em média ($\dot{x}$) e desvio padrão. Normalidade dos dados obtida com o teste de Kolmogorov-Smirnov e para as associações utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman Rho (SPSS-20.0). Nível de significância adotado $P < 0,05$. Houve associações significativas entre comportamento sedentário, atividades físicas leve, moderada/vigorosa e as variáveis da composição corporal.

[I]Instrutor de pesquisa do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-9613-3657
[II]Instrutor de pesquisa do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-1359-199X
[II]Pesquisadora do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0001-8090-4680
[IV]Pesquisador do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-0001-6884
[V]Mestre em Neurociências e Comportamento e Instrutor de pesquisa do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
[VI]Livre-docente da Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Diretor Científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0003-3552-486X

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

Endereço para correspondência:
Anderson Bastos Lopes
Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS)
R. Santo Antônio, 50 — Sala 505 — Centro — São Caetano do Sul (SP) — CEP 09521-160
Tel. (11) 4229-8980 — E-mail: celafiscs.anderson@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.
Entrada: 16 de fevereiro de 2022. Última modificação: 3 de março de 2022. Aceite: 4 de março de 2022.

Nas meninas, as associações entre o comportamento sedentário e as variáveis da composição corporal foram de maior número e intensidade nas correlações encontradas. Verificamos que meninos realizaram atividade física leve apresentando menores valores na composição corporal. As meninas realizaram pouca atividade física de moderada a vigorosa necessitando aumento desta variável para diminuir adiposidade. O tempo de sono não apresentou associação significativa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atividade física, estilo de vida, comportamento sedentário, adiposidade, criança

## INTRODUÇÃO

Excesso de peso e obesidade têm aumentado nas últimas décadas no Brasil e no mundo, influenciando a saúde de crianças e adolescentes, com impacto na saúde pública.[1,2] Estudos sugerem que esses fatos estão associados, além de fatores genéticos e ambientais, ao nível de atividade física e ao tempo de sono em escolares pré-púberes.[3,4]

O estabelecimento de hábitos e estilo de vida saudáveis são primordiais na infância e adolescência, pois podem ser mantidos ao longo da vida.[5] Há, ainda, relação entre excesso de peso e obesidade na infância e na fase adulta, confirmando a assertiva que hábitos infantis saudáveis influenciam na fase adulta.[6] Já a prática de atividade física precoce pode ser geneticamente preditiva para adultos mais ativos.[7] No entanto, nas últimas décadas houve a diminuição do nível de atividade física, aumento do comportamento sedentário e diminuição do tempo de sono em crianças pré-púberes.[8,9]

O tempo de sono quando insuficiente em crianças e adolescentes resulta em alterações endócrinas e metabólicas, aumentando o risco de excesso de peso e obesidade, falta de memória, depressão e angústia.[8] A associação da atividade física com sono e obesidade na literatura é avaliada com frequência por meio de questionários de autorrelato.[10] Contudo, esses métodos podem superestimar ou subestimar resultados.[11] Já a acelerometria analisa de forma objetiva, com melhor acurácia, o nível de atividade física,[12] mas há poucos estudos nacionais que utilizam acelerômetro para mensuração.

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi medir a associação do nível de atividade física, comportamento sedentário e o tempo de sono à composição corporal em escolares.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo faz parte do Projeto Misto-Longitudinal de Crescimento e Desenvolvimento de Ilhabela (SP) coordenado pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS). Para realização dos testes, utiliza materiais simples, de baixo custo, atendendo rigorosos critérios científicos de validade, objetividade e reprodutividade.[13]

A amostra inicial foi composta por 168 escolares, com avaliações em 2015 e 2019. A amostra por conveniência final foi composta por 97 escolares (50 meninos e 47 meninas) entre 9 e 11 anos com: 1) dados de acelerometria válidos por 24 horas; 2) termo livre esclarecido; 3) avaliação da aptidão física no período; 4) estágio pré-púbere de maturação sexual e 5) estar aparentemente saudável.

As variáveis analisadas: a) antropométricas: peso (kg); estatura (cm); índice de massa corporal (IMC) (kg/m$^2$); relação cintura-quadril e adiposidade por medida de três dobras cutâneas: tríceps, subescapular e suprailíaca (mm) padrão CELAFISCS;[13] b) nível de atividade física e tempo de sono por acelerômetro "ActiGraph GT3X" (ActiGraph LLC, Pensacola, Estados Unidos). Mínimo de dados de quatro dias da semana e um de final de semana, coletados em taxa de amostragem de 80 Hz, em períodos de um segundo, agregados em 15 segundos. Ponto de corte de ≤ 25 counts por 15 segundos para comportamento sedentário total, variável contínua.[14]

Nível de atividade física classificado em leve < 100 counts por minuto, moderado de > 100-1951 counts por minuto, vigoroso > 1952 counts por minuto.[15] Normalidade dos dados por teste Kolmogorov-Smirnov. Dados descritos em média ($\dot{x}$) e desvio padrão (s); diferenças expressas em delta percentual; associações por Spearman rho SPSS 20.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Nível de significância P < 0,05.

## RESULTADOS

Meninas apresentaram maiores valores que meninos, tanto do estado nutricional como da adiposidade. Ao analisar as diferentes intensidades da atividade física, atividade física leve e comportamento sedentário foram maiores no grupo feminino (**Tabela 1**).

Quanto ao comportamento sedentário, os meninos apresentaram valores significativamente menores, ($\dot{x}$ 3506 ± 1198) que os das meninas ($\dot{x}$ 3967 ± 3872). Já nas intensidades de atividade física, o resultado de atividade física leve dos meninos foi inferior, porém não significativo ($\dot{x}$ 1341 ± 208) ao das

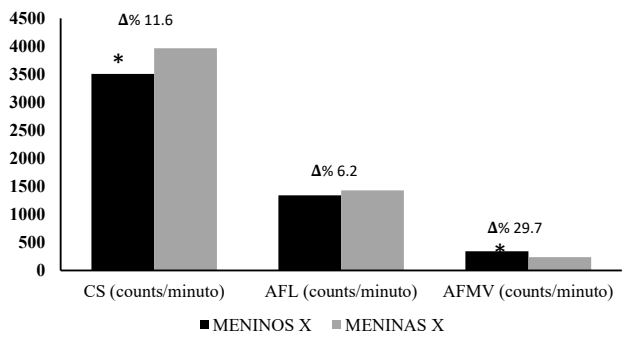
meninas (ẋ 1430 ± 304). No entanto, os achados da atividade física moderada a vigorosa identificou que meninos foram mais ativos (ẋ 340 ± 192) que meninas (ẋ 239 ± 82) (**Figura 1**).

Houve associações significativas, positivas e de fraca a moderada intensidade entre comportamento sedentário e as variáveis da composição corporal, sendo maiores no sexo feminino. Meninos apresentaram associações significativas, negativas e de baixa intensidade entre atividade física leve, adiposidade e estado nutricional. Já a relação entre atividade física moderada a vigorosa e relação cintura-quadril foi significativa, positiva e de moderada intensidade. A atividade física moderada a vigorosa nos meninos não apresentou associação com variáveis antropométricas, mas, nas meninas apresentou correlações significativas, negativas e de moderada intensidade com o peso e adiposidade. O tempo de sono não se associou à composição corporal (**Tabela 2**).

Tabela 1. Descrição das variáveis demográficas, composição corporal e tempo de sono de escolares de Ilhabela (SP)

| Variáveis | Meninos | Meninas | Valor de P |
|---|---|---|---|
| | ẋ - s | ẋ - s | P |
| Idade (anos) | 9,8 ± 0,8 | 9,9 ± 0,7 | 0,61 |
| Peso (kg) | 38 ± 7 | 43 ± 55 | < 0,05* |
| Estatura (cm) | 141 ± 11 | 144 ± 9 | 0,15 |
| Índice de massa corporal (kg/m²) | 19 ± 4 | 23 ± 15 | 0,08 |
| Adiposidade (mm) | 11 ± 7 | 17 ± 18 | < 0,01* |
| Tempo de sono (horas por noite) | 7:44 ± 0,45 | 7:41 ± 0,38 | 0,23 |

*P < 0,05.




*P < 0,05. CS = comportamento sedentário; AFL = atividade física leve; AFMV = atividade física moderada/vigorosa.

Figura 1. Descrição das intensidades da atividade física e do comportamento sedentário de ambos os sexos de escolares de Ilhabela (SP).

## DISCUSSÃO

A composição corporal verificada pelo IMC classificou os participantes como eutróficos. Achados corroborados por Tamara e cols.[16] também encontraram valores maiores nas meninas. Tal fato poderia ser justificado pelas modificações da maturação sexual ocorridas mais precocemente nas meninas. Idade cronológica, índices de crescimento, fatores biomecânicos e treinamento influenciam a maturação sexual.[17] Esses sinais são indicativos do início da puberdade e responsáveis por alterações morfológicas, fisiológicas e psicológicas.[18]

Resultados de análises longitudinais anteriores com a mesma população observaram no período de 20 e 30 anos que na fase pré-pubertária há maior acúmulo no perfil adiposo com diminuição na fase pós-pubertária.[19] Essa modulação do tecido gorduroso é associada ao conjunto de modificações que antecede e sucede o advento da menarca, aumentando progressivamente e significativamente peso corporal, adiposidade e força muscular, conforme os estágios de maturação sexual.[17]

Recentes estudos apontam que sono, comportamento sedentário e intensidades de atividades físicas são fatores importantes do estilo de vida. Sono é uma condição fisiológica importante,[20,21] modificando-se de acordo com a fase da vida, reduzindo progressivamente sua duração média na idade escolar, na adolescência e na vida adulta.[22,23] A partir da

Tabela 2. Associação entre o comportamento sedentário, nível de atividade física e tempo de sono à composição corporal em escolares de Ilhabela (SP)

| Variáveis | Meninos | | | | Meninas | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Peso (kg) | IMC (kg,m²) | Adiposidade (mm) | RCQ (cm) | Peso (kg) | IMC (kg,m²) | Adiposidade (mm) | RCQ (cm) |
| CS (counts por minuto) | 0,04 | -0,06 | 0,01 | 0,39* | 0,41* | 0,29* | 0,47* | 0,32 |
| AFL (counts por minuto) | -0,24 | -0,29* | -0,29* | 0,39* | -0,04 | 0,15 | 0,03 | -0,06 |
| AFMV (counts por minuto) | -0,20 | -0,11 | -0,15 | 0,16 | -0,39* | -0,11 | -0,40* | -0,01 |
| Tempo de sono (horas) | 0,14 | 0,16 | 0,05 | -0,19 | -0,07 | -0,06 | -0,13 | -0,15 |

*P < 0,05. CS = comportamento sedentário; AFL = atividade física leve; AFMV = atividade física moderada a vigorosa; IMC = índice de massa corporal; RCQ = relação cintura quadril.

consolidação de um único período de vigília, a evolução faz-se de forma bastante lenta, com redução gradual do número de horas de sono até a adolescência.[22,24]

O tempo de sono médio do estudo foi de sete horas por dia. Esses dados estão abaixo da média dos escolares de Pelotas com 7,5 ± 0,9 horas por dia para ativos e 7,6 ± 0,9 horas por dia para sedentários. Dados do Programa de Estudos e Vigilância Nutricional de Escolares, da Universidade Católica de Brasília, apresentou nos meninos tempo médio de sono 8,6 ± 0,9 a 9,1 ± 1,5 horas por dia. Nas meninas, o tempo médio variou entre 8,6 ± 0,7 a 9,3 ± 1,4 horas por dia, destacando associação linear significativa de r -0.28* entre tempo de sono e porcentagem de gordura. Assim, menor tempo de sono favorece o aumento da adiposidade.[25] Intervenções comunitárias desenvolvidas nas unidades básicas de saúde e escolas devem esclarecer a população em relação aos prejuízos de comportamentos inadequados e sua relação com doenças crônicas, incentivando mudanças comportamentais.[26]

Os dados não demonstraram associações significativas entre tempo de sono e composição corporal, corroborando pesquisa anterior com dados por questionário para a mesma população.[27] Atualmente é observado, desde idades precoces, que tempo de sono inadequado está associado a maior adiposidade em crianças e adolescentes.[28]

O comportamento sedentário se associou significativamente à composição corporal nas meninas, corroborando outro estudo que mostrou maior comportamento sedentário, maior adiposidade e IMC em meninas sedentárias.[29] O comportamento sedentário é caracterizado por comportamentos que exigem pouco gasto de energia em posição sentada ou deitada,[29,30] e são fatores que contribuem para a queda da qualidade de vida e saúde, facilitando o aparecimento de doenças crônico-degenerativas.[5,31-33] Portanto, aumentar níveis de atividade física melhora a aptidão física e previne doenças. Estudo que utilizou o acelerômetro para analisar o comportamento sedentário de escolares e adotou < 150 counts por minuto não diferiu entre os sexos,[34] distintos dos presentes achados que apontaram que meninas apresentam valores superiores aos dos meninos.

