



DIVERSIFICAÇÃO ALIMENTAR: QUANDO? COMO?

Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Jan; 46 (1): 99-110. Disponível em: URL: http://www.espghan.med.up.pt/position_papers/con_28.pdf [acedido em 20/02/2008].

A Sociedade Europeia e Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) publicou no início deste ano um artigo de tomada de posição sobre diversificação alimentar no primeiro ano de vida.

Dada a grande variabilidade de práticas clínicas que se observa a nível desta área, este artigo é apresentado com o intuito de efectuar uma revisão baseada na evidência e emitir o seu parecer em relação a esta temática, esperando estabelecer critérios que sirvam de orientação para os profissionais de saúde.

Entende-se por diversificação alimentar as alterações dos hábitos alimentares desde o período de aleitamento até à introdução da dieta familiar. Muito se tem falado sobre o *timing* correcto de introdução de alimentos no primeiro ano de vida e sobre a própria composição da dieta, no entanto, estamos longe de assistir a um consenso no que diz respeito a esta matéria.

As conclusões alcançadas neste artigo dizem respeito a crianças europeias saudáveis de termo, ou seja, crianças cujo risco de subnutrição é baixo.

Ao contrário da Organização Mundial de Saúde (OMS), que define como alimentos complementares todos à excepção do leite materno, a ESPGHAN inclui nesta defini-

ção também as fórmulas lácteas, isto porque considerar o leite adaptado como alimento complementar poderia provocar confusão em relação à orientação da diversificação alimentar, bem como criar dois grupos de normas diferentes consoante a adopção de aleitamento materno (LM) ou não.

No que diz respeito ao LM, a ESPGHAN é consensual com as directrizes emitidas pela OMS em 2001 e aconselha que este seja mantido até aos 6 meses de idade. Em relação à introdução de alimentos complementares, a sociedade defende o seu início acima das 17 semanas e nunca depois das 26 semanas de idade.

Verifica-se uma grande variabilidade em termos de prática clínica no que diz respeito às datas de introdução do leite de vaca, peixe e ovos, onde o papel dos factores culturais e económicos pesa duramente nas decisões. Qual é então a evidência actualmente disponível sobre este tema?

É consensual que o lactente aos quatro meses de idade adquiriu já a maturidade gastrointestinal e renal necessária para a introdução de alimentos complementares. A nível neurológico, aos seis meses a criança senta-se e come com colher semi-sólidos. Aos oito meses de idade é capaz de mastigar e engolir sólidos amolecidos, favorecendo assim a escalada da diversificação alimentar, estando apto aos 12 meses para se alimentar sozinho, beber do copo e cumprir a dieta familiar. Há evidência que a introdução de sólidos deverá realizar-se antes dos dez meses de idade com risco de atraso do desenvolvimento da deglutição, caso

isso não aconteça.

A nível nutricional verifica-se que aos seis meses as necessidades nutricionais aumentam e que o LM é insuficiente em proteínas, energia, zinco, ferro, vitamina A e vitamina D. Em contrapartida o leite adaptado possui mais ferro, zinco e proteínas, sendo que alguns estudos questionam se este poderá estar associado a excesso de nutrientes/obesidade.

As dietas vegan/macrobiótica possuem comprovadamente um défice de energia, proteínas, vitamina B12, vitamina D, cálcio e riboflavina, que poderá conduzir a um atraso estato-ponderal e psico-motor. O próprio aleitamento por mãe vegan acarreta risco de atraso cognitivo. Por estas razões a ESPGHAN desaconselha estas dietas e recomenda suplementos semanais de ovos, peixe e lacticínios.

O LM é recomendado durante o período de diversificação ou então, caso não seja possível, deve-se optar pelas fórmulas lácteas. O leite de vaca pode ser adicionado em pequenas quantidades durante a diversificação alimentar, mas nunca como bebida principal antes dos 12 meses devido ao risco de défice nutricional de ferro.

Os estudos revistos verificam relação directa entre o peso e a precocidade de introdução dos alimentos complementares podendo ser este um factor de risco para obesidade infantil. Por este facto não devem ser consumidos alimentos de alta densidade calórica (1 Kcal/ml). No entanto sublinha-se que a restrição de gordura, ou o uso de produtos magros ou meio gordos, não deve ser feita antes dos 3 anos, dado que a quantidade ingerida de gordura de-



verá representar 25% das necessidades calóricas.

O artigo de tomada de posição dá ênfase ainda à importância do consumo de gorduras insaturadas de cadeia longa (peixe, ovos), bom aporte de ferro e a adopção de LM como medidas chave para a garantia de um bom desenvolvimento neurológico.

Quanto ao risco de alergia, a ESPGHAN considera que a melhor prevenção é o LM até aos 6 meses de idade e não haver evidência que o atraso na introdução de alimentos alergéneos diminua os eventos, bem como afirma que atrasar a introdução destes alimentos (nomeadamente o peixe e ovos) pode provocar défices nutricionais importantes.

