

FUNDAÇÃO  
LUSO-AMERICANA

# ARS MEDICINAE

Editor  
Filipe Basto

FUNDAÇÃO  
LUSO-AMERICANA

# “ARS MEDICINAE”

**Editor**

**Filipe Basto**

**1.<sup>a</sup> Edição - Março 2007**



## PREFACE

This edition results from a partnership established between the Internal Medicine Services of Hospital de São João in Porto and the University of Washington Medical Center in Seattle which focused in three fundamental goals: health services organizational improvement and development - namely in the hospital setting; medical education in its graduate and professional development aspects; and quality and productivity improvements for all healthcare services provided.

It is understandable how relevant this initiative can be for the Portuguese context. We have a rapidly growing - increased health needs requiring - aging population and a poorly performing national health service, if compared with relevant international standards.

Overall, we are also having a difficult time keeping up with the challenges and fast pace of scientific developments in medical sciences and diagnostic technologies, both requiring continuous and demanding update.

Also for many years there has been a suicidal policy towards medical and nursing schools conducive to extreme shortness of medical and nursing manpower. Immigration from Spain was insufficient to solve this problem adequately and in due time.

These are, in fact, the simple reasons why the Luso-American Development Foundation was interested and supported this project. We need more physicians to become excellent medical professionals, with their minds opened to innovation and dedicated to the public cause. We also need hospitals and health centers to become more efficient and if at all possible to spend less but more effectively. We also need to empower patients to learn and collaborate. Government, Medical Schools and physicians, and those using healthcare services are faced with significant tasks which are not easy to handle. However these represent categorical imperatives that must be accomplished.

Editing this book provides the vision to construct on the issues researched and discussed and spark the interest to make them translate from the narrow auditoriums to a broader audience. Let us hope this can be achieved.

Lisbon, March 16th, 2007

Rui Chancerelle de Machete



# PREFÁCIO

O presente volume resulta de uma parceria entre os Serviços de Medicina do Hospital de S. João no Porto e a University of Washington Medical Center em Seattle, que prosseguiu três objectivos fundamentais: a melhoria e o desenvolvimento da organização dos serviços de saúde, designadamente hospitalares, a formação médica nos seus aspectos escolares e ao longo da profissão, e a qualidade e a quantidade dos serviços médicos prestados.

Compreende-se o grande interesse da iniciativa no contexto português. Temos uma população que envelhece rapidamente, com carências de saúde cada vez maiores, e um serviço nacional de cuidados médicos de baixa produtividade se o cotejarmos com os parâmetros internacionais competentes.

Enfrentamos também dificuldades de um modo generalizado corresponder aos desafios postos pelo desenvolvimento científico muito rápido das ciências médicas e dos meios de diagnóstico, um e outro impondo uma permanente actualização.

Acresce que durante anos a política suicidária seguida quanto às faculdades de medicina e escolas de enfermagem ocasionou uma escassez de médicos e profissionais de enfermagem que nem a imigração proveniente da vizinha Espanha tem permitido colmatar por forma atempada e em número suficiente.

Estas, aliás, as singelas razões por que a Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento se interessou e apoiou o presente projecto. Precisamos de mais médicos que sejam excelentes profissionais, abertos à inovação e com espírito de serviço. Precisamos também de hospitais e centros de saúde mais eficientes e que, na medida do razoável, possam gastar menos com mais eficácia. Necessitamos ainda que os doentes aprendam e colaborem. Não são tarefas fáceis, nem para o Governo, nem para as Faculdades de Medicina e médicos, nem para os utentes em geral. Mas representam imperativos categóricos a cumprir.

A publicação deste livro tem em vista que o que se investigou e discutiu possa ultrapassar os limites estreitos dos anfiteatros e concitar o interesse de uma audiência mais vasta. Esperemos que assim aconteça.

Lisboa, 16 de Março de 2007  
Rui Chancerelle de Machete



## EDITOR'S NOTES

The national imperative to respond to the needs of an ageing population, to the increased individual expectations and to chronic and behavior disease related epidemics now characterizing modern societies, drove health systems to adopt new models of provision that reconcile these primarily centrifugal forces with the constraints necessary for financial sustainability.

These new models assume a social responsibility framework, and reflect on the relative value of “technology”, highlighting the opportunities for increased effectiveness of care through a rigorous medical practice that provides an integrated and holistic dimension to health related problems.

In fact these new models emerge from a universe of growing complexity, where multiple systems interpenetrate, interchange and influence each other reciprocally. All these changes favor a new perspective towards the *World* and the roles of *Physicians*.

Behavior modification, prioritized scientific evidence, safety and quality of care promotion, accountability, outcomes research and team work, all provide novel dimensions for an old profession that continuously regenerates.

This book tells us a little bit about our project and its character: the firm belief younger physicians may be attracted by the integrative and eclectic nature of Internal Medicine and also interested in its potential value for the future dynamics of these new systems. It also tells us how this project can be used as a paradigm for Medicine, in the sense that the need for scientific rigor and technical update parallels continued learning, shared information, exchange programs and knowledge about the *Individuals* and the *World*.

This is the track we have been following for about three years now in this partnership between the Internal Medicine Service in Hospital de São João (HSJ) and the University of Washington Medical Center. Resident's exchange activities, “Visiting Professor” programs, conferences and a series of additional activities took place in HSJ, ultimately gathering support from several healthcare

professional bodies and leading to new and diverse forms of collaboration between hospitals and academic medical centers.

This has been possible with the institutional hold up from HSJ and the vital support from the Luso American Development Foundation (FLAD).

It would be extremely difficult to mention all those that contributed to the success of this program but it would be unforgivable not to mention two fundamental contributions: Dra. Idalina Salgueiro for the continued confidence, incentive and the intellectual unrest that kept our goals high; Prof. David Dale for the honor to take this program personally – in fact without his collaboration and support this partnership would not have been possible.

Reading this book you may encounter some of the main challenges and opportunities to be faced by social systems, healthcare services and physicians.

We hope this project may become “infectious” and help nurture a systemic perspective – humanist and integrative – that we believe may be necessary for an adequate response to the challenges that future is bringing to one of the most beautiful chapters in science – “ars medicinae”.

Filipe Basto

Porto, March 19th, 2007

## NOTAS DO EDITOR

O imperativo de responder às necessidades de uma população em rápido envelhecimento, as expectativas crescentes dos indivíduos e a epidemia de doenças crónicas e comportamentais que hoje caracterizam as sociedades modernas, forçam os sistemas de saúde a adoptar novos modelos de prestação que, conciliem estas pressões, tendencialmente centrífugas, com as exigências de equilíbrio financeiro necessárias à sua sustentabilidade.

Estes novos modelos reequacionam o valor relativo das “tecnologias” e ressaltam a importância de uma prática médica rigorosa que, assente numa visão integrada e holística dos problemas, assuma, num contexto de responsabilização social, a efectividade dos cuidados prestados.

Na verdade estes novos modelos procuram assumir uma nova perspectiva do *Mundo* e do lugar do *Médico*, num universo de crescente complexidade, onde múltiplos sistemas se interpenetram e reciprocamente se influenciam.

Mudar comportamentos, privilegiar o rigor científico, promover a segurança e a qualidade dos cuidados prestados, promover a prestação de contas, investigar os resultados obtidos e trabalhar em equipa, são novas dimensões para uma velha profissão que continuamente se regenera.

Este livro conta um pouco da história de um projecto de convicções: um projecto que acredita que os médicos mais jovens podem ser atraídos pela natureza eclética e integradora da Medicina Interna e pelo valor que esta pode representar para a dinâmica futura destes novos sistemas. Mas também a história de um projecto que serve de exemplo para toda a Medicina, na medida em que alia a necessidade de rigor científico e actualização técnica à aprendizagem continuada, à partilha de informação, ao intercâmbio e ao conhecimento dos *Indivíduos* e do *Mundo*.

É este o caminho trilhado desde há cerca de 3 anos pela parceria entre o Serviço de Medicina Interna do Hospital de São João e o University of Washington Medical Center. Estágios e intercâmbios de internos, programas “Visiting

Professor” , conferências e uma série de outras iniciativas, tem dinamizado o Hospital de São João e congregado o apoio de organizações profissionais na área da saúde, despoletando ainda novas formas de colaboração entre instituições académicas e hospitalares.

Este caminho foi possível pelo suporte institucional garantido pelo Hospital de São João e pelo apoio, decisivo, da Fundação Luso Americana para o Desenvolvimento ( FLAD).

Seria difícil enumerar todas as pessoas que foram contribuindo para o sucesso do projecto mas seria imperdoável esquecer dois contributos essenciais: o papel da Dra. Idalina Salgueiro, pela confiança, pelo incentivo e pela saudável inquietação intelectual com que sempre nos estimulou; o Prof. David Dale, pela forma como nos honra com o seu empenho pessoal neste projecto – na verdade sem a sua colaboração não teria sido possível estabelecer esta parceria.

Ao ler este livro percebem-se alguns dos mais importantes desafios e oportunidades que os sistemas sociais, os serviços de saúde e os médicos enfrentarão no futuro.

Temos esperança de que este projecto seja “infeccioso” e contribua para nutrir uma perspectiva sistémica, integrada e humanista, que permita, com êxito, responder aos desafios que o futuro reserva a um dos capítulos mais belos da ciência – a “ars medicinae”!

Filipe Basto

Porto, 19 de Março de 2007

## Contributors

### **Rui Machete,**

President, Luso American  
Development Foundation



### **David C. Dale, MD**

Professor of Medicine, University of  
Washington, Seattle, Washington, EUA  
President, American College of Physicians  
Chief Editor, ACP Medicine



### **Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**

Director, Group Health Center for Health Studies  
Professor, Medicine and Health Services,  
University of Washington, Seattle,  
Washington, USA



### **Harold C. Sox, M.D., MACP**

Editor  
Annals of Internal Medicine



### **Russell Harris, MD, MPH**

Professor of Medicine, University of  
North Carolina at Chapel Hill  
United States Preventive Services Task Force



### **Linda Kinsinger, MD, MPH**

Director of the National Prevention Center,  
Veterans Administration



## Autores

### **Rui Machete,**

Presidente, da Fundação Luso  
Americana para o Desenvolvimento

### **David C. Dale, MD**

Professor de Medicina, Universidade de  
Washington, Seattle, Washington, EUA  
Presidente do American College of Physicians  
Editor Chefe, ACP Medicine

### **Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**

Director, Group Health Center for Health Studies  
Professor de Medicina e Serviços de Saúde,  
Universidade de Washington, Seattle,  
Washington, USA

### **Harold C. Sox, M.D., MACP**

Editor  
Annals of Internal Medicine

### **Russell Harris, MD, MPH**

Professor de Medicina, Universidade da  
Carolina do Norte, Chapel Hill, Membro da  
United States Preventive Services Task Force

### **Linda Kinsinger, MD, MPH**

Directora do Centro de Prevenção Nacional,  
*Veterans Health Administration*



## Contributors

### **António Vaz Carneiro, MD**

Professor of Medicine  
Director, Center for Evidence Based Medicine  
Lisbon Medical School



### **Frank E. Shelp, M.D., MPH**

Vice President of Medical Affairs  
and HealthCare Operations  
First Health Services Corporation



### **Robert Crawford, MBA**

Director of Program Quality, Executive  
Master's Programs  
Department of Health Policy and Administration  
School of Public Health, University of North  
Carolina at Chapel Hill



### **Judith E. Tintinalli, MD,MS**

Professor  
Department of Emergency Medicine  
University of North Carolina at Chapel Hill



### **Filipe Basto, M.D.**

Hospital de São João  
Program Coordinator



## Autores

### **António Vaz Carneiro, MD**

Professor de Medicina  
Diretor do Centro de Estudos de Medicina  
Baseada na Evidência  
Faculdade de Medicina de Lisboa

### **Frank E. Shelp, M.D., MPH**

Vice Presidente para os Assuntos Médicos  
e Operações em Saúde  
First Health Services Corporation

### **Robert Crawford, MBA**

Director de Qualidade, Executive Master's  
Programs  
Departamento de Políticas de Saúde e Administração  
Escola de Saúde Pública, Universidade da  
Carolina do Norte em Chapel Hill

### **Judith E. Tintinalli, MD,MS**

Professora  
Departamento de Medicina de Emergência  
Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill

### **Filipe Basto, MD.**

Hospital de São João  
Coordenador do Programa de Parceria



# INDEX

<i>Being a Good Physician</i>	1
<i>Como Ser Um Bom Médico</i> - <b>DAVID C. DALE</b>	11
<i>Becoming an Excepcional Medical Professional vs. a Medical Knowledge Worker</i>	23
<i>Como se tornar um médico excepcional versus um</i> <i>profissional de saúde com conhecimentos de medicina</i> - <b>ERIC B. LARSON</b>	39
<i>The interpretation of diagnostic test: a quantitative approach</i>	57
<i>A interpretação dos exames diagnósticos: uma abordagem quantitativa</i> - <b>HAROLD C. SOX</b>	71
<i>Prevention as a National Health Imperative</i>	87
<i>A Prevenção como um Imperativo de Saúde Nacional</i> - <b>RUSSEL HARRIS</b>	95
<i>Health Promotion and Disease Prevention in a National</i> <i>Healthcare System: The Experience of the Veterans Health Administration</i>	103
<i>Promoção da saúde e prevenção da doença num Sistema</i> <i>de Cuidados de Saúde Nacional: a experiência da Veterans Health Administration</i> - <b>LINDA KINSINGER</b>	111
<i>The Role of a Population Perspective in Academic Medical Centers</i>	119
<i>O papel de uma perspectiva da população nos Academic Medical Centers</i> - <b>RUSSEL HARRIS</b>	125
<i>Defenition of preventive measures to improve effectiveness</i> <i>of health services: an approach based on scientifie evidence</i>	133
<i>A definição de medidas preventivas na melhoria da efectividade dos serviços</i> <i>de saúde: uma abordagem baseada na evidência científica</i> - <b>ANTÔNIO VAZ CARNEIRO</b>	141
<i>Healcare Systems and Management in the United States</i>	151
<i>Sistemas de Cuidados de Saúde e de Tratamento nos Estados Unidos da América</i> - <b>FRANK E. SHELP</b>	159
<i>Is Marketing the Silver Bullet of Heal Care?</i>	167
<i>Será o marketing a solução miraculosa para os cuidados de Saúde?</i> - <b>ROBERT CRAWFORD</b>	179
<i>Emergency Medicine: Challenges and Opportunities</i>	193
<i>Medicina de Emergência: Desafios e Oportunidades</i> - <b>JUDITH E. TINTINALLI</b>	201
<i>CQI: A Silent Revolution Towards Excellence in Healthcare Organizations?</i>	211
<i>CQI: Uma revolução silenciosa no sentido da excelência</i> <i>nas organizações de cuidados de saúde?</i> - <b>ROBERT CRAWFORD</b>	225
<i>Lifestyle factors and risk of cognitive decline, dementia, and Alzheimer's disease</i>	241
<i>Factores do estilo de vida e risco de declínio</i> <i>cognitivo, demência e doença de Alzheimer</i> - <b>ERIC B. LARSON</b>	251
<i>Fever</i>	263
<i>Febre</i> - <b>DAVID C. DALE</b>	279
<i>Leukocytosis and Leukopenia</i>	293
<i>Leucocitose e Leucopenia</i> - <b>DAVID C. DALE</b>	307



**David C. Dale, MD**

**Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA**

**President, American College of Physicians**

**Editor in Chief, ACP Medicine**

## **BEING A GOOD PHYSICIAN \***

### **WHAT IS A PHYSICIAN?**

A physician is a person who heals the sick, relieves the suffering, and comforts patients and their families. We often use the word “physician” to mean “doctor of medicine,” a “doctor” being a learned person who is also a teacher. Traditionally physicians are well-educated and well-informed. They have spent years learning about history, art, language, expression, and cultural differences as well as the sciences—chemistry, biology, molecular biology, and physics— that are basis to understanding illness and its treatment.

Students and teachers of medicine deeply appreciate the transforming experience of medical school and the effects of investing long hours learning the basics of anatomy, physiology, pharmacology, biochemistry, and pathology, and the fundamentals of medicine, surgery, pediatrics, obstetrics and other clinical specialties. The four to six years of medical school and the experiences with patients and their diseases begin the making of a physician. The period of training that follows further shapes a physician’s career and professional outlook. This period is particularly important for learning the diverse manifestations of diseases, the art of teaching and how to match communications to the needs of the patient. Through this process, the young physician acquires the qualities that demonstrate professionalism: commitment to patients, to society, and to the profession.

---

\* Parts of this article appeared originally in Dale DC, Federman DD. “On Being a Physician,” in ACP Medicine, Dale DC, Federman DD, Eds. WebMD Inc., New York, 2006.

## **BEING A PHYSICIAN IS “A WAY OF LIFE”**

On April 20, 1913, Dr. William Osler delivered a talk to the students at Yale University in New Haven, Connecticut entitled "A Way of Life." Dr. Osler was then Professor of Medicine at Oxford University. A renowned teacher and scholar, Osler was the first professor of the Department of Medicine at Johns Hopkins University and author of one of the first modern textbooks of medicine. At Yale, Osler talked about the beginning of his interest in medicine. He told the students that he was born in Canada, that his father was a minister and that he was one of nine children. He said that somewhat by chance, he came under the influence of a great teacher at the Trinity College School in Weston, Ontario, a teacher "who knew nature, and who knew how to get boys interested in it." Later, at a time of uncertainty during medical school, he read the English writer Carlyle's words, "Our main business is not to see what lies dimly at a distance, but to do what lies clearly at hand."

Osler advised the Yale students to think of life in short segments, "tight compartments." He encouraged optimism, forward thinking, courage, and persistence. He attributed his success and satisfaction in life to concentration on the task at hand. He also told the students about one of his patients, "Walt Whitman, (a great American poet) whose physician I was for several years, never spoke to me much of his poems, though occasionally he would make a quotation: but I remember late one summer afternoon as we sat in the window of his little house in Camden (New Jersey) there passed a group of workmen whom he greeted in his usual friendly way. And then he said: 'Ah the glory of the day's work, whether with the hand or brain! I have tried to exalt the present and the real, to teach the average man the glory of his daily work or trade.'"

Osler saw the satisfaction of the dedicated life in being a good physician. He is remembered as a great teacher and role model for all of us.

## **BEING “WORTHY TO SERVE THE SUFFERING”**

Dr. William W. Root was another of the great physicians who has influenced the careers of thousands of American physicians. Dr. Root entered medical school

after being a teacher for several years. As a medical student, he was impressed by the importance of study and dedication to the profession in order to be a truly good physician. Together with a few of his fellow medical students, he founded Alpha Omega Alpha, the medical honor society in the U. S. and Canada, and he gave the society its memorable motto, "Worthy to serve the suffering."

## **BEING DEDICATED TO THE "CARE OF THE PATIENT"**

One of the best known essays about medicine in the U. S. is "The Care of the Patient" by Francis Weld Peabody, first delivered to his students at Harvard Medical School in 1927. Few teachers have more succinctly spoken about being a physician. I vividly remember receiving a copy of this lecture with strong encouragement to read it over and over again when I was a beginning medical student.

Dr. Peabody told us, "The fact must be accepted that one cannot expect to become a skilled practitioner in the four or five years allotted to the medical curriculum. Medicine is not a trade to be learned but a profession to be entered. All that medical school can do is to supply the foundations on which to build."

He encouraged us to engage with our patients, to make home visits and see the hardships, the sorrows of severe illness, the resources of the family, and the circumstances of the patient's life.

He spoke about the "clinical picture" of the patient to be "an impressionistic painting of the patient surrounded by his home his work, his relations, his friends, his joys, his sorrows hopes and fears."

He commented that in the hospital too often we focus too tightly on the details, as if we are looking through a microscope using the oil emersion lens. He said we should more often use a low power lens and focus more on the patient in the center of the field.

He talked about the value of seeing and listening to patients. He said, "By the time that your clinical and laboratory examinations are completed, you will be surprised to see how intimately you know your patient, not only as an interesting case but as a sick human being."

He also said, "The good physician knows his patients through and through, and his knowledge is bought dearly. Time, sympathy, and understanding must be lavishly dispensed, but the reward is to be found in that personal bond which forms the greatest satisfaction of the practice of medicine. One of the essential qualities of the clinician is the interest in humanity, for the secret of the care of the patient is caring for the patient."

## **ENDURING QUALITIES OF THE GOOD PHYSICIAN**

You may be asking, are these old ideas and ideals really still relevant?

A few years ago, one of my teachers, Dr. Daniel Federman and I considered this question over several months as we developed the introduction to the textbook of medicine that is now the textbook for the American College of Physicians, called *ACP Medicine*. In looking back, it was easy for us to see that the scientific basis for medical practice and the organization of hospitals and clinics have changed dramatically since the days of Drs. Osler, Root and Peabody. Over recent decades, there have been enormous social, political and economic changes and discoveries in genetics, molecular and cell biology and many other fields that have transformed medicine. These discoveries and advancements have stimulated the development of many new approaches to diagnosis and treatment of old diseases and the discovery of new diseases. Advances in diagnosis and treatment provided the foundations for new medical and surgical specialties and sub-specialties. There is every reason to believe that the future promises even more changes.

Yet in the community and in the patient-doctor relationship, physicians are still seen as persons skilled in the art of healing and in teaching others about health and disease. Physicians are still the ones who receive the extensive training, the licensure by the state, and the approval of society to provide all levels of care: to give advice for a healthy life, to examine and diagnose illness, to prescribe drugs to relieve suffering, and to care for those who are seriously ill and dying. Although physicians now share the many responsibilities involved in patient care and work closely with nurses, physician assistants, pharmacists, technicians, therapists, and family members of patients, it is still the physician who bears most of the responsibility for the care of the patient.

## **THE NEED TO BE A CONTINUAL LEARNER, GOOD COMMUNICATOR, AND RELIABLE RECORDER**

Being a good physician carries many responsibilities and requires at least three attributes. First, knowledge of the biomedical sciences and clinical medicine is necessary to understand a patient's problem. There is no limit to the knowledge that may be needed, but it is important to be able to answer correctly the patient's questions, such as "How did this happen to me?" and "Will I be better soon?" The physician needs to understand disease processes well enough to identify and categorize a patient's problem quickly. It is important, and sometimes critical, to know whether the problem will resolve spontaneously or whether detailed investigations, consultations, or hospitalization will be needed. A thorough and up-to-date understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment is essential for the day-to-day exchange of information that occurs between physicians as they solve the problems of individual patients and work together to organize systems to improve patient care. In addition to having these specific skills, a good physician must also recognize his or her own personal limitations.

The good physician needs the ability to communicate – the ability both to speak and to listen – are essential, especially for the physician directly providing the patient's care. Effective and sensitive communication can be challenging. Most communities have diverse cultures and languages, and the patients have wide ranges in their education and understanding about medicine and health.

As Osler told us, the physician must be, in part, an anthropologist to grasp the patient's understanding of illness and of the roles of patient and doctor. Knowing how to communicate empathically is also invaluable; it is important to welcome each patient at every visit, to reach out and hold the hand of a troubled person, and to express understanding and concern.

The physical examination remains a fundamental skill; the ability to recognize the difference between normal and abnormal findings, adjusting for age, sex, ethnicity, and other factors, is crucial. Good record keeping is essential – with regard to both a written record and a mental record – so that the circumstances of visits are remembered and changes in a patient's appearance or other

characteristics that may not have been recorded can be recognized. With practice and attention, these skills: history taking, physical examination, and record keeping grow steadily throughout a professional lifetime. Other aspects of care, such as selecting and performing diagnostic tests, procedures, and treatments, require evolving expertise. For all physicians, it is necessary both to practice medicine and to study regularly to maintain all of these essential skills.

## **THE NEED FOR ETHICAL CONDUCT AND PROFESSIONALISM**

It is every physician's responsibility to the patient and the medical community to conform to appropriate professional and ethical conduct. The first principle of the doctor-patient relationship is that the patient's welfare is paramount. Putting the patient first necessitates understanding the patient and the patient's values. It often means spending precious personal time explaining illness, determining the best method of treatment, and dealing with emergencies. It places the physician in service to the patient. Ethical conduct includes seeing clearly and acknowledging situations in which the physician's interest may conflict with the interest of the patient. Finally, personal exploitation of the intimacy and privacy of the doctor-patient relationship is never allowed.

Thus, the physician's work – recognizing illness, providing advice and comfort, relieving pain and suffering, and dealing with illness and death – has not changed much from a century ago or even since ancient times. On another level, however, the work has changed greatly. Better medical record keeping, quantitative observation, meticulous experimentation, and carefully conducted clinical trials have contributed to the rapid evolution of medical practice in this century. Simultaneously, medical education at the undergraduate, graduate, and postgraduate levels has been dedicated to the organization of a truly scientific knowledge base and its translation into intellectually cohesive approaches to understanding disease. Extraordinary advances in the biological sciences, the development of medical and surgical specialties, and the explosion of medical information have brought with them great benefits. They have also added to the costs and the potential costs of almost every aspect of health care.

## **THE WELFARE OF THE PATIENT AND THE COST OF CARE**

Efficiency and cost containment are now watchwords of the payers for health service. Practice guidelines, hospital care pathways, and other efforts to codify the practice of medicine are receiving much attention. When based on good evidence, these efforts are beneficial; they save precious resources—time and money for – both patients and physicians. The development of managed care in the United States has created a new challenge for physicians: to serve as advocates for their patients. In this role, physicians are responsible for overcoming organizational, geographic, and financial barriers to the provision of services that are important for their patients.

In organizations in which guidelines for care have been established, it may be necessary for a physician to explain to administrators the specific needs and problems of individual patients – sometimes over and over again, because lay persons may be less apt to recognize that guidelines for clinical practice must remain just guidelines. Because more and more physicians are salaried and thus bound to the needs of populations of patients, physicians face the problem of balancing the needs of individual patients with the expectations of the employer. This is a delicate and, in some places, even fragile balance. To serve both patients and the employer well, a physician must develop good judgment in managing patient care under conditions in which the allocation of resources is conservative.

The increasing organization of health care on a private and for-profit basis has raised new issues. The physician's obligation to put the patient first, the thoroughness instilled in physicians throughout their training, and the increasing costs of diagnostic tests and therapies can collide head-on with health care management's attempts to protect earnings for investors. Professional responsibility to patients and the public good is clear and at times poses difficult challenges for the physician.

## **THE PHYSICIAN'S CHARTER: A CODE FOR PROFESSIONALISM**

A profession is defined by two characteristics: a specialized body of knowledge requiring advanced training and by the dedication of its practitioners to the

public good over their own enrichment. In exchange, professionals are granted considerable autonomy in setting standards and in the conduct of their work. Circumstances within the medical profession have changed. Patients have much more knowledge of medicine than at any time in the past, and the modern organization of medicine has severely restricted the autonomy of physicians. Nevertheless, delivery of expert medical care and the welfare of the patient remain central to the physician's professional responsibility.

Recently the European Federation of Internal Medicine, in cooperation with the American Board of Internal Medicine Foundation and the American College of Physician Foundation engaged in developing the Physician Charter on Medical Professionalism. The Charter summarizes the proper behaviors and values for all physicians. It has been adopted by medical organizations throughout the world.

The charter includes three fundamental principles and ten cardinal professional commitments. These principles and commitments are:

1. Principle of patient welfare—be dedicated to serving the patient
  2. Principle of patient autonomy—respect patient's rights
  3. Principle of social justice—eliminate discrimination in provision of health care
- 
1. Commitment to professional competency—be a lifelong learner
  2. Commitment to honesty with patients—share information openly
  3. Commitment to patient confidentiality—keep confidential information confidential
  4. Commitment to maintaining appropriate relations with patients—never exploit
  5. Commitment to improving quality of care—contribute to making health care better
  6. Commitment to access to care—strive to reduce barriers to care
  7. Commitment to just distribution of finite resources—use all resources wisely

8. Commitment to scientific knowledge—promote research and scientific practices
9. Commitment to maintaining trust by managing conflicts of interest
10. Commitment to professional responsibilities—be a good helper and collaborator

## **CAN YOU BE A GOOD PHYSICIAN?**

The weight of these principles, commitments and responsibilities may suggest that it is impossible, or nearly impossible, to be a good physician. Quite the contrary, persons with vastly different personalities, interests, and intellects have become and are becoming good physicians and are deeply satisfied in this role. The information necessary for practicing medicine is now more accessible than ever before. The skills the physician needs can be learned through experience, sharpened through practice, and focused through specialization. The ethical requirements of physicians are not onerous. They are, in fact, expectations of all good citizens, regardless of their careers. Being a physician is both exciting and satisfying. It provides a unique opportunity to combine modern scientific knowledge with the traditions of an ancient and honored profession.