Análise preditiva apresenta que cada hora a mais no comportamento sedentário altera a composição corporal, o nível cognitivo e demais efeitos no crescimento.[35] Recente estudo de revisão aponta que tempo excessivo de tela por crianças e adolescentes causa redução nos níveis de atividade física, aumentando a obesidade infantil, que é um importante fator de risco para o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis. Além do que, longos períodos em posições estáticas com posturas incorretas, típicas do uso de telas, causam desvios posturais e, consequentemente, dor nas costas, em crianças e adolescentes.[36]

Sabe-se que o nível de atividade física é inverso e significativamente associado às medidas periféricas e centrais de adiposidade.[35] Estudos anteriores têm demonstrado que este fato pode ocorrer devido a questões familiares, sociais e culturais, pois meninas se envolvem em mais atividades domésticas e atividades com baixo dispêndio energético.[37-39] Isso explicaria o maior envolvimento em atividade física leve e o menor envolvimento da atividade física moderada a vigorosa, fenômeno já descrito em vários estudos que mostraram que meninos são mais ativos que meninas.[40]

Na idade escolar, estudo mostrou que a atividade física entre os gêneros variou de 15% a 25%, sendo maior nas meninas.[41] As transformações sociais, econômicas e culturais impõem constantemente mudanças comportamentais que interferem no praticar atividade física e desenvolver hábitos saudáveis para mantê-los por longo tempo. Recente estudo analisou tendência secular do nível de atividade física mensurado por acelerometria em crianças de nove anos de idade da população japonesa, e apontou redução do nível de atividade física em ambos os sexos, explicado pelo aumento do peso e pela perda da condição física. Em estudos canadenses entre crianças e jovens na fase escolar, os resultados do estilo de vida demonstraram que meninas foram menos ativas no período de 10 anos em atividade física moderada a vigorosa,[42] o que corrobora nossos achados que, mesmo com método transversal, aponta que meninas apresentam menor envolvimento em atividade física de maiores intensidades.

Família, educação e gênero são elementos constitutivos que se relacionam com hábitos e estilo de vida, tais como a atividade física.[43] Esses aspectos podem ajudar a explicar o menor nível de atividade física das meninas.[44] Estudo anterior verificou que meninas são duas vezes menos ativas que meninos e apresentam maior obesidade.[45]

Ao analisar a atividade física em suas diferentes intensidades em dias da semana e um final de semana, meninas fizeram mais atividades físicas leves que meninos; o inverso ocorreu ao analisar atividade física moderada a vigorosa. Estudo que analisou diferentes níveis de atividade física de meninos e meninas, avaliados objetivamente em dias de semana, finais de semana em horário escolar e de lazer, revelou que meninos acumularam na semana, em média, 11,3 minutos por dia a mais de atividade física moderada a vigorosa que as meninas, e o mesmo ocorreu nos finais de semana, sendo superiores em 4,4 minutos por dia. Durante os dias úteis, para ambos os sexos, a atividade física leve foi maior que atividade física moderada a vigorosa e o comportamento sedentário menor no lazer que no horário escolar. Diferenças foram encontradas nas intensidades da atividade física leve, atividade física moderada a vigorosa e comportamento sedentário

entre o tempo de lazer e o tempo escolar, sendo que meninas tiveram maior comportamento sedentário que meninos. Essas diferenças permaneceram nos dias de semana e finais de semana, com diminuição ainda maior nas meninas durante todas as intensidades analisadas.[46]

Em estudo com escolares japoneses, a análise da atividade física revelou redução gradual do nível de atividade física ao passar dos anos, sendo que meninos atendiam a recomendação de 60 minutos por dia de atividade física moderada a vigorosa, nos dias úteis em 2003/2004 e 2016/2017 era de 48,2% e passou para 21,8%, enquanto nas meninas essa redução foi de 11,6% para 6,0%. Nos fins de semana, a porcentagem, no período 2003/2004 e 2016/2017 foi de 7,8% para 3,8% nos meninos e de 7,6% para 4,1% nas meninas.[47]

As associações dos fatores do estilo de vida à composição corporal do nosso estudo foram significantes, mas de baixa a moderada intensidade, sendo que a utilização de medidas objetivas da atividade física foi fundamental para a identificação deste fenômeno. Os dados das associações deste estudo apontam relação inversa entre o nível de atividade física e composição corporal. Esses dados corroboram outros estudos que também associaram o nível de atividade física com IMC de escolares.[34,45] Nosso estudo revelou também menor perfil de adiposidade nos meninos. Uma possível explicação para este fato seria que meninos se envolviam em mais atividades físicas de diferentes intensidades que meninas. Este fato pode ser explicado pelos meninos praticarem mais atividades em intervalos escolares, atividades extracurriculares e terem maior apoio social e familiar para a prática de atividades na infância e adolescência.[44,48]

### Limitações/sugestões

São limitações do estudo: a - sendo estudo transversal, não há relação causa-efeito; b - análises associativas não possibilitam ajustes de variáveis de confusão; c - não mensuração de atividades aquáticas. Pontos fortes: a - utilização de medidas objetivas; b - período de utilização do sensor em 24 horas.

Sugerimos incentivo do estilo de vida saudável e percepção de comportamentos nocivos à saúde.

Trabalhos futuros poderão utilizar métodos científicos longitudinais para verificar a relação causa e efeito dos fatores do estilo de vida e seu impacto no processo de crescimento e desenvolvimento.

## CONCLUSÃO

Os fatores do estilo de vida, comportamento sedentário e nível de atividade física (leve e moderada a vigorosa) foram significativos quando associados à composição corporal de escolares pré-puberes. Verificou-se que meninas não cumpriram o mínimo recomendável de atividade física moderada a vigorosa, envolvendo-se mais com atividade física leve, tendo maior comportamento sedentário, maiores valores de peso, IMC e adiposidade quando comparadas aos meninos que cumpriram mais que o mínimo recomendável de atividade física moderada a vigorosa. Infere-se que para meninos a atividade física leve foi e é suficiente para ter benefícios na composição corporal, enquanto para meninas seria necessário aumento da atividade física moderada a vigorosa e quebra do comportamento sedentário. Não houve associação entre o tempo de sono e a composição corporal dos escolares.

## REFERÊNCIAS


1. Ferrari GLM, Matsudo V, Katzmarzyk PT, Fisberg M. Prevalence and factors associated with body mass index in children aged 9-11 years. Jornal de Pediatria. 2017;93(6):601-9. PMID: 28506666; https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.12.007.
2. Carvalho ARM, Belém MO, Oda JY. Sobrepeso e obesidade em alunos de 6-10 anos de escola Estadual de Umuarama/PR. Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama. 2017;21(1):3-12. https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i1.2017.6070.
3. LeBlanc AG, Katzmarzyk PT, Barreira TV, et al. Correlates of total sedentary time and screen time in 9-11 year-old children around the world: the international study of childhood obesity, lifestyle and the environment. PLOS One. 2015;10(6):e0129622. PMID: 26068231; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129622.
4. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. Obes Rev. 2005;6(2):123-32. PMID: 15836463; https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00176.x.
5. Oliveira VM, Brasil MR, Chumlhak Z, et al. Nível de aptidão física em escolares: influência do índice de massa corporal, sexo e quantidade de sono. Saúde Meio Ambiente. 2017(6):4-17. https://doi.org/10.24302/sma.v6i1.1382.
6. Ferrari GLM, Victo ER, Matsudo VKR. Estudo internacional de obesidade infantil, estilo de vida e ambiente (ISCOLE) Brasil. Diagn Tratamento. 2018;23(3):109-15.
7. Goleva-Fjellet S, Bjurholt AM, Kure EH, et al. Distribution of allele frequencies for genes associated with physical activity and/or physical capacity in homogeneous Norwegian cohort-a cross-sectional study. BMC Genet. 2020;21(1):8. PMID: 31973699; https://doi.org/10.1186/s12863-020-0813-1.
8. Turco GF, Reimão R, Rossini S, Antonio MÂRGM, Barros Filho AA. Distúrbio do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes obesos. Neurobiologia. 2011;74(2):171-80. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/236617042_Sleep_disorders_and_quality_of_life_in_obese_adolescents_literature_review. Acessado em 2022 (25 fev).

9. Santos A, Andaki ACR, Amorim PRS, Mendes EL. Fatores associados ao comportamento sedentário em escolares de 9-12 anos de idade. Motriz, Rio Claro.2013;19(3 Supl):S25-S34.
10. Crispim AC, Zanlcman I, Dáttilo M, et al. Relação entre sono e Obesidade: uma Revisão da literatura [Relation between sleep and obesity: a literature review]. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(7):1041-9. PMID: 18157377; https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000700004.
11. Guerra PH, de Farias Júnior JC, Florindo AA. Sedentary behavior in Brazilian children and adolescents: a systematic review. Rev. Saúde Pública. 2016;50:9. PMID: 27007685; https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006307.
12. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ. 2019;366:l4570. PMID: 31434697; https://doi.org/10.1136/bmj.l4570.
13. Ferrari GLM, Farias RM, Matsudo SMM, Matsudo VKR. Uma revisão de três décadas do projeto misto-longitudinal de crescimento, desenvolvimento e aptidão física de Ilhabela. Rev. Brasileira de Ciências da Saúde. 2013;36:57-67. https://doi.org/10.13037/rbcs.vol11n36.1902.
14. Everson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. J Sport Sci. 2008;26(14):1557-65. PMID: 18949660; https://doi.org/10.1080/02640410802334196.
15. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. Med Sci Sports Exerc. 1998;30(5):777-81. PMID: 9588623; https://doi.org/10.1097/00005768-199805000-00021.
16. Goldberg TB, Colli AS, Curi PR. Relação entre área do braço, área do músculo, área de gordura do braço e a menarca em adolescentes do município de Botucatu. Jornal de pediatria. 1996;72(2):85-92. Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/130798.
17. Ferrari GLM, Silva LJ, Ceschini FI, et al. Influência da maturação sexual na aptidão física de escolares do município de Ilhabela - um estudo longitudinal. Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde. 2008;13(3):141-8. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/285320876_Influencia_da_maturacao_sexual_na_aptidao_fisica_de_escolares_do_municipio_de_Ilhabela_-_Um_estudo_longitudinal.
18. Faulkner RA. Maturation. In: Docherty D, editor. Measurement in pediatric exercise science. British Columbia: Human Kinetics; 1996. P: 129-56.
19. Ferrari TK, Ferrari GL, Silva Júnior JP, et al. Modifications of adiposity in school-age children according to nutritional status: a 20-year analysis. J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):239-45. PMID: 22622801; https://doi.org/10.2223/JPED.2191.
20. Del Ciampo LA, Louro AL, Del Ciampo IRL, Ferraz IS. Characteristics of sleep habits among adolescents living in the city of Ribeirão Preto (SP). J Hum Growth Dev. 2017;27(3):307-14. https://doi.org/10.7322/jhgd.107097.
21. Agathão BT, Lopes CS, Cunha DB, Sichieri R. Gender differences in the impact of sleep duration on common mental disorders in school students. BMC Public Health. 2020;20(1):148. PMID: 32005216; https://doi/org/10.1186/s12889-020-8260-5.
22. Silva HCPPLG. Adaptação e validação do children sleep habits questionnaire e do sleep self report para crianças portuguesas [tese]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2012. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8924/1/678220_Tese.pdf. Acessado em 2022 (25 fev).
23. Lee-Chiong Jr T. Sleep in infants children and adolescents. In: Lee-Chiong T, editor. Sleep Medicine: Essentials and Review. New York: Oxford University Press; 2008. p. 399-434.
24. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics. 2003;111(2):302-7. PMID: 12563055; https://doi.org/10.1542/peds.111.2.302.
25. Giuliano R, Carneiro E. Fatores associados à obesidade em escolares. J Pediatr (Rio J). 2004;80(1):17-22. https://doi.org/10.2223/1128.
26. Rombaldi AJ, Soaresb DG. Indicadores da prática de atividade física e da qualidade do sono em escolares adolescentes. Rev Bras Ciênc Esporte. 2016;38(3):290-6. https://doi.org/10.1016/j.rbce.2015.10.010.
27. Vieira SR. Associação do estilo de vida com o nível de aptidão física em crianças [dissertação]. São Paulo: Centro Universitário Adventista de São Paulo; 2018.
28. Carson V, Trenblay MS, Chaput JP, McGregor D, Chastin S. Compositional analyses of the associations between sedentary time, different intensities of physical activity, and cardiometabolic biomarkers among children and youth from the United States. PLoS One. 2019;14(7):e0220009. PMID: 31329609; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220009.
29. Ferrari GLM, Pires C, Solé D, et al. Factors associated with objectively measured total sedentary time and screen time in children age 9-11 years. J Pediatr (Rio J). 2019;95(1):94-105. PMID: 29306718; https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.12.003.
30. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". Appl Physiol Nutr Metab. 2012;37(3):540-2. PMID: 22540258; https://doi.org/10.1139/h2012-024.
31. Pitanga FJG. Epidemiologia da atividade física: exercício e saúde. São Paulo: Phorte; 2004.
32. Dumith SC, Azevedo Jr MR, Rombaldi AJ. Aptidão física relacionada à saúde de alunos do ensino fundamental do município de Rio Grande, RS, Brasil. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):454-9. https://doi.org/10.1590/S1517-86922008000500011.
33. Silva LVM. et al. Associação entre variáveis de composição corporal e aptidão física em adolescentes. Revista de Atenção à Saúde. 2014;12(41):51-6. https://doi.org/10.13037/rbcs.vol12n41.2250.
34. Caetano IT, Albuquerque MR, Nascimento FR, Mendes EL, Amorim PRS. Análise do comportamento sedentário de escolares por sexo, tipo de escola e turno escolar. Rev Bras Ciên Mov. 2016;24(1):16-26. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/5757/4257. Acessado em 2022 (25 fev).
35. Aliss EM, Sutaih RH, Kamfar HZ, Alagha AE, Marzouki ZM. Physical activity pattern and its relationship with overweight and obesity in saudi children. Int J Pediatr Adolesc Med. 2020;7(4):181-5. PMID: 33319016; https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.03.007.
36. França EF, Macedo MM, Mafra FFP, et al. Influence of excessive screen time on physical activity level, excess weight and back pain in childhood: a literature review. Int J Recent Sci Res. 2020;11(3):37822-7. Disponível em: https://www.recentscientific.com/sites/default/files/15904-A-2020.pdf. Acessado em 2022 (25 fev).