Conclui-se também que a evidência existente não possibilita estabelecer relação entre a alimentação infantil e o desenvolvimento posterior de doença cardiovascular, no entanto não se recomenda a adição de sal ou açúcar aos alimentos.

No que diz respeito à doença celíaca e Diabetes Melitus tipo 1, conclui-se que a introdução de glúten durante o LM, não antes dos 4 meses nem depois dos 7 meses, reduz o risco destas patologias.

Recomenda-se ainda evitar mel sem tratamento industrial até aos 12 meses pelo elevado risco de botulismo infantil.

Comentário

A alimentação infantil continua a ser um tema controverso e com poucos estudos efectuados no âmbito da medicina baseada na evidência. Na minha opinião, a posição expressa neste artigo tem valor acrescido dado que desmistifica algumas ideias pré-estabelecidas sobre o pe-

ríodo de diversificação alimentar bem como aborda temas actuais como o advento das dietas vegan no mundo ocidental e as suas possíveis consequências. O grande ponto de polémica prende-se com o item sobre alimentos alergéneos cuja posição é oposta à de outras sociedades de peritos, entre as quais o *American College of Allergy, Asthma, and Immunology*.

Joana Céu

USF S. João de Sobrado
CS Valongo e Ermesinde

GINGKO BILOBA PREVINE A DEMÊNCIA?

Dodge H, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008 May 6; 70 (19 Pt 2): 1809-17.

Introdução

O envelhecimento da população é considerado um problema de Saúde Pública, visto que a idade, só por si, aumenta a susceptibilidade para o desenvolvimento de demência. Nos países industrializados, 50% dos diagnósticos de demência são feitos a octagenários ou a mais idosos.

O Ginko Biloba (GB) é amplamente utilizado como estimulante cerebral, para melhorar a memória, atenção e concentração e como tratamento da Doença de Alzheimer.

As evidências sobre os seus reais benefícios são controversas, e há ainda poucos estudos efectuados na área da prevenção primária que permitam concluir sobre o uso de GB no atraso ou prevenção do declínio cognitivo.

Objectivo

Avaliar a eficácia e segurança do ex-

tracto de GB no atraso da progressão do declínio cognitivo em indivíduos sem défices neurológicos, com idade superior a 84 anos.

Métodos

Realizou-se um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, a 118 indivíduos, durante 42 meses, fornecendo-se ao grupo de intervenção 240 mg diárias de extracto de GB (80 mg, 3x/dia).

Seleccionaram-se aleatoriamente, de uma lista de 30.000 eleitores e condutores registados de Oregon, 10.700 indivíduos que, contactados por carta com informação sobre o estudo, reenviavam um contacto telefónico caso pretendessem participar.

Responderam 636 indivíduos que foram submetidos a uma triagem telefónica, para exclusão de algumas doenças crónicas, nomeadamente neurológicas ou psiquiátricas, e aplicação de um teste de avaliação das capacidades cognitivas de cujo resultado dependia a continuação do processo de selecção (*Blessed Orientation Memory Concentration Test* <12). Seguiu-se uma entrevista domiciliária com aplicação de outros testes cognitivos, exigindo-se como critérios de inclusão: *Logical Memory Subscale* normal, *Mini-Mental State Examination (MMSE) Score* >23, *Clinical Dementia Rating (CDR)*=0 e ausência de sintomas depressivos definidos pela *Epidemiologic Studies Depression Scale* <4, assinatura de consentimento informado e colheita de sangue para excluir causas metabólicas de demência. Realizaram ainda Ressonância Magnética Crânio-Encefálica.

Os indivíduos seleccionados para prosseguir o estudo foram, através



de um algoritmo informático, distribuídos aleatoriamente pelos grupos de intervenção e placebo, similares em termos de variáveis: idade, sexo, escolaridade, viver só ou acompanhado, genotipo da apolipoproteína E, *score* do MMSE, sintomas de depressão, medicação crónica e nível de adesão à terapêutica.

Durante os 42 meses do estudo, os participantes foram visitados semestralmente para averiguação de alterações do estado de saúde e actividades da vida diária, existência de sintomas depressivos, aplicação do MMSE, revisão terapêutica e contagem de comprimidos para verificação de adesão à terapêutica programada. Anualmente, efectuaram-se observações mais completas por um Neurologista.

Pretendia-se identificar precocemente o declínio ligeiro das funções cognitivas, através da progressão do CDR=0 para 0,5, a degradação das funções de memória e eventuais efeitos adversos da medicação.