Throughout my career, a personally satisfying moment is one spent reflecting on the patients that I have seen and the many patients' stories, the vignettes, which I now carry with me. There are some satisfying stories—the quick and accurate diagnosis, a good therapeutic outcome, a grateful patient. But there are also low points—the diagnosis missed, the treatment that does not work, the unforeseen complications, and the shared grief in death. If you have been a clinician very long you have your stories too. As I reach my senior years as a physician, I see more and more the value in sharing my stories and listening to the experiences of others. I believe that if Drs. Osler, Peabody, Root, Federman and I could share a day together, we would share the same feelings of joy and satisfaction in our experiences with patients and in knowing that we did our best to serve others through the profession of medicine. I believe you would have this same feeling as well, if you were there with us.

## Reading list

Osler, W. "A Way of Life", an address delivered to Yale Students, April 20, 1913. Paul B. Hoeber, Inc., Medical Book Department of Harper & Brothers, 1937.

Peabody FW. "The Care of the Patient." JAMA, 1927;88: 877-882.

Dale DC, Harris ED. Alpha Omega Alpha: Encouraging excellence in medicine for more than a century. The Pharos, 2002;65:4-21.

Dale DC, Federman DD, On being a physician. In ACP Medicine, Dale DC, Federman DD, Eds. WebMD Inc., New York, 2006, pp xxxiii-xxxiv.

Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. Ann Intern Med 2002; 136: 243-6.

**David C. Dale, MD**

**Professor de Medicina, Universidade de Washington, Seattle, Washington, EUA**

**Presidente do American College of Physicians**

**Editor Chefe, *ACP Medicine***

## **COMO SER UM BOM MÉDICO \***

### **O QUE É UM MÉDICO?**

Um médico é uma pessoa que cura os doentes, alivia o sofrimento e conforta os doentes e as suas famílias. Utilizamos frequentemente a palavra “médico” para dizer “doutor em medicina”, sendo um “doutor” uma pessoa instruída que é igualmente um professor. Tradicionalmente, os médicos são pessoas bem-educadas e bem informadas. Eles passaram anos a aprender sobre a história, a arte, a linguagem, a expressão e as diferenças culturais, bem como as ciências – química, biologia, biologia molecular e física – que constituem a base da compreensão da doença e do seu tratamento.

Os estudantes e professores de medicina apreciam profundamente a experiência transformadora da escola médica e os efeitos de investir longas horas a aprender as bases da anatomia, da fisiologia, da farmacologia, da bioquímica e da patologia e os aspectos fundamentais da medicina, da cirurgia, da pediatria, da obstetrícia e de outras especialidades clínicas. Os quatro a seis anos da escola médica e as experiências com os doentes e as suas doenças começam a moldar o médico. O período de treino que se segue define adicionalmente a carreira e as perspectivas profissionais. Este período é particularmente importante para a aprendizagem das diversas manifestações das doenças, a arte de ensinar e como adaptar as comunicações às necessidades do doente.

---

\* Partes deste artigo foram incluídas originalmente em Dale DC, Federman DD. “On Being a Physician,” in *ACP Medicine*, Dale DC, Federman DD, Eds. WebMD Inc., New York, 2006.

Através deste processo, o jovem médico adquire as qualidades que demonstram profissionalismo: compromisso para com os doentes, a sociedade e a profissão.

## **SER MÉDICO É “UMA FORMA DE VIDA”**

Em 20 de Abril de 1913, o Dr. William Osler proferiu uma palestra aos estudantes da Universidade de Yale, em New Haven, no Connecticut, intitulada “Uma forma de vida”. O Dr. Osler era, na altura, Professor de Medicina na Universidade de Oxford. Osler, que era um professor e erudito de renome, foi o primeiro professor do Departamento de Medicina na Universidade de Johns Hopkins e autor de um dos primeiros tratados de medicina modernos. Em Yale, Osler falou sobre o início do seu interesse pela medicina. Ele disse aos estudantes que tinha nascido no Canadá, que o seu pai era padre e que ele era um de nove irmãos. Disse que, de certa forma, por coincidência, tinha sido influenciado por um grande professor na Trinity College School, em Weston, Ontário, um professor “que conhecia a natureza e que sabia como interessar os rapazes por ela”. Mais tarde, numa altura de incerteza durante a escola médica, ele leu as palavras do escritor inglês Carlyle: “A nossa principal tarefa não é ver o que se encontra indistintamente à distância, mas antes fazer o que está claramente à mão”.

Osler aconselhou os estudantes de Yale a pensarem na vida em segmentos curtos, “compartimentos restritos”. Ele encorajou o optimismo, o pensamento dirigido para o futuro, a coragem e a persistência. Atribuiu o seu sucesso e satisfação na vida à concentração nas tarefas que estão à mão. Falou igualmente aos estudantes num dos seus doentes: “Walt Whitman, (um grande poeta americano) de quem fui médico durante vários anos, nunca me falou muito dos seus poemas, embora ocasionalmente fizesse uma citação: mas eu recordo-me de um fim de tarde de Verão em que nos encontrávamos sentados à janela da sua pequena casa em Camden (New Jersey) quando passou um grupo de trabalhadores que ele cumprimentou na sua forma habitualmente calorosa. E em seguida ele disse: ‘Ah! A glória do dia de trabalho, seja com as mãos ou com o cérebro! Tentei exaltar o presente e o real, para ensinar ao homem médio a glória do seu trabalho ou ofício diário’.”

Osler teve a satisfação da vida dedicada a ser um bom médico. Ele é recordado como um grande professor e um modelo para todos nós.

## **SER “DIGNO DE SERVIR OS SOFREDORES”**

O Dr. William W. Root foi outro dos grandes médicos que influenciou a carreira de milhares de médicos americanos. O Dr. Root entrou na escola médica depois de ser professor durante vários anos. Como estudante de medicina, ele ficou impressionado pela importância do estudo e da dedicação à profissão de forma a ser verdadeiramente um bom médico. Juntamente com um pequeno número dos seus colegas estudantes de medicina, ele fundou a Alpha Omega Alpha, a sociedade de honra médica nos EUA e no Canadá, e deu à sociedade o seu lema memorável: “Digno de servir os sofredores”.

## **SER DEDICADO AOS “CUIDADOS DO DOENTE”**

Um dos ensaios mais conhecidos sobre a medicina nos EUA é o “Cuidar do Doente” de Francis Weld Peabody, apresentado pela primeira vez aos seus estudantes na Faculdade de Medicina de Harvard em 1927. Poucos professores falaram mais sucintamente sobre ser médico. Eu lembro-me distintamente de ter recebido uma cópia desta palestra, com um forte encorajamento para a ler repetidas vezes, nos meus primeiros tempos de estudante de medicina. O Dr. Peabody disse-nos: “Deve aceitar-se o facto de que não podemos esperar tornarmo-nos médicos experientes nos quatro ou cinco anos devotados ao curriculum médico. A medicina não é um ofício a ser aprendido mas uma profissão em que se entra. Tudo o que a escola médica pode fazer é fornecer as fundações sobre as quais esta se constrói”.

Ele encorajou-nos a envolvermo-nos com os nossos doentes, a efectuar visitas ao domicílio e a ver as privações, a dor das doenças graves, os recursos da família e as circunstâncias da vida do doente.

Ele falou sobre o “quadro clínico” do doente como sendo “uma pintura impressionista do doente rodeado pelo seu lar, o seu trabalho, os seus familiares, os seus amigos, as suas alegrias, as suas tristezas, esperanças e receios”.

Ele comentou que, no hospital, muitas vezes focamos demasiadamente a nossa atenção nos detalhes, como se estivéssemos a olhar através de um microscópio utilizando a lente de emersão em óleo. Ele afirmou que devemos utilizar mais frequentemente a lente de menor ampliação e focar mais o doente no centro do campo.

Ele falou sobre o valor de ver e ouvir os doentes. Disse: “Na altura em que os vossos exames clínicos e laboratoriais estiverem terminados, ficarão surpreendidos ao ver quão intimamente conhecem o vosso doente, não só como um caso interessante mas como um ser humano doente”. Disse igualmente: “O bom médico conhece os seus doentes profundamente e o seu conhecimento tem um preço elevado. O tempo, a simpatia e a compreensão devem ser prodigamente proporcionados, mas a recompensa deve ser encontrada nesses laços pessoais que constituem a maior satisfação da prática da medicina. Uma das qualidades essenciais do médico é o seu interesse pela humanidade, pois o segredo de cuidar do doente é interessar-se pelo doente”.

## **QUALIDADES PERSISTENTES DO BOM MÉDICO**

Vocês podem perguntar: será que essas ideias e ideais antigos ainda são verdadeiramente relevantes?

Há alguns anos, um dos meus professores, o Dr. Daniel Federman e eu ponderámos esta questão ao longo de vários meses enquanto desenvolvíamos a introdução do tratado de medicina que é agora o tratado do American College of Physicians, denominado *ACP Medicine*. Ao olhar retrospectivamente, foi fácil para nós ver que a base científica para a prática médica e para a organização dos hospitais e clínicas se modificou dramaticamente desde a época dos Drs. Osler, Root e Peabody. Nas últimas décadas verificaram-se enormes alterações sociais, políticas e económicas e descobertas na genética, na biologia molecular e celular e em muitos outros campos que transformaram a medicina. Estas descobertas e avanços estimularam o desenvolvimento de muitas novas abordagens no diagnóstico e tratamento de doenças antigas e a descoberta de novas doenças. Os avanços no diagnóstico e tratamento proporcionaram as fundações para novas especialidades e subespecialidades médicas e cirúrgicas.

Existem todas as razões para acreditar que o futuro promete ainda mais alterações.

Contudo, na comunidade e na relação médico-doente, os médicos ainda são considerados como pessoas com aptidões na arte de curar e de ensinar os outros sobre a saúde e a doença. Os médicos ainda são aqueles que recebem um treino extenso, uma licença profissional do estado e a aprovação da sociedade para proporcionar todos os níveis de cuidados: fornecer conselhos para uma vida saudável, examinar e diagnosticar doenças, prescrever medicamentos para aliviar o sofrimento e cuidar dos que têm doenças graves e estão a morrer. Embora os médicos partilhem actualmente as múltiplas responsabilidades envolvidas nos cuidados dos doentes e trabalhem em relação estreita com enfermeiros, assistentes clínicos, farmacêuticos, técnicos, terapeutas e familiares dos doentes, ainda é o médico quem tem a maior parte da responsabilidade nos cuidados do doente.

## **A NECESSIDADE DE MANTER UMA APRENDIZAGEM CONTÍNUA, DE SER UM BOM COMUNICADOR E UM REGISTADOR DE CONFIANÇA**

Ser um bom médico comporta muitas responsabilidades e requer pelo menos três atributos. Em primeiro lugar, é necessário um conhecimento das ciências biomédicas e da medicina clínica para compreender o problema do doente. Não existe limite para o conhecimento que pode ser necessário, mas é importante ser capaz de responder correctamente às perguntas do doente, tais como: “Como é que isto me aconteceu?” e “Irei melhorar rapidamente?” O médico necessita de compreender os processos patológicos suficientemente bem para identificar e classificar rapidamente o problema do doente. É importante, e por vezes essencial, saber se o problema irá resolver-se espontaneamente ou se serão necessárias investigações detalhadas, consultas ou o internamento do doente. Uma compreensão pormenorizada e actualizada da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento é essencial para a troca diária de informações que ocorre entre os médicos quando eles resolvem os problemas de doentes individuais e trabalham em conjunto para organizar sistemas para melhorar os cuidados dos doentes. Além de possuir estas aptidões específicas, um bom

médico deve igualmente reconhecer as suas próprias limitações pessoais. Um bom médico necessita da capacidade para comunicar – a capacidade tanto de falar como de ouvir – que é essencial, especialmente para o médico que proporciona directamente cuidados ao doente. A comunicação eficaz e sensível pode constituir um desafio. A maior parte das comunidades têm diferentes culturas e idiomas e os doentes apresentam grandes diferenças no que diz respeito à sua educação e compreensão sobre a medicina e a saúde. Tal como Osler nos disse, o médico deve ser, em parte, um antropólogo para captar a compreensão que o doente tem da doença e dos papéis do doente e do médico. Saber como comunicar empaticamente é também extremamente valioso; é importante receber bem cada doente em todas as consultas, saber aproximar-se e segurar a mão de uma pessoa perturbada e expressar compreensão e preocupação.

O exame objectivo continua a ser uma aptidão fundamental; a capacidade para reconhecer a diferença entre os achados normais e anormais, ajustando-os para a idade, o sexo, a etnia e outros factores, é crucial. É essencial manter um bom registo dos dados – tanto no que diz respeito tanto a um registo escrito como mental – para que as circunstâncias das consultas sejam recordadas e as alterações na aparência de um doente ou outras características que possam não ter sido registadas possam ser reconhecidas. Com prática e atenção, estas aptidões a colheita da história clínica, o exame objectivo e a manutenção dos registos aumentam de forma progressiva ao longo da vida profissional. Outros aspectos dos cuidados, tais como a selecção e a realização de exames diagnósticos, dos procedimentos e dos tratamentos, requerem o desenvolvimento de aptidões. Para todos os médicos, é igualmente necessário praticar medicina e estudar regularmente para manter todas estas aptidões essenciais.

## **A NECESSIDADE DE UMA CONDUTA ÉTICA E DE PROFISSIONALISMO**

É da responsabilidade de todos os médicos para com o doente e a comunidade médica actuar em conformidade com uma conduta profissional e ética apropriada. O primeiro princípio da relação médico-doente é que o bem-estar do doente é da maior importância. Colocar o doente em primeiro lugar exige a compreensão

do doente e dos seus valores. Isto significa frequentemente gastar tempo pessoal precioso a explicar as doenças, a determinar o melhor método de tratamento e a lidar com emergências. Isto coloca o médico ao serviço do doente. A conduta ética inclui ver claramente e reconhecer situações nas quais os interesses do médico podem estar em conflito com os interesses do doente. Finalmente, a exploração pessoal da intimidade e da privacidade da relação médico-doente nunca é permitida.

Deste modo, o trabalho do médico – reconhecendo a doença, proporcionando aconselhamento e conforto, aliviando a dor e o sofrimento e lidando com a doença e a morte – não mudou muito desde há um século ou mesmo desde a antiguidade. No entanto, a um outro nível, o trabalho alterou-se grandemente. Uma melhoria nos registos médicos, a observação quantitativa, a experimentação meticulosa e os ensaios clínicos cuidadosamente realizados contribuíram para uma evolução rápida da prática médica neste século. Simultaneamente, a educação médica a nível pré-graduado, graduado e pós-graduado tem sido dedicada à organização de uma base de conhecimento verdadeiramente científica e à sua tradução em abordagens intelectualmente coerentes no que diz respeito à compreensão da doença. Os avanços extraordinários nas ciências biológicas, o desenvolvimento de especialidades médicas e cirúrgicas e a explosão da informação médica trouxeram com eles grandes benefícios. Eles aumentaram igualmente os custos reais e os custos potenciais de praticamente todos os aspectos dos cuidados de saúde.

## **O BEM-ESTAR DO DOENTE E O CUSTO DOS CUIDADOS**

A eficiência e a contenção dos custos são actualmente palavras de ordem daqueles que pagam pelos serviços de saúde. As orientações práticas, as vias de cuidados hospitalares e outros esforços para codificar a prática da medicina estão a ser alvo de grande atenção. Quando baseados numa boa evidência, estes esforços são benéficos; eles poupam recursos preciosos – tempo e dinheiro – tanto para os doentes como para os médicos. O desenvolvimento dos cuidados geridos (“Managed Care”) nos Estados Unidos da América criou um novo desafio para os médicos: servir de advogados dos seus doentes. Neste

papel, os médicos são responsáveis por ultrapassar barreiras organizacionais, geográficas e financeiras para a provisão de serviços que são importantes para os seus doentes.

Em organizações nas quais foram estabelecidas orientações para os cuidados, pode ser necessário a um médico explicar aos administradores as necessidades e os problemas específicos dos doentes individuais – por vezes de forma repetida, uma vez que os leigos podem estar menos aptos a reconhecer que as orientações para a prática clínica devem continuar a ser apenas orientações. Uma vez que um número progressivamente maior de médicos é trabalhador por conta de outrem, encontrando-se, deste modo, condicionados pelas necessidades de populações de doentes, os médicos enfrentam o problema de equilibrar as necessidades dos doentes individuais com as expectativas da entidade patronal. Trata-se de um equilíbrio delicado e, em algumas situações, frágil. Para servir bem tanto os doentes como a entidade patronal, o médico necessita de desenvolver uma boa capacidade de decisão no que respeita aos cuidados do doente em circunstâncias em que a afectação de recursos é conservadora.

A organização crescente dos cuidados de saúde numa base privada e lucrativa suscitou novos problemas. A obrigação do médico colocar o doente em primeiro lugar, a meticulosidade instilada nos médicos durante o seu treino e os custos crescentes dos exames diagnósticos e das terapêuticas podem colidir frontalmente com as tentativas de controlo dos cuidados de saúde no sentido de proteger os lucros dos investidores. A responsabilidade profissional para com os doentes e o bem público é evidente e por vezes coloca o médico perante desafios difíceis.

## **A CARTA MÉDICA: UM CÓDIGO PARA O PROFISSIONALISMO**

Uma profissão é definida por duas características: um corpo de conhecimento especializado requerendo treino avançado e a dedicação dos seus profissionais ao bem público acima dos seus próprios interesses. Em contrapartida, os profissionais dispõem de uma autonomia considerável no estabelecimento de padrões e na condução do seu trabalho. As circunstâncias dentro da profissão médica alteraram-se. Os doentes têm muito mais conhecimentos de medicina

do que em qualquer outra altura no passado e a organização moderna da medicina restringiu gravemente a autonomia dos médicos. No entanto, o fornecimento de cuidados médicos especializados e o bem-estar do doente continuam a ser fulcrais para a responsabilidade profissional do médico. Recentemente, a European Federation of Internal Medicine, em colaboração com a American Board of Internal Medicine Foundation e a American College of Physician Foundation, envolveu-se no desenvolvimento do Physician Charter on Medical Professionalism. A “Carta Médica” resume os comportamentos e os valores adequados para todos os médicos. Ela foi adoptada por organizações médicas em todo o mundo.

A carta inclui três princípios fundamentais e dez compromissos profissionais cardinais. Estes princípios e compromissos são os seguintes:

1. Princípio do bem-estar do doente - ser dedicado a servir o doente
  2. Princípio da autonomia do doente - respeito pelos direitos do doente
  3. Princípio da justiça social - eliminar a discriminação no fornecimento dos cuidados de saúde
- 
1. Compromisso de competência profissional - manter a aprendizagem durante toda a vida
  2. Compromisso de honestidade para com os doentes - partilhar as informações abertamente
  3. Compromisso de confidencialidade sobre o doente - manter a confidencialidade das informações
  4. Compromisso em manter relações apropriadas com os doentes - nunca explorar
  5. Compromisso de melhorar a qualidade dos cuidados - contribuir para melhorar os cuidados de saúde
  6. Compromisso do acesso aos cuidados - lutar para reduzir as barreiras de acesso aos cuidados
  7. Compromisso da distribuição justa dos recursos finitos - utilizar todos os recursos com sensatez
  8. Compromisso do conhecimento científico - promover a investigação

- e as práticas científicas
9. Compromisso de manter a confiança através da resolução dos conflitos de interesse
  10. Compromisso de responsabilidades profissionais - ser um bom facilitador e colaborador

## **SERÁ QUE VOCÊ PODE SER UM BOM MÉDICO?**

O peso destes princípios, compromissos e responsabilidades pode sugerir que é impossível, ou quase impossível, ser um bom médico. Pelo contrário, pessoas com personalidades, interesses e intelectos extremamente diferentes tornaram-se e estão a tornar-se bons médicos e sentem-se extraordinariamente satisfeitos com este papel. A informação necessária para praticar medicina encontra-se agora mais acessível do que alguma vez no passado. As aptidões de que o médico necessita podem ser aprendidas através da experiência, aperfeiçoadas através da prática e orientadas através da especialização. As necessidades éticas dos médicos não são onerosas. Elas são, de facto, expectativas de todos os bons cidadãos, independentemente das suas carreiras. Ser médico é simultaneamente excitante e gratificante e proporciona uma oportunidade única para combinar o conhecimento científico moderno com as tradições de uma profissão antiga e prestigiada.

Ao longo da minha carreira, um momento pessoalmente gratificante é aquele que é gasto a reflectir sobre os doentes que observei e as suas múltiplas histórias, as recordações que agora trago comigo. Existem algumas histórias gratificantes – o diagnóstico rápido e preciso, um bom resultado terapêutico, um doente agradecido. Mas existem igualmente alguns pontos negativos – o diagnóstico falhado, o tratamento que não resulta, as complicações imprevistas e a partilha da dor na morte. Se você é médico há muito tempo, tem também as suas próprias histórias. Ao chegar a médico sénior, valorizo cada vez mais partilhar as minhas histórias, assim como ouvir as experiências de outros. Acredito que, se os Drs. Osler, Peabody, Root, Federman e eu próprio pudéssemos partilhar um dia em conjunto, eu iria partilhar os mesmos sentimentos de alegria e satisfação em relação à nossa experiência com os doentes e ao reconhecimento

de que demos o nosso melhor para servir os outros através da profissão médica. Acredito que vocês partilhariam também deste mesmo sentimento se estivessem lá connosco.

### Leituras recomendadas

Osler, W. “A Way of Life”, an address delivered to Yale Students, April 20, 1913. Paul B. Hoeber, Inc., Medical Book Department of Harper & Brothers, 1937.

Peabody FW. “The Care of the Patient.” JAMA, 1927;88: 877-882.

Dale DC, Harris ED. Alpha Omega Alpha: Encouraging excellence in medicine for more than a century. The Pharos, 2002;65:4-21.

Dale DC, Federman DD, On being a physician. In ACP Medicine, Dale DC, Federman DD, Eds. WebMD Inc., New York, 2006, pp xxxiii-xxxiv.

Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. Ann Intern Med 2002; 136: 243-6.



**Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**  
**Director, Group Health Center for Health Studies**  
**Professor, Medicine and Health Services, University of Washington,**  
**Seattle, Washington, USA**

## **Becoming an Exceptional Medical Professional vs. a Medical Knowledge Worker**

"Every beginning is a consequence.  
Every beginning ends something."

– Paul Valery

As we sit together reflecting on your careers in medicine, your teachers and your great University – indeed, the legacy of our noble profession of medicine – we are easily reminded of the past.

And, as you, individual residents your individual teachers and mentors and I-speak today on becoming a professional, often we think of beginnings. Indeed, “becoming” is a consequence of all you, your family, your teachers have experienced in the past. It *is* a beginning and it *ends* something. But the beginning involves entering into a noble profession, a profession with a rich past, and great traditions.

Is that what I'm going to speak about today? – rich past, great traditions! – not exactly! Today I want to speak primarily and frankly about the future and the prospects – indeed the need – for you to become exceptional professionals.

To me, the future of medicine and what it can bring to patients and to you as physicians have never been brighter. As I think back to this time in my life (fresh out of a West Coast College Campus during the tumultuous 60s followed in the early 1970's by Harvard medical school) I could never have imagined the knowledge explosion that has occurred in about 40 years. More importantly - when I ask my long time patients (and parents) – many of whom are in their late 70s, 80s and some vigorous over age 90 – if they could imagine how medicine has helped them, they too always say, “I could never have imagined I would live so well and so long!!”

In speaking about the future, however, I have to be careful; I must remember it was the founder of IBM, Thomas J. Watson, who predicted in 1943: “I think

there is a world market for about 5 computers.” and there are countless examples of great persons speaking about the future and being wrong. Einstein said, “There’s not the slightest indication nuclear energy will ever be obtainable,” and Jack Warner said, “Who in the hell wants to hear actors talk?” (Yes, he founded Warner Brothers). I’m not going to look nearly that far into the future; in fact, I might end up being more like Yogi Berra who said, “The future ain’t what it used to be,” and “No one goes there anymore, it’s too crowded.”

I’d like to tell you about the brink that medicine stands on today and what it offers you – our future physicians – and how we can best serve our patients in the years to come. As my title implies, I’m also going to advocate that the tradition of professionalism is valuable and should endure – albeit the times will require an exceptional form of professionalism if our patients and our profession are to achieve all we can achieve.

To begin, it is important to understand: What is medical professionalism? Paul David Starr, in a well known book, *The Social Transformation of American Medicine* says: “A profession...is an occupation that regulates itself, through systematic required training and collegial discipline; that has a base in technical, specialized knowledge and that has a service rather than a profit orientation *enshrined* in its code of ethics.”

Supreme Court Justice Louis Brandeis noted in the early part of the 20<sup>th</sup> Century that true professionals possess four distinguishing characteristics. First, they are the keepers, transmitters and advancers of knowledge gained at least in part through experience. They are governed by a guiding code of ethics that includes service to others. They set and enforce their own standards. Finally, performance is valued above reward. Another writer has described the latter characteristics as professionals having a system of rewards (monetary and honorary) that is primarily a set of symbols of *work achievement* and thus ends in themselves, not means to an end of individual self interest.

Brandeis, along with 19<sup>th</sup> century social scientists and moral philosophers like Emile Durkheim, argues that business should become more like the traditional professions of the lawyer, the clergy, the magistrate and the physician in order solve the great industrial and social problems that had occurred as a result of unbridled individualism and self interest. This seems ironic since individualism and self interest according to Adam Smith, Bentham and Mill were responsible for enterprise and market forces that worked as “the unseen hand” to promote greater community interest. Obviously, very often they did

not do so, so professionalism was seen as a way to – even in business – allow strong individualism to lead to greater social good and mitigate the excess of unbridled market forces.

Now – more than 100 years after theorists began writing and thinking about professionalism – at the dawn of our 21st century – we are told that medical professionalism is suffering from a decades-long decline. Indeed, many fear that the future of medicine as a profession is uncertain and at risk. To some commentators and policy makers, the demise of medicine as a profession or "privileged occupation" would be a positive development; let the market work and see what happens. However, I hold the opposite view. I believe that *medical professionalism is absolutely critical to the character, quality and future of good health care* – and to the research and education and training upon which medicine is founded.

The medical profession, like other healthcare occupational groups, has for several decades experienced rapid change. That change has occurred internally to the profession and in the external environment in which doctors practice. The change has both uncovered and created major stresses throughout our profession and in the health care system as a whole. While the pace of change may have slowed a bit recently – the impacts are still reverberating and more change is a certainty.

Some things have not changed, however. Physicians *are now and always will be key actors* in both organizing and delivering care at *every* level of the system. Our competence and performance, and importantly our commitment to professionalism, remains critical to the quality and success of health care.

Perhaps the most elegant definition of the medical profession was offered by William Osler -- arguably the most influential physician in the US, Canada and England in the early 20th century. He characterized medicine by four great features:

1. Its noble ancestry, which includes the *critical sense* and *skeptical attitude* of the Hippocratic School that laid the foundation for a modern medicine
2. Medicine's remarkable solidarity
3. Its progressive, scientifically based, forward-looking character; and
4. Its singular beneficence and basis in charity.

Today, a century later, Osler's conception of the profession seems both quaint and profound and is likely an idealized version. But he does capture internal and external features of medicine:

“the character, integrity and commitment of the profession that is animated by solidarity and its singular beneficence and basis in charity” and “the critical sense and skeptical attitude of the Hippocratic school and its progressive, scientifically based and forward looking character.

Today I would like to focus on an uplifting view. That is, rather than focusing on how medical professionalism suffers from several decades of decline, let’s look to the horizon where I believe the prospects for medical professionalism have never been better. That prospect is grounded in dramatic gains in our remarkable knowledge base, the almost certain continued growth in that knowledge base, and in the prospects medicine and health care have to offer our patients. (Remember - one of the traits of a professional is that person’s ownership of highly specialized knowledge.) There is an important caveat – which is that in order to achieve the promise that all this knowledge offers: We will need truly *exceptional medical professionals* – and those medical professionals are you.

Let me illustrate the state of our remarkable knowledge base with a personal anecdote. In the spring of 1969, my last quarter in college before medical school, I took a course called "Recent Advances in Molecular Biology." It was exciting as the teachers included Arthur Kornberg, Joshua Lederberg, and Paul Berg (among others), who taught us first-hand about DNA, Messenger RNA and Transfer RNA. Each of them received a Nobel prize for their scientific discoveries - and now years later I can vividly recall how absolutely thrilling that was (even though I was also doing my best to have the best time possible outside of class since this was my last quarter in college before med school!) But here we were learning the mysteries of the genetic code so close to the very time these mysteries were being discovered – we were truly privileged.