37. Silva SP, Magalhães M, Garganta MR, et al. Padrão de atividade física de escolares. Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum. 2006;8(2):19-26.
38. Sollerhed AC, Ejlertsson G. Physical benefits of expanded physical education in primary school: Findings from a 3-year intervention study in Sweden. Scand J Med Sci Sports. 2008;18(1):102-7. PMID: 17490464; https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00636.x.
39. Luguetti CN, RÉ AHN, Böhme MTS. Indicadores de aptidão física de escolares da região centro-oeste da cidade de São Paulo. Rev Bras Cineantropom. Desempenho Hum. 2010;12(5):331-7. https://doi.org/10.5007/1980-0037.2010V12N5P331.
40. Farias Jr J, Lopes A. Comportamentos de risco relacionados à saúde em adolescentes. Rev Bras Cien Mov. 2004;12(1):7-12. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/535/559. Acessado em 2022 (25 fev).
41. Sallis JF. Epidemiology of physical activity and fitness in children and adolescents. Crit Rev Food Sci Nutr. 1993;33(4-5):403-8. PMID: 8357503; https://doi.org/10.1080/10408399309527639.
42. Cameron C, Craig CL, Bauman A, Tudor-Locke C. CANPLAY study: Secular trends in steps/day amongst 5-19 year-old Canadians between 2005 and 2014. Prev Med. 2016;86:28-33. PMID: 26757400; https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.12.020.
43. Thierce A. Histoire de l'adolescence. Paris: Belin; 1999.
44. Gonçalves H, Hallal PC, Amorim TC, Araújo CL, Menezes AM. Fatores socioculturais e nível de atividade física no início da adolescência [Sociocultural factors and physical activity level in early adolescence]. Rev Panam Salud Publica. 2007;22(4):246-53. PMID: 18078586; https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900004.
45. Jenovesi JF, Bracco MM, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Perfil de atividade física em escolares da rede pública de diferentes estados nutricionais. Rev Bras Cien Mov. 2003;11(4):57-62. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/527/551. Acessado em 2022 (25 fev).
46. Kallio J, Hakonen H, Syväoja H, et al. Changes in physical activity and sedentary time during adolescence: Gender differences during weekdays and weekend days. Scand J Med Sci Sports. 2020;30(7):1265-75. PMID: 32248577; https://doi.org/10.1111/sms.13668.
47. Sasayama K, Adachi M. Secular changes in total steps and moderate-to-vigorous physical activity among fourth-grade students in Japan in 2003/2004 and 2016/2017. J Sports Sci. 2020;38(4):416-21. PMID: 31838962; https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1705053.
48. Ip P, Ho FK, Louie LH, et al. Childhood Obesity and Physical Activity-Friendly School Environments. J Pediatric. 2017;191:110-6. PMID: 28987751; https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.017.

# Suplementação de zinco para cocleovestibulopatias: sinopse baseada em evidências

*Osmar Clayton Person[I], Maria Eduarda dos Santos Puga[II], Álvaro Nagib Atallah[III]*

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

RESUMO

**Contexto:** O zinco é um elemento-traço que age no sistema auditivo, atuando em sinapses auditivas e na cóclea, sobretudo junto à enzima superóxido dismutase. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da suplementação de zinco para o tratamento de cocleovestibulopatias. **Material e Métodos:** Trata-se de sinopse baseada em evidências. Procedeu-se à busca por estudos que associavam zinco à perda auditiva, tontura e zumbido em três bases eletrônicas de dados: Cochrane - Central de Registros de Ensaios Clínicos - CENTRAL (2022), PubMed (1966-2022) e Portal BVS (1982-2022). Dois pesquisadores independentemente extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos para a síntese. Os desfechos de análise envolveram melhora de perda auditiva, tontura e zumbido. **Resultados:** Foram encontrados 231 estudos. Cinco estudos (quatro ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática) envolvendo um total de 249 pacientes. **Discussão:** A literatura mundial apresenta poucos estudos relacionando zinco e cocleovestibulopatias. A maioria trata-se de estudos *in vitro* ou de experimentação animal. Os estudos em humanos são ensaios clínicos de baixa amostragem e elevada heterogeneidade, que avaliaram melhora de perda auditiva e melhora de zumbido. Nenhum estudo avaliou melhora da tontura. O nível de evidência é muito baixo e não permite, nesse momento, aferir a efetividade do zinco para tratamento de cocleovestibulopatias em humanos, sendo sua utilização clínica baseada na experiência de cada profissional. **Conclusões:** Não há evidência de efetividade da suplementação de zinco no tratamento de cocleovestibulopatias, sendo recomendada a realização de novos estudos de boa qualidade metodológica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Zinco, perda auditiva, tontura, zumbido, prática clínica baseada em evidências

[I]Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-2221-9535

[II]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

[III]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.
https://orcid.org/0000-0003-0890-594X

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados, extração de dados e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah NA: revisão do texto e orientação.

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:
Álvaro Nagib Atallah
R. Pedro de Toledo, 598 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — Brasil — CEP 04039-001
Tel. (11) 5571-4721 — E-mail: atallahmbe@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.
Entrada: 15 de março de 2022. Última modificação: 17 de março de 2022. Aceite: 17 de março de 2022.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

O zinco é um metal sólido, branco azulado, praticamente insolúvel em álcool e água, mas solúvel em ácidos diluídos.[1] No organismo humano, é carreado por proteínas. No plasma, é carreado pela albumina, sendo que apenas 2% apresentam-se na forma livre,[2,3] estando relacionado, como a metaloenzima, em virtualmente todos os pontos do metabolismo, na síntese de proteínas e na expressão gênica. Atua como cofator na atividade de 300 diferentes enzimas, inclusive algumas envolvidas na síntese de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA).[4]

Uma das funções desse oligoelemento é a participação no sistema de defesa antioxidante, inibindo a propagação de radicais livres por meio da síntese de metalotioneínas, que são proteínas citosólicas de baixo peso molecular (6000 a 7000 Da), que se ligam avidamente aos radicais, promovendo proteção (*scavenger)* contra danos em membranas celulares. As metalotioneínas também estão associadas à detoxificação de metais pesados no organismo.[5]

Vários estudos têm demonstrado a participação do zinco na neurotransmissão, sendo encontrado em alguns circuitos neurais e relacionado ao funcionamento de redes sinápticas excitatórias glutamatérgicas. Sua função não é totalmente conhecida, mas se sabe de sua capacidade em uma variedade extensa de efeitos neuromoduladores *in vitro*, incluindo inibição de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e GABA (gama-aminobutírico), potencialização dos receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol–propiônico), aumento da liberação de GABA e inibição no transporte de glutamato. Acredita-se que tenha uma ação moduladora em algumas sinapses glutamatérgicas, agindo em receptores pós-sinápticos.[6]

O zinco está presente em neurônios do sistema límbico (hipocampo e amígdala), podendo exercer ação neuromoduladora em receptores envolvidos na aprendizagem e memória.[6,7] Está presente também na cóclea, agindo com a enzima superóxido dismutase (Cu/Zn SOD) contra a ação de radicais livres na orelha interna, constituindo a primeira linha de defesa contra radicais livres nessa área.[8,9]

Mc Fadden e cols.,[10] em estudos com camundongos, observaram que a deficiência de superóxido-dismutase aumenta a vulnerabilidade da cóclea contra danos normalmente associados à idade. As células ciliadas basais são mais sensíveis que as células ciliadas apicais quanto aos danos ocasionados por radicais livres na cóclea, sendo que a redução da Cu/Zn SOD pode potencializar a morte de células ciliadas por permitir a ação direta dos radicais livres.

Shambaugh[11] estudou um grupo de cobaias tratadas com dieta pobre em zinco. Observou que os níveis de zinco na coroide do olho, retina, cabelo, soro e unhas reduziam progressivamente, enquanto aumentavam bruscamente no órgão de Corti, estria vascular, utrículo, sáculo e ampola dos canais semicirculares. O autor também sugeriu possível relação em humanos entre surdez sensorioneural progressiva, semelhante à presbiacusia, mas associada à hipozincemia. A suplementação de zinco resultou em melhora em 25% dos casos, ocorrendo também discreto aumento na audição para tons puros em 20% dos pacientes.

O zinco tem sido utilizado na prática clínica como opção terapêutica no controle da tontura e zumbido, mas também para prevenir perda auditiva. Entretanto, a maioria dos estudos tem embasamento em experimentação animal, e essa lacuna relativa à evidência para utilização na clínica motivou-nos à realização deste estudo.

## OBJETIVOS

Avaliar as evidências de efetividade da suplementação de zinco para tratamento e prevenção de cocleovestibulopatias.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca nas bases eletrônicas de dados, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2022) – www.pubmed.gov, Cochrane (2022) e Portal Regional BVS. Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 3 de março de 2022.

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: "Zinc"[Mesh] OR (Hearing Loss) OR "Vertigo" OR "Tinnitus". A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.[12]

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

O planejamento envolveu a seleção dos estudos de 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) e os estudos coorte, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência. Foram avaliados os desfechos melhora da perda auditiva, melhora da tontura e melhora do zumbido.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. 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[13] e apresentados na **Tabela 1**.