Resultados

Dos 636 voluntários, excluíram-se 412 (64,8%) por triagem telefónica e 90 (14,2%) na entrevista domiciliária, tendo 190 (29,8%) desistido. Dos 134 indivíduos recrutados, excluíram-se 9 por situações clínicas entretanto ocorridas e outros 3 desistiram sem explicação. Excluíram-se posteriormente mais 4 indivíduos por insuficiência de dados sobre as variáveis a considerar. Dos restantes 118 indivíduos, com CDR=0, 60 (50,8%) incluíram o grupo de intervenção, e 58 (49,2%) o grupo placebo.

Durante os 42 meses de *follow-up*, 21 sujeitos (17,8%) progrediram para CDR=0,5, 14 casos do grupo

placebo e 7 do grupo de intervenção. Dois destes 21 casos morreram após a primeira observação. A progressão para CDR \geq 1 registou-se em 4 dos 21 casos, 3 entre o grupo placebo e 1 no grupo de intervenção. A taxa de conversão anual de CDR=0 para 0,5 foi de 80,4/1.000 pessoas no grupo placebo contra 35,4/1.000 pessoas no grupo de intervenção.

Numa primeira análise, não houve redução da progressão para CDR=0,5, mas apenas uma ligeira redução do declínio da capacidade de memória no grupo de intervenção comparado com o placebo. Quando controlada apenas a variável de adesão à terapêutica, o grupo de intervenção mostrou um efeito protector do GB, com um menor risco de progressão para CDR=0,5 e de degradação da memória, evidência que tornou a não ser verificada quando controladas conjuntamente as restantes variáveis.

Não houve diferenças quanto ao total de eventos adversos descritos, apesar de no grupo de intervenção terem ocorrido seis Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), um deles hemorrágico, e um Acidente Isquémico Transitório (AIT), não fatais, contra nenhum no grupo placebo. Não houve diferenças na mortalidade nos dois grupos.

Discussão

Ao longo do estudo perdeu-se um número pouco significativo de participantes, 29 casos por morte (24,5%) e apenas 10 (8,5%) por eventos clínicos justificando exclusão.

Não ocorreram eventos hemorrágicos complicados relacionados com o GB como descritos noutros estudos, mas registaram-se 6 casos de AVC (apenas 1 hemorrágico), e 1 AIT, não graves, todos no grupo de

intervenção. A relação entre o GB e o risco de eventos cerebrovasculares requer estudos posteriores.

A conversão para CDR=0,5 não parece estar relacionada com as variáveis que influenciam a susceptibilidade para demência como a idade, sexo, genotipo da apolipoproteína E, ou comorbilidades médicas. Relativamente à adesão à terapêutica, que mostrou efeitos positivos no grupo de intervenção, esta será uma variável a controlar posteriormente, pois a diminuição da adesão pode ser resultado, e não causa, de um défice das funções cognitivas.

Conclusão

Não se verificou um efeito protector significativo do GB na progressão para demência, que os autores pensam poder dever-se à amostra reduzida e à curta duração deste estudo, sugerindo outros com amostras mais alargadas também com octagenários com características semelhantes, em vez de jovens.

Comentário

Existem vários estudos mas poucas respostas conclusivas sobre a acção do GB. Não é certo que melhore todas ou apenas algumas das funções cognitivas nem que previna ou desacelere a progressão da demência. Aparentemente seguro em doses diárias de 120 a 240 mg, aumenta o risco hemorrágico se combinado com anticoagulantes ou antiagregantes.

Outros estudos, com amostras mais alargadas e de maior duração, necessitam ser efectuados para esclarecimento das actuais controvérsias.

Ana Catarina Conduto

USF Cuidar Saúde

CS dos concelhos de Seixal e Sesimbra



REAGIR A ERROS MÉDICOS GRAVES EM MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Fisseni G, Pentzek M, Abholz HH. Responding to serious medical error in general practice: consequences for the GPs involved: analysis of 75 cases from Germany. *Fam Pract* 2008 Feb; 25 (1): 9-13. Disponível em: URL: <http://fampra.oxfordjournals.org/cgi/reprint/25/1/9> [acedido em 07/06/2008].

Introdução

Na comunidade médica, está em desenvolvimento uma cultura de intercâmbio aberto, mas anónimo, de erros médicos. Tem também havido investigação recente nesta área, incluindo as consequências para os doentes e para os médicos, mas o medo de processo legal ou perda de doentes ou reputação está ainda muito presente.

São questões deste estudo: Ajudará realmente falar com o doente sobre os seus erros? Conseguirá recuperar-se a confiança do doente (após o erro)? Fará diferença quem contribuiu para o erro? Fará diferença quem ajudou a descobrir ou revelou ao doente (o erro)?

Metodologia

Trata-se de um estudo aleatorizado por questionário de preenchimento anónimo acerca de erros médicos graves cometidos pelos inquiridos.

Foram convidados a participar aleatoriamente 1.000 clínicos gerais da região de North Rhine (Alemanha), dos quais 217 manifestaram o interesse solicitando o *kit* do estudo. Foram obtidos 75 questionários, de 32 clínicos gerais.

