

Pediatria

TRATAMENTO CLÍNICO DE FIMOSE EM CRIANÇAS

Em dois artigos recentes, investigaram-se prospectivamente os efeitos da aplicação tópica prolongada de cremes de corticosteróides no prepúcio de meninos com fimose, em que se indicara postectomia, com o objetivo de se obter a abertura do anel prepucial e, por conseguinte, evitar a cirurgia. O uso dos cremes por períodos que variaram de dez dias a seis semanas permitiu a exposição da glândula em até 92% das crianças estudadas, evitando-se o tratamento cirúrgico nestes casos. Em ambos os artigos os autores concluem que o tratamento clínico proposto é altamente eficaz e que deve ser indicado em todos os meninos, antes de se propor a cirurgia^{1,2}.

Comentário

A leitura dos trabalhos, aliada a grande experiência clínica no assunto, dá origem a algumas observações. A primeira se refere aos critérios utilizados pelos autores para indicação da postectomia. Tais critérios são muitas vezes subjetivos e baseiam-se na impossibilidade (ou dificuldade) de exposição da glândula para higiene durante o banho. Portanto, os autores apresentam dados estatísticos, numéricos, baseados em critérios meramente subjetivos. Verifico na prática clínica que é freqüente a indicação errônea da postectomia em virtude da dificuldade de exposição da glândula decorrente de simples aderências bála-

preuciais e não pela constrição provocada pelo prepúcio. Como segunda observação, os autores não fazem avaliação em longo prazo, quando certamente muitos pacientes necessitam, de fato, da postectomia, por falha tardia do tratamento clínico. Por último, lembrar que a presença do prepúcio redundante e estreito irá provocar, no decorrer da vida, inconvenientes como processos inflamatórios, dificuldade de higiene, desconforto e dor durante o ato sexual.

Em nosso meio, a consulta à internet revela que médicos da UNICAMP criaram uma pomada composta de valerato de betametasona e hialuronidase (enzima proteolítico) para uso tópico no prepúcio de meninos com fimose. Acompanhei pessoalmente mais de 20 crianças em que este produto foi aplicado pelo prazo de dois meses. Em metade dos casos a pomada permitiu, de fato, a exposição da glândula, ainda que de forma muito dolorosa. Nos outros casos não verifiquei qualquer efeito. No entanto, a observação mais importante a ser enfatizada é que logo após a interrupção do uso da pomada ocorre recidiva completa do quadro. Se dermos crédito aos trabalhos citados e com base na experiência prática, deveremos exigir que, em lugar da postectomia, nossos pacientes utilizem a pomada diariamente, durante toda a vida. Tal conduta é desprovida de qualquer bom senso.

UENIS TANNURI

Referências

1. Iken A, Ben Mouelli S, Fontaine E, Quenneville V, Thomas L, Beurton D. Treatment of phimosis with locally applied 0.05% clobetasol propionate. *Prog Urol* 2002;12:1268-71.
2. Ashfield JE, Nickel KR, Siemens DR, Mac Neily AE, Nickel JC. Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. *J Urol* 2003;169:1106-8.

Abeira do leito

Medicina Baseada em Evidências

QUAL É A SOBREVIDA NA RESSECÇÃO LIMITADA DO CÂNCER DE PULMÃO ESTADIO I?

A sobrevida após a ressecção limitada (ressecção em cunha ou segmentectomia) no câncer de pulmão, estadio I, é comparável à obtida na lobectomia? É aceitável a indicação de ressecção limitada numa situação clínica de reserva cardiopulmonar limítrofe. Mas, em outras situações, onde a lobectomia é o tratamento esperado ou indicado, o uso da ressecção limitada está bem estabelecido?

O único ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) publicado^{1,2}, comparando a ressecção limitada e a lobectomia no câncer de pulmão, não pequenas células, estadio I, verificou

um risco aumentado de recorrência locoregional no grupo da ressecção limitada. O índice de recorrência por pessoa/ano foi de 0,054 no grupo de ressecção limitada (0,040 – segmentectomia e 0,084 – ressecção em cunha) versus 0,019 no grupo de lobectomia (RR 2,84 – 95% IC:1.32 – 6,1). No entanto, apesar de maior recorrência local, não houve diferença nos índices de mortalidade em cinco anos, seja por câncer ou por todas as causas. E, quando a análise é realizada incluindo todos os pacientes randomizados, ao invés de só os seguidos, os índices de mortalidade, no grupo de ressecção limitada, caíram de 41% para 26% (geral), e de 47% para 28% (por câncer), perdendo significância estatística quando comparados aos índices do grupo da lobectomia.

Este ensaio tem duas limitações metodológicas que põem em risco as conclusões: elevada perda no seguimento de pacientes em ambos os grupos, e falta de clareza se os pacientes

foram analisados segundo o tratamento recebido ou segundo o tratamento proposto (intenção de tratamento).

Após a publicação desse ensaio randomizado, algumas publicações revelam a prática mantida de ressecções limitadas nessa situação clínica³⁻⁵, com resultados controversos.