Fast-forward about 15-20 years. I'm a mid-career faculty, teaching medical students and residents, doing research and practicing internal medicine and a father. I have three boys in elementary school – and each one of them knew everything I had learned from Lederberg, Kornberg, Berg and others about the genetic code – DNA, mRNA and tRNA *before* they graduated from *grade school!* What had been extraordinary was now truly ordinary and everyday. That’s how rapidly the most revolutionary advances in science are becoming common knowledge.

And now you are entering medical school at a time when equally rapid advances in medicine have so much to offer patients and when there are prospects for so much more. Examples are myriad – but like the DNA story, what is ordinary today is often something that was extraordinary or even unthinkable just yesterday.

- SMALLPOX – one of the worst scourges in human history – has been completely eradicated.
- OPERATIONS that used to require three to six weeks of recovery – including weeks of hospitalization accompanied by risks of deep venous thrombosis, pulmonary embolism, infections, deconditioning – are now done as outpatient procedures with return to full activity sometimes in just days.
- ANESTHESIA has gone from being incompletely effective in terms of pain relief and risk of complication to something which the public assumes (accurately I believe) can offer complete control of pain and discomfort – inpatient or outpatient, including in an office – and where the objective risks of surgical anesthesia have been reduced in the past 2 decades by 2-3 orders of magnitude.
- HEART DISEASE – Through effective prevention, ongoing chronic disease treatment over time and of acute events, the absolute rates of the most important killer disease have decreased dramatically. What used to be a disease of mid- to late mid-life is now predominantly a disease of late or late-late life
- And, at both ends of life – the start and near the end – people are better off. Infant and maternal mortality have decreased dramatically and people – my parents, your grand parents and great grandparents – are living not just longer but better.
- And finally, the human genome has been completely mapped – a task that was completed by the human genome project two years ahead of schedule and \$400 million dollars under budget!! (How's that for government work!!)

So, in the face of this marvelous advance of knowledge and of benefit to our patients, how can it be that some believe medicine is a "profession in decline"? And, if so, what can be done about it? Let me give you a few examples of the problems the profession faces:

1. Although practitioners remain committed to providing high quality primary medical, specialty, and hospital care and many seek ongoing personal relationships with patients – especially the growing number of seniors and chronically ill older adults and children – in the U.S. many practitioners struggle with low reimbursement, increasing administrative burdens and demands for brief (5 min) visits that frustrate doctors and patients.
2. For several years we witnessed what seemed to be an alarming decline in application rates to US medical schools, which was interpreted as evidence that medicine was less attractive than other professions. While this trend has changed in recent years, medicine is still attracting a smaller proportion of college graduates than it did in previous decades.
3. For patients, the health care environment continues to change rapidly and in the U.S. access to primary care, in particular, is declining – especially for the poor and disenfranchised minorities, many of whom have been relegated to receiving care in emergency rooms which are, in turn, dangerously overcrowded. That’s because emergency rooms have become the safety net for any medical care, in addition to their role as providers of true emergency care.
4. The Institute of Medicine has produced several landmark reports exposing widespread problems with safety due to high rates of so-called medical errors and has convincingly shown that modern inefficiencies and the gap between best possible care and routine care amounts to a *quality chasm*.

Concurrent with these changes in medicine generally, we’ve seen highly publicized examples of individual physicians who made unethical choices that run contrary to the professional ethics we expect from our profession. In Seattle, recent headlines involved the "jewel in the crown" of the University of Washington:

1. A highly respected, long-time department chairman and internationally prominent, multitalented academician who pleaded guilty to obstruction of justice – a felony and criminal act and, as such the first physician to be convicted of a felony in Medicare billing investigation.

2. A longstanding division head pleaded guilty to another felony charge related to Medicare billing – the second physician to be criminally prosecuted and convicted.
3. The School and its UW Physicians medical group accepted the largest fine of any academic medical center to settle Medicare billing fraud and abuse charges and also subjected itself to intense internal and external controls as a result – such that the medical record seems more a way to justify billing levels than a means to communicate medical information.

*And* we've read about physicians and medical scientists "selling" information about unpublished drug trials to investment advisors and hedge fund managers – hardly an example of a profession that's effectively self-regulating itself. And, of course, a South Korean scientist has recently been disgraced for fraudulent stem-cell research!

And I could go on – but I won't since you too read the newspapers, see TV reports, hear the radio news and follow all of this on the internet. Let me recount a case study in the *Eclipse of Professionalism: "Arthur Anderson and the Accounting Profession:"*

“The clearest and most dramatic example of the neglect and abandonment of professionalism occurred recently in the accounting profession. In 2002, Arthur Anderson the worlds largest accounting firm, was found guilty of obstructing justice in association with the "Enron Scandal." Riding a tide of corporate greed and fraud, Arthur Anderson ignored its higher obligations to society. The firm's shocking loss of focus on the role of accounting in safe guarding the integrity of the business and finance processes for the public good, caused the firm to lose virtually all of its clients. The firm was effectively dissolved. But even more significantly, the entire accounting profession has been transformed. With the Sarbanes-Oxley Act of 2003, Congress (U.S.) acted to largely strip the accounting profession of its capacity to regulate itself and has placed such regulation in the government's hands. Accounting as a self-regulating profession is on the verge of extinction.”

I believe it's possible to better understand the changes leading to what might be called the decline of professionalism. I also believe that understanding those changes can point the way to resolving the decline and to achieving the

great general good that has always been the goal of physicians and is the goal that inspired each of you entering medical school to choose this profession.

Here we should turn to a more sociological perspective and consider the ideas of Peter Drucker, who has written very accessible discussions over the past few decades of the complex issues in the development, organization and management of work in modern society.

According to Drucker, in the decline of professionalism, we are seeing the effects of the emergence of a new type of workforce. In our modern, post-industrial society, *knowledge is the most highly valued commodity*. Society is placing an increasingly greater value on the acquisition, organization and application of knowledge. New types of knowledge industries, services and organizations have developed and have spawned a new type of worker, the "knowledge worker." Knowledge workers are not tied to traditional agrarian or guild or corporate structures. They are relatively independent, adaptable and self-directed workers. They are highly educated and often highly skilled and their work is based in specialized knowledge. They expect their work to be defined not by its quantity or by hours on the clock, but by results. Knowledge workers are mobile, often entrepreneurial and tend to be continuing learners so that they can adapt to new knowledge and to new employment and economic markers. They are motivated in large part by being "expert" – effective in applying their specialized knowledge. Sound familiar?

However, using Drucker's framework, it is important to understand the distinction between a knowledge worker and a professional. The professional shares the traits of the knowledge worker but also has one other overarching characteristic: The professional is a member of a guild or common association that is in large measure self-regulated through values and principles incorporated in training and articulated and enforced in a code of ethics or conduct.

While the knowledge worker is responsible primarily to himself or herself and/or to an employer or client, the professional *is connected* through professional association *to broader societal obligations and expectations*. The professional is responsible to a set of common professional standards. Professional values and standards are explicit and are explicitly recognized and sanctioned by society. The professional, by education, social compact and *calling*, is a socially conscious actor. The knowledge worker, where not also a professional, may be accountable only to a client and/or informal peer groups and only accidentally

or episodically an actor or fiduciary on behalf of large societal values or social goods.

Within Drucker's framework, the knowledge worker is a natural adaptation and vital contributor to the modern information society. Highly educated, expert and adaptable, the knowledge worker is not encumbered by traditional workforce limitations and is well suited to the needs of fast moving and changing organizations and business. Unlike the socially conscious professional, the non-professional knowledge worker functions as a relatively unencumbered agent of Adam Smith's "unseen hand" of the marketplace. This gives non-professional knowledge workers advantages in a highly market driven environment. If the goal is maximum productivity, market effectiveness and flexibility, such unencumbered knowledge workers are ideal.

I believe it is easy to see how the professions and individual professionals themselves (whether in accounting or medicine) might tend to act or perform in such ways to accentuate their knowledge-worker attributes and minimize their professional obligations in order to be as competitive and highly valued as possible in such a market place. Consider the value a Wall Street investor might place on insider knowledge from a physician/researcher working on promising new drug research. And weigh that against the professional obligation to distribute information for public interest, especially in the interest of scientific integrity and patient safety not for optimal private gain. These are the important issues for professionals in a society that places increasingly higher value on information workers.

So – what might these observations mean for medicine – especially in the face of the marvelous knowledge and skills you will develop in the course of your career?

What I'd like to emphasize and, in essence leave you with, is my belief that in fact there is a treasure trove of inspiring ideas that give me, now 36 years after sitting where you are today, the same kind of "idealism" and excitement that you no doubt are feeling as you enter medicine:

First, let's revisit the focus on knowledge and science which is so central to medicine and the idea of what has been called "*knowledge turns.*" Andrew Grove, former chairman of the Board of Intel Corporation, recently compared the health sciences/healthcare industry and the microchip industry. He said they are similar in some important ways: Both are populated by extremely

dedicated and well trained individuals, both are based on science and both are striving to use the results of this science. But there is a major difference between the two fields – with a wide disparity in the efficiency with which results are developed and then *turned* into widely available products and services, a difference in the “knowledge turn.” In medical research, we might refer to this as “translating research into practice” – in other words, allowing the fruits of our investigations to improve the way we provide care for our patients. Realizing that there are important differences in complexity and safety, legal and ethical concerns in medicine, he believes and I agree that we can learn something by comparing the two.

This year marks the 40th anniversary of a construct widely known as Moore's law, which predicts that the number of transistors that can be practically included on a microchip doubles each year. This law has been a guiding metric of the rate of technology development and the industry now has reached a state in which microchips containing many millions of transistors are shipped to the worldwide electronics industry in quantities measured in the billions per month.

By contrast, Grove cites that the rate of progress in the war on cancer (also declared some 40 years ago) has been slow, according to *Fortune* magazine. Grove states that the dominant cause for this discrepancy appears to lie in the disparate rates of *knowledge turns* between the two industries. Whereas the microchip industry recognizes the importance of rapid knowledge turns, the same cannot be said for health care.

Does this seem to contradict my earlier statement about profound and great growth in knowledge in human biology and health sciences? Not at all. Rather, Grove notes that in spite of huge investments (now \$28 billion per year in annual NIH budgets) we've not been able to make the "knowledge turn" that produces public benefit compared with the microchip industry. He uses as an example of the chasm between the two industries the comparison of the rate of implementation of the electronic medical records with the rates of growth of e-commerce. Common estimates are that only a very small fraction of U.S. medical practices and institutions use any form of electronic records systems. By contrast, \$20 trillion worth of goods and services have been bought and sold over the Internet in the past 10 years. Although development of e-commerce on the Internet began slowly, once it became standardized, it lead

to a "virtuous cycle," and before anyone realized it, e-commerce had become a world-wide way of life.

Although Grove notes that the computer industry is fairly fragmented, he states that health care is even more so – and he's right. However, there is a strong desire in health care to improve internal productivity through at least partial deployment of IT in medicine and through the horizontal layers involved in health care.

The good news for medicine is that the physical means of interconnecting the many participants already exists in the form of the Internet. The bad news is that with the exception of a few large, vertically integrated health care organizations – the benefits of electronic information exchange are not necessarily realized in proportion to the investment they require. This dilemma is called in game theory the "prisoners dilemma;" all members have to act for any one member to enjoy the benefit of action.

My reason for seeing this as a source of idealism is that I believe we are in the midst of revolution in medicine that will make our *knowledge turns* much less slow. This will occur as a result of: NIH's expressed efforts to devote specific amounts of that huge \$28 billion budget to improving translation – what is called the *NIH Roadmap Initiative*, specifically designed to efficiently sort out winners and losers from the vast array of medical science research proposals and to provide more efficient ways to test their value quickly and hopefully avoiding false starts.

It will also occur, I believe, because this country will have a functional nationwide system of interoperable electronic medical records. The record will do the equivalent of what the Internet did for commerce – it will revolutionize the way we practice and the way patients receive care and, also effectively take care of themselves. I see this happening because of public efforts:

From David Brailer (U.S. health information technology Czar) to HHS secretary Leavitt and President Bush and bipartisan support in congress (Frist and Clinton!!) - the signs are good. And equally important – consumers will take matters in their own hands – pushing us and pushing our organizations and government to move ahead in ways that will increase efficiency in research, translation and operations.

Second, another source of idealism is that our country does have a vision about what a new health system might look like. It is found in, among other

documents, a landmark 2001 IOM report, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*.

This vision is embodied in a couple of fairly straightforward ideas – first, the IOM calls for replacing current systems of care with new systems that can meet six aims that are not now being met. Health care should be: Safe, timely, efficient, effective, equitable and patient centered. I like to call these the "STEEEP" goals. (You'll learn many mnemonics in medicine. I predict this will be a good one.) Then the IOM identified what are called the 10 simple rules for the 21st century health care system. And here I'll show a slide illustrating both the current approach and the new rules:

Current Approach	New Rule
1. Care is based on visits.	1. Care is based on continuous healing relationships.
2. Professional autonomy drives variability.	2. Care is customized according to patient needs and values.
3. Professionals control care.	3. The patient is the source of control.
4. Information is a record.	4. Knowledge is shared and information flows freely.
5. Decision-making is based on training and experience.	5. Decision-making is evidence-based.
6. Do no harm is an individual responsibility.	6. Safety is a system priority.
7. Secrecy is necessary.	7. Transparency is necessary.
8. The system reacts to needs.	8. Needs are anticipated.
9. Cost reduction is sought.	9. Waste is continuously decreased.
10. Preference is given to professional roles over the system	10. Cooperation among clinicians is a priority.

And lastly the IOM has described five essential competencies (defined as habitual and judicious use of communications knowledge, technical skill, clinical reasoning, emotions and values and reflection in daily practice) such that all clinicians can:

1. provide patient centered care
2. work in interdisciplinary teams
3. employ evidence-based practice
4. apply quality improvement, and
5. utilize informatics

In fact, there are clinical microsystems that are already working to achieve this vision of a new health system for the 21st century and I predict this is what you will be striving towards as you grow in medicine.

Third, and my final source for idealism and indeed optimism is found in a recent rekindling of interest and advocacy for advancing medical professionalism, particularly among certain (I would say) enlightened medical association leadership and my belief that there's every reason to believe that 21<sup>st</sup> century professionalism will be "exceptional." Now I think we can, and indeed must embrace *exceptional professionalism* in and of itself as a basis for renewal of medicine.

The beginning of this effort may be seen in something called the Professionalism Project of the Foundations of the American Board of Internal Medicine and American College of Physicians - an effort described as a first step in an ongoing focus of re-defining and reviving professionalism. A joint statement was recently developed by the American Board of Internal Medicine, the American College of Physicians Foundation and the European Federation of Internal Medicine to promulgate a new physician charter.

The Physician Charter begins: "Professionalism is the basis of medicine's contract with society. It demands placing the interest of patients above those of the physician, setting and maintaining standards of competence and integrity, and providing expert advice to society on matters of health. The principles and responsibilities of medical professionalism must be clearly understood by both the profession and society. Essential to this contract is public trust in physicians which depends on the integrity of both individual physicians and the whole profession."

The professionalism project conducted an extensive evaluation charged with evaluating the status of medical professionalism and found serious deficiencies: "The medical profession has long enjoyed a special position in society. In the last few decades, however, accelerating advances in medical knowledge and technology have placed greater pressures on physicians to absorb and communicate information to patients and other health professionals. In the wake of these changes, demands and expectations of the public and the medical community have altered the perception of what being a physician really means. Unprofessional behavior and attitudes on the part of some physicians have eroded medicine's historically respected position."

The best response to this situation – both for our profession and for the society in which we work and live – is a return to professionalism, which has now been widely endorsed throughout medicine. Not universally yet, but widely.

The physician charter articulates three fundamental principles that I believe are worth stating for all who enter our profession and work in it; the first two are rooted in our traditional commitment to the primary interests of the patient. The third refers to our profession’s larger social obligations:

First is the principle of the primacy of patient welfare – based on a dedication to serving the interest of the patient. Altruism contributes to the trust that is central to the physician-patient relationship. Market forces, societal pressures and administrative exigencies must not comprise this principle.

The second is the principle of patient autonomy. Physicians must have respect for patient autonomy. We must be honest with our patients and empower them to make informed decisions about their treatment. The right of patients to make their own decisions about their care must be paramount, as long as those decisions are in keeping with ethical practice and do not lead to demands for inappropriate care.

And third is the principle of social justice: The medical profession must promote justice in the health care systems, including the fair distribution of health care resources. We must work actively to eliminate discrimination in health care - by race, gender, socioeconomic status, ethnicity, religion or any other social category.

The charter identified 10 fundamental professional commitments:

1. To professional competence
2. To honesty with patients
3. To patient confidentiality
4. To maintaining appropriate relations with patients
5. To improving quality of care
6. To improving access to care
7. To a just distribution of finite resources
8. To scientific knowledge
9. To maintaining trust by managing conflicts of interest and
10. To professional responsibilities

The Charter ends with this admonition:

"To maintain the fidelity of medicine's social contract during this turbulent time, we believe that physicians must reaffirm their active dedication to the principles of professionalism which entails not only their (our) personal commitment to the welfare of (our) patients but also collective efforts to improve the system for the welfare of society."

My idealism today and, especially for you today, rests in my belief that the prospect for medical schools to graduate *exceptional medical professionals* has never been greater. When I entered medical school I don't think I had any idea of the importance of the knowledge revolution or the idea that knowledge turns would be important; nor did I see anything like a vision for a "new health system" as enunciated by the IOM in *Crossing the Quality Chasm*, nor did I understand the meaning of professionalism, and I certainly couldn't have conceived of the possibility of "exceptional" professionalism.

I do believe that you can have that vision – amidst the detailed and challenging knowledge you must master and skills you will achieve. I do believe there is a vision that will truly revolutionize your lives as medical professionals and lead to a brighter day for your patients, your grandparents, parents, and children and grandchildren as well as our society overall.

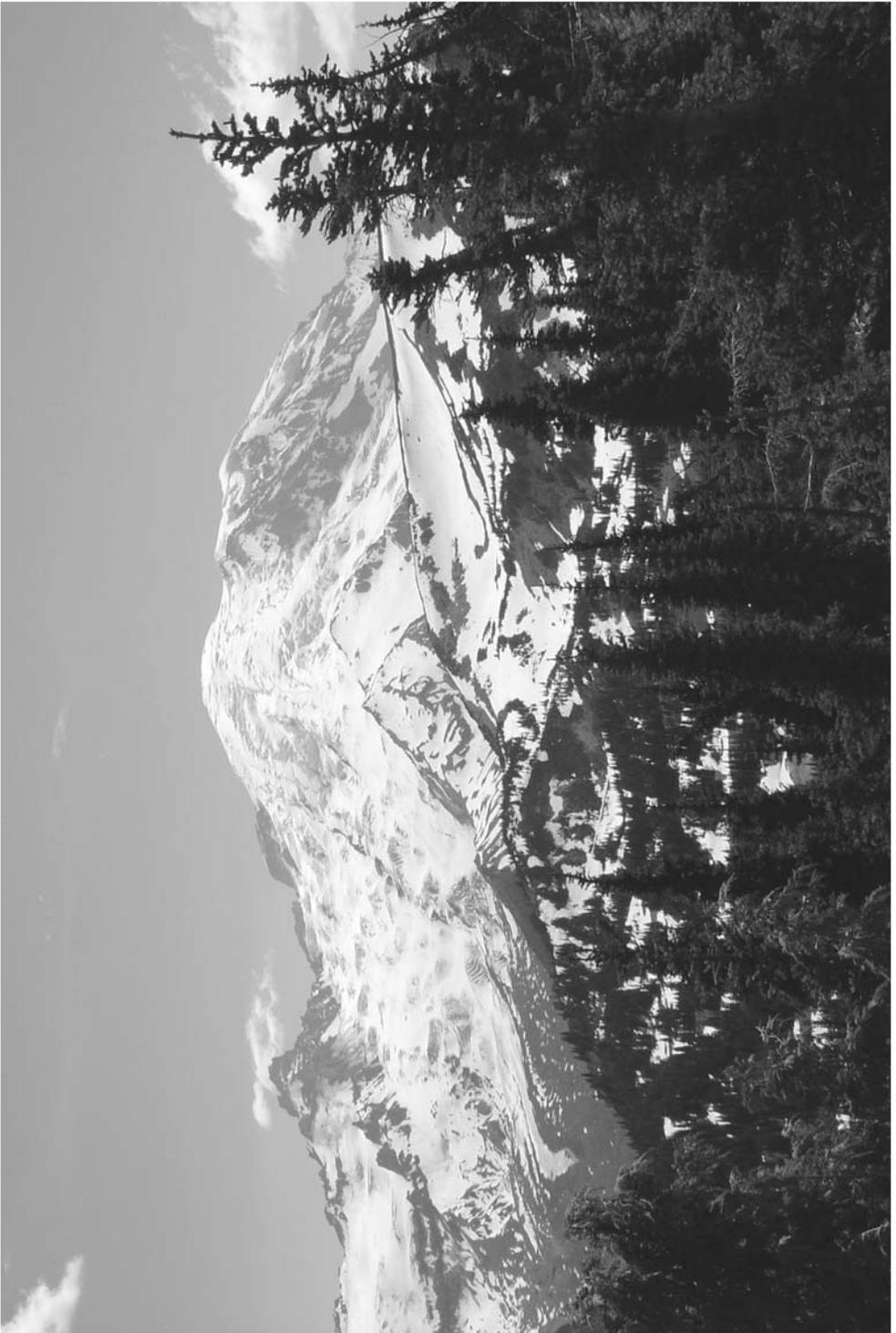
I'll admit that the factors I've described as sources of my idealism and optimism for the future will not develop effortlessly and may not even happen completely – but having said that, I propose the best solution is to close with Yogi Berra quotes that might well describe the way you may feel at some time during residency or other times in your career in medicine:

"You give 100 percent in the first half of the game, and if that isn't enough, in the second half you give what's left."

"Baseball is 90 percent mental and the other half is physical," and

"When you come to a fork in the road, take it."

Have a marvelous career in medicine!!



*Mount Rainier - Eric B. Larson*

**Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**  
**Director, Group Health Center for Health Studies**  
**Professor de Medicina e Serviços de Saúde, Universidade de Washington,**  
**Seattle, Washington, EUA**

## **Como se tornar um médico excepcional *versus* um profissional de saúde com conhecimentos de medicina**

“Todo o início é uma consequência.

Todo o início termina algo.” Paul Valery

Ao reunirmo-nos para reflectir sobre as vossas carreiras em medicina, os vossos professores e a vossa grande Universidade – na realidade, o legado da nossa nobre profissão de medicina – somos facilmente recordados do passado.

E, quando vós, internos, os vossos professores e mentores e eu falamos hoje em tornarmo-nos um profissional, estamos frequentemente a pensar em inícios. Na realidade “tornarmo-nos” é uma consequência daquilo que vós, a vossa família, os vossos professores experimentastes no passado. É um começo e termina alguma coisa. Mas o início envolve entrar numa nobre profissão, uma profissão com um passado rico e grandes tradições.

Será sobre isso que eu vou falar hoje? – passado rico, grandes tradições! – não exactamente! Hoje quero falar principalmente e francamente sobre o futuro e as perspectivas – realmente da necessidade – de vocês se tornarem profissionais excepcionais.

Na minha opinião, o futuro da medicina e aquilo que ela pode dar aos doentes e a vós como médicos nunca foi mais promissor. Quando penso neste tempo da minha vida (saído de fresco do West Coast College Campus durante os tumultuosos anos 60, que foram seguidos, no início da década de 1970, pela Faculdade de Medicina de Harvard) nunca poderia imaginar a explosão de conhecimento que iria ocorrer em cerca de 40 anos. E, o que é mais importante quando eu interrogo os meus doentes de há longa data (e os pais) – muitos dos quais estão com 70 e muitos anos, 80 ou mais e, alguns mais vigorosos, com mais de 90 anos – se eles podem imaginar como a medicina os ajudou, eles também afirmam sempre:” Eu nunca iria imaginar que iria viver tão bem e durante tanto tempo!”

No entanto, ao falar sobre o futuro, tenho de ser cuidadoso; tenho de recordar que foi o fundador da IBM, Thomas J. Watson, que predisse em 1943: “Penso que existe um mercado a nível mundial para cerca de 5 computadores.” E existem inúmeros exemplos de pessoas famosas que estavam enganadas ao falar sobre o futuro. Einstein afirmou: “não existe a mínima indicação de que a energia nuclear alguma vez seja obtida”, e Jack Warner disse: “Quem é que quer ouvir os actores falar?” (Sim, ele fundou a Warner Brothers). Eu não vou olhar assim tão longe para o futuro; de facto, posso acabar por ser mais como Yogi Berra que disse: “O futuro já não é como costumava ser” e “Já ninguém lá vai, está demasiado superlotado.”

Gostaria de vos falar sobre o ponto em que a medicina se encontra hoje em dia e aquilo que ela vos pode proporcionar – os nossos futuros médicos – e qual a melhor forma de servirmos os nossos doentes nos anos vindouros. Tal como o meu título sugere, eu gostaria igualmente de advogar que a tradição do profissionalismo é valiosa e deve perdurar, embora os tempos requeiram uma forma excepcional de profissionalismo se os nossos doentes e a nossa profissão pretenderem alcançar tudo aquilo que é possível alcançar.

Para começar, é importante compreender: o que é o profissionalismo médico? Paul David Starr, num livro bem conhecido, *The Social Transformation of American Medicine*, afirma: “Uma profissão...é uma ocupação que se regula a si própria, através de um treino obrigatório e sistemático e de uma disciplina colegial; isto tem como base o conhecimento técnico, especializado e tem uma orientação, inerente ao seu código de ética”, no sentido da prestação de um serviço, e não na obtenção de um lucro.

Louis Brandeis, do Supremo Tribunal de Justiça, salientou na primeira parte do século XX que os verdadeiros profissionais possuem quatro características distintas. Em primeiro lugar, eles são guardiães, transmissores e promotores do conhecimento adquirido pelo menos em parte através da experiência. Eles são governados por um código de ética de orientação que inclui servir os outros. Eles estabelecem e implementam os seus próprios padrões. Finalmente, o desempenho é mais valorizado do que a recompensa. Outro escritor descreveu estas últimas características da seguinte forma: os profissionais têm um sistema de recompensas (monetárias e honorárias) que é principalmente constituído por um conjunto de símbolos de *realização profissional* e que, por este motivo, se concretizam em si próprios, o que não significa o fim do interesse próprio individual.

Brandeis, juntamente com cientistas sociais e filósofos morais do século XIX, tais como Emile Durkheim, argumenta que a actividade comercial deveria tornar-se mais como as profissões tradicionais do advogado, do clero, da magistratura e do médico de forma a resolver os grandes problemas industriais e sociais que ocorrem em resultado dum individualismo e interesse próprio desenfreados. Isto parece irónico, uma vez que o individualismo e o interesse próprio, segundo Adam Smith, Bentham e Mill, foram responsáveis por forças de mercado e empreendimento que funcionaram como “uma mão oculta” para promover os supremos interesses da comunidade. Obviamente, muitas vezes não foi isso que eles fizeram, pelo que o profissionalismo foi visto como uma forma de – mesmo na actividade comercial – permitir que um forte individualismo possa conduzir a maiores vantagens sociais e mitigar o excesso de forças de mercado descontroladas.

Agora – mais de 100 anos depois de os teóricos começarem a escrever e a pensar sobre o profissionalismo – no alvorecer do nosso século XXI, foi-nos dito que o profissionalismo médico está a sofrer um declínio com várias décadas de evolução. Com efeito, muitos receiam que o futuro da medicina como profissão seja incerto e esteja em risco. Para alguns comentadores e políticos, o desaparecimento da medicina como profissão ou “ocupação privilegiada” constituiria um desenvolvimento positivo; deixem trabalhar as leis do mercado e vejam o que é que acontece. No entanto, eu tenho uma opinião oposta. Eu penso que o *profissionalismo médico é absolutamente essencial para o carácter, qualidade e futuro dos bons cuidados de saúde* e para a investigação, educação e treino sobre os quais a medicina se alicerça.

A profissão médica (tal como outros grupos de profissionais de saúde), sofreu, desde há várias décadas, uma alteração rápida. Esta alteração ocorreu internamente em relação à profissão e no ambiente exterior nos quais os médicos exercem a sua prática clínica. A alteração revelou e, ao mesmo tempo, criou factores de stress importantes na nossa profissão e no sistema de cuidados de saúde no seu conjunto. Embora a velocidade da alteração possa ter diminuído um pouco recentemente, os impactos ainda estão a ressoar e é certo que irão ocorrer mais modificações.

No entanto, algumas coisas não se alteraram. Os médicos *são agora e serão sempre actores essenciais* tanto na organização como na prestação de cuidados a *todos* os níveis do sistema. A nossa competência e desempenho e,

o que é mais importante, o nosso comprometimento com o profissionalismo, continuam a ser essenciais para a qualidade e sucesso dos cuidados de saúde.