A definição de «erro grave» fornecida aos participantes foi «erro com consequências graves ou potencialmente graves para o doente».

Foi sugerida aos participantes

uma técnica de memória, que consistia no registo imediato num bloco de notas de um erro que lhe foi lembrado na consulta. Ao fim de três dias, o médico deveria ordenar em função da gravidade e reportar dois ou três erros graves, usando um questionário para cada erro.

O questionário compreendia 25 itens, com perguntas fechadas que foram analisadas quantitativamente, e perguntas abertas que foram analisadas qualitativamente, sendo a análise quantitativa a descrita neste artigo.

Resultados

Foram notificados mais erros de diagnóstico do que erros terapêuticos.

Em 53 dos 75 casos, os clínicos gerais referiram ter considerado a hipótese daquele erro antes da sua detecção ou pelo menos, que tinham um «mau pressentimento» sobre o caso.

A situação em que ocorreu o erro foi o primeiro contacto médico-doente em 14 casos, existia relação médico-doente inferior a 2 anos em 23 casos, e entre 2 e 10 anos em 25 casos.

Em todos os casos, os clínicos gerais referem ter tido responsabilidade no erro, tendo sido referida uma responsabilidade superior a 50% em 68 casos. Em 42 casos, foi referida a responsabilidade de outras pessoas, nomeadamente outros médicos, os doentes ou seus familiares.

Na grande maioria dos casos, a detecção do erro foi pelo próprio clínico geral (41 casos) ou outros médicos envolvidos no tratamento do doente (38 casos).

Em mais metade dos casos anali-

sados, o erro foi revelado por um médico envolvido no tratamento do doente. Destes, em dois terços foi o próprio clínico geral. Houve alguns casos em que o doente detectou o erro.

Em metade dos erros declarados não houve consequências adversas para o clínico geral (36 casos). Nos casos em que houve, estas foram, por ordem decrescente, a perda de doentes ou reputação, o processo legal e outras consequências negativas (não especificadas no artigo).

Quando o clínico geral foi o único responsável pelo erro, não houve diferença entre o número de doentes que manteve o médico e o número de doentes que mudou de médico. Nos casos em que houve outra pessoa responsável (outro médico ou outro não especificado), constatou-se uma clara tendência para manter o médico, especialmente se o doente contribuiu para o erro.

Nos casos em que o clínico geral contribuiu para a detecção do erro, houve uma clara tendência para o doente manter o médico. Verificou-se uma maior mudança de médico quando outra pessoa ou o próprio doente detectou o erro.

Quando os clínicos gerais revelaram o erro ao doente, mais doentes decidiram manter o médico, o que não se verificou quando a revelação foi feita por outro médico.

Nos casos em que o erro não foi revelado ou foi revelado por familiares ou assistentes do médico, todos os doentes mantiveram o médico.

Discussão

Curiosamente, o número de doentes sobreviventes que permaneceram com o clínico geral após o erro exce-



deu claramente o número de doentes que mudou de médico (27 *versus* 18 casos), especialmente se o clínico geral não foi o único envolvido no processo do erro e se teve um papel activo na detecção e revelação do erro.

Foram limitações deste estudo a possível existência de um viés de memória, que não pode ser excluída por os erros terem sido reportados do passado. Num estudo anónimo e opcional, não é possível excluir viés de resposta, sendo este viés comum a todos os sistemas de notificação existentes.

Como os dados foram colhidos através do médico, as suposições sobre a decisão dos doentes permanecem indirectas.

Conclusões

É importante para a profissão médica adoptar medidas individuais e organizacionais de forma a evitar erros médicos e que incluam ajuda e suporte emocional para o médico que cometeu o erro.

Também é essencial que cada médico reaja de forma adequada após o erro: isto inclui análise do desenvolvimento através da discussão do erro e uma reacção apropriada perante o doente vítima do erro.

Este estudo sugere que a confiança dos doentes pode ser recuperada se o médico envolvido, mesmo num erro grave, tiver um papel activo na detecção e revelação do erro.

Comentário

Este estudo contribui para desmistificar alguns tabus sobre o erro, entre eles que o erro médico e a sua revelação afectam sempre negativamente, e de forma irreversível, a re-

lação médico-doente.

Existe a necessidade da criação de sistemas de notificação do erro e uma maior consciencialização da comunidade médica para a eventualidade do erro. A área do erro médico é uma área do conhecimento claramente carenciada de investigação e que deve ser incentivada.

Inês Maio
CS Amora

SUPERIORIDADE DA TERAPÊUTICA SEQUENCIAL FACE À TERAPÊUTICA STANDARD PARA A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM DOENTES NUNCA TRATADOS?

Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Int Med* 2008 Jun 17; 148 (12): 923-31.

Introdução

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é responsável por considerável morbimortalidade desempenhando um papel activo na patogénese da gastrite crónica, úlcera péptica, linfoma MALT e adenocarcinoma gástrico.