Em 2004 foi publicada Revisão Sistemática Cochrane⁶ que avaliou, entre outros aspectos, a lobectomia versus a ressecção limitada, e teve por base este único ensaio clínico. Esta revisão concluiu haver limitação, relacionada ao pequeno número de pacientes estudados, bem como em relação à metodologia desse estudo, que não permitem definir uma conduta cirúrgica, para o câncer de pulmão, não pequenas células, estadios I.

Uma nova revisão sistemática, com meta-análise, foi realizada recentemente⁷, incluindo estudos que compararam ressecção limitada e lobectomia, no tratamento do câncer de pulmão, não pequenas células, estadios I, tendo como desfecho mortalidade média de dois anos.

Nesse estudo, a base de dados pesquisada foi o MEDLINE, até agosto de 2004, utilizando as palavras-chaves: "lung cancer + limited resection", "lung cancer + wedge resection", "lung cancer + segmentectomy", "limited resection + lobectomy" e "survival".

Foram incluídos 14 estudos na meta-análise, com desenhos variando entre retrospectivos (12), ensaio clínico controlado (1) e ECCR (1).

Os estudos incluídos são extremamente heterogêneos, pois:

- 1) A porcentagem de carcinoma epidermóide em cada estudo variou de 39,7%⁸ a 90,5%⁴;
- 2) A porcentagem de homens em cada estudo variou de 50,6%⁴ a 100%⁸;
- 3) A porcentagem de carcinoma espinocelular em cada estudo mostrou forte associação com o sexo masculino;
- 4) As razões para a ressecção limitada variaram de estudo para estudo: função cardiopulmonar limitada (7); ressecção limitada intencional (4); parte do desenho de estudo (1) e não mencionada (2).

A ressecção limitada, que inclui a ressecção em cunha e a segmentectomia, foi realizada em 903 pacientes e a lobectomia em 1887. Os tipos histológicos incluídos foram 878 carcinomas epidermóides e 1617 não epidermóides. Quanto ao estadiamento, os pacientes se dividiam entre IA (T1N0M0) e IB (T2N0M0).

As diferenças entre as sobrevidas combinadas dos 14 estudos, de um, três e cinco anos, foram 0,7%; 1,9% e 3,6%, respectivamente. Combinando os resultados de 14 estudos, conclui-se que não há diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida dos pacientes tratados com lobectomia e a daqueles submetidos a ressecção limitada.

Essa meta-análise não está baseada em dados individuais dos pacientes. Não há como atualmente realizar uma meta-análise combinando resultados de ensaios clínicos controlados e

randomizados, uma vez que se dispõe de apenas 1 ECCR avaliando o papel da ressecção limitada no tratamento do câncer de pulmão, não pequenas células, estadios I.

A conclusão, ao se combinar estudos com desenhos distintos em uma meta-análise é controversa, podendo esta produzir desvios no resultado.

Há outros aspectos relevantes, relacionados às características individuais dos pacientes, que podem produzir erros de interpretação no peso dos resultados obtidos nos estudos:

- 1) Como a ressecção limitada tem sua indicação principal reservada a pacientes com limitação funcional grave, é de se esperar que a mortalidade global nessa modalidade terapêutica seja maior que na lobectomia, uma vez que a mortalidade pelo câncer de pulmão soma-se a mortalidade associada à doença cardiopulmonar³. Entretanto, se o prognóstico é avaliado exclusivamente pela mortalidade atribuída ao câncer, a sobrevida em pacientes de risco clínico é maior, à medida que a mortalidade pelo câncer é reduzida pela mortalidade decorrente de doenças cardiopulmonares, e, conseqüentemente, o bom prognóstico após a ressecção limitada poderá ser superestimado^{9,10};
- 2) A ressecção limitada geralmente é realizada para nódulos pequenos mais do que a lobectomia, o que também favorece índices melhores de sobrevida na ressecção limitada, já que o prognóstico de doentes estadios IA é melhor do daqueles com estadios IB;
- 3) Outro aspecto relevante é que, em estudos de segmentectomia^{4,11}, a exclusão de casos com envolvimento linfático desta modalidade de tratamento define um grupo de pacientes diferente daquele tratado com ressecção limitada sem avaliação linfática intraoperatória;
- 4) Com relação ao desfecho – recidiva locoregional, a comparação entre um grupo lobectomizado e um grupo onde o lobo é mantido, é inadequada, à medida que sempre que houver uma recorrência ela será no grupo não lobectomizado;
- 5) O tipo histológico e o tamanho do tumor também podem influenciar nos resultados da ressecção limitada, uma vez que a sobrevida de cinco anos em adenocarcinomas até 2 cm (93,7%) pode ser melhor que aquela em pacientes com tumores maiores (24,8%), e também poderá ser melhor em adenocarcinomas bem diferenciados (81,2%) do que naqueles pouco diferenciados (30,7%)¹².

Em conclusão, com base nestas evidências não podemos definir qual o melhor método terapêutico cirúrgico no tratamento do câncer de pulmão, não pequenas células, estadios I, com relação ao desfecho sobrevida em um, três ou cinco anos. Identificamos, entretanto, a necessidade do desenvolvimento de ensaio clínico controlado randomizado, que contemple os aspectos metodológicos de qualidade, já pré-estabelecidos e validados na pesquisa clínica¹³, bem como, através da análise por subgrupos, contemple as

diversas formas de apresentação da doença, nos pacientes com câncer de pulmão, não pequenas células, estágio I.