Possivelmente a definição mais elegante da profissão médica foi apresentada por William Osler – talvez o médico mais influente nos EUA, no Canadá e em Inglaterra no início do século XX. Ele caracterizou a medicina com base em quatro grandes aspectos:

1. A sua nobre ascendência, que inclui o *sentido crítico* e a *atitude céptica* da Escola Hipocrática que estabeleceu as fundações da medicina moderna;
2. A extraordinária solidariedade da medicina;
3. O seu carácter progressivo, cientificamente baseado, virado para o futuro;
4. A sua beneficência singular e baseada na caridade.

Actualmente, um século mais tarde, a concepção de Osler sobre a profissão parece ao mesmo tempo peculiar e profunda e é provavelmente uma versão idealizada. Mas ela capta os aspectos internos e externos da medicina:

“o carácter, a integridade e o compromisso da profissão que é animada pela solidariedade e a sua beneficência singular e baseada na caridade” e “o sentido crítico e atitude céptica da escola Hipocrática e o seu carácter progressivo, cientificamente baseado e virado para o futuro”.

Hoje gostaria de focar uma perspectiva de enaltecimento. Isto é, em vez de focar a forma como o profissionalismo médico sofre um declínio desde há várias décadas, vamos olhar para o horizonte onde eu penso que as perspectivas para o profissionalismo médico nunca foram melhores. Essa perspectiva fundamenta-se em ganhos dramáticos na nossa considerável base de conhecimentos, no crescimento continuado e praticamente certo dessa base de conhecimentos e nas perspectivas que a medicina e os cuidados de saúde têm para oferecer aos nossos doentes (devem recordar que um dos traços de um profissional é o facto dessa pessoa possuir um conhecimento altamente especializado). Existe um obstáculo considerável – que é o facto de, para se alcançar a promessa que todo este conhecimento proporciona, necessitarmos verdadeiramente de *profissionais médicos excepcionais* – e estes profissionais médicos sois vós.

Deixem-me ilustrar o estado da nossa extraordinária base de conhecimentos com um episódio pessoal. Na Primavera de 1969, o meu último trimestre

escolar antes da Faculdade de Medicina, fiz um curso denominado “Avanços Recentes em Biologia Molecular”. Foi excitante, uma vez que os professores incluíram Arthur Kornberg, Joshua Lederberg e Paul Berg (entre outros) que nos instruíram, em primeira mão, sobre o ADN, o ARN mensageiro e o ARN de transferência. Cada um deles recebeu um prémio Nobel pelas suas descobertas científicas - e agora, anos mais tarde, eu consigo recordar vividamente como isso foi absolutamente empolgante (embora eu estivesse igualmente a fazer o máximo para passar o tempo o melhor possível fora das aulas, uma vez que este era o meu último trimestre antes da escola médica!). Mas aqui estávamos nós a aprender os mistérios do código genético tão próximo da altura em que estes mistérios estavam a ser descobertos – fomos verdadeiramente uns privilegiados.

Decorreram cerca de 15-20 anos. Sou um docente a meio da carreira, ensino alunos de medicina e internos, faço investigação, exerço medicina interna e sou pai. Tenho três filhos na escola primária e cada um deles sabia tudo o que eu aprendi com Lederberg, Kornberg, Berg e outros sobre o código genético ADN, mRNA e tRNA *antes* de terminarem a escola primária! Aquilo que tinha sido extraordinário era agora verdadeiramente comum e do dia-a-dia. É com esta rapidez que a maior parte dos avanços revolucionários na ciência se estão a tornar conhecimento comum.

E agora vós estais a entrar na escola médica numa altura em que avanços igualmente rápidos em medicina têm tanto a oferecer aos doentes e em que existem perspectivas para muito mais. Os exemplos são numerosos – mas, tal como a história do ADN, o que é comum actualmente é frequentemente algo que foi extraordinário ou mesmo impensável ainda ontem.

- VARÍOLA - uma das piores pragas na história da humanidade foi completamente erradicada.

- As OPERAÇÕES - que costumavam requerer três a seis semanas de recuperação incluindo semanas de internamento hospitalar, acompanhadas por riscos de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infecções, perda da boa forma física – são agora realizadas como intervenções em regime de ambulatório com um retorno à actividade total por vezes ao fim de apenas alguns dias.

- A ANESTESIA - evoluiu desde ser incompletamente eficaz em termos de alívio da dor e riscos de complicações para algo que o público assume

(penso que de forma correcta) que pode proporcionar um controlo completo da dor e do desconforto – em regime de internamento ou de ambulatório, incluindo no consultório e em que os riscos objectivos da anestesia cirúrgica foram reduzidos durante as últimas 2 décadas em 2-3 ordens de magnitude.

– DOENÇA CARDÍACA - Através de uma prevenção eficaz e do tratamento continuado da doença crónica e dos eventos agudos, as taxas absolutas da doença mortal mais importante diminuíram dramaticamente. O que costumava ser uma doença da meia-idade é agora predominantemente uma doença numa fase tardia ou muito tardia da vida.

– E, em ambos os extremos da vida - no início e próximo do fim – as pessoas – vivem melhor. A mortalidade infantil e materna diminuía dramaticamente e as pessoas – os meus pais, os vossos avós e bisavós estão a viver não só mais tempo mas melhor.

– E, finalmente, o genoma humano foi completamente mapeado - uma tarefa que foi completada pelo projecto do genoma humano dois anos mais cedo do que o programado e com uma despesa inferior em 400 milhões de dólares em relação ao previsto! (nada mau para um trabalho do governo!).

Deste modo, perante este avanço maravilhoso do conhecimento e dos benefícios para os nossos doentes, como é possível que haja quem considere que a medicina é uma “profissão em declínio”? E, se assim for, o que pode ser feito a esse respeito? Deixem-me dar-lhes alguns exemplos dos problemas que a profissão enfrenta:

1. Embora os médicos continuem comprometidos com a prestação de cuidados médicos primários, especializados e hospitalares de elevada qualidade e muitos procurem estabelecer relacionamentos pessoais continuados com os doentes – especialmente com o número crescente de idosos e de adultos e crianças com doenças crónicas – nos EUA, muitos médicos lutam com a diminuição do reembolso pelos serviços prestados a sobrecarga administrativa crescente e a exigência de consultas breves (de 5 minutos) que causam frustração tanto aos médicos como aos doentes.

2. Durante vários anos testemunhámos o que parecia ser um declínio alarmante nas taxas de candidatura para as escolas médicas nos EUA, o que foi interpretado como uma evidência de que a medicina era menos atractiva

do que outras profissões. Embora esta tendência se tenha alterado nos últimos anos, a medicina ainda continua a atrair uma proporção mais pequena de estudantes do que nas décadas anteriores.

3. Para os doentes, o ambiente dos cuidados de saúde continua a alterar-se rapidamente e, nos EUA, o acesso aos cuidados primários de saúde, em particular, está a diminuir – especialmente nas minorias pobres e desprivilegiadas, muitas das quais foram relegadas para receberem cuidados nos serviços de urgência que se encontram, por sua vez, perigosamente superlotados. Isto é devido ao facto dos serviços de urgência, para além do seu papel como prestadores de verdadeiros cuidados de emergência, se terem tornado a rede de segurança para generalidade dos cuidados médicos.

4. O Institute of Medicine produziu diversos relatórios de referência, expondo problemas de segurança generalizados devidos a taxas elevadas dos denominados erros médicos e demonstrou, convincentemente que as ineficiências modernas e o hiato entre os melhores cuidados possíveis e os cuidados de rotina cifram-se num *abismo de qualidade*.

Concomitantemente com estas alterações na medicina em geral, temos visto exemplos altamente publicitados de médicos que efectuaram opções não éticas, contrárias à ética profissional que esperamos na nossa profissão. Em Seattle, cabeçalhos recentes envolveram a “jóia da coroa” da Universidade de Washington:

1. Um académico com múltiplos talentos, director de departamento desde há longa data, altamente respeitado e proeminente a nível internacional, considerou-se culpado de obstrução à justiça – um delito grave e um acto criminoso e, assim, foi o primeiro médico a ser condenado por um crime na investigação sobre a facturação à Medicare.

2. Um chefe de divisão desde há longa data considerou-se culpado de outra acusação de crime relacionada com a facturação à Medicare – o segundo médico a ser processado criminalmente e condenado.

3. A Faculdade e o seu grupo médico UW Physicians foi alvo da maior multa em qualquer centro médico académico por fraude na facturação à Medicare e abuso nas despesas e também se sujeitou a controlos internos e externos intensos em consequência disso de tal forma que o processo clínico parece mais uma forma para justificar os níveis de cobrança do que um meio para comunicar informação médica.

E lemos sobre médicos e cientistas médicos que “vendem” informação sobre ensaios de medicamentos não publicados a conselheiros de investimento e administradores de fundos compensatórios – dificilmente um exemplo de uma profissão que se está a auto-regular eficazmente. E, evidentemente, um cientista sul-coreano foi recentemente desacreditado por uma investigação fraudulenta de células estaminais!

E eu poderia continuar – mas não vou fazê-lo, uma vez que vocês também lêem os jornais, vêem as peças de televisão, ouvem as notícias na rádio e seguem tudo isto na Internet.

Deixem-me recontar um estudo de caso no *Eclipse of Professionalism: “Arthur Anderson and the Accounting Profession”*:

“O exemplo mais claro e mais dramático da negligência e abandono do profissionalismo ocorreu recentemente na profissão de contabilidade. Em 2002, a Arthur Anderson, a maior firma de contabilidade a nível mundial, foi considerada culpada de obstrução à justiça em associação com o escândalo “Enrou”. Encabeçando uma maré de ganância e fraude, a Arthur Anderson ignorou as suas obrigações mais elevadas para com a sociedade. A chocante perda de objectivo da firma relativamente ao papel da contabilidade na protecção da integridade dos processos comerciais e financeiros para o bem do público levou a que a firma perdesse virtualmente todos os seus clientes. A firma foi efectivamente dissolvida. Mas o que é ainda mais significativo, a totalidade da profissão de contabilidade foi transformada. Com o Sarbanes-Oxley Act de 2003, o Congresso (dos EUA) actuou no sentido de retirar, de um modo geral, à profissão de contabilidade a capacidade de se auto-regular e colocou esse tipo de regulação nas mãos do governo. A contabilidade como profissão auto-regulada está à beira da extinção.”

Penso que é possível compreender melhor as alterações que conduzem ao que pode ser denominado o declínio do profissionalismo. Penso igualmente que a compreensão destas alterações pode indicar o caminho para resolver o declínio e para alcançar o grande bem geral que sempre constituiu o objectivo dos médicos e que é o objectivo que inspirou cada um de vós a entrar na escola médica para escolher esta profissão.

Neste ponto, devemos voltar-nos para uma perspectiva mais sociológica e considerar as ideias de Peter Drucker, que durante as últimas décadas escreveu,

debates muito acessíveis sobre os assuntos complexos do desenvolvimento, da organização e do controlo do trabalho na sociedade moderna.

De acordo com Drucker, no declínio do profissionalismo, estamos a observar os efeitos da emergência de um novo tipo de força laboral. Na nossa sociedade moderna, pós-industrial, *o conhecimento é a mercadoria mais altamente valorizada*. A sociedade está a atribuir um valor cada vez maior à aquisição, organização e aplicação do conhecimento. Novos tipos de indústrias do conhecimento, serviços e organizações desenvolveram-se e geraram um novo tipo de trabalhador, o “trabalhador do conhecimento”. Os trabalhadores do conhecimento não estão presos às estruturas agrárias ou corporativas ou empresariais tradicionais. Eles são trabalhadores relativamente independentes, adaptáveis e auto-dirigidos. Eles são altamente instruídos e apresentam frequentemente aptidões elevadas e o seu trabalho baseia-se no conhecimento especializado. Eles esperam que o seu trabalho seja definido não pela sua quantidade ou pelo tempo despendido mas pelos resultados. Os trabalhadores do conhecimento são móveis, frequentemente empreendedores e tendem a manter uma aprendizagem contínua de forma a conseguirem adaptar-se ao novo conhecimento e aos novos empregos e marcadores económicos. Eles estão motivados, em grande parte, pelo facto de serem “peritos” eficazes na aplicação do seu conhecimento especializado. Isto parece-lhes familiar?

No entanto, utilizando a estrutura de Drucker, é importante compreender a distinção entre um trabalhador do conhecimento e um profissional. O profissional partilha os traços do trabalhador do conhecimento mas tem igualmente uma outra característica importante: o profissional é membro de uma corporação ou associação que é, em larga medida, auto-regulada através de valores e princípios incorporados no treino e articulados e implementados através de um código de ética ou de conduta.

Enquanto o trabalhador do conhecimento é responsável principalmente perante si próprio e/ou perante um chefe ou cliente, o profissional *está ligado* através de uma associação profissional *a obrigações sociais e expectativas mais amplas*. O profissional é responsável por um conjunto de padrões profissionais comuns. Os valores e padrões profissionais são explícitos e são reconhecidos e sancionados explicitamente pela sociedade. O profissional, por educação, por contingências sociais e por *vocação*, é um actor socialmente

consciente. O trabalhador do conhecimento, quando não é igualmente um profissional, pode ser responsável apenas perante um cliente e/ou grupos de pares informais e é apenas acidentalmente ou episodicamente um actor ou fiduciário em nome dos grandes valores sociais ou bens sociais.

Na estrutura de Drucker, o trabalhador do conhecimento constitui uma adaptação natural e um contribuinte vital para a sociedade de informação moderna. Sendo altamente instruído, especialista e adaptável, o trabalhador do conhecimento não é entravado pelas limitações tradicionais da força laboral e encontra-se bem adaptado em relação às necessidades das organizações e actividades comerciais de evolução e modificação rápida. Ao contrário do profissional socialmente consciente, o trabalhador do conhecimento não profissional funciona como um agente relativamente não entravado da “mão oculta” do mercado de Adam Smith. Isto proporciona aos trabalhadores do conhecimento não profissionais vantagens num meio ambiente altamente condicionado pelo mercado. Se o objectivo é a produtividade máxima, a eficácia e a flexibilidade do mercado, esses profissionais do conhecimento não entravados são os ideais.

Penso que é fácil ver como as profissões e os próprios profissionais individuais (quer na área da contabilidade quer da medicina) podem tender a agir ou a comportar-se de forma a acentuar os seus atributos de trabalhador do conhecimento e a minimizar as suas obrigações profissionais de forma a serem tão competitivos e altamente valorizados quanto possível neste tipo de mercado. Tenha em consideração o valor que um investidor de Wall Street pode atribuir ao conhecimento interno de um médico/investigador que está a trabalhar na investigação de um novo medicamento promissor. E pondere isso em relação à obrigação profissional de distribuir a informação para o interesse do público, especialmente no interesse da integridade científica e segurança do doente e não para otimizar um lucro privado. Estas são questões importantes para os profissionais numa sociedade que atribui um valor cada vez maior aos trabalhadores da informação.

Assim – o que é que estas observações podem significar para a medicina – especialmente face os conhecimentos e aptidões maravilhosas que irão desenvolver no decurso da vossa carreira?

O que eu gostaria de salientar e, essencialmente transmitir-lhes, é a minha convicção de que, de facto, existe um tesouro valioso de ideias inspiradoras

que me dão agora, 36 anos após ter estado sentado onde vocês se encontram hoje, o mesmo tipo de “idealismo” e excitação que vocês estão, sem dúvida, a sentir ao entrarem para medicina:

Em primeiro lugar, vamos revisitar o foco no conhecimento e na ciência que é tão central para a medicina e a ideia daquilo que tem sido denominado “*viragens no conhecimento*”. Andrew Grove, antigo presidente do Board of Intel Corporation, comparou recentemente as ciências de saúde/indústria dos cuidados de saúde e a indústria dos micro-circuitos integrados. Ele afirmou que elas são semelhantes no que diz respeito a alguns aspectos importantes: ambas estão povoadas por indivíduos extremamente dedicados e bem treinados, ambos são baseadas na ciência e ambas procuram utilizar os resultados desta ciência. Mas existe uma diferença importante entre os dois campos – uma grande disparidade na eficiência com que os resultados são desenvolvidos e, em seguida, *transformados* em produtos e serviços amplamente disponíveis, uma diferença na “viragem no conhecimento”. Na investigação médica, podemos referir-nos a isto como “transportar a investigação para a prática” por outras palavras, permitir que os frutos das nossas investigações melhorem a forma como nós fornecemos cuidados aos nossos doentes. Tendo em mente que existem diferenças importantes na complexidade e na segurança e nas preocupações legais e éticas em medicina, ele considera, e eu concordo, que podemos aprender alguma coisa ao comparar as duas.

Este ano assinala o 40º aniversário de uma idealização amplamente conhecida por lei de Moore, que prediz que o número de transístores que podem ser incluídos, do ponto de vista prático, num micro-circuito integrado duplica em cada ano. Esta lei tem servido de medida de orientação da taxa de desenvolvimento da tecnologia e a indústria atingiu agora um estado em que micro-circuitos integrados contendo muitos milhões de transístores são expedidos para as indústrias de electrónica a nível mundial em quantidades avaliadas em biliões por mês.

Em contrapartida, Grove cita que, de acordo com a revista *Fortune*, a taxa de progresso na guerra contra o cancro (também declarada há aproximadamente 40 anos) tem sido lenta. Grove afirma que a causa dominante para esta discrepância parece residir nas taxas díspares de *viragens no conhecimento* entre as duas indústrias. Enquanto a indústria de micro-circuitos

integrados reconhece a importância de viragens no conhecimento rápidas, o mesmo não pode dizer-se relativamente aos cuidados de saúde.

Será que isto parece contradizer a minha afirmação prévia sobre o crescimento profundo e notável do conhecimento em biologia humana e ciências da saúde? De forma nenhuma. Em vez disso, Grove salienta que, apesar dos enormes investimentos (actualmente de 28 biliões de dólares por ano nos orçamentos anuais dos National Institutes of Health), não fomos capazes de realizar a “viragem no conhecimento” que produz benefícios públicos comparáveis com os da indústria de micro-circuitos integrados. Ele utiliza como um exemplo do abismo entre as duas indústrias a comparação entre a taxa de implementação dos registos médicos electrónicos e as taxas de crescimento do comércio electrónico. As estimativas comuns são que apenas uma pequena fracção dos consultórios e instituições médicas nos EUA utilizam alguma forma de sistemas de registo electrónico. Pelo contrário, bens e serviços no valor de 20 triliões de dólares foram comprados e vendidos através da Internet nos últimos 10 anos. Embora o desenvolvimento do comércio electrónico na Internet tenha começado lentamente, uma vez padronizado, ele conduziu a um “ciclo virtuoso” e, antes que alguém desse conta, o comércio electrónico tinha-se tornado uma forma de vida a nível mundial.

Embora Grove saliente que a indústria de computadores está bastante fragmentada, ele afirma que os cuidados de saúde ainda o estão mais – e ele tem razão. No entanto, existe um forte desejo de que os cuidados de saúde melhorem a produtividade interna através da instalação, ainda que parcial, das tecnologias de informação em Medicina e do seu uso nos níveis horizontais de prestação.

As boas notícias para a medicina são que já existem os meios físicos para interligar os múltiplos participantes através da Internet. As más notícias são que, com excepção de um pequeno número de organizações de cuidados de saúde de grandes dimensões integradas verticalmente, os benefícios da troca de informações electrónicas não são necessariamente obtidos em proporção com o investimento que eles requerem. Este dilema é denominado na teoria do jogo o “dilema dos prisioneiros”; todos os membros têm de agir para que qualquer dos membros desfrute do benefício da acção.

A razão para eu considerar isto como uma fonte de idealismo é o facto de eu acreditar que estamos no meio de uma revolução na medicina que irá tornar as nossas *viragens no conhecimento* muito menos lentas. Isto irá ocorrer

em resultado do seguinte: os esforços expressos pelos National Institutes of Health para devotar quantidades específicas desse enorme orçamento de 28 biliões de dólares para melhorar a transposição – a denominada *NIH Roadmap Initiative*, especificamente delineada para identificar eficientemente os vencedores e os perdedores de entre uma vasta série de propostas de investigação médica e para proporcionar formas mais eficientes para rapidamente testar o seu valor evitando, segundo se espera, falsos começos.

Também irá ocorrer, segundo creio, devido ao facto de este país ir passar a dispor de um sistema nacional de registos médicos electrónicos inter-operáveis. O registo irá fazer o equivalente àquilo que a Internet fez pelo comércio – ele irá revolucionar a forma como exercemos medicina e a forma como os doentes recebem cuidados e, além disso, tomam efectivamente conta deles próprios. Eu vejo isto acontecer devido aos esforços públicos:

Desde David Brailer (Czar da tecnologia de informação de saúde nos EUA) até Leavitt, (secretário do US Department of Health and Human Services) e o Presidente Bush e o apoio bipartidário no congresso (Frist e Clinton!) os sinais são bons. E, o que é igualmente importante, os consumidores irão tomar os assuntos nas suas próprias mãos, pressionando-nos, a nós e às nossas organizações e ao governo, para avançar de forma a aumentar a eficiência na investigação, transposição e operações.

Em segundo lugar, outra fonte de idealismo é que o nosso país tem uma visão sobre o modo como deve ser um novo sistema de saúde. Isto é observado, entre outros documentos, num relatório de referência de 2001 do Institute of Medicine, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (Como atravessar o abismo da qualidade: um novo sistema de saúde para o século XXI).

Esta visão inclui algumas ideias bastante simples. Em primeiro lugar, o Institute of Medicine exige a substituição dos sistemas de cuidados actuais por novos sistemas que possam preencher seis objectivos que actualmente não estão a ser cumpridos. Os cuidados de saúde devem ser: seguros, atempados, eficientes, efectivos, equitativos e centrados no doente. Em seguida, o Institute of Medicine identificou o que denominamos 10 regras simples para o sistema de cuidados de saúde do século XXI. E aqui eu irei mostrar um diapositivo ilustrando tanto a abordagem actual como as novas regras:

<b>Abordagem Actual</b>	<b>Nova Regra</b>
1. Os cuidados são baseados nas consultas.	1 Os cuidados são baseados em relacionamentos curativos contínuos.
2. A autonomia profissional conduz à variabilidade.	2. Cuidados personalizados em função das necessidades e valores do doente.
3. Os profissionais controlam os cuidados.	3. O doente é a fonte de controlo.
4. A informação é um registo.	4. O conhecimento é partilhado e a informação flui livremente.
5. A tomada de decisão é baseada no treino e na experiência.	5. A tomada de decisão é baseada na evidência.
6. Não fazer mal é uma responsabilidade individual.	6. A segurança é uma prioridade do sistema.
7. O sigilo é necessário.	7. A transparência é necessária.
8. O sistema reage às necessidades.	8. As necessidades são antecipadas.
9. É procurada a redução dos custos.	9. Os desperdícios são continuamente reduzidos.
10. É dada preferência aos papéis profissionais face ao sistema.	10. A cooperação entre profissionais clínicos constitui uma prioridade.

E por último, o Institute of Medicine descreveu cinco competências essenciais (definidas como a utilização habitual e judiciosa dos conhecimentos em comunicação, da capacidade técnica, do raciocínio clínico, das emoções e dos valores e da reflexão na prática diária) de tal forma que todos os médicos podem:

1. proporcionar cuidados centrados no doente
2. trabalhar em equipas interdisciplinares
3. empregar uma prática baseada na evidência
4. aplicar a melhoria da qualidade, e
5. utilizar a informática

De facto, existem micro-sistemas clínicos que estão já a trabalhar para alcançar esta visão de um novo sistema de saúde para o século XXI e eu prevejo que é neste sentido que vocês se irão empenhar à medida que crescerem em medicina.

Em terceiro lugar, e a minha fonte final para o idealismo e, na realidade, para o optimismo, é encontrada num recrudescimento recente do interesse e da defesa do progresso do profissionalismo médico, particularmente entre determinados (eu diria) líderes iluminados de associações médicas e a minha convicção de que existem todas as razões para acreditar que o profissionalismo

no século XXI será “excepcional”. Agora eu penso que podemos e, na realidade, devemos adoptar o *profissionalismo excepcional*, em si mesmo, como uma base para a renovação da medicina.

O início deste esforço pode ser observado num documento denominado Professionalism Project of the Foundations do American Board of Internal Medicine e do American College of Physicians – um esforço descrito como um primeiro passo para uma ênfase continuada de redefinição e de reactivação do profissionalismo. Foi recentemente desenvolvida uma declaração conjunta do American Board of Internal Medicine, da American College of Physicians Foundation e da European Federation of Internal Medicine para promulgar um novo Physician Charter.

O Physician Charter começa da seguinte forma: “O profissionalismo constitui a base do contrato da medicina com a sociedade. Ele exige a colocação dos interesses dos doentes acima dos do médico, estabelecendo e mantendo padrões de competência e de integridade e proporcionando conselhos especializados para a sociedade em assuntos de saúde. Os princípios e responsabilidades do profissionalismo médico devem ser claramente compreendidos tanto pela profissão como pela sociedade. O essencial para este contrato é a confiança do público nos médicos, o que depende da integridade tanto dos médicos individualmente como de toda a profissão”.

O Professionalism Project procedeu a uma avaliação extensa, incluindo a avaliação do estado do profissionalismo médico e encontrou deficiências graves: “A profissão médica goza, desde há longa data, de uma posição especial na sociedade. No entanto, nas últimas décadas, os avanços rápidos do conhecimento e da tecnologia médica colocaram pressões maiores sobre os médicos para absorverem e comunicarem informação aos doentes e a outros profissionais de saúde. No despertar destas alterações, as exigências e expectativas do público e da comunidade médica alteraram a percepção daquilo que realmente significa ser médico. O comportamento e as atitudes não profissionais por parte de alguns médicos minaram a posição historicamente respeitada da medicina”.

A melhor resposta para esta situação, tanto para a nossa profissão como para a sociedade em que trabalhamos e vivemos, é um regresso ao profissionalismo, que tem sido actualmente apoiado a todos os níveis da medicina. Ainda não universalmente, mas de forma ampla.

O Physician Charter articula três princípios fundamentais que eu considero merecem a pena ser estabelecidos por todos os que entram na nossa profissão e a exercem; os primeiros dois encontram-se enraizados no nosso compromisso tradicional em relação aos interesses principais do doente. O terceiro refere-se às obrigações sociais mais amplas da nossa profissão:

O primeiro é o princípio da primazia do bem-estar do doente, baseado numa dedicação a servir os interesses do doente. O altruísmo contribui para a confiança que é fulcral para o relacionamento médico-doente. As forças do mercado, as pressões sociais e as exigências administrativas não devem comprometer este princípio. O segundo é o princípio da autonomia do doente. Os médicos devem ter respeito pela autonomia do doente. Devemos ser honestos para com os nossos doentes e devemos dar-lhes poder para tomar decisões informadas sobre o seu tratamento. O direito dos doentes para tomarem as suas próprias decisões sobre os seus cuidados deve ser primordial, desde que estas decisões estejam de acordo com uma prática ética e não conduzam a exigências de cuidados inapropriados. E o terceiro é o princípio da justiça social: a profissão médica deve promover a justiça nos sistemas de saúde, incluindo uma distribuição justa dos recursos. Devemos trabalhar activamente no sentido de eliminar a discriminação nos cuidados de saúde em função da raça, do sexo, da situação socioeconómica, da etnia, da religião ou de qualquer outra categoria social.

O Charter identificou 10 compromissos profissionais fundamentais:

1. Competência profissional
2. Honestidade para com os doentes
3. Confidencialidade dos doentes
4. Manutenção de relações apropriadas com os doentes
5. Melhoria da qualidade dos cuidados
6. Melhoria do acesso aos cuidados
7. Distribuição justa de recursos finitos
8. Conhecimento científico
9. Manutenção da confiança através da resolução dos conflitos de interesse
10. Responsabilidades profissionais

O Charter termina com esta advertência:

“Para manter a fidelidade do contrato social da medicina durante esta época turbulenta acreditamos que os médicos devem reafirmar a sua dedicação activa aos princípios do profissionalismo que englobam não só o seu (nosso) compromisso pessoal para com o bem-estar dos (nossos) doentes mas também esforços colectivos para melhorar o sistema para o bem-estar da sociedade”.

O meu idealismo actual e, especialmente para vós hoje, apoia-se na minha convicção de que a perspectiva das escolas médicas formarem *profissionais médicos excepcionais* nunca foi maior. Quando eu entrei na escola médica, julgo que não tinha qualquer ideia da importância da revolução do conhecimento ou a ideia de que as viragens no conhecimento seriam importantes; nem tive nada que se parecesse com uma visão de um “novo sistema de saúde”, como enunciado pelo Institute of Medicine em *Crossing the Quality Chasm*, nem compreendia o significado do profissionalismo e certamente não teria concebido a possibilidade de um profissionalismo “excepcional”.