Quadro 1. Estratégia de Busca – 03/03/2022

**PubMed = 130**

#1 "Zinc"[Mesh] OR ZINC

#2 "Hearing Loss"[Mesh] OR (Loss, Hearing) OR Hypoacusis OR Hypoacuses OR (Hearing Impairment)

#3 «Hearing Loss, Sudden»[Mesh] OR (Sudden Hearing Loss) OR (Deafness, Sudden) OR (Sudden Deafness)

#4 « Vertigo »

#5 « Tinnitus »

# ((randomized controlled trial [pt]) or (controlled clinical trial [pt]) or (randomized [tiab]) or (placebo [tiab]) or (drug therapy [sh]) or (randomly [tiab]) or (trial [tiab]) or (groups [tiab])) not (animals [mh] not (humans [mh] and animals [mh]))

**#6 #1 AND #4 AND #5**

**Cochrane Library = 1**

#1 MeSH descriptor: [Zinc] explode all trees 1357

#2 MeSH descriptor: [Hearing Loss] explode all trees 1

#3 MeSH descriptor: [Hearing Loss, Sudden] explode all trees 1

#4 MeSH descriptor: [Vertigo] 0

#4 #2 or #3 1

#5 #1 and #4 1

**Revisão sistemática = 1**

**Portal Regional BVS = 100**

#1 MH:**Zinco OR Zinco OR ZINC OR** MH:D01.268.556.940$ OR MH:D01.268.956.906$ OR MH:D01.552.544.940$ OR MH :SP4.011.097.063.859$

#2 MH:»Perda Auditiva» OR (Perda Auditiva) OR (**Pérdida Auditiva**) **OR** (**Hearing Loss**) **OR** (Perda da Audição) OR (Perda da Capacidade Auditiva) OR (Deficiência Auditiva) OR Hipoacusia OR MH:C09.218.458.341$ OR MH:C10.597.751.418.341$ OR MH:C23.888.592.763.393.341$ OR MH:»**Perda Auditiva Súbita**» OR (**Perda Auditiva Súbita**) **OR** (Surdez Súbita) OR (**Pérdida Auditiva Súbita**) **OR** (**Hearing Loss, Sudden**) **OR** MH:C09.218.458.341.900$ OR MH:C10.597.751.418.341.900$ OR MH:C23.888.592.763.393.341.900$

#3 #1 AND #2

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).[13]

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em março de 2022 um total de 231 referências, sendo 130 no PubMed, 1 referência na Cochrane e 100 no Portal BVS. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise, foram selecionadas as evidências de melhor qualidade.

A **Tabela 2** apresenta os estudos incluídos nessa revisão.

O estudo de Yeh e cols.[14] envolveu a avaliação da suplementação de zinco para pacientes com perda auditiva induzida por ruído associada a zumbido. Tratou-se de ensaio clínico de cegamento simples, sendo avaliados 40 pacientes (20 no grupo tratado e 20 no grupo controle). Todos foram submetidos a exame clínico, avaliação audiológica simples, emissões

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão e síntese

| Autor(es) | Desenho do estudo/ano/país | Intervenção | Resultados e conclusões |
|---|---|---|---|
| Yeh e cols.[14] | Ensaio clínico/2019/ Taiwan | Grupo tratado com zinco (n = 20) – 40 mg/Zn/dia/8 semanas<br>Grupo controle (n = 20) – pacientes sem zumbido | • Aumento nos níveis séricos de zinco pós-tratamento (P = 0,001)<br>• NÃO houve diferença no zumbido no grupo após tratamento (P = 0,886)<br>• NÃO houve melhora nos níveis auditivos antes a após o tratamento (P > 0,05)<br>• Houve melhora no THI após tratamento (P = 0,024)<br>**Nível de evidência: III** |
| Person e cols.[7] | Revisão sistemática/2016/ Brasil | Inclusão de 209 participantes de três ECR<br>Metodologia de revisão Cochrane | • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco<br>• Ausência de eventos adversos significativos<br>• Evidência limitada por baixo número de participantes e ECR<br>• Ausência de padronização dos ECR<br>**Nível de evidência: I** |
| Paaske e cols.[15] | ECR/1991/ Dinamarca | Grupo tratado com zinco (n = 23) – 66 mg/Zn/dia/8 semanas<br>Grupo controle (n = 25) – tratado com placebo | • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco (P = 1,0)<br>• Níveis séricos de zinco aumentaram no grupo tratado com zinco (P < 0,01)<br>• Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05)<br>**Nível de evidência: III** |
| Arda e cols.[16] | ECR/2003/ Turquia | Grupo tratado com zinco (n = 28) – 50 mg/Zn/dia/8 semanas<br>Grupo controle (n = 13) – tratado com placebo | • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco<br>• Diferença das médias (IC de 95%) = -2,97 a -0,15<br>• Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05)<br>• Ausência de eventos adversos significativos<br>**Nível de evidência: III** |
| Coelho e cols.[17] | ECR *crossover*/2013/ Estados Unidos | Grupo tratado com zinco (n = 93) – 50 mg/Zn/dia/12 semanas<br>Grupo controle (n = 94) – tratado com placebo | • NÃO houve evidência de melhora do zumbido após tratamento com zinco (avaliação por THI)<br>• RR (IC de 95%) = 0.50 a 12.70<br>• Não houve melhora da perda auditiva (P > 0,05)<br>**Nível de evidência: III** |

ECR = ensaios clínicos randomizados; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; THI = Tinnitus Handicap Inventory.

otoacústicas e avaliação por questionário THI (Tinnitus Handicap Inventory). O grupo investigação foi tratado com 40 mg de zinco por via oral ao dia por dois meses. Houve aumento nos níveis séricos de zinco após tratamento no grupo investigado, mas não ocorreu melhora nos níveis auditivos antes e após o tratamento (P > 0,05) e nem na melhora clínica do zumbido (P = 0,886). Houve melhora no THI após o tratamento no grupo zinco (P = 0,024).

O estudo de Person e cols.[7] foi uma revisão sistemática, seguindo os padrões metodológicos da Cochrane. Foram incluídos três ECR (209 pacientes). O desfecho primário de análise foi a melhora do zumbido. Não houve efetividade do zinco para o tratamento de zumbido, mas a evidência é muito limitada, devido à heterogeneidade dos estudos primários e à baixa amostragem.

O estudo de Paaske e cols.[15] foi um ECR duplo cego. Os critérios de seleção dos partipantes eram: queixa de zumbido subjetivo, uni ou bilateral. Todos os participantes foram submetidos a exame otoneurológico, pesquisa de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (Brainstem Evoked Response Audiometry, BERA), tomografia computadorizada, exame neurológico e oftalmógico e dosagem sérica de zinco e albumina. 50 pacientes iniciaram o estudo, mas 2 foram excluídos (4% de perdas), porque não fizeram uso adequado da medicação. 23 pacientes com zumbido receberam 66 mg/dia (três comprimidos de 22 mg) de zinco, enquanto 25 receberam três comprimidos de placebo. O tratamento durou oito semanas. A cada semana, os pacientes deveriam apontar a gravidade do zumbido em uma escala numérica de zero a dez, sendo que zero significava ausência de zumbido e dez zumbido insuportável. Os níveis séricos de zinco no grupo tratado aumentaram significativamente (P < 0,01) e não alteraram no grupo controle. Os níveis séricos de albumina não se mostraram diferentes entre os grupo antes e após o tratamento. Não houve diferenças significantes entre os grupos tratado e controle para o desfecho melhora do zumbido (P = 1).

O estudo de Arda e cols.[16] foi um ensaio clínico duplo cego randomizado. Foram comparados dois grupos de pacientes com zumbido subjetivo, uni ou bilateral, sem causa identificável. Todos os participantes foram submetidos à avaliação audiológica por audiometria de altas frequências. A intensidade do zumbido (*loudness*) foi avaliada antes e após o tratamento, bem como a melhora do zumbido. Cada participante respondeu, antes e após o tratamento, a um questionário com sete perguntas para avaliar o grau de incômodo do zumbido. Os participantes foram avaliados também quanto aos níveis séricos de zinco antes e após o tratamento. Os pacientes do primeiro grupo (n = 28) foram tratados com zinco (50 mg por dia) e aqueles do segundo grupo (n = 13) com comprimidos de placebo, durante oito semanas. 18% dos participantes foram excluidos (dois pacientes no grupo tratado e nove no grupo controle) devido ao uso incorreto da medicação.

Os níveis séricos de zinco no grupo tratado aumentaram significativamente (P < 0,01) e não se alteraram no grupo controle. Não houve diferença na intensidade do zumbido (*loudness*) entre os grupos tratado e controle, antes e após o tratamento, mas houve melhora do zumbido na avaliação por questionário em 46,4% dos pacientes que fizeram uso de zinco (P < 0,01). Não houve diferença entre os níveis auditivos nos grupos tratado e controle.

O estudo de Coelho e cols.[17] foi um ensaio clínico duplo cego randomizado *crossover*. Os critérios de inclusão foram: idade 60 ou mais anos, zumbido subjetivo há pelo menos seis meses, níveis normais de cobre e bom estado geral de saúde. Os pacientes foram submetidos à avaliação audiológica e avaliação pelo Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ), antes e após o tratamento, e dosagem sérica de zinco.

Os participantes foram avaliados após um e quatro meses de tratamento, sendo a seguir alocados ao outro grupo (*crossover*) pelo mesmo período. Assim, cada participante foi avaliado um total de quatro vezes, usando o THI. Uma variação igual ou maior que 20 pontos nos escores do THI foi considerada como "melhora do zumbido".

Cento e dezesseis pacientes foram randomizados, mas 7 não iniciaram o estudo, porque apresentaram níveis reduzidos de zinco. Iniciaram o estudo 54 no grupo tratado com zinco e 55 no grupo tratado com placebo. Os pacientes do grupo tratado fizeram uso de 220 mg de sulfato de zinco e os participantes do grupo controle utilizaram placebo. Houve um período de "*washout*" de 30 dias para o *crossover*. O total de perdas foi de 18,34%.

Os níveis séricos de zinco aumentaram significativamente no grupo tratado (P = 0,000) e não se alteraram no grupo controle (P = 0,47). Não houve diferença significante na intensidade do zumbido (*loudness*) entre os grupos tratado e controle, antes e após o tratamento, nem na melhora do zumbido avaliado pelo THI na comparação entre os grupos (P > 0,05) e nem na perda auditiva (P > 0,05).

## DISCUSSÃO

A maioria dos estudos que relacionam zinco e cocleovestibulopatias são estudos *in vitro* ou de experimentação. Esta revisão identificou uma revisão sistemática e quatro ECRs relacionados ao escopo de análise proposto. Nenhum avaliou a melhora da tontura. Nenhum estudo evidenciou melhora dos níveis auditivos com o tratamento com zinco.

A literatura apresenta apenas uma revisão sistemática[7] (nível de evidência I), que seguiu a padronização da Colaboração Cochrane, constituindo o maior nível de evidência até o momento. Foi priorizado o desfecho de análise melhora do zumbido, não sendo encontrada evidência de efetividade do zinco para tratamento desse sintoma. Todos os demais estudos foram de nível III de evidência pela escala de Oxford.[13]

Todos os estudos realizados priorizaram a avaliação da melhora do zumbido com tratamento com zinco.

O zumbido é um sintoma originado principalmente no sistema auditivo periférico, sobretudo na cóclea, mas o sinal acústico pode sofrer interferência de sistemas extra-auditivos, principalmente o límbico, à medida que ascende às áreas subcorticais.[7,8]

Um indivíduo com zumbido poderia ter habituação ao sintoma, cuja repercussão clínica no tocante ao incômodo seria muito baixa ou mesmo nula. Em outras pessoas, o recrutamento límbico, associado à ansiedade, tensão, medo e correlação com sentimentos negativos, geraria efeito de somação, com consequente percepção de zumbido intenso e persistente.[17]

A utilização de questionários de autoavaliação do sintoma, como o THI, apresenta-se como bom preditor de pacientes com alto grau de ansiedade e depressão,[10] auxiliando na amplitude diagnóstica e consequente abordagem terapêutica, que deve ser sempre individualizada.[7]

A importância do sistema somatossensorial na percepção do zumbido, no tocante à modulação do sintoma por meio de manobras rápidas, como, por exemplo, a movimentação cervical ou a mordedura, tem sido descrita enfaticamente na literatura. Os pacientes referem redução ou aumento do zumbido durante as manobras, vinculando a modulação somática ao zumbido ao nível da sensação referida.[18]

Cerca de 300 afecções e condições podem estar associadas ao zumbido.[18] A correlação com doenças de base assume papel de destaque no tratamento, à medida que a reversão da doença deve ser prioritária, sempre que possível, até mesmo alinhada à possibilidade de amenizar a sensação sonora.[7]

Mesmo dentre os ECR atuais relacionados ao zumbido, poucos têm sido conduzidos considerando a heterogeneidade de casos sob o alicerce de um mesmo sintoma.