A terapêutica de erradicação do *H. pylori* recomendada na Europa e EUA consiste num esquema triplo contendo obrigatoriamente um inibidor da bomba de prótons (IBP), claritromicina e mais 1 de 2 antibióticos (amoxicilina ou nitroimidazol).¹

Apesar de ser ainda considerada a terapêutica *standard*, as taxas de erradicação do *H. pylori* com este esquema têm sido sucessivamente mais baixas (cerca de 75% nos EUA e inferior a 50% em Portugal, Alemanha, Islândia e Turquia), o que se deve sobretudo ao aumento da prevalência de estirpes resistentes à claritromicina ou nitroimidazóis.

Recentemente tem-se assistido a um crescente interesse pela terapêutica sequencial. Esta consiste em 5 dias de tratamento com IBP associado a um antibiótico (geralmente amoxicilina), seguidos de 5 dias com IBP e dois antibióticos diferentes (geralmente claritromicina e um nitroimidazol), num total de 10 dias.

O racional para este esquema mais complexo reside no facto de a amoxicilina enfraquecer a parede celular bacteriana na fase inicial do tratamento, impedindo o desenvolvimento de canais de efluxo de fármacos como a claritromicina e aumentando a eficácia da mesma na segunda fase do tratamento.

Objectivo

O objectivo deste estudo foi comparar a eficácia relativa da terapêutica tripla *standard* e da terapêutica sequencial na erradicação da infecção por *H. pylori*.

Metodologia

Três autores realizaram de forma independente uma revisão sistemática da literatura, pesquisando nas bases de dados *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Google Scholar*. Foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatorizados e controlados comparando os dois esquemas terapêuticos: 10 dias de terapêutica sequencial e 7 ou 10 dias de terapêutica tripla *standard*.

Foi efectuada uma meta-análise de acordo com as *guidelines* QUOROM e as recomendações da *Cochrane Collaboration*.

O efeito medido foi o risco relativo (IC 95%) de falência da terapêutica de erradicação do *H. pylori* em



doentes submetidos a terapêutica sequencial *vs* terapêutica *standard* (expresso como redução do risco relativo). Foi também calculada a redução do risco absoluto.

Foram pesquisados viés de publicação e feita uma análise de sensibilidade para avaliar diferenças no efeito em função da qualidade do estudo, idade dos doentes, diagnóstico (doença ulcerosa *vs* dispepsia não-ulcerosa), tabagismo, resistência à claritromicina, nitroimidazóis ou a ambos, duração da terapêutica tripla e adesão.

Resultados

De 85 artigos inicialmente revistos, apenas 10 cumpriam critérios para inclusão na meta-análise.

Todos os estudos tinham sido conduzidos em Itália e um deles dizia respeito a população pediátrica.

Nenhum dos doentes tinha feito anteriormente terapêutica de erradicação do *H. pylori* ou recebido IBP, ranitidina, antagonista dos receptores H2 ou antibiótico no mês anterior.

De um total de 2.747 doentes (1.402 do sexo masculino), 1.363 foram aleatoriamente seleccionados para terapêutica sequencial e 1.384 para terapêutica tripla *standard*.

A taxa de erradicação foi de 93,4% (IC 95%, 91,3%-95,5%) para a terapêutica sequencial e de 76,9% (IC 95%, 71%-82,8%) para a terapêutica *standard*. A redução do risco relativo foi de 71% (IC 64%-77%) e a redução do risco absoluto de 16 pontos percentuais (IC 14 a 19 pontos percentuais). Não foi encontrada heterogeneidade significativa ($I^2=0\%$). A taxa média de adesão (relatada em 8 dos ensaios) foi de 97,4% (intervalo de 90%-98,9%) para a terapêutica

sequencial e 96,8% (intervalo de 93%-100%) para a terapêutica *standard*. Na análise de sensibilidade, a terapêutica sequencial revelou-se igualmente superior em todos os sub-grupos pré-especificados.

Em 7 dos 10 ensaios foram relatados efeitos adversos da terapêutica, sendo os 3 mais frequentes diarreia (n=35 em ambos os grupos), dor abdominal (n=26 com terapêutica sequencial, n=28 com terapêutica *standard*) e glossite (n=6 e n=12, respectivamente).

Discussão

A terapêutica sequencial mostrou-se superior à terapêutica *standard* (esquema de 7 ou 10 dias) na erradicação do *H. pylori* em doentes nunca tratados, não tendo sido encontrado nenhum estudo em que a terapêutica *standard* se revelasse superior. Esta superioridade manteve-se mesmo quando a análise foi confinada aos ensaios de elevada qualidade metodológica (5/10), nos sub-grupos de doentes com maior risco de falência da terapêutica de erradicação (tabagismo, resistência aos antibióticos, diagnóstico de dispepsia não-ulcerosa) e em todos os sub-grupos testados.