Acredito que vocês podem ter essa visão, entre o conhecimento detalhado e desafiador que devem dominar e as capacidades que irão alcançar. Acredito que existe uma visão que irá revolucionar verdadeiramente as vossas vidas como profissionais médicos e conduzir a um dia mais brilhante para os vossos doentes, os vossos avós, pais, filhos e netos, assim como para a nossa sociedade de um modo geral.

Admito que os factores que descrevi como fontes do meu idealismo e optimismo para com o futuro não se irão desenvolver sem esforço e podem mesmo não se realizar completamente. Mas, dito isto, proponho que a melhor solução é terminar com algumas citações de Yogi Berra que podem bem descrever a forma como vocês se podem vir a sentir a dada altura durante o internato ou noutras fases da vossa carreira em medicina:

“Vocês dão 100% na primeira metade do jogo e, se isso não for suficiente, na segunda metade dão o que sobrar”.

“O basebol é 90% mental e a outra metade é física” e

“Quando chegares a uma bifurcação na estrada, toma-a”.

Tenham uma carreira maravilhosa em medicina!



## **The interpretation of diagnostic tests: a quantitative approach.**

### **Introduction:**

Doctors are seldom certain when they make a decision. When they order a test, they aren't certain whether it will be positive or negative. They know that tests aren't perfect. They have false-positive results. So, when a test is positive, physicians are not certain if the patient has the target disease (the disease that led them to order the test). Tests also have false-negative results. Therefore, if a test is negative, physicians aren't sure whether it's reasonable to stop worrying about the target disease. The same uncertainty occurs when they make a diagnosis and start treatment. Drug A has a higher response rate (90%) than Drug B, but the response rate for Drug B is 76%, and some patients respond to Drug B but not Drug A. Choosing Drug A is the best long-range strategy, but Drug B could prove better in this patient.

Since certainly is seldom possible in a world of imperfect tests and unpredictable treatments, what is possible? It is possible to know, before doing a test, the probability that it will be positive. It is possible to know, before (or after) doing a test, the probability that the target disease will be present if the test is positive (or negative). In choosing between two treatments, it is possible to know which treatment gives your patient the best chance at a good outcome.

That is the best we can do. After a test result, we can know how uncertain we should be, but we can't do away with uncertainty. We know which treatment has the best chance of giving a good outcome, but we can't be sure it will give a good outcome. To accomplish even these limited goals, we must understand the principles of decision analysis. The purpose of this brief essay is to describe the principles of applying probability theory to diagnostic test choice and interpretation.

## **Probability: a method for expressing uncertainty**

*Probability defined:* a way to express uncertainty by using a number between zero and 1.

If the probability of something happening is zero, you are sure it won't happen. If the probability is 1.0, you're sure it will happen. In between, you are uncertain, less so when the probability is close to zero or 1.0 and more so in the middle.

Here are three advantages of using probability to express uncertainty. One is more precise communication. Using words like “probably” or “possibly” to express uncertainty can be very misleading. Research shows that people use the word “probably” to express a very wide range of probabilities. Saying that an event has a 25% probability is quite precise. It means that you think the event will occur one time in four. A second advantage is more precision in expressing the change in certainty when additional information becomes available. If a diagnosis is “possible,” what does it mean to say it is now “probable” after a positive result on a test? Not much, at least when compared with being able to say that the probability went from 25% to 75% after a positive test. Using Bayes' theorem, it is possible to calculate the probability of disease after a test result. A third advantage of using probability is that probability is a necessary element in expected outcome decision making, a powerful method for deciding which alternative maximizes your patient's chances of a good outcome.

### **Three ways to estimate probability**

Assigning a number to one's level of uncertainty is difficult, but it is necessary to take advantage of the power of quantitative methods for decision making. We discuss three ways to estimate probability.

*Subjective probability:* This method is the most commonly used by far. Ideally, the physician should remember every patient she's ever seen with

the same clinical features as the patient whose probability she's trying to estimate. She then remembers the fraction of them that had the disease that she suspects. That number is the patient's probability. This feat of memory is impossible in practice, so the physician simply makes a guess.

It is possible to improve one's guessing by using a technique called "anchoring and adjustment." Instead of remembering all patients, remember the prevalence of the suspected disease in all patients with the patient's chief complaint (e.g., chest pain). This prevalence is the probability in the average patient with the chief complaint. Then, using clinical judgment, adjust the probability up or down depending on how well the patient's history fits the suspected disease (e.g., coronary artery disease).

*Classify patient's clinical presentation:* This approach is limited to a few well-studied clinical situations. The best example is chest pain. Typical exertional angina pectoris and atypical angina cause chest pain with particular characteristics. Clinicians classify patients' chest pain into three syndromes: the two types of angina and "non-anginal chest pain." Research has shown the following relationship between chest pain and prevalence of coronary artery disease as shown by angiography:

**Table 1 (1)**

Type of chest pain	Prevalence of CAD (men)	Prevalence of CAD (women)
Typical exertional angina pectoris	0.90	0.72
Atypical angina	0.67	0.38
Non-anginal chest pain	0.20	0.05

If the physician can classify the patient's chest pain into one of these categories, it is easy to estimate the probability of CAD. They can use the anchoring and adjustment heuristic to adjust their estimate up or down depending on other characteristics (such as a family history of premature coronary disease) but always using the probability associated with the patient's chest pain history

as the anchoring point for any adjustments. Remember that the authors of reference 1 studied patients referred for coronary arteriography; the probabilities are lower in primary care patients (2).

*Clinical prediction rules:* Using a clinical prediction rule is the most precise, most reproducible method for estimating probability. A clinical prediction is an explicit method for using a set of clinical findings to estimate the probability of disease (3). Clinical prediction rules are empirical. They reflect the clinical findings and diagnoses of actual patients. Usually, the researchers obtain a standard set of clinical information from a large (typically a thousand or more) number of patients with a clinical problem (e.g., head injury) and make a final diagnosis (e.g. intracranial bleeding or contusion) by independent means (e.g., a head CT scan). They use statistical methods that identify the best independent predictors of the final diagnosis and weight them numerically according to diagnostic importance (Table 2).

**Table 2 (2)**

Attribute	Chest pain score
Age >60 years	+3
History of MI	+4
Pain caused by exertion	+4
Pain relieved by NTG	+2
>20 pack-years smoking	+4
Male gender	+4
Must stop when pain occurs	+3

Modified from reference 2.

To evaluate an individual patient, the clinician obtains the information specified for each predictor, assigns the predictor’s weight if it is present and zero if it is absent, and calculates a score based on the sum of the weights. The study that systematically obtained clinical findings and final diagnoses defines the relationship of a patient’s score to the patient’s probability (Table 3). As with the other methods for estimating probability, a clinician should

adjust the probability estimate obtained by using a clinical prediction rule using the anchoring and adjustment method. The anchor point is the probability obtained by using the clinical prediction rule. Adjust the probability subjectively starting from the anchor point to take account of other clinical findings or the clinician’s clinical judgment.

**Table 3: (2)**

Total chest pain score	P[CAD]*
0-4	.05
5-9	.25
10-14	.67
15-19	.90
20-26	.93

Modified from reference 2.

\* probability of coronary artery disease (by angiography)

**Adjusting probability to take account of new information:  
Bayes’ theorem.**

Estimating a probability is valuable for clear communication. It is *indispensable* for accurate interpretation of diagnostic test results. The reason is a consequence of a relationship named for its discoverer, an 18<sup>th</sup> century English parson named Thomas Bayes. The relationship, called Bayes’ theorem, is:

$$\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{likelihood ratio}$$

This relationship tells us that the interpretation of a test result depends on the pre-test probability. It gives rise to a metaphor that expresses a fundamental truth: “tests are devices for increasing or decreasing probabilities.”

Bayes derived the theorem that bears his name from fundamental definitions in probability theory. The derivation of Bayes’ theorem takes less than a page (4). It’s not a theorem in the sense of a conjecture. Bayes’ theorem is the law! To understand this powerful relationship, we need to understand odds and probability and we need to learn about the likelihood ratio.

## Odds and probability

The odds of an event is the number of times the event occurs as against the number of times it does not occur. We use the notation 1:4 to say the odds of an event are 1 to 4 (the event occurs once for every four times it does not occur).

Odds are just another way to express a probability. The relationship between odds and probability is:

$$\text{Odds} = \text{probability}/(1 - \text{probability})$$

$$\text{Probability} = \text{odds}/(1 + \text{odds})$$

Example: the probability of an event is 0.75. Therefore, the odds are  $0.75/(1-0.75) = 0.75/0.25 = 3:1$  (three to one odds). Converting these odds to probability:  $3:1/(1 + 3:1) = 3/4 = 0.75$

## The likelihood ratio

The likelihood ratio is a very important way to express information about test performance. According to Bayes' theorem, the likelihood ratio tells us how much the odds change after we obtain new information, such as a test result.

$$\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{likelihood ratio}$$

Since “tests are devices for increasing or decreasing probabilities,” the likelihood ratio tells us how well a test does its principal task. The likelihood ratio is clearly important, so where does it come from? Answering this question is important, but we must first take two detours. We must learn about conditional probability notation and then how to measure the performance of a test.

## Conditional probability notation

Conditional probability is the language of test performance, and conditional probability notation is a compact, transparent way to express relationships between test results and disease.

A conditional probability is the probability of an event (Event A) conditional upon another event (Event B). Expressed in conditional probability notation, the probability of A conditional upon B is

$$P[A|B]$$

wherein the vertical line “|” is shorthand for “conditional upon” or, more briefly, “given.” The formal definition of conditional probability is:

$$P[A|B] = p[A \text{ and } B]/p[B]$$

The right hand side of this equation says, “given that B has occurred, what is the chance that A has also occurred?” This formal definition is the starting point for deriving Bayes’ theorem (see page 72 of Reference 4).

## Measuring test performance

If tests are simply engines that drive probabilities up or down, then we should measure their performance by how much the probability changes after a test result.

Recall the odds ratio form of Bayes’ theorem:

$$\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{likelihood ratio}$$

The likelihood ratio determines how much the odds of disease change, so it is a good measure of test performance. Using the definition of conditional probability (the post-test odds is a conditional probability, the probability of disease given a test result), Bayes’ theorem (as shown here), and basic algebra, it is easy to show that the likelihood ratio for the test result R in disease D is given by the following relationship:

$$\text{Likelihood ratio} = p[R|D+]/p[R|D-]$$

where D+ denotes that disease is present, and D- denotes that disease is absent.

This definition shows that the key to measuring test performance is to measure the frequency of test result R in patients in whom a very accurate test has shown whether or not they have the disease D. Doing so is straightforward in principle but difficult in practice.

The characteristics of the ideal study to measure the performance of a diagnostic test are the following:

1. Enroll consecutive patients with the same chief complaint (e.g., recurring chest pain whose characteristics leads the physician to suspect coronary artery disease as the cause).

2. Perform the diagnostic test whose performance you want to measure (e.g., an exercise electrocardiogram) on each of them. This test is called the “index test.”
3. Perform a very accurate test for coronary artery disease (e.g., a coronary arteriogram) in every patient, even if the index test is negative. This test is called the “gold standard test” or “diagnostic reference test.”
4. Have several cardiologists interpret the exercise electrocardiogram independently of each other and without knowing anything about the patient or the results of the coronary arteriogram. Check to see how closely they agree.
5. Have several cardiologists interpret the coronary arteriogram independently of each other and without knowing anything about the patient or the results of the exercise electrocardiogram. Check to see how closely they agree.
6. Express these results in a 2 by 2 table (Table 4), where the letters stand for the number of patients with each combination of results on the index test and the gold standard test:

**Table 4**

	Disease present	Disease absent
Index test result is R	A	C
Index test result is not R	B	D

7. Calculate the frequency of result R on the index test in patients that have coronary artery disease ( $A/(A+B)$ ). This number is equivalent to the conditional probability ( $p[R|D+]$ ).
8. Calculate the frequency of result R on the index test in patients that do not have coronary artery disease ( $C/(C+D)$ ). This number is equivalent to the conditional probability ( $p[R|D-]$ ).

9. Calculate the likelihood ratio for result R:  
Likelihood ratio =  $p[R|D+]/p[R|D-]$
10. Calculate the 95% confidence interval for the likelihood ratio.

## Describing test performance

*Test results as continuous variables:* A typical report from the clinical laboratory is a number (e.g, the level of creatine kinase, the amount of hemoglobin in a sample of stool, the amount of protein in a urine sample). The range of results can be wide, and the term “continuous variable” applies to this way of expressing the results because the result (“R” in the expression for the likelihood ratio) can be any number.

*The cut-off value that defines “abnormal:”* It should be possible to calculate a likelihood ratio for any value within the range of results on a test. In practice, authors seldom provide a likelihood ratio for a result expressed as a single number or even a range of numbers. Instead, they provide a likelihood ratio for a positive test (likelihood ratio-positive) and a negative test (likelihood ratio-negative). The result on a positive test is above the “cut-off” value; the result on a negative test is below it. I will return to the important topic of setting the cut-off value for a test.

*Sensitivity and specificity:* studies of test performance typically report the sensitivity and specificity of a test, often with 95% confidence intervals. Refer to the 2 x 2 table (Table 4), remembering that A, B, C, and D refer to the number of patients with various results in a study of test performance.

**Table 4**

	Disease present	Disease absent
Index test result is R	A	C
Index test result is not R	B	D

Sensitivity describes the ability of a test to identify patients with the target disease. The definition of sensitivity is the numerator in the likelihood ratio-positive, which we obtain by substituting + for R in the general definition of likelihood ratio, giving us the following expression:

$$\text{Likelihood ratio-positive} = p[+|D+]/p[+|D-]$$

$$\text{Sensitivity} = p[+|D+] = A/(A + B)$$

Specificity describes the ability of a test to identify patients who don't have the target disease. The definition of specificity is the denominator in the likelihood ratio-negative, which we obtain by substituting - for R in the general definition of likelihood ratio, giving us the follow expression:

$$\text{Likelihood ratio-negative} = p[-|D+]/p[-|D-]$$

$$\text{Specificity} = p[-|D-] = D/(C + D)$$

*Another way to define likelihood ratio:* Using the definitions of sensitivity and specificity, we can define the likelihood ratio in terms of the sensitivity and specificity:

$$\text{Likelihood ratio-positive} = \text{sensitivity}/(1-\text{specificity})$$

$$\text{Likelihood ratio-negative} = (1-\text{sensitivity})/\text{specificity}$$

*Definitions of test results:* We can use the 2 x 2 table to define four types of test results:

	<b>Disease present</b>	<b>Disease absent</b>
<b>Index test result is R</b>	true-positive	false-positive
<b>Index test result is not R</b>	false-negative	true-negative

*A hypothetical study of test performance:* Here is an example: the accuracy of the exercise electrocardiogram, where the result R is at least 1 mm of ST-T segment depression beyond baseline and occurring at any level of exercise. In this hypothetical study, the authors recruited 200 people with recurrent chest pain. Every patient had an exercise electrocardiogram and a coronary arteriogram. The results are as follows (the numbers are realistic):

	Disease present	Disease absent	Totals
Index test result is R	60	15	75
Index test result is less than 1 mm ST-segment deviation	40	85	125
Totals	100	100	200

$$\text{Sensitivity} = 60/100 = 0.60$$

$$\text{Specificity} = 85/100 = 0.85$$

$$\text{Likelihood ratio-positive} = 0.60/(1-0.85) = 4.0$$

$$\text{Likelihood ratio-negative} = (1-0.60)/0.85 = 0.47$$

*Setting the cut-off that defines an abnormal test result:* According to decision theory, one should set the cut-off point so as to maximize expected value, which is a sound principle. For a given test, a cut-off that increases sensitivity will reduce specificity; one that increases specificity will reduce sensitivity. Theory shows that the optimum cut-off should favor a high sensitivity if the patient is highly likely to have the target condition or if the benefits of treatment far outweigh the harms. The optimum cut-off should favor high specificity if the patient is unlikely to have the target condition (as would be true if the patient was healthy and having a screening test) or if the harms of testing and its downstream consequences are large. A discussion of the theory appears in reference 4 (4). In practice, people who set the cut-point of test do not take into account the theory. Typically, the cut-point is set so that 5% or 2.5% of healthy people have results above the cut-point; this approach is statistical. It has no basis in decision theory.

*The 95% confidence interval for the likelihood ratio:* The 95% confidence interval shows the range of statistically likely values. If a study were repeated with 100 independent random samples of patients, 95 of the studies would have a result within the 95% confidence interval. When using Bayes' theorem to calculate post-test probabilities, one should remember to calculate the post-test probability using the upper and lower limits of the 95% confidence interval, as well as the most likely value (the point estimate).

Example: the pre-test odds are 1:1. The likelihood ratio-negative is 0.15 with 95% confidence intervals ranging down to 0.01 and up to 0.29. The point estimate for the post-test odds after a negative test is 1:1 \* 0.15 = 0.15:1 or a probability of 0.13. The post-test odds corresponding to the lower limit

of the 95% confidence interval is  $1:1 * 0.01 = 0.01:1$ , which is equivalent to a probability of 0.01. It looks as if the post-test probability is low enough to rule out the target disease. However, the post-test probability corresponding to the upper bound of the 95% confidence interval is  $1:1 * 0.29 = 0.29:1$ , which is equivalent to a post-test probability of 0.22, which may be too high to rule out the target disease.

## Lessons from Bayes's theorem

The most important lesson follows from the odds ratio form of Bayes' theorem:

Post-test odds = pre-test odds x likelihood ratio

The lesson: *the interpretation of new diagnostic information (the post-test probability) depends on what was already known about the patient (the pre-test probability).*

The Figure reinforces this lesson. It shows two curves. The upper one represents the post-test probability after a positive PET scan of the abdominal wall in a patient suspected of having a recurrence of colon cancer in the operative scar. The lower one represents the post-test probability after a PET scan that is negative for recurrence in the scar. To create these curves, the author calculated the post-test probability for every value of the pre-test probability (from zero to 1.0 in increments of 0.01). These curves represent a very expensive, high performance test. Note that the post-test probabilities depend on the pre-test probability, although the post-test probability is essentially constant for wide ranges of pre-test probability (a characteristic of an excellent test). However, at very low pre-test probabilities, a positive test doesn't translate into a certain diagnosis, even with this excellent test. The same is at very high pre-test probabilities if the test is negative.

This figure shows how to use Bayes' theorem to help decide whether or not to do the test. The pre-test probability of scar recurrence is 0.60 (some patient have a higher probability and some a lower probability; 0.60 is an average figure from a large study of scar recurrences). The physician who is thinking about using a PET scan in a patient suspected of a scar recurrence should be asking herself if she would still do a biopsy of the mass in the scar if the PET scan was negative. If she would, she shouldn't do the PET scan

because any result, positive or negative, would lead to the same action: do a biopsy. The Figure shows the post-test probability after a negative scan, given a pre-test probability of 0.60: it is 0.06 (a 6% probability). Most doctors would biopsy the patient if the chances of a scar recurrence were as high as 6%. Therefore, the physician should not order the PET scan.

The post-test probability can also be the basis for choosing between two tests. The approach is simple. Calculate the post-test probability for each test. If the two post-test probabilities are very similar—too similar to make a difference in treatment decision making, as discussed in the preceding paragraph—choose the most convenient, safest, least expensive of the two tests.

A final example takes us back to the patient with chest pain and the decision to do an exercise electrocardiogram. In the first section, we learned that the pre-test probability of coronary artery disease is 0.90 when the patient has a history that is characteristic of exertional angina pectoris. In the section on diagnostic test performance we learned that the likelihood ratio for a negative exercise electrocardiogram is 0.47.

$$\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{likelihood ratio}$$

We convert a probability of 0.90 to odds:

$$\text{Odds} = p/(1 - p) = 0.9/(1 - 0.9) = 9:1$$

According to Bayes' theorem:

$$\text{Post-test probability} = 9:1 \times 0.47 = 4.2:1$$

The probability corresponding to 4.2:1 is given by

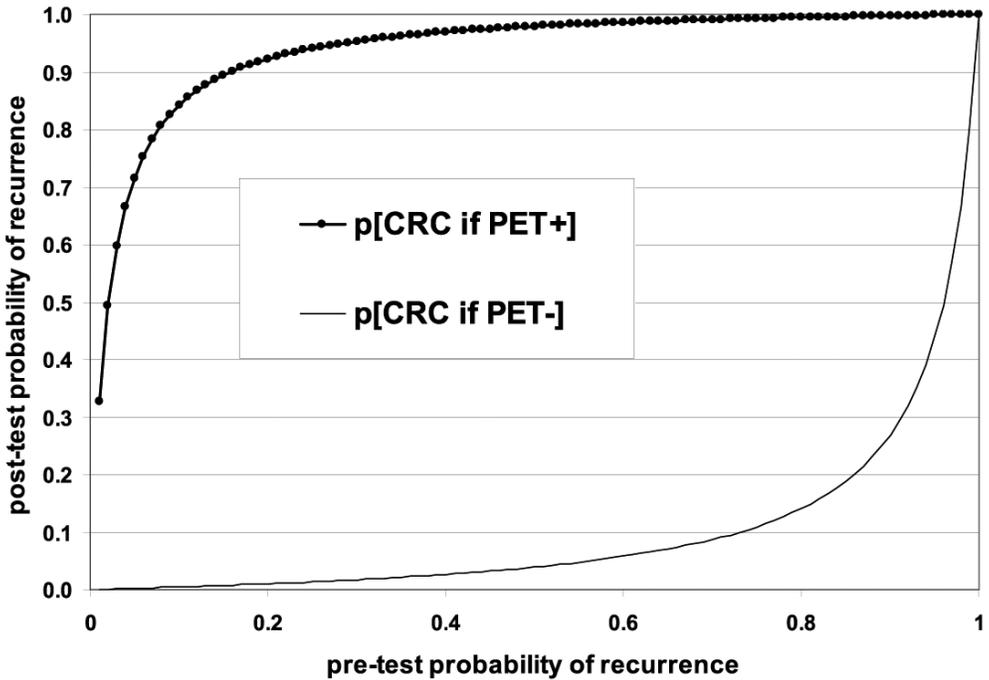
$$P = O/(1 + O) = 4.2/(1+4.2) = 4.2/5.2 = 0.81.$$

What a surprise! A negative test has lowered the probability from 0.90 to only 0.81. We are still pretty certain that the patient has coronary artery disease.

This lesson of Bayes' theorem teaches us that a test with a relatively high likelihood ratio (0.47), which is a consequence of low sensitivity (0.60), does not change diagnostic thinking when the pre-test probability is high. Another way to phrase this lesson is that *we should be suspicious of test results that run counter to our pre-test expectations*. This lesson also holds for interpreting a test when the pre-test probability is very low, as the Figure suggests.

Figure

Post-test probability of recurrent CRC  
after PET scan of peri-operative scar



References

1. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schoss M, Tristani F, Chaitman BR, Fisher LD. Exercise stress testing: correlations among history of angina, ST-segment response, and prevalence of coronary artery disease. *New Engl J Med.* 1979;230-35.
2. Sox HC, Hickam DH, Marton KI, Skeff KS, Sox CH, Moses L, Neal A. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of referral and primary care practice. *Am J Medicine.* 1990;89:7-14 .
3. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, and Goldman L. *N Engl J Med.* 1985; 313:793-799
4. Sox HC Jr, Blatt M, Higgins M, Marton KI. Medical Decision Making: Stoneham, MA: Butterworths; 1988, page 72.
5. Ibid, pp142 -145.

## **A interpretação dos exames diagnósticos: uma abordagem quantitativa.**

### **Introdução:**

Os médicos raramente têm a certeza quando tomam uma decisão. Quando pedem um exame, eles não têm a certeza se o seu resultado será positivo ou negativo. Eles sabem que os exames não são perfeitos. Eles têm resultados falsos positivos. Assim, quando um exame é positivo, os médicos não têm a certeza se o doente tem a doença alvo (a doença que os levou a pedir aquele exame). Os exames apresentam igualmente resultados falsos negativos. Deste modo, se um exame for negativo, os médicos não têm a certeza se é razoável deixarem de se preocupar com a doença alvo. A mesma incerteza ocorre quando eles efectuam um diagnóstico e iniciam um tratamento. O medicamento A tem uma taxa de resposta mais elevada (90%) do que o medicamento B, mas a taxa de respostas para o medicamento B é de 76% e alguns dos doentes respondem ao medicamento B mas não ao medicamento A. A escolha do medicamento A constitui a melhor estratégia de longo alcance, mas o medicamento B pode demonstrar ser melhor neste doente.

Uma vez que a certeza raramente é possível num mundo de exames imperfeitos e de tratamentos imprevisíveis, o que é possível? É possível saber, antes de realizar um exame, a probabilidade que este tem de ser positivo. É possível saber, antes (ou depois) de efectuar um exame, a probabilidade de que a doença alvo esteja presente se o exame for positivo (ou negativo). Ao escolher entre dois tratamentos, é possível saber qual o tratamento que proporciona ao seu doente a melhor probabilidade de um bom resultado. Isto é o melhor que se pode fazer. Após obter o resultado de um exame, podemos saber qual a incerteza que devemos sentir, mas não podemos abolir a incerteza. Sabemos qual o tratamento que apresenta a melhor probabilidade de proporcionar

um bom resultado, mas não podemos ter a certeza de que ele vai realmente proporcionar esse bom resultado. Para alcançar mesmo estes objectivos limitados, temos de compreender os princípios da análise da decisão. O objectivo deste breve ensaio é descrever os princípios da aplicação da teoria das probabilidades à escolha e à interpretação dos testes diagnósticos.

## **Probabilidade: um método para expressar a incerteza**

*Definição de probabilidade:* uma forma de expressar a incerteza através da utilização de um número entre zero e 1.

Se a probabilidade de alguma coisa é zero, você tem a certeza de que ela não irá acontecer. Se a probabilidade é 1,0, tem a certeza de que ela irá acontecer. Entre uma coisa e outra, você não tem a certeza, e essa incerteza será menor quando a probabilidade se aproximar de 0 ou de 1,0 e será maior no meio.

Eis três vantagens para utilizar a probabilidade para expressar incerteza. Uma delas é uma comunicação mais precisa. A utilização de palavras como “provavelmente” ou “possivelmente” para expressar incerteza pode ser muito enganadora. A investigação mostra que as pessoas utilizam a palavra “provavelmente” para expressar uma grande amplitude de probabilidades. Afirmar que um evento tem uma probabilidade de 25% é bastante preciso. Isto significa que pensa que o evento irá ocorrer uma vez em cada quatro. Uma segunda vantagem é uma maior precisão ao expressar uma alteração na certeza quando informação adicional se torna disponível. Se um diagnóstico for “possível”, o que é que significa dizer que ele é agora “provável” depois de um resultado positivo num exame? Não muito, pelo menos quando comparado com ser capaz de dizer que a probabilidade passou de 25% para 75% depois de um exame positivo. Utilizando o teorema de Bayes, é possível calcular a probabilidade de doença depois de um resultado de um exame. Uma terceira vantagem de utilizar a probabilidade é que a probabilidade é um elemento necessário da “tomada de decisão com base no resultado esperado”, um método poderoso para decidir qual a alternativa que maximiza a probabilidade do seu doente obter um bom resultado.

## Três formas de estimar a probabilidade

A atribuição de um número a um nível de incerteza é difícil, mas é necessário tirar vantagem do potencial dos métodos quantitativos para a tomada de decisão. Nós discutimos três formas de estimar a probabilidade.

*Probabilidade subjectiva:* Este método é, de longe, o mais frequentemente utilizado. Idealmente, o médico deve recordar-se de todos os doentes que já observou com as mesmas características clínicas que o doente cuja probabilidade está a tentar estimar. Ele recorda então a fracção deles que tinham a doença de que suspeita. Esse número é a probabilidade do doente. Esta proeza da memória é impossível na prática, pelo que o médico se limita a conjecturar.

É possível melhorar a capacidade para uma pessoa conjecturar através da utilização de uma técnica denominada “fixação e ajustamento”. Em vez de recordar todos os doentes, recorda-se a prevalência da doença suspeita em todos os doentes com a queixa principal do doente (por exemplo, precordialgia). Esta prevalência é a probabilidade no doente médio com a queixa principal. Em seguida, utilizando o senso clínico, ajusta-se a probabilidade para cima ou para baixo, dependendo da forma como a história do doente se adapta à doença suspeita (por exemplo, doença coronária).