De forma semelhante, o zinco na terapêutica do zumbido remonta à década de 80, quando Shambaugh[11] descreveu suas observações de que a suplementação oral de zinco poderia reduzir o incômodo do sintoma em pacientes hipozincêmicos. Na sequência, essa prática empírica tornou-se popular entre os profissionais médicos, tanto pela nova oportunidade, como pela ausência de efeitos colaterais associados a esta prescrição, além do baixo custo do suplemento, o que facilita o acesso ao medicamento.

Diante do resultado dessa revisão, o nível de evidência limitado expõe a necessidade de realização de novos ECR que envolvam a terapêutica com zinco para pacientes com cocleovestibulopatias. Para a realização desses novos ECR, sugere-se randomização e cegamento seguindo parâmetros de boa qualidade metodológica.

## CONCLUSÕES

Não há evidência nesse momento que suporte a suplementação de zinco para o tratamento de cocleovestibulopatias. Embora haja alguns ensaios clínicos randomizados que avaliaram a efetividade do zinco para a perda auditiva e zumbido, trata-se de estudos heterogêneos e de baixa amostragem. A evidência é bastante limitada e sugere-se a realização de novos estudos primários de boa qualidade metodológica.

## REFERÊNCIAS


1. Cantero BB. Estudio sobre el mecanismo de acción del zincum metalico. Homeopatia Mex. 1989;(525):2-14.
2. Ahmad Wahid M, Abdul Hamid Fathi S, Aboul-Khair MR. Zinc in human health and disease. Ric Clin Lab. 1988;18(1):9-16. PMID: 3287576; https://doi.org/10.1007/BF02918814.
3. Jones CT. Distúrbio no metabolismo de oligoelementos. In: Bennett J, Goldman. Cecil Tratado de medicina interna. 19ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 1204-7.
4. Manual de exames. São Paulo: Laboratório Fleury; 1999.
5. Fascineli ML. Estudo da ação do zinco na teratogenicidade produzida pelo arsênio em camundongos [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Biociências de Botucatu- Universidade Estadual Paulista/UNESP; 2001.
6. Botti AS, Féres MCLC. Íon zinco: presença no sistema auditivo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(1):111-6. https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000100018.
7. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD009832. PMID: 27879981; https://doi.org/10.1002/14651858.CD009832.pub2.
8. Person, OC, Nardi JC, Féres MCLC. A relação entre hipozincemia e zumbido. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004;70(3):361-7. https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000300012.
9. Clerice WJ. Effects of superoxide dismutase and U74389G on acute trimethyltin- induced cochlear dysfunction. Toxicol Appl Pharmacol. 1996;136(2):236-42. PMID: 8619231; https://doi.org/10.1006.taap.1996.0030.
10. MacFadden SL, Ding D, Burkard RF, et al. Cu/Zn SOD deficiency potentiates hearing loss and cochlear pathology in aged 129,CD-1 mice. J Comp Neurol. 1999;413(1):101-12. PMID: 10464373.
11. Shambaugh GE Jr. Zinc and presbyacusis. Am J Otol. 1985;6(1):116-7. PMID: 3976852.
12. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. Oxford: The Cochrane Colaboration; 2011. Disponível em: http://handbook-5-1.cochrane.org/. Acessado em 2021 (3 mar).
13. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653. Acessado em 2021 (25 ago).
14. Yeh CW, Tseng LH, Yang CH, Hwang CF. Effects of oral zinc supplementation on patients with noise-induced hearing loss associated tinnitus: A clinical trial. Biomed J. 2019;42(1):46-52. PMID: 30987704; https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.009.
15. Paaske PB, Pedersen CB, Kjems G, Sam IL. Zinc in the management of tinnitus- placebo-controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1991;100(8):647-9. PMID: 1872515; https://doi.org/10.1177/000348949110000809.
16. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN. The role of zinc in the treatment of tinnitus. Otol Neurotol. 2003;24(1):86-9. PMID: 12544035; https://doi.org/10.1097/00129492-200301000-00018.
17. Coelho C, Witt SA, Ji H, et al. Zinc to Treat Tinnitus in the Elderly: A Randomized Placebo Controlled Crossover Trial. Otol Neurotol. 2013;34(6):1146-54. PMID: 23598691; https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827e609e.
18. Shore SE, Zhou J. Somatosensory influence on the cochlear nucleus and beyond. Hear Res. 2006;216-217:90-9. PMID: 16513306; https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.006.

# Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas Cochrane

*Osmar Clayton Person[I], Amanda Andraus Simonian[II], Maria Eduarda dos Santos Puga[III], Álvaro Nagib Atallah[IV]*

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

**Contextualização:** A pandemia do novo coronavírus é uma das maiores preocupações da sociedade atualmente. O elevado número de mortes associadas ao vírus levou à busca urgente de estratégias terapêuticas eficazes na luta contra a doença. **Objetivos:** Avaliar a efetividade das intervenções terapêuticas para COVID-19, segundo as revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane. **Métodos:** Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2022), sendo utilizado o termo MeSH "COVID-19". Todos os estudos relacionados ao tratamento da COVID-19 foram incluídos. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica. **Resultados:** Nove estudos foram incluídos, totalizando 75 ensaios clínicos randomizados (ECRs) (n = 72.859 participantes). Remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina e colchicina não reduziram a mortalidade. Corticosteroide sistêmico reduziu discretamente a mortalidade de pacientes internados e diminuiu o número de dias de ventilação mecânica. Tocilizumabe reduziu discretamente a mortalidade até o 28º dia. Não há evidência de benefício de uso de vitamina D, azitromicina e anticorpos monoclonais. **Discussão:** Embora haja boa evidência para algumas intervenções, a maioria carece de estudos de melhor qualidade. No caso da cloroquina/hidroxicloroquina a evidência é fortemente desfavorável ao uso e suficiente para desencorajar novos estudos. Sugere-se a realização de novos ECRs de qualidade para intervenções cuja efetividade é ainda incerta, seguindo-se as recomendações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para melhor elucidação da questão. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções para COVID-19, à luz das revisões sistemáticas da Cochrane.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, COVID-19, coronavírus, revisão sistemática

[I]Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-2221-9535
[II]Médica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.
https://orcid.org/0000-0002-6800-2323
[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, síntese de resultados, extração de dados e redação; Sinomian AA: extração de dados; Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica e Atallah NA: revisão do texto e orientação.

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:
Osmar Clayton Person
Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)
R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuias — São Paulo (SP) — CEP 04829-300
Tel. (11) 2141-8555 — E-mail: operson@prof.unisa.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.
Entrada: 21 de fevereiro de 2022. Última modificação: 15 de março de 2022. Aceite: 16 de março de 2022.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

Os coronavírus pertencem à família *Coronaviridae* e são conhecidos por causarem infecções respiratórias em mamíferos. Em humanos, as infecções podem ser assintomáticas ou acompanhadas de febre, tosse, fraqueza e distúrbios gastrintestinais. Em idosos e imunossuprimidos, a pneumonia pode ser severa e associada a alta mortalidade.[1,2]

Historicamente, três grandes epidemias de coronavírus são conhecidas, sendo a última iniciada ao final de 2019, a partir de um novo coronavírus.[3] Esse foi denominado oficialmente coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2) e a doença, causada por ele, foi designada como COVID-19.[4]

Acredita-se na possibilidade do novo coronavírus ter surgido ao final de 2019 em um mercado de animais de Wuhan (Província de Hubei, China). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o novo coronavírus emergência global. Em 24 de janeiro de 2020, a OMS reconheceu que a SARS-CoV-2 tinha plenas condições de causar uma pandemia, o que foi declarado oficialmente em 11 de março de 2020.[5]

Os pacientes acometidos pela COVID-19 podem apresentar febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos), e tosse seca (48%-59% dos casos).[5] A invasão das células epiteliais alveolares relaciona-se a processo inflamatório, que se relaciona à dispneia em cerca de 30%. A sensação de aperto no peito e fadiga pode vir acompanhada ou não de mialgia.[3] Outros sintomas como anosmia e ageusia frequentemente podem estar presentes, embora sejam transitórios na maioria dos casos.[6]

A busca por tratamento eficaz passou a centralizar as ações dos pesquisadores desde o surgimento da doença. Moléculas inibidoras da replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre muitos meios, têm sido considerados e largamente estudados nesse momento.[7]

Quase tão logo identificado o novo coronavírus e o seu potencial de morbimortalidade, empresas farmacêuticas iniciaram pesquisas para desenvolvimento de vacinas, atualmente administradas na população mundial, objetivando a indução de anticorpos neutralizantes com capacidade de reduzir o impacto da gravidade de casos na sociedade e na economia global.[8]

Muitas intervenções terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas são descritas na literatura como possivelmente eficazes contra a COVID-19. As condutas médicas envolvem um rol enorme de possibilidades terapêuticas, muitas delas discutíveis pela comunidade científica. Nossa motivação na realização deste estudo foi pela busca das melhores evidências disponíveis na literatura acerca da efetividade das intervenções terapêuticas propostas para a COVID-19.

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade das intervenções para tratamento da COVID-19 (SARS-CoV-2).

## METODOLOGIA

### Desenho de estudo

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

### Critérios de inclusão

#### *Tipos de participantes*

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com intervenções terapêuticas primárias em humanos envolvendo COVID-19 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 terapêuticas para COVID-19 que avaliaram melhora clínica e mortalidade. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

#### *Tipos de resultados*

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica ao tratamento e a redução do risco de mortalidade 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 15 de janeiro de 2022 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o termo "COVID-19". 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.

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 (*standarized mean difference,* SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2022 um total de 46 revisões sistemáticas na Cochrane Library. Dessas, foram encontradas 9 revisões sistemáticas realizadas para avaliar estratégias terapêuticas para COVID-19. Todos esses estudos foram incluídos, totalizando 75 ECRs, que avaliaram 72.859 participantes.

As características desses estudos incluídos foram sumarizadas e apresentadas na **Tabela 2.**[9-17]

## DISCUSSÃO

A COVID-19 indiscutivelmente veio para mudar a sociedade, impactando a economia global e a saúde das pessoas. E quando se fala em saúde, o objeto aqui é sua plenitude, sendo o psíquico o mais afetado. O medo e a necessidade mesclada de angústia promoveram uma guerra desesperada na busca por um tratamento eficaz contra o novo coronavírus.[8]

Imediatamente após o surgimento do vírus, as evidências embasadas na prática clínica já promoveram alicerces importantes relacionados às manifestações clínicas. Os estudos iniciais, em ritmo nunca visto antes, permitiram o desenvolvimento de vacinas em tempo recorde. Todavia, a necessidade de prevenção caminha ao lado da necessidade de tratamento dos acometidos e possibilidades terapêuticas, medicamentosas ou não, começaram a surgir e a serem descritas como potencialmente eficazes na literatura recente.[8]

Em um prazo de pouco mais de dois anos, as pesquisas avançaram em um ritmo nunca visto e foi possível incluir nessa revisão 9 revisões sistemáticas, totalizando 75 ECR e 72.859 participantes avaliados. Evidentemente, trata-se de um vírus novo e de uma doença nova, o que desdobra tempo para o entendimento de mecanismos fisiopatológicos e o estabelecimento de estratégias terapêuticas. Aqui foi possível avaliar 9 estratégias de uso corrente para tratamento da COVID-19 e, como esperado, na maioria dos casos o nível de evidência é limitado. Entretanto, as revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane trazem informações importantes e, em alguns casos, com bom nível de evidência para alguns tratamentos.

Ansems e cols.[9] realizaram revisão sistemática avaliando a efetividade do remdesivir para COVID-19. Foram incluídos 5 ECR e 7.452 participantes foram avaliados. Em relação à mortalidade, o efeito é pequeno ou inexistente quando avaliados 7.142 pacientes hospitalizados (risco relativo, RR = 0,93, intervalo de confiança, IC 95% 0,81-1,06) até o 28º dia. O grau de certeza é moderado. A melhora clínica é incerta. Os autores ressaltam que até o momento a efetividade do remdesivir não pôde ser comprovada, sendo necessária a realização de novos estudos.