WANDERLEY MARQUES BERNARDO
FABIO BISCEGLI JATENE
MOACYR R. C. NOBRE

Referências

1. Ginsberg R, Rubinstein L. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22;discussion 622-3.
2. Lederle F. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1249-50.
3. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:347-53.
4. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:924-28.
5. Tsubota N, Ayabe K, Doi O, Mori T, Namikawa S, Taki T, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1787-90.
6. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2; 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
7. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92: 1033-7.
8. Hoffmann T, Ransdell H. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:211-7.
9. Harpole D, Herndon J, Young W, Wolfe W, Sabiston D. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995;76:787-96.
10. Read R, Yoder G, Schaeffer R. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:391-8; discussion 399-400.
11. Okada M, Yoshikawa K, Hata T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001;71:956-60, discussion 961.
12. Nakamura H, Saji H, Ogata A, Saijo T, Okada S, Kato H. Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung Cancer* 2004;44:61-8.
13. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996;313:570-1.

Ginecologia

GORDURA ABDOMINAL VISCERAL APÓS A MENOPAUSA: NOVO TRATAMENTO?

Queixa muito comum nos consultórios de ginecologistas refere-se ao aumento da gordura abdominal em mulheres após a menopausa. Inúmeras têm sido as intervenções propostas, variando desde dieta, prática regular de exercícios e uso de fármacos, incluindo anorexígenos e a metformina, com resultados nem sempre satisfatórios.

Nova alternativa foi proposta em recente artigo publicado no *J Clin Endocrinol Metab* (março, 2005), em que Franco et al.¹ analisaram o impacto de um ano de tratamento com hormônio de crescimento (GH), em doses progressivas de 0,13 mg/dia nas duas primeiras semanas, com aumento para 0,4 até a quarta semana, 0,53 na quinta e 0,67mg/dia a partir da sexta semana até completar um ano. Foram incluídas 40 mulheres, após a

menopausa; e, em estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, objetivou-se primariamente avaliar os efeitos do GH sobre a resistência insulínica. Concluíram que o fármaco, além de melhorar a resistência insulínica, propicia redução da gordura abdominal visceral, da LDL - colesterol e do conteúdo hepático de gordura.

Como se sabe, a gordura abdominal está associada com moderada secreção de GH e a um grupo de fatores de risco para doença cardiovascular, destacando o diabetes tipo 2, a dislipidemia, resistência insulínica e os estados pró-trombóticos, que caracterizam a síndrome metabólica. Ademais, as mulheres após a menopausa com distribuição de gordura andróide manifestam quadro psicológico de perda da auto-estima.

Os mecanismos fisiopatológicos que justificam o acúmulo de gordura visceral ainda não são conhecidos, mas múltiplas alterações endócrinas podem estar incluídas, tais como perturbações no funcionamento dos eixos hipotálamo-adrenal, gonadal e somatotrófico²; por outro lado, estudos *in vitro* observaram que o metabolismo do tecido adiposo após a menopausa, nas regiões glútea e abdominal subcutânea, exibem menor atividade lipolítica e maior atividade da lipase lipoprotéica³.

Estudo realizado⁴ em homens obesos sob tratamento com GH revelou redução do tecido adiposo abdominal e efeitos benéficos sobre o perfil metabólico. Até então, só existia um estudo⁵ em mulheres obesas após a menopausa que comparou dois grupos: um combinando dieta, atividade física e uso de GH durante 12 semanas e outro associando exclusivamente dieta e exercícios; os resultados foram similares nos dois grupos.

O artigo de Franco et al. teve o ineditismo de ser o primeiro de longa duração que tivesse avaliado o impacto do tratamento da obesidade abdominal com GH em mulheres após a menopausa e que descortinou importantes resultados para a clínica do dia-a-dia, como o tratar mulheres após a menopausa com gordura visceral indicando o GH, propiciando efeitos muito mais benéficos do que as intervenções até agora postuladas, como redução na ingestão calórica ou qualquer outro tipo de mudança no estilo de vida. A limitação do tratamento proposto, no nosso entender, é o custo.

LUIZ FLAVIO CORDEIRO FERNANDES
ANA PAULA SANTOS ALDRIGHI
JOSÉ MENDES ALDRIGHI

Referências

1. Franco C, Brandberg J, Lönn L, Andersson B, Bengtsson BA, Johannsson G. Growth Hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1466-74.
2. Bjorntorp P. Visceral Obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res* 1993;1:206-22.
3. Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;80:936-41
4. Johannsson G, Marin P, Lönn L, Ottosson M, Stenlof K, Bjorntorp P, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:727-34.
5. Taaffe DR, Thompson JL, Butterfield GE, Hoffman AR, Marcus R. Recombinant human growth hormone, but not insulin-like growth factor-I, enhances central fat loss in postmenopausal women undergoing a diet and exercise program. *Horm Metab Res* 2001; 33:156-62.