*Classificação da apresentação clínica do doente:* Esta abordagem limita-se a algumas situações clínicas bem estudadas. O melhor exemplo é o da precordialgia. A angina de peito de esforço típica e a angina atípica causam precordialgia com características particulares. Os médicos classificam a precordialgia do doente em três síndromes: os dois tipos de angina e a “precordialgia não anginosa”. A investigação demonstrou a seguinte relação entre a precordialgia e a prevalência de doença coronária evidenciada por angiografia:

### QUADRO 1 (1)

#### Tipo de precordialgia

	Prevalência de doença coronária (homens)	Prevalência de doença coronária (mulheres)
Angina de peito de esforço típica	0,90	0,72
Angina atípica	0,67	0,38
Precordialgia não anginosa	0,20	0,05

Se o médico puder classificar a precordialgia do doente numa destas três categorias, é fácil estimar a probabilidade de doença coronária. Eles podem utilizar a heurística da fixação e ajustamento para ajustarem a sua estimativa para cima ou para baixo, dependendo de outras características (tais como uma história familiar de doença coronária prematura) mas utilizando sempre a probabilidade associada à história da precordialgia do doente como ponto de fixação para quaisquer ajustamentos. Lembre-se que os autores da referência 1 estudaram doentes referenciados para arteriografia coronária; as probabilidades são mais baixas nos doentes dos cuidados primários de saúde (2).

*Regras de previsão clínica:* A utilização de uma regra de previsão clínica constitui o método mais preciso e mais reprodutível para estimar a probabilidade. Uma previsão clínica é um método explícito para utilizar um conjunto de achados clínicos para estimar a probabilidade de doença (3). As regras de previsão clínica são empíricas. Elas reflectem os achados clínicos e os diagnósticos de doentes reais. Geralmente, os investigadores obtêm um conjunto padrão de informação clínica de um grande número (tipicamente um milhar ou mais) de doentes com um problema clínico (por exemplo, um traumatismo crânio-encefálico) e fazem um diagnóstico final (por exemplo, uma hemorragia ou uma contusão intracraniana) por meios independentes (por exemplo, uma TAC crânio-encefálica). Eles utilizam métodos estatísticos que identificam os melhores factores preditivos independentes do diagnóstico final e ponderam-nos numericamente de acordo com a importância diagnóstica (Quadro 2).

## Quadro 2 (2)

### Atributo

	Pontuação da precordialgia
Idade >60 anos	+3
História de enfarte do miocárdio	+4
Dor causada pelo esforço	+4
Dor aliviada pela nitroglicerina	+2
>20 maços-anos de tabagismo	+4
Sexo masculino	+4
Tem de parar quando a dor ocorre	+3

Modificado a partir da referência 2.

Para avaliar um doente individualmente, o médico obtém a informação especificada para cada factor preditivo, atribui a ponderação ao factor preditivo se ele estiver presente e zero se ele estiver ausente e calcula uma pontuação baseada na soma das ponderações. O estudo, que obteve sistematicamente achados clínicos e diagnósticos finais, define a relação entre a pontuação de um doente e a probabilidade do doente (Quadro 3). Tal como com os outros métodos para estimar a probabilidade, um médico deve ajustar a estimativa da probabilidade obtida através de uma regra de previsão clínica utilizando o método de fixação e ajustamento. O ponto de fixação é a probabilidade obtida através da utilização da regra de previsão clínica. Ajuste a probabilidade subjectivamente começando a partir do ponto de fixação para tomar em consideração outros achados clínicos ou o senso clínico do médico.

Quadro 3 (2)

Pontuação total da precordialgia	P [Doença coronária]*
0-4	0,05
5-9	0,25
10-14	0,67
15-19	0,90
20-26	0,93

Modificado a partir da referência 2.

\*probabilidade de doença coronária (por angiografia)

### **Ajustamento da probabilidade para tomar em consideração a nova informação: teorema de Bayes.**

A estimativa da probabilidade é valiosa para uma comunicação clara. É *indispensável* para uma interpretação precisa dos resultados dos exames diagnósticos. A razão é uma consequência de uma relação que recebeu o nome do seu descobridor, um presbítero do século XVIII chamado Thomas Bayes. A relação, denominada teorema de Bayes, é a seguinte:

$$\text{Odds pós-teste} = \text{Odds pré-teste} \times \text{taxa de probabilidade}$$

Esta relação diz-nos que a interpretação do resultado de um teste depende da probabilidade pré-teste. Ela dá origem a uma metáfora que expressa

uma verdade fundamental: “os testes são dispositivos para aumentar ou diminuir as probabilidades”.

Bayes derivou o teorema que tem o seu nome de definições fundamentais da teoria das probabilidades. A derivação do teorema de Bayes ocupa menos de uma página (4). Não é um teorema no sentido de uma conjectura. O teorema de Bayes é a lei! Para compreender esta poderosa relação, necessitamos de compreender o que é *odds* e probabilidade e necessitamos de apreender o que é a taxa de probabilidade (likelihood ratio).

### ***Odds* e probabilidade**

*Odds* de um evento é o número de vezes que o evento ocorre em relação ao número de vezes em que ele não ocorre. Utilizamos o registo 1:4 para dizer que o *odds* de um evento é de 1 para 4 (o evento ocorre uma vez para cada quatro vezes em que ele não ocorre).

*Odds* é apenas outra forma de expressar uma probabilidade. A relação entre *odds* e probabilidade é a seguinte:

$$\text{Odds} = \text{probabilidade} / (1 - \text{probabilidade})$$

$$\text{Probabilidade} = \text{odds} / (1 + \text{odds})$$

Exemplo: a probabilidade de um evento é de 0,75. Deste modo, o *odds* é  $0,75/(1-0,75) = 0,75/0,25 = 3:1$  (*odds* de três para um). A conversão deste *odds* numa probabilidade:  $3:1/(1+3:1) = 3/4 = 0,75$

### **A taxa de probabilidade (likelihood ratio)**

A taxa de probabilidade constitui uma forma muito importante de expressar a informação sobre o desempenho do teste. De acordo com o teorema de Bayes, a taxa de probabilidade diz-nos quanto é que o *odds* se altera depois de obtermos uma nova informação, tal como um resultado de um teste.

$$\text{Odds pós-exame} = \text{odds pré-exame} \times \text{taxa de probabilidade}$$

Uma vez que “os testes são dispositivos para aumentar ou diminuir as probabilidades”, a taxa de probabilidade diz-nos até que ponto um teste cumpre a sua missão principal. A taxa de probabilidade é claramente importante;

então de onde é que ela vem? A resposta a esta pergunta é importante, mas devemos primeiro fazer dois desvios. Devemos aprender sobre a notação da probabilidade condicional e, em seguida, sobre a forma de medir o desempenho de um teste.

## Notação da probabilidade condicional

A probabilidade condicional é a linguagem do desempenho do teste e a notação da probabilidade condicional constitui uma forma compacta e transparente de expressar relações entre os resultados de um teste e a doença.

Uma probabilidade condicional é a probabilidade de um evento (Evento A) condicional em relação a outro evento (Evento B). Expresso através da notação da probabilidade condicional, a probabilidade de A condicional em relação a B é:

$$P[A|B]$$

onde a linha vertical “|” corresponde à abreviatura de “condicional em relação a” ou, mais resumidamente “dado”. A definição formal da probabilidade condicional é:

$$P[A|B] = p[A \text{ e } B]/p[B]$$

A parte direita desta equação diz: “dado que B ocorreu, qual é a probabilidade de que A também tenha ocorrido?” Esta definição formal é o ponto inicial para derivar o teorema de Bayes (ver página 72 da referência 4).

## Medição do desempenho do teste

Se os testes são simplesmente motores que conduzem as probabilidades para cima ou para baixo, então devemos medir o seu desempenho com base em quanto a probabilidade se altera depois do resultado de um teste.

Recorde a forma de *odds ratio* do teorema de Bayes:

$$\text{Odds pós-teste} = \text{odds pré-teste} \times \text{taxa de probabilidade}$$

A taxa de probabilidade determina quanto é que se altera o *odds* da doença, pelo que é uma boa medida do desempenho do teste. Utilizando a definição de probabilidade condicional (o *odds* pós-teste é uma probabilidade

condicional, a probabilidade de doença dado um resultado de um exame), o teorema de Bayes (tal como é aqui mostrado) e a álgebra básica, é fácil demonstrar que a taxa de probabilidade para o resultado R do exame na doença D é dado pela seguinte relação:

$$\text{Taxa de probabilidade} = p[R|D+]/p[R|D-]$$

onde D+ denota que a doença está presente e D- denota que a doença está ausente.

Esta definição mostra que a chave para medir o desempenho do exame consiste em medir a frequência do resultado R do exame em doentes nos quais um exame muito fidedigno indicou se eles têm ou não a doença D. Fazer isto, em princípio, é simples mas é difícil na prática.

As características do estudo ideal para medir o desempenho de um exame diagnóstico são as seguintes:

1. Recrutar doentes consecutivos com a mesma queixa principal (por exemplo, uma precordialgia recorrente cujas características levam o médico a suspeitar de uma doença coronária como causa).
2. Realizar o exame diagnóstico cujo desempenho pretende medir (por exemplo, uma prova de esforço) em cada um deles. Este exame é denominado o “exame índice”.
3. Realizar um exame muito fidedigno para a doença coronária (por exemplo, uma arteriografia coronária) em todos os doentes, mesmo que o exame índice seja negativo. Este exame é denominado o “exame diagnóstico de referência”.
4. Solicitar a diversos cardiologistas a interpretação da prova de esforço independentemente uns dos outros sem disporem de quaisquer dados sobre o doente ou os resultados da arteriografia coronária. Verifique até que ponto eles concordam.
5. Solicitar a diversos cardiologistas para interpretarem a arteriografia coronária independentemente uns dos outros e sem disporem de quaisquer dados sobre o doente ou os resultados da prova de esforço. Verifique até que ponto eles concordam.
6. Expressar estes resultados numa tabela de 2 por 2 (Quadro 4), onde as letras indicam o número de doentes com cada combinação de resultados no exame índice e no exame de referência:

#### Quadro 4

	Doença presente	Doença ausente
O resultado do exame índice é R	A	C
O resultado do exame índice não é R	B	D

7. Calcular a frequência do resultado R no exame índice nos doentes que têm doença coronária ( $A/(A+B)$ ). Este número é equivalente à probabilidade condicional ( $p[R|D+]$ ).
8. Calcular a frequência do resultado R no exame índice nos doentes que não têm doença coronária ( $C/(C+D)$ ). Este número é equivalente à probabilidade condicional ( $p[R|D-]$ ).
9. Calcule a taxa de probabilidade para o resultado R:  
Taxa de probabilidade =  $p[R|D+]/p[R|D-]$
10. Calcular o intervalo de confiança de 95% para a taxa de probabilidade.

#### Descrição do desempenho do teste

*Resultados do teste como variáveis contínuas:* Um relatório típico do laboratório clínico é um número (por exemplo, o nível de creatina-quinase, a quantidade de hemoglobina numa amostra de fezes, a quantidade de proteínas numa amostra de urina). O intervalo de variação dos resultados pode ser amplo, e o termo “variável contínua” aplica-se a esta forma de expressar os resultados, uma vez que o resultado (“R” na expressão da taxa de probabilidade) pode ser qualquer número.

*O valor limite que define “anormal”:* Deve ser possível calcular a taxa de probabilidade para qualquer valor dentro do intervalo de variação dos resultados de um teste. Na prática, os autores raramente fornecem a taxa de probabilidade para um resultado expresso como um número isolado ou mesmo um intervalo de variação de números. Em alternativa, eles fornecem uma taxa de probabilidade para um exame positivo (taxa de probabilidade positiva) e

para um exame negativo (taxa de probabilidade negativa). O resultado num exame positivo encontra-se acima do valor “limite”; o resultado num exame negativo situa-se abaixo deste limite. Voltarei a abordar o assunto importante de estabelecer o valor limite para um exame.

*Sensibilidade e especificidade:* os estudos sobre o desempenho do exame indicam tipicamente a sensibilidade e a especificidade de um exame, frequentemente com intervalos de confiança de 95%. Consulte a tabela de 2 x 2 (Quadro 4), recordando que A, B, C e D se referem ao número de doentes com diversos resultados num estudo sobre o desempenho do exame.

Quadro 4

	Doença presente	Doença ausente
O resultado do exame índice é R	A	C
O resultado do exame índice não é R	B	D

A sensibilidade descreve a capacidade de um exame para identificar os doentes com a doença alvo. A definição de sensibilidade é o numerador na taxa de probabilidade positiva, que obtemos através da substituição de R por + na definição geral de taxa de probabilidade, o que nos dá a seguinte expressão:

$$\text{Taxa de probabilidade positiva} = p[+|D+]/p[+|D-]$$

$$\text{Sensibilidade} = p[+|D+] = A/(A + B)$$

A especificidade descreve a capacidade de um exame para identificar doentes que não têm a doença alvo. A definição de especificidade é o denominador na taxa de probabilidade negativa, que obtemos através da substituição de R por – na definição geral da taxa de probabilidade, o que nos dá a seguinte expressão:

$$\text{Taxa de probabilidade negativa} = p[-|D+]/p[-|D-]$$

$$\text{Especificidade} = p[-|D-] = D/(C + D)$$

*Outra forma de definir taxa de probabilidade:* Utilizando as definições de sensibilidade e especificidade, podemos definir a taxa de probabilidade em termos da sensibilidade e da especificidade:

Taxa de probabilidade positiva = sensibilidade/(1-especificidade)

Taxa de probabilidade negativa = (1-sensibilidade)/especificidade

Definições dos resultados do exame: Podemos utilizar a tabela de 2x2 para definir quatro tipos de resultados do exame:

	Doença presente	Doença ausente
O resultado do exame índice é R	Verdadeiro positivo	Falso positivo
O resultado do exame índice não é R	Falso negativo	Verdadeiro negativo

Um estudo hipotético do desempenho do exame: Eis um exemplo: a fidedignidade da prova de esforço, em que o resultado R é um infra-desnívelamento do segmento ST-T de pelo menos 1 mm para baixo da linha de base e ocorrendo com qualquer nível de exercício. Neste estudo hipotético, os autores recrutaram 200 pessoas com precordialgia recorrente. Cada doente foi submetido a uma prova de esforço e a uma arteriografia coronária. Os resultados são os seguintes (os números são realistas):

	Doença presente	Doença ausente	Totais
O resultado do exame índice é R	60	15	75
O resultado do exame índice é um infra-desnívelamento do segmento ST inferior a 1 mm	40	85	125
Totais	100	100	200

Sensibilidade =  $60/100 = 0,60$

Especificidade =  $85/100 = 0,85$

Taxa de probabilidade positiva =  $0,60/(1-0,85) = 4,0$

Taxa de probabilidade negativa =  $(1-0,60)/0,85 = 0,47$

*Estabelecimento do limite que define um resultado anormal do exame:*

De acordo com a teoria da decisão, deve estabelecer-se o limite de forma a maximizar o valor esperado, o que constitui um princípio sólido. Para um determinado exame, um limite que aumenta a sensibilidade irá reduzir a especificidade; um limite que aumenta a especificidade irá reduzir a sensibilidade. A teoria mostra que o limite óptimo deve favorecer uma sensibilidade elevada se o doente apresentar uma probabilidade elevada de ter a doença alvo ou se os benefícios do tratamento excederem largamente os inconvenientes. O limite óptimo deve favorecer uma especificidade elevada se o doente tiver uma baixa probabilidade de ter a doença alvo (como aconteceria se o doente fosse saudável e fosse realizar um exame de rastreio) ou se os inconvenientes do exame e consequências *a posteriori* forem significativas. Na referência 4 (4) é apresentada uma discussão da teoria. Na prática, as pessoas que estabelecem o limite do exame não tomam em consideração a teoria. Tipicamente, o limite é estabelecido de tal forma que 5% ou 2,5% das pessoas saudáveis têm resultados acima do limite; esta abordagem é estatística. Ela não se baseia na teoria da decisão.

*O intervalo de confiança de 95% para a taxa de probabilidade:* O intervalo de confiança de 95% mostra o intervalo de variação dos valores estatisticamente prováveis. Se um estudo fosse repetido com 100 amostras aleatórias independentes de doentes, 95 dos estudos teria um resultado dentro do intervalo de confiança de 95%. Quando se utiliza o teorema de Bayes para calcular as probabilidades pós-teste, devemos recordar-nos de calcular a probabilidade pós-teste utilizando os limites superiores e inferiores do intervalo de confiança de 95%, assim como o valor mais provável (a estimativa pontual).

Exemplo: o *odds* pré-teste é de 1:1. A taxa de probabilidade negativa é de 0,15, com intervalos de confiança de 95% de vão desde um limite inferior de 0,01 até um limite superior de 0,29. A estimativa pontual para o *odds* pós-teste após um exame negativo é de  $1:1 * 0,15 = 0,15:1$  ou uma probabilidade de 0,13. O *odds* pós-teste correspondente ao limite inferior do intervalo de confiança de 95% é de  $1:1 * 0,01 = 0,01:1$ , o que é equivalente a uma probabilidade de 0,01. Parece que a probabilidade pós-teste é suficientemente baixa para excluir a doença alvo. No entanto, a probabilidade pós-teste correspondente ao limite superior do intervalo de confiança de 95% é  $1:1 * 0,29 = 1,29:1$ ; o que é equivalente a uma probabilidade pós-teste de 0,22, o que pode ser excessivamente elevado para excluir a doença alvo.

## Lições do teorema de Bayes

A lição mais importante deriva da fórmula do *odds ratio* do teorema de Bayes:

$$\text{Odds pós-teste} = \text{odds pré-teste} \times \text{taxa de probabilidade}$$

A lição: *a interpretação da nova informação diagnóstica (a probabilidade pós-teste) depende do que já se sabia sobre o doente (a probabilidade pré-teste).*

A Figura reforça esta lição. Ela apresenta duas curvas. A curva superior representa a probabilidade pós-teste após uma tomografia de emissão de positrões (PET) positiva da parede abdominal num doente com suspeita de ter uma recorrência de cancro do cólon na cicatriz operatória. A curva inferior representa a probabilidade pós-teste após uma PET que é negativa para a recorrência na cicatriz. Para criar estas curvas, o autor calculou a probabilidade pós-teste para cada valor da probabilidade pré-teste (entre zero e 1,0 com incrementos de 0,01). Estas curvas representam um exame de desempenho elevado e muito dispendioso. Salienta-se que as probabilidades pós-teste dependem da probabilidade pré-teste, embora a probabilidade pós-teste seja essencialmente constante para grandes variações na probabilidade pré-teste (uma característica de um exame excelente). No entanto, com probabilidades pré-teste muito baixas, um exame positivo não se traduz num diagnóstico certo, mesmo com este exame excelente. O mesmo acontece com probabilidades pré-teste muito elevadas se o exame for negativo.

Esta Figura mostra como utilizar o teorema de Bayes para ajudar a decidir se se deve ou não realizar o exame. A probabilidade pré-teste da recorrência na cicatriz é de 0,60 (alguns doentes apresentam uma probabilidade mais elevada e outros uma probabilidade mais baixa; 0,60 é um número médio proveniente de um estudo de grandes dimensões sobre as recorrências na cicatriz). O médico que está a pensar utilizar uma PET num doente com uma suspeita de recorrência na cicatriz deve questionar-se se deve, mesmo assim, realizar uma biopsia da massa na cicatriz se a PET for negativa. Se assim for, ele não deve efectuar a PET, uma vez que qualquer resultado, positivo ou negativo, irá conduzir à mesma decisão: realizar uma biopsia. A Figura mostra

a probabilidade pós-teste após uma PET negativa, dada uma probabilidade pré-teste de 0,60: essa probabilidade pós-teste é de 0,06 (uma probabilidade de 6%). A maior parte dos médicos iria proceder a uma biopsia do doente se as probabilidades de uma recorrência na cicatriz fossem de 6%. Deste modo, o médico não deve pedir uma PET.

A probabilidade pós-teste pode igualmente constituir a base para escolher entre dois exames. A abordagem é simples. Calcule a probabilidade pós-teste para cada exame. Se as duas probabilidades pós-teste forem muito semelhantes – demasiado semelhantes para que façam diferença na tomada de decisão, tal como foi discutido no parágrafo precedente – escolha o mais cómodo, o mais seguro e o menos dispendioso dos dois exames.

Um exemplo final leva-nos de volta ao doente com precordialgia e à decisão de efectuar uma prova de esforço. Na primeira secção, aprendemos que a probabilidade pré-teste da doença coronária é de 0,90 quando o doente tem uma história que é característica de angina de peito de esforço. Na secção sobre o desempenho do exame diagnóstico aprendemos que a taxa de probabilidade para uma prova de esforço negativa é de 0,47.

*Odds* pós-teste = *odds* pré-teste x taxa de probabilidade  
Convertamos uma probabilidade de 0,90 em *odds*:

$$Odds = p/(1 - p) = 0,9/(1 - 0,9) = 9:1$$

De acordo com o teorema de Bayes:

$$\text{Probabilidade pós-teste} = 9:1 \times 0,47 = 4,2:1$$

A probabilidade correspondente a 4,2:1 é dada por:

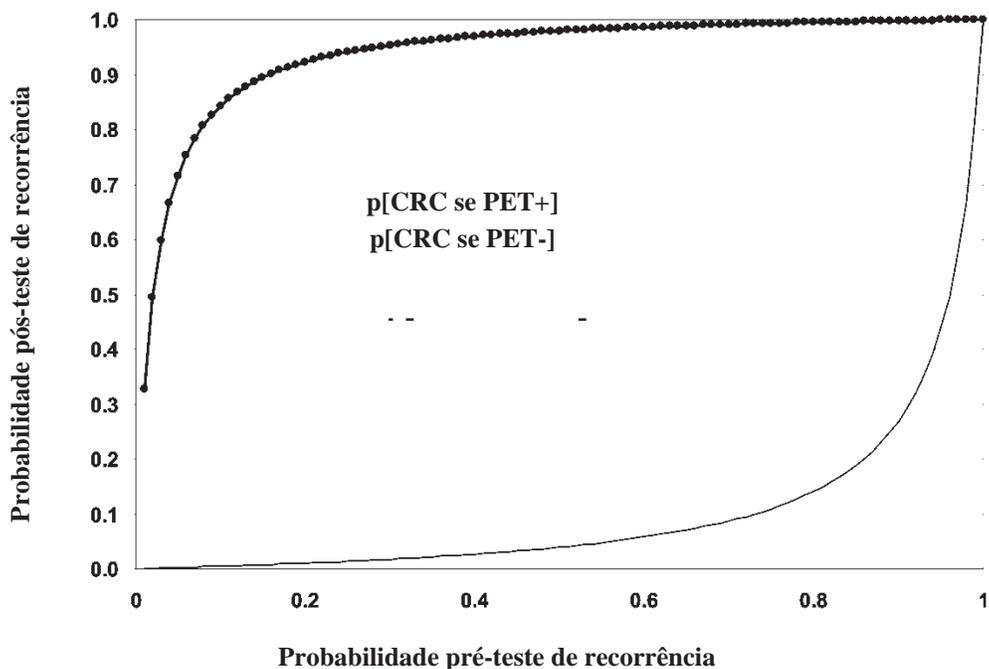
$$P = O/(1 + O) = 4,2/(1+4,2) = 4,2/5,2 = 0,81.$$

Que surpresa! Um exame negativo reduziu a probabilidade de 0,90 para apenas 0,81. Estamos ainda bastante certos de que o doente tem uma doença coronária.

Esta lição do teorema de Bayes ensina-nos que um exame com uma taxa de probabilidade relativamente elevada (0,47), que é uma consequência de uma sensibilidade baixa (0,60), não altera o pensamento diagnóstico quando a probabilidade pré-teste é elevada. Outra forma de formular esta lição é que *devemos suspeitar dos resultados do teste que vão contra as nossas expectativas pré-teste*. Esta lição também se aplica à interpretação de um exame quando a probabilidade pré-teste é muito baixa, como sugere a Figura.

## Figura

**Probabilidade pós-teste de recorrência do cancro do cólon na cicatriz (CRC) após uma tomografia de emissão de positrões (PET) da cicatriz peri-operatória**



## References

1. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schoss M, Tristani F, Chaitman BR, Fisher LD. Exercise stress testing: correlations among history of angina, ST-segment response, and prevalence of coronary artery disease. *New Engl J Med.* 1979;230-35.
2. Sox HC, Hickam DH, Marton KI, Skeff KS, Sox CH, Moses L, Neal A. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of referral and primary care practice. *Am J Medicine.* 1990;89:7-14.
3. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, and Goldman L. *N Engl J Med.* 1985; 313:793-799
4. Sox HC Jr, Blatt M, Higgins M, Marton KI. Medical Decision Making: Stoneham, MA: Butterworths; 1988, page 72.
5. *Ibid*, pp142 -145



*Inconsolable Range from Bishop Pass, Sierra Nevada - Harold C. Sox*

**Russell Harris, MD, MPH**

**Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill  
United States Preventive Services Task Force**

## **Prevention as a National Health Imperative**

### **Introduction**

Some would argue that prevention is the key to all health problems. Those people I refer to as “evangelists”. Others claim that there is nothing at all to prevention for reducing health problems. They are “skeptics”. There is a third way, however, a middle path between these two extremes. The “evidence-based prevention” view is that prevention works well for some problems and not for others. I am a proponent of this middle path.

Thus, in setting priorities for any national health plan, policy makers will logically consider all types of health care: prevention, treatment, and palliative.

In some cases, however, prevention has received less attention – and less funding – than treatment. In the United States, for example, prevention receives less than 3% of national health spending. The immediacy of treatment can sometimes obscure the power of prevention to improve health.

This discussion will argue that prevention should receive a share of national health spending and attention proportionate to its potential contribution to the health of the public. Evidence suggests that this share should be substantial.

I will also briefly discuss a few initiatives in the United States to attempt to right the tilt toward treatment at the expense of prevention.

To determine the contribution of prevention in the past and its potential for the future, I will consider two general questions:

- (1) How much of our progress in health in the past 100 years can be attributed to prevention? and

- (2) What is the prospect for prevention in attacking our current health problems?

**Question 1: How much of our progress in health in the past 100 years can be attributed to prevention?**

In 1900, as best we can figure, life expectancy at birth in the United States was about 47 years. As we know, many of the causes of death at that time were infectious diseases, many affecting children and younger adults. In 2001, the life expectancy at birth in the US was about 77 years. This is a gain of some 30 years in life expectancy over the 20<sup>th</sup> century. Portugal has also seen important gains. In 2001, life expectancy at birth in Portugal was about the same as the US.

In looking back over the 20<sup>th</sup> century, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the US found ten great public health achievements. These included such things as:

- (1) vaccination;
- (2) control of infectious diseases through clean water, improved sanitation, and antibiotics;
- (3) healthier mothers and babies through better hygiene and nutrition;  
and
- (4) cardiovascular risk factor control.

In the US, infectious disease is still an important cause of death – witness the rise of HIV/AIDS – but chronic disease has become a greater priority. We have made some progress against chronic disease – especially cardiovascular disease – in the past 50 years, but we still have far to go to catch countries like Japan, whose life expectancy at birth is greater than 80 years. The recent increase in obesity and diabetes in the US (and many other countries) gives us concern about whether chronic disease mortality will plateau and even rise in the coming decades.

Although it is impossible to determine the exact contribution of prevention to this improvement in health in the 20<sup>th</sup> century, some have made calculations based on reasonable assumptions. Several of these calculations have placed the contribution of prevention, broadly defined, as about 75%. That is, the preventive interventions of public health and clinical prevention (both primary and secondary prevention) have probably contributed about 75% of the improvement in health, while treatment has contributed about 25%.

Although some may say that physicians in clinical practice have not been the ones to make these contributions, it should be noted that physicians have indeed been involved in many of these interventions, be they usually defined as “public health” or “clinical prevention”. The division of health care interventions into “public health” and “clinical” is a recent phenomenon which should be reconsidered and probably abolished.

In summary, there have been important gains in health in the 20<sup>th</sup> century, with more than half of these gains attributable to prevention, broadly defined.

## **Question 2: What is the prospect for prevention in attacking our current health problems?**

A few years ago, a group of investigators at the CDC provided a new view of the current “leading causes of death” in the US in the year 2000. They noted that the usual list starts with:

- (1) heart disease
- (2) malignant neoplasms
- (3) cerebrovascular disease
- (4) chronic obstructive pulmonary disease
- (5) unintentional injuries
- (6) diabetes
- (7) influenza and pneumonia

They then analyzed each of these categories to determine “the causes behind the causes”, the causal and potentially modifiable risk factors that led to these conditions. Interestingly, they found that only 10 factors, primarily health behaviors, accounted for about 50% of all deaths in the US. The top of the list of these factors and behaviors included:

- (1) tobacco
- (2) poor diet and physical inactivity
- (3) alcohol misuse
- (4) microbial agents
- (5) toxic agents
- (6) motor vehicles
- (7) firearms

If we were able to magically change all of these negative behaviors immediately (including their effects over previous years), we could potentially reduce mortality to a substantial degree, further extending life expectancy. We know this will not – cannot – happen so quickly, but just the exercise of understanding the “causes behind the causes” helps us also understand the potential of prevention as a strategy to reduce the burden of our current health problems.