O estudo de Singh e cols.[10] avaliou a efetividade da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19. O medicamento foi alvo de muita discussão no início da pandemia, dados os achados de eficácia obtidos contra o vírus em estudos *in vitro*. Contudo, os ensaios clínicos randomizados não evidenciaram resultados promissores. Não houve redução do risco de mortalidade e tampouco de risco de o paciente evoluir para ventilação mecânica. Ao contrário, seu uso comparado ao placebo triplica o risco de eventos adversos e revisão sistemática com 12 ECR e inclusão de 8.569 pacientes. Os autores desencorajam a realização de novos ECR para avaliação dessa intervenção para COVID-19.

Outro medicamento que ganhou popularidade com a pandemia de COVID-19 foi a ivermectina. Amplamente utilizada para tratamento de infectados e para prevenção da doença, a revisão sistemática realizada por Popp e cols.[11] não demonstrou qualquer efetividade contra a doença, seja para fins terapêuticos ou para prevenção. Foram avaliados 14 ECR, que avaliaram 1.678 pacientes. Os autores ressaltaram que a maioria dos estudos foi de baixa qualidade e a evidência é muito baixa, sendo sugerida a realização de novos ensaios clínicos.

Wagner e cols.[12] avaliaram a efetividade de corticosteroides sistêmicos para tratamento de pacientes com COVID-19. A revisão sistemática envolveu 11 ECR e 8.075 participantes. Foi encontrada ligeira redução na

**Tabela 1.** Estratégia de busca

| | | |
|---|---|---|
| #1 | MeSH descriptor: [COVID-19] this term only | 46 |
| ID | Search Hits | |
| #1 | MeSH descriptor: [COVID-19] this term only | 46 |
| Date Run: | 01/15/2022 07:08:37 | |

**Tabela 2.** Característica dos estudos incluídos

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Ansems e cols./2021[9] | 5 ECRs<br>n = 7.452 | • Remdesivir *versus* placebo ou tratamento padrão para adultos hospitalizados com COVID-19 de qualquer gênero ou etnia. | alto | 1. Mortalidade por todas as causas até o 28º dia: 4 estudos, n = 7.142; evidência de certeza moderada (RR = 0,93, IC de 95% 0,81-1,06).<br>2. Duração até a liberação da ventilação mecânica invasiva: 2 estudos, n = 1.298, dados não agrupados; evidência de baixa certeza.<br>3. Duração até a liberação do oxigênio suplementar até o 28º dia: 3 estudos, n = 1.691; evidência de certeza muito baixa.<br>4. Nova necessidade de ventilação mecânica (oxigênio de alto fluxo, não invasiva ou ventilação mecânica invasiva) RR = 0,78, IC de 95% 0,48- 1,24; evidência de certeza muito baixa).<br>5. Nova necessidade de ventilação mecânica invasiva: 67 participantes a menos entre os 1.000 participantes; RR = 0,56, IC de 95% 0,41- 0,77; 2 estudos, n = 1.159; evidência de baixa certeza.<br>6. Nova necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (RR = 0,70, IC de 95% 0,51- 0,98); evidência de certeza muito baixa.<br>7. Nova necessidade de oxigênio por máscara nasal; RR = 0,81, IC de 95% 0,54 a 1,22; 1 estudo, 138 participantes; evidência de certeza muito baixa.<br>8. Qualidade de vida: nenhum dos estudos incluídos relatou qualidade de vida.<br>9. Taxa de eventos adversos graves em até 28 dias (RR = 0,75, IC de 95% 0,63 a 0,90; RD 63 a menos por 1.000, IC de 95% 94 menos para 25 menos; 3 estudos, 1.674 participantes); evidência de certeza moderada.<br>10. Taxa de eventos adversos (qualquer grau) (RR = 1,05, IC de 95% 0,86 a 1,27; 3 estudos, n = 1.674); evidência de certeza muito abaixa. | • Remdesivir provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas as causas em até 28 dias em adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2.<br>• Não se tem certeza sobre os efeitos do remdesivir na melhora e piora clínica.<br>• Não há dados suficientes disponíveis para examinar o efeito do remdesivir na mortalidade entre os subgrupos definidos pelo suporte respiratório no início do estudo.<br>• Estudos futuros devem fornecer dados adicionais sobre a eficácia e segurança do remdesivir para COVID-19. |
| Singh e cols./2021[10] | 12 ECRs<br>n = 8.569 | • Avaliar os efeitos da cloroquina ou da hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 sobre a mortalidade e o tempo de eliminação do vírus. | alto | • O uso da hidroxicloroquina faz pouca ou nenhuma diferença sobre o risco de morte por qualquer causa (RR = 1,09, IC de 95% 0,99 a 1,19; n = 8.208 participantes; 9 ECRs; evidência de alta qualidade).<br>• A hidroxicloroquina pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre a proporção de pessoas com exame de PCR negativo para SARS-CoV-2 em amostras respiratórias colhidas no 14º dia após sua entrada no estudo (RR = 1,00, IC de 95% 0,91 a 1,10; n = 213; 3 ECRs; evidência de baixa qualidade).<br>• A hidroxicloroquina provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na progressão do paciente para a ventilação mecânica (RR = 1,11, IC de 95% 0,91 a 1,37; n = 4.521; 3 ECRs; evidência de qualidade moderada).<br>• A hidroxicloroquina provavelmente aumenta em cerca de três vezes o risco de eventos adversos (RR = 2,90, IC de 95% 1,49 a 5,64; n = 1.394; 6 ECRs; evidência de qualidade moderada), mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de eventos adversos graves (RR = 0,82, IC de 95% 0,37 a 1,79; n = 1.004; 6 ECRs; evidência de baixa qualidade).<br>• Hidroxicloroquina combinada com azitromicina *versus* tratamento habitual (n = 444): não houve diferença entre os grupos para os seguintes desfechos: morte, necessidade de ventilação mecânica, duração da internação hospitalar ou eventos adversos graves.<br>• Risco maior de eventos adversos foi relatado no braço hidroxicloroquina-azitromicina: o prolongamento do intervalo QT. | • A hidroxicloroquina tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de morte, e, provavelmente, nenhum efeito sobre a progressão para ventilação mecânica. O uso da hidroxicloroquina, comparado ao placebo, triplica o risco de eventos adversos, porém houve poucos eventos adversos graves.<br>• Os resultados tornam menos provável que esses medicamentos sejam eficazes na proteção das pessoas contra a COVID-19. |

Continua.

**Tabela 2.** Continuação

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Singh e cols./2021[10] | 12 ECRs<br>n = 8.569 | • Avaliar os efeitos da cloroquina ou da hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 sobre a mortalidade e o tempo de eliminação do vírus. | alto | • 1 ECR comparou hidroxicloroquina *versus* febuxostat, (n = 60). Não foi detectada diferença no risco de hospitalização ou mudança no aspecto de tomografia computadorizada dos pulmões; não foram relatadas mortes.<br>• A hidroxicloroquina, comparada ao placebo, provavelmente aumenta o risco de eventos adversos (RR = 2,39, IC de 95% 1,83 a 3,11; n = 700; 1 ECR; evidência de qualidade moderada).<br>• A hidroxicloroquina pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre os eventos adversos graves (sem RR: nenhum participante teve eventos adversos graves; evidência de baixa qualidade).<br>• 1 ECR tipo *cluster* (2.525 participantes) comparou hidroxicloroquina *versus* cuidados habituais para a prevenção da COVID-19 em pessoas com histórico de exposição à SARS-CoV-2 na Espanha. Não houve diferença no risco de COVID-19 confirmada sintomática ou na produção de anticorpos contra SARS-CoV-2. | • A hidroxicloroquina tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de morte, e, provavelmente, nenhum efeito sobre a progressão para ventilação mecânica. O uso da hidroxicloroquina, comparado ao placebo, triplica o risco de eventos adversos, porém houve poucos eventos adversos graves.<br>• Os resultados tornam menos provável que esses medicamentos sejam eficazes na proteção das pessoas contra a COVID-19. |
| Popp cols./2021[11] | 14 ECRs<br>n = 1.678 | • Avaliar a eficácia e segurança da ivermectina *versus* qualquer outra intervenção na COVID-19 e para a prevenção de uma infecção com SARS-CoV-2 (profilaxia pós-exposição). | baixo a incerto | • Não há certeza se a ivermectina em comparação com placebo ou padrão de tratamento reduz ou aumenta a mortalidade (RR = 0,60, IC de 95% 0,14 a 2,51; 2 ECR, n = 185; evidência de certeza muito baixa).<br>• Piora clínica até o 28° dia avaliado como necessidade de ventilação mecânica invasiva) (RR = 0,55, IC de 95% 0,11 a 2,59; 2 ECR, n = 185; evidência de certeza muito baixa).<br>• Necessidade de oxigênio suplementar (0 participantes necessitaram de oxigênio suplementar; 1 ECR, n = 45; evidência de certeza muito baixa).<br>• Eventos adversos dentro de 28 dias (RR = 1,21, IC de 95% 0,50 a 2,97; 1 ECR, n = 152; evidência de certeza muito baixa).<br>• Depuração viral no dia 7 (RR = 1,82 , IC de 95% 0,51 a 6,48; 2 ECR, n = 159; evidência de certeza muito baixa).<br>• Ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito na melhora clínica até 28 dias (RR = 1,03, IC de 95% 0,78 a 1,35; 1ECR; n = 73; evidência de baixa certeza) e duração da hospitalização (DM = -0,10 dias, IC de 95% -2,43 a 2,23; 1 ECR; n = 45; evidência de baixa certeza).<br>• Não há certeza se a ivermectina em comparação com o placebo ou tratamento padrão reduz ou aumenta a mortalidade em até 28 dias (RR = 0,33, IC de 95% 0,01 a 8,05; 2 ECR, n = 422; evidência de certeza muito baixa).<br>• Piora clínica em até 14 dias avaliada como necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR = 2,97, IC de 95% 0,12 a 72,47; 1 ECR, n = 398; evidência de certeza muito baixa).<br>• Não temos certeza se a ivermectina reduz ou aumenta a depuração viral em sete dias (RR = 3,00, IC de 95% 0,13 a 67,06; 1 ECR, n = 24; evidência de baixa certeza).<br>• A ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito nos sintomas resolvidos em até 14 dias (RR = 1,04, IC de 95% 0,89-1,21; 1 ECR, n = 398; evidência de baixa certeza).<br>• Eventos adversos dentro de 28 dias (RR = 0,95, IC de 95% 0,86 a 1,05; 2 ECR, n = 422; evidência de baixa certeza). | • Não há certeza sobre a eficácia e a segurança da ivermectina usada para tratar ou prevenir a COVID-19.<br>• Os estudos concluídos são pequenos e poucos são considerados de alta qualidade.<br>• Vários estudos estão em andamento e podem produzir respostas mais claras nas atualizações das revisões.<br>• A evidência atual disponível não sustenta o uso de ivermectina para tratamento ou prevenção de COVID-19. |

Continua.