A taxa de adesão foi sobreponível nos dois esquemas terapêuticos, mas os autores admitem que, pela sua complexidade, a terapêutica sequencial possa implicar menor adesão na prática clínica.

Estes resultados são concordantes com 2 revisões publicadas anteriormente. Apesar da maior qualidade metodológica da presente meta-análise em relação às anteriores, os autores reconhecem algumas limitações: diferenças no desenho dos estudos (critérios de inclusão, dura-

ção e dose da terapêutica antibiótica, métodos de diagnóstico da infecção e erradicação, etc.); a totalidade dos estudos ter sido conduzida em Itália, o que limita as possibilidades de generalização dos resultados; possibilidade de viés de publicação; inclusão de alguns ensaios de menor qualidade e de outros com um número muito limitado de doentes.

Conclusão

Esta meta-análise de 10 ensaios clínicos aleatorizados e controlados sugere que o esquema de 10 dias de terapêutica sequencial é superior a 7 ou 10 dias de terapêutica tripla *standard* na erradicação do *H. pylori* em doentes nunca tratados.

No entanto, como os padrões de resistência anti-microbiana variam geograficamente, é necessário que ensaios conduzidos em outros países confirmem estes resultados. Seria também importante comparar a terapêutica sequencial com um esquema de 14 dias de terapêutica tripla e com a terapêutica quádrupla (IBP, sal de bismuto, tetraciclina e nitroimidazol).

Se estes estudos confirmarem a superioridade da terapêutica sequencial, é possível que esta passe a ser recomendada como 1ª linha.

Comentário

O conceito de terapêutica sequencial refere-se à ideia de adicionar mais um antibiótico ao esquema de erradicação do *H. pylori* mas dando os 4 fármacos de forma sequencial. Recentemente, vários estudos consistentes (na generalidade italianos) têm mostrado taxas de cura superiores com este esquema.

A terapêutica sequencial faz sentido por 3 motivos: uma taxa de fa-



lência de erradicação de 20% com a terapêutica tripla implica que a todos os doentes seja feito um teste de intervenção da erradicação e que 20% dos doentes necessitem de repetidas tentativas de erradicação, com cada vez menos sucesso; a terapêutica sequencial apresenta um perfil de efeitos secundários semelhante e erradica praticamente todas as estirpes de *H. pylori* (com excepção das «duplamente resistentes»); a adesão a um esquema terapêutico complexo é superior na primeira tentativa, altura em que os doentes estão mais motivados.

Existe, contudo, uma possível desvantagem deste esquema: em caso de falência da terapêutica sequencial, as opções terapêuticas ficam mais limitadas, uma vez que o doente já fez 3 antibióticos. Se a prevalência de resistência à claritromicina e nitroimidazóis continuar a aumentar, é previsível que a eficácia da terapêutica sequencial diminua.

Joana Castelhana

USF Fernão Ferro mais

CS dos Concelhos do Seixal e Sesimbra

1. Nitroimidazóis comercializados em Portugal: metronidazol, tinidazol, secnidazol.

BENEFÍCIO DA ECOGRAFIA MAMÁRIA QUANDO COMBINADA COM MAMOGRAFIA NO RASTREIO DE CANCRO DA MAMA EM MULHERES DE ALTO RISCO?

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008 May 14; 299 (18): 2151-63.

Introdução

A mortalidade por cancro da mama

tem diminuído após a introdução de programas de rastreio. De acordo com a *United States Preventive Services Task Force*, o rastreio por mamografia pode, em determinados grupos, reduzir a mortalidade em 22%.

A mamografia pode detectar calcificações secundárias a malignidade incluindo carcinoma ductal *in situ*. No entanto, neoplasias invasivas com invasão linfática e subsequente metastização sistémica manifestam-se mais frequentemente como massas não-calcificantes e podem ser mamograficamente subtile ou ocultas, principalmente num parênquima denso.

O tecido mamário denso é comum na população feminina, mais de metade das mulheres com idades inferiores a 50 anos têm tecido mamário heterogeneamente denso. Em mulheres com tecido mamário denso, a sensibilidade da mamografia pode descer para valores de 30 a 48%.

A presença de tecido mamário denso é, por si só, um marcador de risco acrescido para cancro mamário, com um aumento de risco na ordem de 4 a 6 vezes.

O uso da mamografia digital e de intervalos de rastreio mais reduzidos melhoraram a sensibilidade do teste. No entanto, o tecido mamário denso continua a ser a limitação principal na melhoria dos resultados da mortalidade.

O rastreio ecográfico complementar tem o potencial de detectar pequenas lesões neoplásicas, sem invasão ganglionar, não detectadas em mamografias sendo o seu desempenho melhorado em parênquimas mamários densos.

É assim lógico esperar que métodos que melhorem a detecção precoce de neoplasias pequenas sem invasão ganglionar reduzam ainda mais a mortalidade quando realizadas concomitantemente à mamografia.