Thinking specifically about these problems, it is clear that greater control of cardiovascular risk factors is possible, and could lead to further reductions in mortality from heart disease and stroke. Reduction of tobacco and some screening programs could further reduce mortality from the most common cancer killers. HIV/AIDS is a potentially preventable disease, if we could reduce risky sexual behavior. Many injuries are potentially preventable, with proper safety engineering and appropriate caution.

In summary, we can conclude that, while treatment is certainly important, prevention will be necessary to make substantial improvements in current health status.

## **Three US initiatives to demonstrate the usefulness of evidence-based prevention**

I now want to turn to describe briefly three related initiatives in the US to demonstrate the importance of evidence-based prevention as a strategy to improve the health of the public.

The first of these is the US Preventive Services Task Force (USPSTF). This group was convened in 1984 as a non-federal group of experts from various clinical and methodologic disciplines. It is charged with developing evidence-based recommendations for interventions initiated within clinicians' practices that could reduce the burden of suffering of various conditions and improve the health of the public. Recommendations are based on systematic reviews of the health literature. The "key questions" for each topic are initially specified in an "analytic framework"; systematic reviews are conducted for each question. The body of evidence for all key questions is then considered by the Task Force, rating both the "certainty" of the evidence and the "magnitude" of the estimated effect (both benefits and harms) if the intervention were to be implemented. Based on certainty and magnitude, the Task Force gives each intervention a recommendation grade:

- A and B: Benefits outweigh harms; Recommend implementation
- C: Benefits and harms are closely aligned; recommend against routine implementation
- D: Harms outweigh benefits (or no net benefit); recommend against implementation
- I: Evidence insufficient to judge the magnitude of benefits and/or harms; No recommendation

These recommendations are available online and disseminated to practicing clinicians. Over the 20 years of the Task Force's existence, its recommendations have received more and more attention. Many health care groups now explicitly adhere to these recommendations.

A “sister” Task Force on Community Preventive Services (TFCPS) has been formed by the CDC to consider community level interventions. This group uses a similar methodology to systematically review the evidence of benefits and harms of community preventive services. These recommendations are also available online and disseminated to clinicians and public health officials. It is frequently the case that one can only get a complete understanding of the effectiveness of various approaches to intervene on a specific health behavior by reading both the USPSTF and the TFCPS reports on that topic.

Finally, the third US initiative that may demonstrate the potential of evidence-based prevention is the National Commission on Prevention Priorities (NCPP). This group takes the recommendations of the USPSTF a step further. They consider all of the A and B recommendations of the USPSTF and then calculate two further variables:

- (1) the “clinically preventable burden” (CPB) and
- (2) the cost-effectiveness ratio (CE).

The CPB is defined as the total quality-adjusted life years that could be gained if the preventive service were delivered at recommended levels in the US. This quantity is estimated from the best evidence available. The CE is then calculated as the cost per quality-adjusted life year gained; a high CE shows that any health gain is expensive while a low CE shows that health gains may be achieved less expensively. Both CPB and CE are rated from high (desirable) to low (undesirable) values and the ratings summed. Thus, the NCPP produces an estimate of the priorities that should be given by policy makers to the various A and B USPSTF recommendations.

Studies by the NCPP have shown that the priorities that should be accorded these evidence-based recommendations vary widely. Some recommendations (such as tobacco cessation counseling and childhood immunizations) should clearly receive high priority while other recommendations (eg, tetanus immunization and diet counseling) should receive much lower priority. These ratings show that not all preventive interventions that are backed by evidence are equally important. Some of these recommendations are much more important for health than others.

In summary, over the past 20 years the US has initiated three groups – USPSTF, TFCPS, and NCPP – to consider and promote high priority, evidence-based prevention. Although these groups provide useful information about how to select the few most important preventive services on which to focus public attention, there is no systematic way in which policy makers are encouraged to use these recommendations.

## **Conclusions:**

Prevention has contributed greatly to improving the health of the public over the past 100 years. Prevention will also be necessary to further improve health in the decades to come. Evidence-based prevention groups have found that a relatively small number of interventions are both backed by evidence and are high priority. This simplifies the challenge of getting appropriate prevention done: focusing on these few interventions will result in the greatest health gain for the public.

In the US, we have developed groups for assessing the evidence and setting priorities, but we have not adequately implemented the recommendations of these groups. As a result, improvements in health have been slow and expensive. The greatest challenge in the US lies in finding ways to focus on high priority services, and to widely implement those services.



**Russell Harris, MD, MPH**

**Professor de Medicina, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill**

**Membro da *United States Preventive Services Task Force***

## **A Prevenção como um Imperativo de Saúde Nacional**

### **Introdução**

Algumas pessoas poderiam argumentar que a prevenção é a chave para todos os problemas de saúde. A essas pessoas eu refiro-me como “evangelistas”. Outros afirmam que não existe nada que justifique a prevenção para reduzir os problemas de saúde. Estes são os “cépticos”. No entanto, existe uma terceira forma, um meio-termo entre estes dois extremos. A perspectiva da “prevenção baseada na evidência” considera que a prevenção resulta bem para alguns problemas e não para outros. Sou um proponente deste meio-termo.

Deste modo, ao estabelecerem-se prioridades para qualquer plano de saúde nacional, os políticos irão logicamente ter em consideração todos os tipos de cuidados de saúde: prevenção, tratamento e cuidados paliativos. No entanto, em alguns casos, a prevenção recebeu menos atenção e menos fundos do que o tratamento. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, a prevenção recebe menos de 3% das despesas nacionais com a saúde. A premência do tratamento pode por vezes obscurecer o poder da prevenção para melhorar a saúde.

Esta discussão irá demonstrar que a prevenção deve receber uma parcela dos gastos nacionais com a saúde e a atenção proporcionada à sua potencial contribuição para a saúde do público. A evidência sugere que esta parcela deve ser substancial. Irei igualmente discutir brevemente um pequeno número de iniciativas nos Estados Unidos da América para tentar contrariar a tendência no sentido do tratamento à custa da prevenção.

Para determinar a contribuição da prevenção no passado e o seu potencial para o futuro, irei considerar duas questões gerais:

- (1) Quanto do nosso progresso na saúde durante os últimos 100 anos pode ser atribuído à prevenção? E
- (2) Qual é a perspectiva para a prevenção no combate aos nossos problemas de saúde actuais?

### **Questão 1: Quanto do nosso progresso na saúde durante os últimos 100 anos pode ser atribuído à prevenção?**

Em 1900, tanto quanto podemos calcular, a esperança de vida quando do nascimento nos Estados Unidos da América era de aproximadamente 47 anos. Como sabemos, muitas das causas de morte nessa altura eram doenças infecciosas, muitas delas afectando crianças e adultos jovens. Em 2001, a esperança de vida quando do nascimento nos EUA era de cerca de 77 anos. Isto corresponde a um ganho de aproximadamente 30 anos na esperança de vida ao longo do século XX. Portugal também foi alvo de ganhos importantes. Em 2001, a esperança de vida quando do nascimento em Portugal era aproximadamente igual à dos EUA.

Ao olhar para trás para o século XX, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA identificaram dez realizações extraordinárias de saúde pública. Estas incluíram as seguintes coisas:

- (1) vacinação;
- (2) controlo das doenças infecciosas através da água potável, da melhoria das condições sanitárias e dos antibióticos;
- (3) mães e bebés mais saudáveis através de uma melhoria da higiene e da nutrição; e
- (4) controlo do factor de risco cardiovascular.

Nos EUA, as doenças infecciosas ainda constituem uma causa importante de morte – veja-se o aparecimento da infecção pelo VIH/SIDA – mas as doenças crónicas tornaram-se uma prioridade maior. Efectuámos alguns progressos contra as doenças crónicas – especialmente as doenças cardiovasculares – nos últimos 50 anos, mas ainda temos muito que evoluir para alcançar países como o Japão, cuja esperança de vida quando do nascimento é superior a 80 anos. O aumento recente na obesidade e na diabetes nos EUA (e em muitos outros países) causa-nos preocupações relativamente à possibilidade da mortalidade das doenças crónicas atingir um planalto ou continuar a aumentar nas décadas futuras.

Embora seja impossível determinar a contribuição exacta da prevenção para esta melhoria ocorrida na saúde durante o século XX, alguns autores efectuaram cálculos com base em presunções razoáveis. Diversos destes cálculos consideraram a contribuição da prevenção, amplamente definida, como sendo de cerca de 75%. Isto é, as intervenções preventivas de saúde pública e a prevenção clínica (prevenção tanto primária como secundária) contribuíram provavelmente com cerca de 75% da melhoria na saúde, enquanto o tratamento contribuiu com cerca de 25%.

Embora alguns autores possam afirmar que essas contribuições não foram proporcionadas pelos médicos que exercem clínica, deve salientar-se que, na realidade, os médicos estiveram envolvidos em muitas destas intervenções, sejam elas definidas como de “saúde pública” ou como de “prevenção clínica”. A divisão das intervenções dos cuidados de saúde em “saúde pública” e “clínica” constitui um fenómeno recente que deve ser reconsiderado e provavelmente abolido.

Em resumo, existiram ganhos importantes na saúde durante o século XX, sendo mais de metade destes ganhos atribuíveis à prevenção, amplamente definida.

## **Questão 2: Qual é a perspectiva para a prevenção no combate aos nossos problemas de saúde actuais?**

Há alguns anos, um grupo de investigadores dos CDC proporcionou uma nova visão das actuais “principais causas de morte” nos EUA no ano 2000. Eles salientaram que a lista habitual começa com:

- (1) doença cardíaca
- (2) neoplasias malignas
- (3) doença cerebrovascular
- (4) doença pulmonar obstrutiva crónica
- (5) lesões não intencionais
- (6) diabetes
- (7) gripe e pneumonia

Em seguida, eles analisaram cada uma destas categorias para determinar “as causas por trás das causas”, os factores de risco causais e potencialmente modificáveis que conduziram a estas situações. Curiosamente, eles constataram que apenas 10 factores, principalmente comportamentos de saúde, eram responsáveis por cerca de 50% das mortes nos EUA. O topo da lista destes factores e comportamentos incluía:

- (1) tabaco
- (2) dieta inadequada e inactividade física
- (3) consumo abusivo de álcool
- (4) agentes microbianos
- (5) agentes tóxicos
- (6) veículos motorizados
- (7) armas de fogo

Se fossemos capazes de alterar magicamente todos estes comportamentos negativos imediatamente (incluindo os seus efeitos ao longo dos anos anteriores), poderíamos reduzir potencialmente a mortalidade num grau substancial, aumentando ainda mais a esperança de vida. Sabemos que isto não vai – e não pode – acontecer tão rapidamente, mas simplesmente o exercício de compreender

as “causas por trás das causas” ajuda-nos igualmente a compreender o potencial da prevenção como uma estratégia para reduzir a sobrecarga dos nossos problemas de saúde actuais.

Pensando especificamente nestes problemas, é claro que é possível um maior controlo dos factores de risco cardiovasculares e este poderia conduzir a reduções adicionais na mortalidade devido à doença cardíaca e ao acidente vascular cerebral. A redução do tabagismo e alguns programas de rastreio poderiam reduzir ainda mais a mortalidade devido aos cancros fatais mais comuns. A infecção pelo VIH/SIDA é uma doença potencialmente passível de ser prevenida se conseguíssemos reduzir os comportamentos sexuais de risco. Muitas lesões são potencialmente passíveis de serem prevenidas com medidas de segurança apropriadas e precauções adequadas.

Em resumo, podemos concluir que, embora o tratamento seja certamente importante, a prevenção será necessária para conseguir melhorias substanciais no estado de saúde actual.

### **Três iniciativas americanas para demonstrar a utilidade da prevenção baseada na evidência**

Gostaria agora de passar a descrever de forma resumida três iniciativas relacionadas nos EUA para demonstrar a importância da prevenção baseada na evidência como uma estratégia para melhorar a saúde do público.

A primeira destas é a US Preventive Services Task Force (USPSTF). Este grupo foi formado em 1984 como um grupo não federal de especialistas de diversas disciplinas clínicas e metodológicas. Ele tem a seu cargo desenvolver recomendações baseadas na evidência para intervenções iniciadas nos consultórios médicos e que podem reduzir a carga de sofrimento de diversas doenças e melhorar a saúde do público. As recomendações são baseadas em revisões sistemáticas da literatura de saúde. As “questões chave” para cada

tópico são inicialmente especificadas numa “estrutura analítica”; são realizadas revisões sistemáticas para cada questão. O corpo de evidência para todas as questões chave é então considerado pela Task Force, classificando tanto a “certeza” da evidência como a “magnitude” do efeito estimado (tanto os benefícios como os prejuízos) se a intervenção fosse implementada. Com base na certeza e na magnitude, a Task Force atribui a cada intervenção um grau de recomendação:

- A e B: Os benefícios ultrapassam os prejuízos; recomenda a implementação
- C: Os benefícios e os prejuízos estão equiparados; desaconselha a implementação por rotina
- D: Os prejuízos ultrapassam os benefícios (ou não existe um benefício conclusivo; desaconselha a implementação
- I: A evidência é insuficiente para ajuizar da magnitude dos benefícios e/ou dos prejuízos; sem recomendação.

Estas recomendações encontram-se disponíveis na Internet e são difundidas para os médicos que exercem clínica. Ao longo dos 20 anos de existência da Task Force, as suas recomendações receberam uma atenção crescente. Muitos grupos dos cuidados de saúde aderem actualmente de forma explícita a estas recomendações.

Um grupo “irmão”, a Task Force on Community Preventive Services (TFCPS) foi formado pelos CDC para ter em consideração as intervenções a nível da comunidade. Este grupo utiliza uma metodologia semelhante para rever sistematicamente a evidência sobre os benefícios e prejuízos dos serviços preventivos na comunidade. Estas recomendações encontram-se igualmente disponíveis na Internet e são difundidas para os médicos e funcionários de saúde pública. Frequentemente, apenas é possível conseguir uma compreensão completa da eficácia de diversas abordagens para intervir sobre um comportamento de saúde específico através da leitura dos relatórios tanto da USPSTF e da TFCPS sobre esse assunto.

Finalmente, a terceira iniciativa americana que pode demonstrar o potencial da prevenção baseada na evidência é a National Commission on Prevention Priorities (NCP). Este grupo leva as recomendações da USPSTF ainda mais longe. Eles consideram todas as recomendações A e B da USPSTF e, em seguida, calculam duas variáveis adicionais:

(1) a “Clinically Preventable Burden” (CPB) (a carga passível de ser prevenida do ponto de vista clínico) e

(2) a razão custo-eficácia (CE).

A CPB é definida como os anos de vida totais ajustados para a qualidade que podem ser ganhos se o serviço preventivo fosse fornecido nos níveis recomendados nos Estados Unidos da América. Esta quantidade é estimada com base na melhor evidência disponível. A CE é subsequentemente calculada como o custo por ano de vida ajustado para a qualidade ganho; uma CE elevada demonstra que qualquer ganho de saúde é dispendioso, enquanto uma CE baixa mostra que os ganhos de saúde podem ser alcançados de forma menos dispendiosa. Tanto a CPB como a CE são classificadas desde valores elevados (desejáveis) até baixos (indesejáveis) e as pontuações são adicionadas. Deste modo, o NCP produz uma estimativa das prioridades que devem ser atribuídas pelos políticos a diversas recomendações A e B da USPSTF.

Os estudos realizados pela NCP demonstraram que as prioridades que devem ser concedidas a estas recomendações baseadas na evidência variam amplamente. Algumas recomendações (tais como o aconselhamento da abstinência tabágica e as vacinações das crianças) devem receber claramente uma prioridade elevada enquanto outras recomendações (por exemplo, a vacinação contra o tétano e o aconselhamento dietético) devem receber uma prioridade muito mais baixa. Estas taxas mostram que nem todas as intervenções preventivas que são apoiadas pela evidência são igualmente importantes. Algumas destas recomendações são muito mais importantes para a saúde do que outras.

Em resumo, ao longo dos últimos 20 anos, os Estados Unidos da América iniciaram três grupos a USPSTF, a TFCPS e a NCP para ter em consideração e promover uma prevenção baseada na evidência com elevada prioridade.

Embora estes grupos proporcionem informações úteis sobre como seleccionar o pequeno número de serviços preventivos mais importantes sobre os quais focar a atenção do público, não existe uma forma sistemática através da qual os políticos são encorajados a utilizar estas recomendações.

### **Conclusões:**

A prevenção contribuiu grandemente para melhorar a saúde do público ao longo dos últimos 100 anos. A prevenção irá igualmente ser necessária para melhorar ainda mais a saúde nas décadas futuras. Os grupos de prevenção baseados na evidência verificaram que existe um número relativamente pequeno de intervenções que é suportado pela evidência e que constituem uma prioridade elevada. Isto simplifica o desafio de promover a prevenção apropriada: centrar a atenção neste pequeno número de intervenções irá resultar num maior ganho de saúde para o público.

Nos EUA, desenvolvemos grupos para avaliar a evidência e para estabelecer prioridades, mas não implementámos adequadamente as recomendações destes grupos. Consequentemente, as melhorias na saúde têm sido lentas e dispendiosas. O maior desafio nos Estados Unidos da América reside em encontrar formas de focar a atenção em serviços de prioridade elevada e em implementar amplamente estes serviços.

**Linda Kinsinger, MD, MPH**

**Director of the National Prevention Center, Veterans Health Administration**

## **Health Promotion and Disease Prevention in a National Healthcare System: The Experience of the Veterans Health Administration**

In the United States, a population-level approach to health promotion and disease prevention is most often conducted by public health systems. Public health agencies at local, state, and federal levels plan, disseminate, and evaluate health promotion and disease prevention programs and strategies. These population approaches have been successful in dealing with a broad range of preventive issues, such as tobacco use, immunizations, and injury prevention.

To further reduce the burden of preventive illnesses and injuries, clinical healthcare organizations also need to develop and promote population-level prevention activities. Prevention is inherently a population-level strategy, with benefits more clearly accruing to groups of people (“populations”) than to individuals. In order to take a population-level approach to health promotion and disease prevention services, clinical healthcare organizations need to develop systems and strategies that ensure and monitor the delivery of targeted preventive services for all those who receive care from their organizations.

The Veterans Health Administration (VHA) is a leading example of a healthcare organization that has developed a population-wide approach to health promotion and disease prevention. VHA, a component of the Department of Veterans Affairs (a Cabinet-level federal agency) is the largest integrated healthcare system in the United States. VHA operates facilities in all 50 states, with 155 major medical centers and over 880 hospital- and community-based out-patient clinics, and employs 198,000 staff. In fiscal year 2006, these clinical facilities provided care to more than 5.5 million patients, through nearly 59 million out-

patient visits and 600,000 in-patient admissions.<sup>1</sup> VHA care is provided to veterans who are eligible for services, primarily because of service-connected conditions or low income. These veterans differ from the general US population in that they tend to be older, sicker, and poorer; the great majority are men.

Until the mid-1990s, VHA health care was primarily in-patient based, centrally controlled, and not focused on preventive care. In 1994-95, the Under Secretary for Health, Dr. Kenneth Kizer, led efforts to transform VHA health care. These efforts included: a) creating regional networks to de-centralize the organization and delivery of care; b) developing a stronger structure for out-patient care, with each patient assigned to a primary care provider; c) implementing an electronic medical record throughout the system; and d) establishing a system of performance measurement, to ensure that evidence-based preventive care and chronic disease management was delivered in a high quality way to veterans.<sup>2-4</sup> In the decade since then, remarkable changes have come about in VHA that have positioned it now as a recognized leader in health care quality.<sup>4-6</sup>

The improvement in preventive care has been based on a range of strategies. The US Departments of Veterans Affairs and Defense have jointly developed a number of clinical practice guidelines on topics including diabetes, ischemic heart disease, hypertension, dyslipidemia, tobacco use cessation, and others. Many of these guidelines include evidence-based recommendations for prevention, as well as for treatment. These guidelines are readily available to clinicians through a VHA internet website,<sup>6</sup> imbedded links in the VHA's electronic medical record system, and other provider tools, such as pocket cards, thus allowing for easy point-of-care use. The guidelines are reviewed and updated regularly and as new evidence becomes available.

VHA's significant commitment to the use of information technology has been a critical strategy for improving both preventive and treatment care. The cover sheet of the electronic medical record (EMR), the first page seen by the clinician when opening a patient's record, displays information about recent preventive services completed and those services that are due. Other information displayed

includes a problem list, medications, allergies, and so on. An important component of the EMR are clinical reminders that provide real-time decision support for providers.<sup>4,8</sup> The clinical reminder system assists clinicians in offering preventive care and chronic disease treatment to patients. The reminders are context sensitive (eg, they recognize that the patient has a particular diagnosis such as diabetes), and time sensitive (eg, 12 months have elapsed since the service, such as an influenza vaccination, was last provided). Most clinical reminders are developed and implemented at the individual facility or network level; few are mandated nationally.

The rate of delivery of preventive services is monitored through a system of performance measurement. This system evaluates a broad range of VHA services in the domains of quality, access, satisfaction, function, community health, and cost. The quality domain, which includes preventive and treatment care measures, uses process measures, based on evidence-based guidelines. These measures have been shown to improve long-term health outcomes. The goal of the quality performance measurement system is to decrease variation in practice and to increase the use of recommended care processes. The system sets up an explicit accountability by facility and network leadership for performance. Targets, based on comparative data both within VHA and external to it (such as Health Plan Employer Data and Information Set [HEDIS] measures), are set for all measures. Samples of in-patients and out-patients seen in selected clinics are drawn monthly for review. An external contractor performs data extraction from electronic (and when needed, print) medical records. Teams within each facility review their results each month.

The prevention-related quality performance measures include measures for cancer screening (breast, cervical, and colorectal), cardiovascular disease (hypertension control for patients with hypertension and low density lipoprotein [LDL] control for patients with ischemic heart disease), diabetes (hypertension control, foot sensory examination, hemoglobin A<sub>1c</sub> control, LDL control, and timeliness of retinal examination), substance use disorder (at risk alcohol use screening), and tobacco (counseling for in-patient and out-patient smokers and overall prevalence of tobacco use).

The effectiveness of these strategies to provide high quality preventive care to veterans has been investigated in several studies. Jha et al. compared VA data from 1994-95 (prior to the transformation in VA) to both VA and Medicare fee-for-service data in 2000-01.<sup>9</sup> The authors chose comparable measures of quality. They found that in fiscal year 2000, throughout the VA system, the percentage of patients receiving appropriate care was 90 percent or greater for 9 of 17 quality-of-care indicators and exceeded 70 percent for 13 of 17 indicators. There were statistically significant improvements in quality from 1994–1995 through 2000 for all nine indicators that were collected in all years. Compared with Medicare, VA performed significantly better on all 11 similar quality indicators for the period from 1997 through 1999. In 2000, the VA outperformed Medicare on 12 of 13 indicators. Selected results are shown in Table 1. These data suggest that the quality-improvement initiatives adopted by the VA in the mid-1990s have been effective.

Table 1. Comparison of selected quality indicators of preventive care between VA in 1994-95 and 2000 and Medicare in 2000-01 (adapted from reference 9)

Measure	VA, 1994-95 (%)	VA, 2000 (%)	Medicare, 2000-01 (%)
Mammography	64	90	77
Influenza vaccination	28	78	71
Pneumococcal vaccination	27	81	64
Diabetes Hgb A <sub>1c</sub> measurement	51	94	70
Diabetes lipid measurement	64 (1998)	89	60
Diabetes eye examination	48	67	74
Beta-blocker use at discharge after myocardial infarction	70	95	78

Another study examined VHA preventive care for patients with diabetes and compared it to commercial managed care.<sup>10</sup> Using data from the Translating Research into Action for Diabetes study, the investigators compared 1285

patients in 5 VA facilities and 6920 patients in 8 commercial managed care sites. They used comparable quality indicators on processes of care and on intermediate outcomes of care for diabetes. Data were obtained from medical record reviews and patient surveys. Selected results are shown in Table 2. Diabetes processes of care and 2 of 3 intermediate outcomes (control of hemoglobin A<sub>1c</sub> and lipids but not hypertension control) were better for patients in the VA system than for patients in commercial managed care.

Table 2. Comparison of selected diabetes quality indicators between VA and commercial managed care (CMC) (adapted from reference 10)

Measure	VHA (%)	CMC (%)
Annual eye examination	91	75
Annual Hgb A <sub>1c</sub> measurement	93	83
Annual lipid screen	79	63
Annual foot examination	98	84
Aspirin use counseling	75	49
Influenza vaccination	72	64
BP <130/85	29	29
Hgb A <sub>1c</sub> <8.5%	83	65

The performance measurement system has several limitations: it focuses on individual indicators, not whether an individual veteran has received all the preventive care indicated for him; it includes veterans who may not be appropriate for preventive care, because of limited life expectancy or substantial competing medical conditions; it does not take into account patient preferences (patients who decline a recommended service are counted as “not performed”); and it may tend to oversample those patients with more frequent visits.

Despite these limitations, the performance measurement system has worked well to improve preventive care (and chronic disease management) for veterans for several reasons. It holds VHA facility and network leaders accountable for

the performance of their clinicians by linking performance on these measures to their overall evaluations. Clinical managers receive specific and frequent feedback on important aspects of care. Because each network's performance ratings are made available to all networks, a sense of "friendly competition" has been fostered, encouraging all providers in the system to strive for high-ranking performance. From front-line clinicians to network directors, there is a sense of pride in doing well, knowing that means that veterans are receiving appropriate and effective preventive care.

VHA has clearly made a substantial commitment to providing high quality preventive care to its patients. To oversee its prevention activities, VHA established the VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention in 1995.<sup>11</sup> The mission of this office is to provide input to VHA leadership on evidence-based health promotion and disease prevention policy. The National Center also provides programs, education, and coordination for clinical staff throughout the VA system consistent with prevention policy to enhance the health, well-being, and quality of life of veterans. VHA policy requires that each medical facility must identify a prevention coordinator (most often, a voluntary position held by an interested clinical staff member) and that each network must identify a preventive medicine leader. These staff lead prevention programs in their facilities and help to track performance on the prevention-related performance measures. Many are also leaders in employee health promotion activities in their medical centers, as well.

A major program of the National Center has been the development of a comprehensive weight management program called *MOVE!*.<sup>12</sup> Overweight/obesity among veterans is a significant health concern for VHA but many medical centers did not have organized programs to provide weight management services to veterans. Developed from evidence-based guidelines of the US National Institutes of Health, the *MOVE!* program is designed to provide a wide range of resources and tools for patients and providers alike. It provides tailored information on healthy eating and physical activity to patients, based on responses to questions on a computerized baseline assessment questionnaire, called the *MOVE!*23. Over 100 handouts on a variety of nutrition,

physical activity, and behavior change topics have been produced and are available in both English and Spanish on the *MOVE!* program website. Veterans who are interested in weight control may receive care through individual contacts with their providers or in group classes held in the medical centers. More intensive assistance (weight loss medications, intensive medical management, or bariatric surgery) may be provided to selected veterans, as appropriate. A comprehensive evaluation of the program is underway.

Recently the Department of Veterans Affairs joined in partnership with the Department of Health and Human Services on an initiative to address the growing problem of obesity and diabetes. Called HealthierUS Veterans,<sup>13</sup> the initiative is designed to reach out to all veterans (not only those who receive care in the VA health care system) and their families to encourage healthy eating and increased physical activity by promoting a message of “Eat healthy. Be active. Get fit for life.” Using a range of outreach activities, such as public service announcements, public events at VHA facilities, contact with veterans’ organizations, and many others, the initiative provides information and education, developed by the two federal departments, on obesity and diabetes prevention to both younger and older veterans. A special target are new veterans, those recently separated from military service, who are generally in good physical condition and would like to maintain that level of fitness. The VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention is the lead office within VA for this initiative.

In summary, VA is now recognized as a leader in quality preventive health care in the United State. This position is a result of dedicated attention to developing the clinical and informational systems required to provide the best, evidence-based health care to its patients. These systems include designated staff and offices to lead the efforts and an information technology infrastructure to support those efforts. Much still remains to be done to improve the electronic medical record, the performance measurement system, and prevention policies and programs, so that even more efficient, effective, and patient-centered preventive care can be delivered to US veterans. But VA has achieved remarkable success in the past decade and can look forward to continuing its role as a leader into the future.