**Tabela 2.** Continuação

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Wagner e cols./2021[12] | 11 ECRs<br>n = 8.075 | • Avaliar se corticoides sistêmicos são eficazes e seguros no tratamento de pessoas com COVID-19, *versus* placebo, ou cuidados padrão. | baixo a incerto | • Tempo de tratamento: 20 dias; 10 ECRs (n = 7.989).<br>• Mortalidade por todas as causas: (mediana de 28 dias: DR = 30 em 1.000 participantes, menor que no grupo controle de 275 em 1.000 participantes; RR = 0,89, IC de 95% 0,80-1,00; 9 ECRs, n = 7.930; evidência de certeza moderada.<br>• O uso de corticosteroides pode aumentar os dias livres do ventilador (DM = 2,6 dias a mais que o grupo controle de 4 dias, IC de 95% 0,67 a 4,53; 1 ECR, n = 299; evidência de baixa certeza.<br>• Nova necessidade de ventilação mecânica invasiva: alto risco de viés decorrente de mortes que ocorreram antes da ventilação, evidência é de muito baixa certeza.<br>• Eventos adversos graves: 2 ECR (n = 678) avaliaram corticosteroides sistêmicos *versus* cuidados padrão (combinados ou não a placebo).<br>• Eventos adversos e infecções hospitalares, 5 ECR (n = 660).<br>• Alto risco de viés, definições heterogêneas e subnotificação.<br>• Diferentes tipos, dosagens ou momentos do uso de corticosteroides sistêmicos: 1 ECR que comparou metilprednisolona *versus* dexametasona (n = 86), certeza da evidência é muito baixa para mortalidade. | • Evidência de moderada certeza de que corticosteroides sistêmicos reduzam ligeiramente a mortalidade por todas as causas em pessoas hospitalizadas por COVID-19 sintomático.<br>• Evidência de baixa certeza de que o uso de corticosteroides pode reduzir os dias livres do ventilador.<br>• Não há evidências a respeito do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes com doença leve ou assintomática (não hospitalizados). |
| Ghosn e cols./2021[13] | 10 ECRs<br>n = 6.428 | • Avaliar a eficácia e a segurança dos bloqueadores da interleucina-6 *versus* cuidados padrão ou placebo em pacientes com COVID-19. | Incerto | • Tocilizumabe produz pouca ou nenhuma melhora clínica no 28º dia (RR = 1,06, IC de 95% 1,00 a 1,13; $I^2$ = 40,9%; 7 ECRs, n = 5.585).<br>• Tocilizumabe sobre a proporção de participantes com escore de Progressão Clínica da Organização Mundial da Saúde no 28º dia (RR = 0,99, IC de 95% 0,56 a 1,74; $I^2$ = 64,4%; 3 ECRs, n = 712; evidência de baixa qualidade).<br>• Tocilizumabe reduziu a mortalidade por todas as causas no 28º dia (RR = 0,89, IC de 95% 0,82 a 0,97; $I^2$ = 0,0%; 8 ECRs, n = 6.363; efeito absoluto: menos 32 mortes por 1.000 (evidência de alta qualidade).<br>• Incerteza quanto ao efeito sobre a mortalidade no ≥ 60º dia (RR = 0,86, IC de 95% 0,53 a 1,40; $I^2$ = 0,0%; 2 ECRs, n = 519; evidência de baixa qualidade.)<br>• Tocilizumabe sobre eventos adversos (RR = 1,23, IC de 95% 0,87 a 1,72; $I^2$ = 86,4%; 7 ECRs, n = 1.534; evidência de qualidade muito baixa).<br>• Tocilizumabe provavelmente produz poucos eventos adversos graves *versus* o placebo (RR = 0,89, IC de 95% 0,75 a 1,06; $I^2$ = 0,0%; 8 ECRs, n = 2.312; evidência de qualidade moderada).<br>• Sarilumabe na mortalidade por todas as causas no 28º dia (RR = 0,77, IC de 95% 0,43 a 1,36; 2 ECRs, n = 880; evidência de baixa qualidade).<br>• Sarilumabe na mortalidade por todas as causas no ≥ 60º dia (RR = 1,00, IC de 95% 0,50 a 2,0; 1 ECR, n = 420; evidência de baixa qualidade).<br>• Sarilumabe e eventos adversos graves (RR = 1,17, IC de 95% 0,77 a 1,77; 2 ECRs, n = 880; evidência de baixa qualidade).<br>• É improvável que a sarilumabe produza aumento importante nos eventos adversos (RR = 1,05, IC de 95% 0,88 a 1,25; 1 ECR, n = 420; evidência de qualidade moderada). | • Comparado com o tratamento padrão isolado ou o uso de placebo, o tocilizumabe reduz a mortalidade por todas as causas no 28º dia e, provavelmente, produz um pouco menos de eventos adversos graves. Porém, produz pouco ou nenhum aumento no desfecho melhora clínica (definida como alta hospitalar ou melhoria medida por escalas definidas) após 28º dia.<br>• O impacto do tocilizumabe sobre outros desfechos é incerto.<br>• É necessário fazer metanálises dos dados individuais para identificar quais pacientes teriam maiores benefícios com esse tratamento.<br>• A evidência sobre os efeitos da sarilumabe é incerta e não há evidência disponível sobre os efeitos de outros agentes anti-interleucina-6. |

Continua.

**Tabela 2.** Continuação

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Mikolajewska e cols./2021[14] | 3 ECRs<br>n = 11.525 | • Avaliar a eficácia e a segurança da colchicina no tratamento para COVID-19.<br>• Colchicina mais tratamento padrão *versus* tratamento padrão ou placebo. | Incerto | • Grupo tratado com Colchicina por 28 dias.<br>• Mortalidade por todas as causas: (RR = 1,00, IC de 95% 0,93 a 1,08; 2 ECR, n = 11.445; evidência de certeza moderada.<br>• Piora do estado clínico: (RR = 1,02, IC de 95% 0,96 a 1,09; 2 ECR, n = 10.916; evidência de certeza moderada).<br>• Melhoria do estado clínico avaliada como os participantes que receberam alta com vida até o 28º dia, deterioração clínica ou morte em comparação com o tratamento padrão sozinho (RR = 0,99, IC de 95% 0,96 a 1,01; 1 ECR, n = 11.340; evidência de certeza moderada).<br>• Qualidade de vida, incluindo fadiga e estado neurológico: sem estudos relatando esse resultado.<br>• Eventos adversos: RR = 1,00, IC de 95% 0,56-1,78; 1 ECR, n = 72; evidência de certeza muito baixa.<br>• Eventos adversos graves: 0 eventos observados em 1 ECR, n = 105; evidência de certeza muito baixa.<br>• Tratamento de pessoas não hospitalizadas com infecção assintomática por SARS-CoV-2 ou COVID-19 leve.<br>• Mortalidade por todas as causas: OR = 0,57, IC de 95% 0,20 a 1,62; 1 RCT, n = 4.488; evidência de baixa certeza).<br>• Admissão ao hospital ou morte em 28 dias: RR = 0,80, IC de 95% 0,62 a 1,03; 1 ECR, n = 4.488; evidência de certeza moderada.<br>• Resolução dos sintomas: sem estudos relatando esse resultado.<br>• Eventos adversos: 1 ECR relatando eventos relacionados ao tratamento apenas em 4.412 participantes (evidência de baixa certeza).<br>• Eventos adversos graves: RR = 0,78, IC de 95% 0,61 a 1,00; 1 ECR, 4.412 participantes; evidência de certeza moderada. | • O uso de colchicina provavelmente tem pouca ou nenhuma influência na mortalidade ou progressão clínica em comparação com o placebo ou tratamento padrão sozinho.<br>• Não se pode afirmar que a colchicina aumenta o risco de eventos adversos (graves).<br>• Não há certeza sobre a evidência do efeito da colchicina em todas as causas de mortalidade para pessoas com infecção assintomática ou doença leve. |
| Kreuzberger e cols./2021[15] | 6 ECRs<br>n = 17.495 | • Avaliar a eficácia e a segurança dos mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2 para o tratamento de pacientes com COVID-19, em comparação com um comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção. | Incerto | • Indivíduos não hospitalizados com COVID-19: 4 ECR: os agentes únicos bamlanivimabe (n = 465), sotrovimabe (n = 868), regdanvimabe (n = 307) e combinações de bamlanivimabe/etesevimabe (n = 1.035) e casirivimabe/imdevimabe (n = 799).<br>• Bamlanivimabe em comparação com placebo: 9 internados de 156 grupo placebo *versus* 1 internado em 101 tratados 0,7 g bamlanivimabe (RR = 0,17; IC de 95% 0,02-1,33).<br>• 2 de 107 no grupo tratado com 2,8 g (RR = 0,32, IC de 95% 0,07 a 1,47).<br>• 2 de 101 no grupo tratado com 7,0 g (RR = 0,34, IC de 95% 0,08 a 1,56): o tratamento com 0,7 g, 2,8 g e 7,0 g de bamlanivimabe pode ter taxas semelhantes de eventos adversos com o placebo (RR = 0,99, IC de 95% 0,66 a 1,50; RR = 0,90, IC de 95% 0,59 a 1,38; RR = 0,81, IC de 95% 0,52 a 1,27) .<br>• Bamlanivimabe/etesevimabe em comparação com placebo: 10 mortes no grupo placebo e nenhuma no grupo bamlanivimabe/etesevimabe no dia 30 (RR = 0,05, IC de 95% 0,00-0,81). Bamlanivimabe/etesevimabe pode diminuir a internação hospitalar no dia 29 (RR = 0,30, IC de 95% 0,16 a 0,59). Bamlanivimabe/etesevimabe pode resultar em ligeiro aumento de eventos adversos (RR = 1,15, IC de 95% 0,83 a 1,59). | • A certeza na evidência para todos os indivíduos não hospitalizados é baixa, e para indivíduos hospitalizados é de muito baixa a moderada.<br>• Evidência atual insuficiente para conclusões em relação ao tratamento com mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2.<br>• Novos estudos são necessários. |

Continua.

**Tabela 2.** Continuação

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Kreuzberger e cols./2021[15] | 6 ECRs<br>n = 17.495 | • Avaliar a eficácia e a segurança dos mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2 para o tratamento de pacientes com COVID-19, em comparação com um comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção. | Incerto | • Casirivimabe/imdevimabe em comparação com placebo: pode reduzir internações hospitalares ou morte (2,4 g: RR = 0,43, IC de 95% 0,08 a 2,19; 8,0 g: RR = 0,21, IC de 95% 0,02 a 1,79).<br>• Eventos adversos graves (2,4 g: RR = 0,68, IC de 95% 0,19 a 2,37; 8,0 g: RR = 0,34, IC de 95% 0,07 a 1,65).<br>• Sotrovimabe em comparação com placebo: não temos certeza se tem efeito na mortalidade (RR = 0,33, IC de 95% 0,01 a 8,18)<br>• Sotrovimabe na necessidade de ventilação não invasiva ou mortalidade (RR = 0,14, IC de 95% 0,01 a 2,76).<br>• Sotrovimabe pode reduzir a necessidade de oxigênio (RR = 0,11, IC de 95% 0,02 a 0,45).<br>• Sotrovimabe para admissão hospitalar ou óbito, dia 30 (RR = 0,14, IC de 95% 0,04 a 0,48).<br>• Sotrovimabe com pouco ou nenhum efeito em quaisquer eventos adversos (RR = 0,87, IC de 95% 0,66 a 1,16).<br>• Regdanvimabe em comparação com placebo: Tratamento com qualquer dose (40 mg/kg ou 80 mg/kg) comparado ao placebo pode diminuir as admissões hospitalares ou morte (RR = 0,45, IC de 95% 0,14-1,42; RR = 0,56, IC de 95% 0,19-1,60, 206 participantes).<br>• 40 mg/kg pode ter pouco ou nenhum efeito (RR = 0,96, IC de 95% 0,64 a 1,43).<br>• 2 ECRs avaliaram bamlanivimabe como agente único (n = 314) e casirivimabe/imdevimabe como terapia combinada (n = 9.785).<br>• Bamlanivimabe em comparação com placebo: não houve certeza se tem algum efeito sobre a mortalidade no dia 30 (RR = 1,39, IC de 95% 0,40 a 4,83).<br>• O bamlanivimabe pode ter pouco ou nenhum efeito no tempo de alta hospitalar (RR = 0,97, IC de 95% 0,78 a 1,20)<br>• Na mortalidade no dia 90 (RR = 1,09, IC de 95% 0,49 a 2,43).<br>• Bamlanivimabe no desenvolvimento de sintomas graves no dia 5 (RR = 1,17, IC de 95% 0,75-1,85) é incerto.<br>• O bamlanivimabe pode aumentar os graus 3-4 eventos adversos no dia 28 (RR = 1,27, IC de 95% 0,81-1,98).<br>• Casirivimabe/imdevimabe: tem pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade no dia 30 (RR = 0,94, IC de 95% 0,87 a 1,02).<br>• Casirivimabe/imdevimabe na necessidade de ventilação mecânica ou morte (RR = 0,96, IC de 95% 0,90 a 1,04). | • A certeza na evidência para todos os indivíduos não hospitalizados é baixa, e para indivíduos hospitalizados é de muito baixa a moderada.<br>• Evidência atual insuficiente para conclusões em relação ao tratamento com mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2.<br>• Novos estudos são necessários. |

Continua.