Objectivo

Comparar o benefício diagnóstico do rastreio mamográfico associado à ecografia com o rastreio mamográfico isolado em mulheres com elevado risco de cancro mamário.

Metodologia

A população alvo foram mulheres com elevado risco de cancro de mama que se apresentavam para realização anual de mamografia de rastreio entre Abril de 2004 e Fevereiro de 2006 e forneceram consentimento informado escrito. Neste estudo foi definido *risco elevado* usando uma variedade de critérios, incluindo história pessoal de neoplasia mamária, biopsia prévia atípica e elevado risco usando o modelo de Gail e/ou de Claus.

Um total de 2.809 mulheres foi recrutado de 21 centros, das quais 2.725 cumpriam critérios de inclusão.

Cada participante foi submetida a mamografia e ecografia mamária numa ordem aleatorizada com interpretação por diferentes médicos radiologistas com dupla ocultação de resultados. A avaliação de cada lesão e para cada mama foi registada usando a escala de 7 pontos de *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS). A avaliação BI-RADS de 4a,4b,4c ou 5 foi considerada positiva e a avaliação BI-RADS 1, 2 ou 3 foi considerada negativa.



Se a recomendação após o estudo mamográfico e ecográfico fosse outra além do rastreio anual, era realizada interpretação integrada dos exames por um radiologista do grupo de investigadores.

Se tanto a ecografia como a mamografia fossem interpretadas como negativas ou benignas, a interpretação integrada subsequente não era realizada e assim a combinação da mamografia e ecografia era considerada negativa.

Resultados

Das 2.725 mulheres elegíveis apenas 88 foram excluídas do estudo devido a informação insuficiente.

Não houve diferenças no que respeita às variáveis demográficas ou aos factores de risco entre a população analisada de 2.637 mulheres (4.786 mamas) e o grupo elegível de 2.725 indivíduos. A média de idades na altura do recenseamento era de 55 anos de idade. 1.400 mulheres (53,09%) tinham história pessoal de cancro de mama.

40 das 2.637 participantes foram diagnosticadas com cancro, 39 das quais com cancro da mama (6 com carcinoma ductal *in situ*, 20 com carcinoma ductal invasivo com ou sem carcinoma ductal *in situ* e 3 com carcinoma lobular invasivo com ou sem carcinoma ductal *in situ*). Apenas uma participante tinha melanoma metastizado aos gânglios linfáticos axilares, sem evidência de cancro mamário. Uma das doentes com carcinoma ductal invasivo tinha carcinoma ductal *in situ* na mama contralateral (total de 41 mamas com cancro).

Ao nível da participação, baseada na avaliação de BI-RADS, 20 de 40

(50%) neoplasias foram identificadas em mamografias, obtendo um rendimento de 7,6 por 1.000, 5 em 6 com lesões carcinoma ductal *in situ* foram identificadas exclusivamente nas mamografias. 15 dos cancros invasivos, com tamanho médio de 12 mm, foram identificados nas mamografias, sendo que 7 das 10 participantes que completaram estadiamento não apresentavam invasão ganglionar axilar.

7 cancros invasivos eram suspeitos exclusivamente na realização da mamografia e 8 eram suspeitos, tanto mamograficamente como ecograficamente. A interpretação exclusiva da ecografia detectou cancro em 12 participantes, 1 com carcinoma ductal *in situ* e 11 com cancros invasivos, com tamanho médio de 10 mm, sem invasão ganglionar axilar em 8 de 9 participantes.

31 dos cancros identificados nas 2.637 participantes, foram-no pela avaliação mamográfica e ecográfica combinada, produzindo um rendimento de 11,8 por 1.000 mulheres, sendo que houve um aumento do rendimento atribuível à ecografia de 4,2 por 1.000 mulheres, comparado com a realização exclusiva da mamografia.

A precisão diagnóstica da mamografia sozinha foi 0,78 (IC 95%, 0,67-0,87), da ecografia foi 0,80 (IC 95%, 0,70-0,88) e a combinação de mamografia mais ecografia foi 0,91 (IC 95%, 0,84-0,96).

A razão de falsos positivos, definida como a percentagem de participantes avaliados com BI-RADS 4a ou mais elevado, sem diagnóstico de cancro num período de 12 meses na avaliação mamográfica exclusiva foi de 4,4% (IC 95%, 3,7%-5,3%). A rea-

lização de ecografia resultou numa razão de falsos positivos de 8,1% (IC 95%, 7,1%-9,2%), sendo obtida uma percentagem de 10,4% (IC 95%, 9,3%-11,7%) aquando da avaliação combinada da mamografia e da ecografia.