**Tabela 2.** Continuação

| Autores/ano | Amostra | Intervenção | Viés | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|---|---|---|
| Stroehlein cols./2021[16] | 3 ECRs<br>n = 356 | • Avaliar se a suplementação de vitamina D é eficaz e segura para o tratamento de COVID-19 em comparação com um comparador ativo, placebo ou padrão de tratamento sozinho, e manter a atualidade das evidências, usando uma abordagem de revisão sistemática viva. | Incerto | • Eficácia da suplementação de vitamina D para pessoas com COVID-19 e doença moderada a grave: 2 ECRs, n = 313.<br>• Um estudo administrou doses múltiplas de calcifediol oral nos dias 1, 3 e 7. Outro estudo administrou uma única dose alta de colecalciferol oral.<br>• Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar (n = 313).<br>• 2 ECRs. Um estudo não relatou nenhuma morte quando tratada com vitamina D (n = 50), duas mortes (n = 26) no grupo controle (RR = 0,11, IC de 95% 0,01 a 2,13).<br>• Outro estudo: 9 mortes em 119 indivíduos no grupo de vitamina D, enquanto 6 participantes em 118 morreram no grupo de placebo (RR = 1,49, IC de 95% 0,55 a 4,04); evidência de certeza muito baixa.<br>• Necessidade de ventilação mecânica invasiva (n = 237).<br>• 1 ECR, 9 de 119 participantes necessitaram de ventilação mecânica invasiva quando tratados com vitamina D, em comparação com 17 de 118 participantes no grupo de controle (RR = 0,52, IC de 95% 0,24-1,13): a suplementação de vitamina D pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica invasiva (evidência de baixa certeza).<br>• Segurança da suplementação de vitamina D para doença moderada: vômito: 1 de 119 participantes após a ingestão de vitamina D (RR = 2,98, IC de 95% 0,12 a 72,30) (certeza muito baixa).<br>• Segurança da suplementação de vitamina D para pessoas com doença assintomática ou leve: 1 ECR, n = 40, sem desfechos priorizados. | • Não há evidências suficientes para determinar os benefícios e danos da suplementação de vitamina D como tratamento de COVID-19.<br>• Houve heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos, principalmente por diferentes estratégias de suplementação, formulações, *status* de vitamina D dos participantes e resultados relatados. |
| Popp e cols./2021[17] | 11 ECRs<br>n = 11.281 | • Avaliar a eficácia e a segurança dos antibióticos em comparação uns com os outros, nenhum tratamento, padrão de tratamento sozinho, placebo ou outra intervenção ativa com eficácia comprovada no tratamento de COVID-19 em pacientes ambulatoriais e internados. | - | • Azitromicina na mortalidade por todas as causas no dia 28 (RR = 0,98; IC de 95% 0,90 a 1,06; n = 8.600; 4 ECRs; evidência de alta certeza).<br>• A azitromicina na piora clínica ou morte no dia 28 (RR = 0,95; IC de 95% 0,87 a 1,03; n = 7.311; 1 ECR; evidência de certeza moderada).<br>• A azitromicina na melhora clínica no dia 28 (RR = 0,96; IC de 95% 0,84 a 1,11; n = 8.172; 3 ECRs; evidência de certeza moderada).<br>• A azitromicina em eventos adversos graves (RR = 1,11; IC de 95% 0,89 a 1,40; n = 794; 4 ECRs; evidência de certeza moderada).<br>• A azitromicina para causa de arritmias (RR = 0,92; IC de 95% 0,73-1,15; n = 7.865; 4 ECRs; evidência de certeza moderada).<br>• Eventos adversos durante o estudo (RR = 1,20; IC de 95% 0,92 a 1,57; n = 355; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).<br>• A azitromicina e o efeito na mortalidade por todas as causas no dia 28 (RR = 1,00; IC de 95% 0,06 a 15,69; n = 876; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).<br>• Efeito na admissão ao hospital ou morte dentro de 28 dias (RR = 0,94; IC de 95% 0,57 a 1,56; n = 876; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).<br>• Efeito na resolução dos sintomas no dia 14 (RR = 1,03; IC de 95% 0,95-1,12; n = 138; 1 ECR; evidência de baixa certeza).<br>• Efeito da zitromicina para eventos adversos graves (0 eventos adversos graves; n = 454; 2 ECRs; evidência de certeza muito baixa).<br>• 1 estudo comparou a azitromicina à lincomicina em pacientes internados, mas não relatou nenhum desfecho primário.<br>• 1 estudo comparou a azitromicina à claritromicina em pacientes ambulatoriais, mas não relatou nenhum resultado relevante. | • O risco de morte em pacientes com COVID-19 hospitalizados não é reduzido pelo tratamento com azitromicina após 28 dias.<br>• Pacientes internados com doença moderada e grave provavelmente não se beneficiam da azitromicina usada como antiviral e anti-inflamatório (certeza moderada).<br>• Ambulatorialmente, há evidências de baixa certeza de que a azitromicina pode não ter efeito benéfico para indivíduos com COVID-19.<br>• Não há ECRs disponíveis com outros antibióticos para tratamento antiviral e anti-inflamatório para COVID-19.<br>• Azitromicina, no contexto de resistência antimicrobiana, não deve ser usada para o tratamento de COVID-19 fora de ECRs bem planejados. |

ECRs = ensaios clínicos randomizados; mAbs = anticorpos monoclonais; DR = diferença de risco; DM = diferença das médias; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; PCR = reação em cadeia da polimerase; OR = *odds ratio* (razão de chances).

mortalidade em pacientes sintomáticos hospitalizados (RR = 0,89, IC 95% - 0,80-1,00; 9 ECR, n = 7930); evidência de certeza moderada. Não há evidências a respeito do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes ambulatoriais com doença leve ou assintomáticos.

Mais recentemente ganhou força no meio médico a possibilidade de eficácia dos bloqueadores da interleucina-6 (IL-6) no tratamento da COVID-19. Ghosn e cols.[13] avaliaram os IL-6 em revisão sistemática com abrangência de 10 ECR e 6.428 participantes. Comparado com o tratamento padrão isolado ou o uso de placebo, o tocilizumabe, principal representante dos IL-6, reduziu a mortalidade por todas as causas no 28º dia, associando-se a um pouco menos de eventos adversos graves. Porém, produz pouco ou nenhum aumento no desfecho melhora clínica (definida como alta hospitalar ou melhora medida por escalas definidas) após o 28º dia. Os autores sugerem a realização de novos estudos para esclarecer a real efetividade do tocilizumabe para tratamento da COVID-19.

Mikolajewska e cols.[14] investigaram a eficácia da colchicina para COVID-19. A revisão sistemática avaliou 3 ECR que totalizaram 11.525 participantes. Não foi evidenciado que a colchicina reduz a mortalidade por COVID-19 e eventos adversos graves não foram reportados.

Uma revisão sistemática com escopo de análise de anticorpos monoclonais (mABS neutralizantes) foi realizada por Kreuzberger e cols.[15] Seis ECRs foram incluídos, totalizando 17.495 pacientes avaliados. Não foi encontrada evidência que permita concluir a efetividade dos mABS neutralizantes para tratamento da COVID-19.

Na mesma linha, não foi encontrada evidência suficiente que suporte a suplementação de vitamina D para tratamento da COVID-19. O estudo de Stroehlein e cols.[16] avaliou 356 participantes de 3 ECR. Os autores destacaram a heterogeneidade dos estudos, sobretudo por diferentes estratégias de suplementação, o que compromete a evidência de boa qualidade.

A utilização de antibióticos no tratamento da COVID-19 foi avaliada na revisão sistemática de Popp e cols.[17] Foram analisados 11 ECR e um total de 11.281 participantes. Todos os ensaios clínicos avaliaram a azitromicina, que desde o início da pandemia ficou estigmatizada como opção antimicrobiana de eleição no tratamento da COVID-19. Não foi encontrado nenhum benefício da azitromicina, tanto na redução da mortalidade até o 28º dia, quanto no paciente tratado ambulatorialmente. O nível de evidência é moderado.

No contexto, embora os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane para o tratamento da COVID-19, até o momento, tragam informações relevantes, nos casos em que a evidência é ainda limitada, recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos 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

As intervenções propostas para o tratamento da COVID-19, na maioria dos casos, carecem de boa evidência. Exceção à corticoterapia sistêmica e ao tocilizumabe, que parecem trazer algum benefício na redução de mortalidade. Há necessidade de novos estudos primários de qualidade, e sugerindo-se que os pesquisadores sigam as recomendações do CONSORT Statement para relato desses ensaios clínicos. No caso da cloroquina/hidroxicloroquina, a evidência desencoraja a realização de novos estudos, havendo indicativo de que a intervenção pode trazer mais danos do que benefícios ao paciente.

## REFERÊNCIAS


1. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34. PMID: 27344959; https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13. PMID: 32007143; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. The New York Times. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name, COVID-19. Available online: https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html. Acessado em 2022 (22 fev).
4. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 Available from: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus. Acessado em 2021 (03 mar).

5. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available online: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Acessado em 2022 (22 fev).
6. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia. CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Disponível em: https://bvsalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final..pdf. Acessado em 2022 (22 fev).
7. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009;7(3):226-36. PMID: 19198616; https://doi.org/10.1038/nrmicro2090.
8. Person OC, Puga MES, Atallah AN. Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. Diagnóstico e Tratamento 2021;26(1):27-34.
9. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8):CD014962. PMID: 34350582; https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962.
10. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD013587. PMID: 33624299; https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2.
11. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;7(7):CD015017. PMID: 34318930; https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2.
12. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8):CD014963. PMID: 34396514; https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963.
13. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD013881. PMID: 33734435; https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881.
14. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD015045. PMID: 34658014; https://doi.org/10.1002/14651858.CD015045.
15. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 20212;9(9):CD013825. PMID: 34473343; https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2.
16. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD015043. PMID: 34029377; https://doi.org/10.1002/14651858.
17. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD015025. PMID: 34679203; https://doi.org/10.1002/14651858.CD015025.

REVISTA
DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

## INDEXAÇÃO E ESCOPO

A Revista Diagnóstico & Tratamento (ISSN 1413-9979) tem por objetivo oferecer atualização médica, baseada nas melhores evidências disponíveis, em artigos escritos por especialistas. Seus artigos são indexados na base de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). São aceitos artigos originais (ensaios clínicos, estudos 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 Editors[1]).

## 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 aprovem. Nenhum artigo é publicado sem este último procedimento.

## INSTRUÇÕES PARA AUTORES

### Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# FORMATO

## Primeira página (capa)

A primeira página deve conter:

1) classificação do artigo (original, revisão narrativa da literatura, relato de caso e carta ao editor);
2) o título do artigo, que deverá ser conciso, mas informativo;
3) o nome de cada autor (a política editorial da revista Diagnóstico & Tratamento é não utilizar abreviações dos nomes dos autores. Assim, solicitamos que os nomes sejam enviados completos), sua titulação acadêmica mais alta, 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 resumo[5] (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 resumo[5] (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).

IESAPM
Instituto de Ensino Superior da Associação Paulista de Medicina

CURSO ON-LINE **GRATUITO**

# VOCÊ AINDA ACHA O EXCEL UM BICHO DE 7 CABEÇAS?

## VENHA PARA O IESAPM E DOMINE ESTA FERRAMENTA!

A proposta do curso de Excel do IESAPM é para que você descomplique essa ferramenta em um curto prazo. Queremos que você tenha autonomia de tempo e ritmo. São dois módulos: Básico e Intermediário, com carga horária de 8 horas cada um. O curso é totalmente on-line, para que você estude de forma flexível e prática.

- Módulos Básico e Intermediário
- Carga horária de 8 horas cada módulo
- Contato direto com um Professor-tutor
- 90 dias para conclusão de cada módulo

### Concepção do Curso:

- Tecnologia-informática
- Fornecer ao aluno conhecimento no principal software de planilha eletrônica existente;
- Possibilitar ao aluno a criação, armazenamento, atualização, cálculos, classificação, aparência da planilha, uso de sequência, filtros, comentários e operações matemáticas e conhecimentos de criação de gráfico básico;
- Utilizar as principais funções como: AGORA ( ), HOJE ( ), CONT.NÚM, SOMA e SE.

**Coordenador**

**Prof. Osvaldo Genesi Junior**

- MBA – Gestão de Projetos na Faculdade Anhembi Morumbi (cursando).
- Sócio-Proprietário da Inovar Informática.
- Professor com atuação corporativa em empresas como Novartis, Huntsman, Votorantim, Grupo Bonjardim, Aerotech Brasil, AES Eletropaulo, Hotel Fasano, Syngenta, Associação Paulista de Medicina (APM).

**Mais Informações:**

apm.org.br
central.relacionamento@apm.org.br
11 **3188-4200**

*Somente médicos com CRM ativo podem participar.

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

**MATRICULE-SE AGORA MESMO!**

# Médicos, quem busca o melhor pra saúde escolhe a Quali.

SulAmérica Saúde

bradesco saúde

Central Nacional Unimed

*ANSs e condições no site.

Simule seu plano:

APM ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

quali corp