Foi calculado o valor preditivo positivo da rechamada para avaliação complementar (VPP1) e da proposta para biopsia (VPP2). Para a mamografia, em 21 das 276 participantes que foram rechamadas foi diagnosticado cancro mamário com VPP1 de 7,6% (IC 95%, 4,8%-11,4%), para a ecografia o VPP1 foi de 6,5% (22 de 337, IC 95%, 4,1%-9,7%) e, para a combinação de mamografia mais ecografia, o VPP1 é 7,3% (37 de 436, IC 95%, 5,1%-10,2%).

Das 276 participantes rechamadas para a realização de mamografia de rotina, após avaliação diagnóstica completa, 84 participantes foram recomendadas para biopsia, das quais 19 tinham cancro, resultando num VPP2 de 22,6% (IC 95%, 14,2%-33%). Para a ecografia, 21 das 235 participantes, com recomendação para realizar biopsia, tinham cancro mamário, com VPP2 de 8,9% (IC 95%, 5,6%-13,3%). Após a realização de mamografia e ecografia combinada e uma avaliação diagnóstica completa, 31 de 276 participantes, que foram submetidas a biopsia, tinham cancro, resultando num VPP2 de 11,2% (IC 95%, 7,8%-15,6%).

Discussão

O rastreio ecográfico complementar aumenta a detecção de cancro em 4,2 por 1.000 mulheres com elevado risco de cancro mamário. A maioria dos cancros observados exclusiva-



mente em ecografia era invasivo, pois o carcinoma ductal *in situ* é de difícil detecção e identificação ecográfica. Todos os cancros identificados, à excepção de um, exclusivamente em ecografia, não tinham invasão ganglionar.

A neoplasia invasiva não identificada em mamografia é esperado ter um intervalo de cancro com pior prognóstico, assim a detecção ecográfica de um carcinoma invasivo assintomático, sem invasão ganglionar e mamograficamente oculto deverá reduzir a mortalidade por cancro mamário, mesmo não tendo sido este o objectivo deste estudo.

Os pontos fortes do estudo foram a homogeneidade das participantes e a ocultação dos resultados dos exames de cada radiologista.

O uso dos modelos de Gail e Claus para a classificação do risco poderá ter afectado a distribuição racial das participantes, pois o modelo de Gail subestima o risco em mulheres afro-americanas e nenhum dos modelos é validado noutras raças que não a caucasiana.

Nesta população com elevado risco, rico em mulheres com tecido mamário denso, a sensibilidade da mamografia foi somente de 50% e a sensibilidade da mamografia associada à ecografia foi de 77,5%. Do ponto de vista de detecção, poderá ser razoável oferecer rastreio ecográfico complementar a mulheres com critérios de risco semelhantes. Como já

referido anteriormente, tecido mamário denso é comum, aproximadamente em metade das mulheres com menos de 50 anos e um terço das mulheres mais velhas têm um parênquima mamário denso, sendo que aproximadamente 6% das mulheres que se apresentam para a realização do rastreio mamário anual têm história pessoal de cancro mamário e 15% têm historia familiar.

Em todas as séries até à data, mais de 90% dos cancros identificados só em ecografia foram detectados em mulheres com mais de 50% de tecido mamário denso, no entanto, nesta série, 3 dos 12 cancros identificados (25%), exclusivamente por ecografia, foram em mulheres com somente 26% a 40% de densidade parenquimatosa, sugerindo que mulheres com outros factores de risco associados beneficiariam de rastreio ecográfico, mesmo se o seu tecido mamário fosse menos denso.

A ecografia é uma técnica largamente disponível, não invasiva e bem tolerada. No entanto, várias questões permanecem na implementação universal do rastreio ecográfico, nomeadamente o seu papel em associação com a mamografia, o tempo despendido na sua execução e o risco de falsos positivos. A incerteza diagnóstica associada a quistos complicados continua a ser a principal causa de resultados falsos-positivos; no entanto a elastografia, na qual se avalia a deformidade da

massa durante o exame ecográfico, pode ajudar a distinguir quistos complicados de massas sólidas suspeitas e assim reduzir o número de falsos-positivos.

Conclusão

A adição do rastreio ecográfico único à mamografia em mulheres com elevado risco de cancro mamário resulta num aumento de detecção de cancro mamário, predominantemente revelado em lesões pequenas e sem envolvimento ganglionar.

O benefício da detecção através do rastreio ecográfico em mulheres com elevado risco de neoplasia mamária está agora bem validado, no entanto comporta um risco considerável de resultados falsos-positivos.

Comentário

Este estudo corrobora e reforça os resultados de trabalhos anteriores, mostrando um aumento de detecções de neoplasias mamárias com o rastreio combinado de mamografia mais ecografia mamária; no entanto também demonstrou um aumento de resultados falsos-positivos. Assim, é importante caracterizar e identificar as mulheres que mais beneficiam deste duplo rastreio, utilizando critérios de identificação bem definidos.

Célia Pinheiro
USF Cova da Piedade
CS Almada