## References

1. [www.va.gov](http://www.va.gov). Accessed 25 Feb. 2007.
2. Kizer KW. The “new VA”: a national laboratory for health care quality management. *Am J Med Qual*. 1999;14:3-20.
3. Kizer KW, Demakis JG. Reinventing the VA health system: systematizing quality improvement and quality innovation. *Med Care*. 2000;36(suppl 1): I7–I16.
4. Perlin JB, Kolodner RM, Roswell RH. The Veterans Health Administration: Quality, value, accountability, and information as transforming strategies for patient-centered care. *Am J Manag Care*. 2004;10(part 2):828-836.
5. Longman P. The best care anywhere. *Washington Monthly*. 2005;Jan-Feb
6. Asch SM, McGlynn EA, Hogan MM, et al. Comparison of quality of care for patients in the Veterans Health Administration and patients in a national sample. *Ann Intern Med*. 2004;141:938–945.
7. Office of Quality and Performance, Veterans Health Administration. [www.oqp.med.va.gov/cpg/](http://www.oqp.med.va.gov/cpg/) Accessed 4 March 2007.
8. Fung CH, Woods JN, Asch SM, Glassman P, Doebbeling BN. Variation in implementation and use of computerized clinical reminders in an integrated health care system. *Am J Manag Care*. 2004;10(part 2):878-885.
9. Jha AK, Perlin JB, Kizer KW, Dudley RA. Effect of the transformation of the Veterans Affairs health care system on the quality of care. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:2218–2227.
10. Kerr EA, Gerzoff RB, Krein SL, Selby JV, Piette JD, Curb JD, et al. Diabetes care quality in the Veterans Affairs Health Care System and commercial managed care: the TRIAD study. *Ann Intern Med*. 2004;141:272-281.
11. VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention. [www.prevention.va.gov](http://www.prevention.va.gov). Accessed 4 March 2007.
12. MOVE! Weight Management Program for Veterans. <http://www.move.va.gov/>. Accessed 4 March 2007.
13. Healthie US Veterans. <http://www.healthierusveterans.va.gov>. Accessed 4 March 2007.

**Linda Kinsinger, MD, MPH**

**Directora do National Prevention Center, Veterans Health Administration**

## **Promoção da saúde e prevenção da doença num Sistema de Cuidados de Saúde Nacional: a experiência da Veterans Health Administration**

Nos Estados Unidos da América (EUA), as abordagens populacionais à promoção da saúde e à prevenção da doença são geralmente realizadas pelos sistemas de saúde pública. As agências de saúde pública a nível local, estatal e federal planeiam, difundem e avaliam os programas e as estratégias de promoção da saúde e de prevenção da doença. Estas abordagens populacionais têm tido sucesso a lidar com uma grande diversidade de questões preventivas, tais como o tabagismo, as vacinações e a prevenção de acidentes.

Para reduzir ainda mais a carga das doenças e acidentes preveníveis, as organizações de saúde necessitam igualmente de desenvolver e promover actividades de prevenção ao nível da população. A prevenção é inerentemente uma estratégia populacional, com benefícios mais claramente associados a grupos de pessoas (“populações”) do que aos indivíduos. De forma a garantir uma abordagem populacional dos serviços de promoção da saúde e prevenção da doença, as organizações de saúde necessitam de desenvolver sistemas e estratégias que assegurem e monitorizem a prestação de serviços preventivos a todos os que recebem cuidados das suas organizações.

A Veterans Health Administration (VHA) constitui um exemplo importante de uma organização de cuidados de saúde que desenvolveu uma abordagem ao nível da população para a promoção da saúde e prevenção da doença. A VHA, uma componente do Department of Veterans Affairs (uma agência federal a nível ministerial), é o sistema de cuidados de saúde integrado de maiores dimensões nos EUA. A VHA dispõe de instalações em todos os 50 estados, com 155 centros médicos importantes e mais de 880 clínicas ambulatoriais - hospitalares e de base na comunidade, empregando 198.000 pessoas. No ano fiscal de 2006, prestaram-se, nestas instalações, cuidados a mais de 5,5 milhões de doentes - aproximadamente 59 milhões de consultas em ambulatório e 600.000 internamentos

hospitalares.<sup>1</sup> Os cuidados da VHA destinam-se a veteranos que sejam elegíveis para os diferentes tipos de serviços prestados, principalmente devido a doenças relacionadas com o serviço militar ou um baixo rendimento económico. Estes veteranos diferem da população geral americana pelo facto de tenderem a ser mais idosos, mais doentes e mais pobres; a grande maioria é do sexo masculino.

Até meados da década de 1990, os cuidados de saúde da VHA estavam principalmente baseados no internamento hospitalar, eram controlados centralmente e não se focalizavam nos cuidados preventivos. Em 1994-95, o Subsecretário de Saúde, o Dr. Kenneth Kizer, desenvolveu esforços para transformar os cuidados de saúde da VHA. Estes esforços incluíram: a) a criação de redes regionais para descentralizar a organização e a prestação de cuidados; b) o desenvolvimento de uma estrutura mais forte para os cuidados em regime de ambulatório, em que cada doente se encontrava atribuído a um prestador de cuidados primários de saúde; c) a implementação de um registo médico electrónico em todo o sistema; e d) o estabelecimento de um sistema de avaliação do desempenho, para assegurar que os cuidados preventivos baseados na evidência e o tratamento das doenças crónicas eram prestados aos veteranos com uma qualidade elevada.<sup>2-4</sup> Na década seguinte ocorreram alterações significativas na VHA que a posicionam actualmente como um líder reconhecido na qualidade dos cuidados de saúde.<sup>4-6</sup>

A melhoria nos cuidados preventivos tem-se baseado em diversas estratégias. Os US Departments of Veterans Affairs and Defense desenvolveram conjuntamente diversas orientações para a prática clínica sobre tópicos incluindo a diabetes, a cardiopatia isquémica, a hipertensão, a dislipidémia, a abstinência tabágica e outros. Muitas destas orientações incluem recomendações baseadas na evidência para a prevenção, assim como para o tratamento. Estas orientações encontram-se facilmente disponíveis para os médicos através de um sítio na Internet da VHA,<sup>6</sup> por ligações incluídas no sistema de registo médico electrónico da VHA e por outros instrumentos para uso dos profissionais, como cartões de bolso, que permitem, deste modo, uma utilização fácil no local de prestação dos cuidados. As orientações são revistas e actualizadas regularmente à medida que nova evidência é disponibilizada.

O compromisso significativo da VHA para utilizar a tecnologia de informação tem sido uma estratégia essencial para melhorar os cuidados tanto preventivos como de tratamento. A página inicial do registo médico electrónico, a primeira página observada pelo médico quando abre o registo de um doente, apresenta

informação sobre os serviços preventivos recentemente completados e os que se encontram a aguardar realização. Outra informação apresentada inclui uma lista de problemas, medicamentos, alergias e assim sucessivamente. Uma componente importante do registo médico electrónico são os lembretes clínicos que, em tempo real, proporcionam alertas e são um suporte de decisão para os profissionais de saúde.<sup>4,8</sup> O sistema de lembrete clínico apoia os médicos no que diz respeito à oferta de cuidados preventivos e ao tratamento das doenças crónicas. Os lembretes são sensíveis ao contexto (por exemplo, eles reconhecem que o doente tem um diagnóstico particular, como é o caso da diabetes) e são sensíveis ao tempo (por exemplo, decorreram 12 meses desde que um serviço, como uma vacinação contra a gripe, foi prestado pela última vez). A maior parte dos lembretes clínicos é desenvolvida e implementada pela instituição individual ou ao nível da rede; poucos são ordenados a nível nacional.

A taxa de prestação de serviços preventivos é monitorizada através de um sistema de avaliação do desempenho. Este sistema avalia uma grande variedade de serviços da VHA nos domínios da qualidade, do acesso, da satisfação, da função, da saúde comunitária e dos custos. O domínio da qualidade, que inclui medidas de prestação de cuidados preventivos e de tratamento, utiliza medidas do processo com base em orientações baseadas na evidência. Estas medidas demonstraram melhorar os resultados de saúde a longo prazo. O objectivo do sistema de avaliação da qualidade do desempenho consiste em diminuir a variação na prática clínica e em aumentar a utilização de processos de cuidados recomendados. O sistema estabelece uma responsabilidade explícita pelo desempenho em função da instituição e da liderança da rede. Os alvos, com base nos dados comparativos tanto dentro da VHA como externamente a esta (como é o caso das medidas do Health Plan Employer Data and Information Set [HEDIS]), são estabelecidos para todas as medidas. Mensalmente são recolhidas para revisão, amostras de unidades seleccionadas, incluindo doentes internados e ambulatoriais. Uma empresa externa contratada procede à extracção dos dados a partir dos registos médicos electrónicos (ou quando necessário, impressos). Todos os meses, equipas de cada instituição revêm os seus resultados.

As medidas da qualidade do desempenho relacionadas com a prevenção incluem medidas para o rastreio do cancro (mama, colo do útero e colorrectal), da doença cardiovascular (controlo da tensão arterial nos doentes com hipertensão e controlo das lipoproteínas de baixa densidade [LDL] nos doentes com cardiopatia isquémica), da diabetes (controlo da hipertensão, exame da sensibilidade dos pés, controlo da hemoglobina A<sub>1c</sub>, controlo das LDL e oportunidade do exame da retina), do

consumo abusivo de substâncias (rastreamento do consumo de risco de álcool) e do tabagismo (aconselhamento para os fumadores internados e ambulatoriais e prevalência global do consumo de tabaco).

A eficácia destas estratégias para proporcionar cuidados preventivos de alta qualidade aos veteranos foi investigada em diversos estudos. Jha e colaboradores compararam os dados do Veterans Affairs (VA) desde 1994-95 (antes da transformação em VA) com os dados do VA e da Medicare em 2000-01.<sup>9</sup>

Os autores escolheram medidas comparáveis da qualidade. Eles verificaram que, no ano fiscal de 2000, em todo o sistema do VA, a percentagem de doentes que receberam cuidados apropriados era de pelo menos 90 por cento para 9 dos 17 indicadores da qualidade dos cuidados e excedia os 70 por cento para 13 dos 17 indicadores. Verificaram-se melhorias estatisticamente significativas na qualidade desde 1994-1995 até ao ano 2000 para a totalidade dos nove indicadores que foram recolhidos em todos os anos. Em comparação com a Medicare, o VA apresentou um desempenho significativamente melhor em todos os 11 indicadores de qualidade semelhantes para o período desde 1997 até 1999. No ano 2000, o VA suplantou a Medicare em 12 de 13 indicadores. No Quadro 1 são apresentados resultados seleccionados. Estes dados sugerem que as iniciativas para a melhoria da qualidade adoptadas pelo VA em meados da década de 1990 têm sido eficazes.

Quadro 1. Comparação de indicadores de qualidade seleccionados - cuidados preventivos entre o VA em 1994-95 e ano 2000; e Medicare em 2000-01 (adaptado a partir da referência 9)

Medida	VA, 1994-95 (%)	VA, 2000 (%)	Medicare, 2000-01 (%)
Mamografia	64	90	77
Vacinação contra a gripe	28	78	71
Vacinação pneumocócica	27	81	64
Doseamento da Hgb A <sub>1c</sub> na diabetes	51	94	70
Doseamento dos lípidos na diabetes	64 (1998)	89	60
Exame ocular na diabetes	48	67	74
Utilização de um beta-bloqueante na altura da alta após um enfarte do miocárdio	70	95	78

Outro estudo examinou os cuidados preventivos da VHA para os doentes com diabetes e comparou-os com “cuidados geridos” comerciais (tipo “managed care”).<sup>10</sup> Utilizando dados do estudo *Translating Research into Action for Diabetes*, os investigadores compararam 1.285 doentes de 5 instituições do VA e 6.920 doentes de 8 instituições de cuidados geridos comerciais. Eles utilizaram indicadores de qualidade comparáveis nos processos de cuidados e nos resultados intermédios dos cuidados para a diabetes. Os dados foram obtidos a partir de revisões dos registos médicos e de inquéritos realizados aos doentes. Os resultados seleccionados são apresentados no Quadro 2. Os processos de cuidados na diabetes e dois dos três resultados intermédios (controlo da hemoglobina A<sub>1c</sub> e dos lípidos mas não controlo da hipertensão) foram melhores para os doentes no sistema do VA do que para os doentes nos cuidados geridos comerciais.

Quadro 2. Comparação de indicadores de qualidade seleccionados na diabetes entre o VA e os “cuidados geridos” comerciais (*CMC, Commercial Managed Care*) (adaptado a partir da referência 10)

Medida	VHA (%)	CMC (%)
Exame ocular anual	91	75
Doseamento anual da Hgb A <sub>1c</sub>	93	83
Rastreio anual dos lípidos	79	63
Exame anual dos pés	98	84
Aconselhamento para a utilização de aspirina	75	49
Vacinação contra a gripe	72	64
PA <130/85 mmHg	29	29
Hgb A <sub>1c</sub> <8.5%	83	65

O sistema de avaliação do desempenho tem diversas limitações: centra-se em indicadores individuais e não na eventualidade de um veterano ter, individualmente, recebido todos os cuidados preventivos para ele indicados; inclui veteranos que podem não ser apropriados para os cuidados preventivos devido a uma esperança de vida limitada ou a problemas médicos concomitantes; não toma em consideração as preferências do doente (os doentes que recusam um serviço recomendado são contados como “não realizado”); e pode ter tendência a contabilizar em excesso os doentes com consultas mais frequentes.

Apesar destas limitações, o sistema de avaliação do desempenho tem funcionado bem para melhorar os cuidados preventivos (e o tratamento das doenças crónicas) dos veteranos por diversas razões. Ele responsabiliza os líderes das instituições e de rede da VHA pelo desempenho dos seus médicos ao associar o desempenho nestas medidas com as suas avaliações globais. Os gestores clínicos recebem informações específicas e frequentes sobre aspectos importantes dos cuidados. Uma vez que as pontuações do desempenho de cada uma das redes são disponibilizadas para todas as redes, foi adoptado um sentimento de “competição amigável”, encorajando todos os profissionais de saúde do sistema a esforçarem-se por ter um desempenho excelente. Desde os médicos na linha da frente até aos directores da rede, existe um sentimento de orgulho em fazer as coisas bem feitas, sabendo que isso significa que os veteranos estão a receber cuidados preventivos apropriados e efectivos.

A VHA assumiu claramente um compromisso de proporcionar cuidados preventivos de elevada qualidade aos seus doentes. Para supervisionar as suas actividades de prevenção, a VHA estabeleceu o VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention em 1995.<sup>11</sup> A missão deste gabinete consiste em proporcionar informações para a liderança da VHA sobre as políticas de promoção da saúde e de prevenção da doença baseadas na evidência. O National Center proporciona igualmente programas, educação e coordenação para o pessoal clínico em todo o sistema do VA, consistente com a política de prevenção para melhorar a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida dos veteranos. A política da VHA requer que cada instituição identifique o coordenador de prevenção (com frequência uma posição ocupada de forma voluntária por um membro do pessoal clínico interessado) e que cada rede identifique um líder em medicina preventiva. Este pessoal lidera os programas de prevenção nas suas instituições e ajuda a monitorizar o desempenho no que diz respeito às medidas relacionadas com a prevenção. Muitos deles são igualmente líderes em actividades de promoção da saúde relativas ao pessoal dos seus próprios centros médicos.

Um projecto importante do National Center foi o desenvolvimento de um programa abrangente de controlo do peso denominado *MOVE!*.<sup>12</sup> O excesso de peso/obesidade constitui um problema de saúde significativo para a VHA, mas muitos centros médicos não tinham programas organizados para proporcionar serviços de controlo do peso aos veteranos. Desenvolvido a partir de orientações baseadas na evidência dos US National Institutes of Health, o programa *MOVE!* tem por objectivo proporcionar uma ampla variedade de recursos e instrumentos tanto para os

doentes como para os profissionais de saúde. Ele fornece informação sobre a alimentação saudável e a actividade física, dirigida e adaptada aos doentes com base em respostas a questões de um questionário computadorizado de avaliação de base, denominado *MOVE!*<sup>23</sup>. Foram produzidos mais de 100 folhetos sobre diversos tópicos de nutrição, actividade física e alterações do comportamento, estando estes folhetos disponíveis em inglês e em espanhol no sítio da Internet do programa *MOVE!*. Os veteranos que estão interessados em controlar o seu peso podem receber cuidados através de contactos individuais com os seus profissionais de saúde ou em classes de grupo organizadas nos centros médicos. Uma assistência mais intensiva (medicamentos para perder peso, tratamento médico intensivo ou cirurgia bariátrica) pode ser proporcionada a veteranos seleccionados, consoante for apropriado. Está em curso uma avaliação abrangente deste programa.

Recentemente, o Department of Veterans Affairs associou-se ao Department of Health and Human Services numa iniciativa para abordar o problema crescente da obesidade e da diabetes. Denominada *Healthier US Veterans*,<sup>13</sup> a iniciativa tem por objectivo chegar a todos os veteranos (não apenas aos que recebem cuidados no sistema de cuidados de saúde do VA) e às suas famílias para encorajar uma alimentação saudável e um aumento da actividade física ao promover uma mensagem de “Coma de forma saudável. Seja activo. Ponha-se em boa forma para a vida”. Utilizando uma variedade de actividades para sensibilizar a comunidade, tais como anúncios em serviços públicos, eventos públicos nas instituições da VHA, contactos com organizações de veteranos e muitas outras, a iniciativa proporciona informação e educação desenvolvida pelos dois departamentos federais, sobre a prevenção da obesidade e da diabetes, tanto para os veteranos mais jovens como para os mais velhos. Um alvo especial é constituído pelos novos veteranos, os que abandonaram recentemente o serviço militar, que se encontram geralmente em boas condições físicas e que gostariam de manter esse nível de boa forma física. O VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention é o gabinete principal dentro do VA para esta iniciativa.

Em resumo, o VA é agora reconhecido como o líder nos cuidados de saúde preventivos de qualidade nos EUA. Esta posição resulta de uma atenção dedicada ao desenvolvimento dos sistemas clínicos e de informação necessários para proporcionar os melhores cuidados de saúde baseados na evidência aos seus doentes. Estes sistemas incluem pessoal e gabinetes próprios para liderar estes esforços e uma infra-estrutura de tecnologia de informação para os apoiar. Ainda

fica muito por fazer para melhorar o registo médico electrónico, o sistema de avaliação do desempenho e as políticas e programas de prevenção para que possam ainda ser prestados aos veteranos americanos cuidados preventivos ainda mais centrados no doente, mais eficientes e mais efectivos. Mas o VA alcançou um sucesso extraordinário na última década e pode almejar continuar o seu papel como líder no futuro.

## Leituras Sugeridas

1. [www.va.gov](http://www.va.gov). Accessed 25 Feb. 2007.
2. Kizer KW. The “new VA”: a national laboratory for health care quality management. *Am J Med Qual*. 1999;14:3-20.
3. Kizer KW, Demakis JG. Reinventing the VA health system: systematizing quality improvement and quality innovation. *Med Care*. 2000;36(suppl 1): I7–I16.
4. Perlin JB, Kolodner RM, Roswell RH. The Veterans Health Administration: Quality, value, accountability, and information as transforming strategies for patient-centered care. *Am J Manag Care*. 2004;10(part 2):828-836.
5. Longman P. The best care anywhere. *Washington Monthly*. 2005;Jan-Feb
6. Asch SM, McGlynn EA, Hogan MM, et al. Comparison of quality of care for patients in the Veterans Health Administration and patients in a national sample. *Ann Intern Med*. 2004;141:938–945.
7. Office of Quality and Performance, Veterans Health Administration. [www.oqp.med.va.gov/cpg/](http://www.oqp.med.va.gov/cpg/) Accessed 4 March 2007.
8. Fung CH, Woods JN, Asch SM, Glassman P, Doebbeling BN. Variation in implementation and use of computerized clinical reminders in an integrated health care system. *Am J Manag Care*. 2004;10(part 2):878-885.
9. Jha AK, Perlin JB, Kizer KW, Dudley RA. Effect of the transformation of the Veterans Affairs health care system on the quality of care. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:2218–2227.
10. Kerr EA, Gerzoff RB, Krein SL, Selby JV, Piette JD, Curb JD, et al. Diabetes care quality in the Veterans Affairs Health Care System and commercial managed care: the TRIAD study. *Ann Intern Med*. 2004;141:272-281.
11. VA National Center for Health Promotion and Disease Prevention. [www.prevention.va.gov](http://www.prevention.va.gov). Accessed 4 March 2007.
12. MOVE! Weight Management Program for Veterans. <http://www.move.va.gov/>. Accessed 4 March 2007.
13. Healthie US Veterans. <http://www.healthierusveterans.va.gov>. Accessed 4 March 2007.

**Russell Harris, MD, MPH**

**Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill  
United States Preventive Services Task Force**

## **The Role of a Population Perspective in Academic Medical Centers**

Across the world, many are concerned that Academic Medical Centers (AMCs) are losing their way. Once considered the leaders in health care, their leadership – even their relevance – is now questioned. This may be due to the increasing problems of health care – including increasing costs and increasing public expectations. It also may be due to the existence of other groups in many countries – some public and some private – that could be seen as the new leaders, the new drivers of change and improvement.

This concern has been raised by such groups as the “International Campaign to Revitalize Internal Medicine” (ICRAM) and the US Institute of Medicine (IOM). ICRAM has published several articles attempting to stimulate a discussion about the future of AMCs, in particular academic internal medicine. This group has noted a growing gap between bench and bedside medicine, and the increasing perception that AMCs are much more interested in the bench than the bedside.

In the US, the Institute of Medicine (IOM) has recently published a report on the future of AMCs. The report also discusses concerns about the current direction of AMCs, including how they are approaching their traditional responsibilities of patient care, education, and research. The report also makes specific recommendations for change in the direction of AMCs.

In this brief paper, I propose a general vision, consistent with both ICRAM and the IOM, that could put AMCs back into a leadership position in our health care systems. Further, I lay out the steps that AMCs could take to move toward this vision, and some of the barriers that are in the way.

The general vision is that AMCs incorporate a “population perspective” into their planning and activities, and that this “population perspective” become one of the key factors in determining AMC priorities.

By “population perspective” I mean a particular way of looking at what we are trying to accomplish, a way that considers groups (ie, populations) of people rather than only people one at a time. This implies that we begin to think of our role differently – not just to care for the many individual people coming to our clinics and emergency departments, not only each person admitted to our inpatient wards. It implies that we begin to measure our success not only by how many of our individual patients have their diabetes or hypertension controlled, or how many of our stroke patients are discharged alive. It implies that we begin to examine and consider what we could do to improve the health of the public at large, the community of people who live in our countries.

The IOM report makes similar suggestions. It suggests that AMCs experiment with patient care, including restructuring and redesigning our systems of care to meet the needs of populations as well as individuals. It further suggests that AMCs should support a range of research endeavors across disciplines, including bench, clinical, epidemiologic, patient education, and health services research. Finally, the IOM report suggests that our educational programs expose students to the problems of communities as well as individual patients, and to the search for innovative ways to improve the health of the public. At the base of all of these recommendations is the population perspective, the view of our work as encompassing more than caring for individuals one at a time.

This vision may sound rather grandiose, idealistic in a world of limited resources and a seemingly limitless demand for individual patient care. But one can see the population perspective as a way forward, a light to help us decide what to do when there is too much to do. It may help us set priorities.

I suggest six steps that AMCs could take to move in the direction of a greater reliance on the population perspective. These steps include asking the following six questions:

(1) What are the priority health problems of our community? What are the conditions that cause the greatest burden of suffering for the most people? The burden of suffering should be measured in terms of health: mortality, morbidity, and disability, as well as cost.

It is important to understand the potential of our own position within the AMC to help answer these questions. Our own experience should suggest what some of these priority health conditions are. In a sense, we are in an ideal setting to catalog the conditions that we see daily. In fact, if we in the AMC do not bring this list of priority health problems to the attention of the public, it isn't clear who would. But even among the conditions we see so often, studies have shown that there is a further hierarchy of conditions that cause far more disability than others. That requires research outside of the AMC.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

(2) Where do the cases come from? What part of the population suffers the greatest burden from this condition? Can we distinguish who will/will not suffer the condition by assessing "risk" in some way?

For many conditions, we do not have the understanding to accurately distinguish among individuals who will or will not suffer a given condition. We are better at risk assessment for populations, but we still often do not have enough understanding to accurately determine a small subset of the population from which the great majority of the cases will come. An exception is lung cancer: nearly 90% of cases come from among cigarette smokers. Global risk calculators - such as those devised by the Framingham and MONICA studies - also help with cardiovascular disease risk assessment. But there are many more conditions (eg, breast or colorectal cancers) for which our current risk assessment tools are primitive. In cases where we can accurately assess risk, we are better able to tailor our interventions to the population that would benefit most. In cases where we are less able to accurately assess risk, we must consider a wider target group for our interventions.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

(3) What intervention strategies are possible for the priority condition in the targeted population? There are a number of strategies that may be beneficial, such as clinical interventions (eg, screening, counseling, immunizations, prophylaxis) and population-level interventions (eg, environmental strategies, public education, health policy interventions). Often, combinations of strategies are most effective. Public education, for example, may be ineffective by itself but may also be necessary for the effectiveness of other strategies.

A strategy combination that has been effective in the US is public education together with policy and individual counseling for tobacco cessation. Public education and public policy (eg, increased taxes on cigarettes) have changed public perceptions of the desirability of smoking cigarettes, and this change in public perception has made tobacco cessation counseling of individuals in the clinical setting more effective.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

(4) Can it work? Does it work? Is it worth it? These questions are the ones we should ask of any intervention (whether clinical or population-level) before widespread implementation.

Can it work? refers to whether the intervention could be effective under ideal, experimental conditions. Does it work? refers to whether the intervention is effective in reducing the burden of suffering in the usual, real-life situation. Finally, even if an intervention is effective in the real world, we should still ask how large the effect is, and whether this degree of benefit is worth the time, cost and effort required. These are all questions of evidence.

Implementing an intervention before we have reasonable answers to these questions could well be cause more harm than good, and could also cost large amounts of money for little or no gain. Although the evidence is not yet complete, this may be the case for prostate cancer screening in the US, where 70% or more of men have been screened in the absence of good evidence that it is effective in reducing mortality from this cancer.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

(5) How can we implement interventions that are effective and are worth it?

Although it would seem that this should be a simple step for effective interventions, the opposite is often true. Here we often need health services research to help us better integrate the new intervention into the present health care system. Although we have known for some years that screening for colorectal cancer effectively reduces mortality from this cancer, the US is still struggling to find ways to get a large percentage of eligible people screened.

Health services research, however, is often not a high priority within AMCs. This type of research requires a “laboratory” outside of the AMC, in the community. It also requires collaborators from the community, helping to guide the research. This type of research collaboration between AMC and community is one of the suggestions for an expanded research agenda that the IOM report suggested.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

(6) Once the intervention is implemented, does the burden of suffering in the community go down – and stay down?

This raises the issue of monitoring the effects of an intervention after it is implemented. There are a number of ways that an intervention found effective in research studies may be less effective (or not effective at all) in actual practice.

The critical issue here is having adequate surveillance systems to be able to follow the burden of suffering of conditions at the population level. Many countries have not invested in surveillance systems for multiple conditions, leaving us without information about the impact of our interventions on the population as a whole. AMCs must be involved with advocating for the establishment of these systems and then using them wisely to monitor improvement over time.

Note that these are scientific questions that are open for research and for education of our students.

There are many barriers that make it difficult for AMCs to take these steps toward a population perspective to guide its actions. Among these are problems

of limited resources, problems of prioritizing, conflicts of interest, inadequate knowledge of health services research, and the medical “culture”.

The problem of limited resources, of course, is related to the problem of prioritization. If we can decide how best to prioritize our resources (including people, time, and money), then we can better spend them to meet our goals. One benefit of having a population perspective is that it gives us a way of prioritizing: one chooses the most effective interventions for the highest priority health problems and begins there.

Conflicts of interest also need to be addressed. This may take the form of AMCs receiving funding based on the number of patients they see rather than the burden of suffering they relieve. Clearly, forward thinking AMCs with a population perspective will need to seek other ways of receiving funding.

Health services research needs to be a key part of the research agenda of AMCs. Although there may be few people in some AMCs who have the skills to conduct health services research, this skill set can be developed with training and small grants for starting larger projects.

Finally, AMCs do have their own culture, and this can be a barrier to developing a population perspective. We often think of the world as extending only to the borders of our own medical institutions; we often only focus on the patient in front of us at the present moment. It takes leadership within the AMC to encourage people and the institution to take a step back and consider the community – the place from where our patients come. And to think of the patient in front of us as a member of a larger group, a group from whom others may come in the future with similar health problems.

These and other barriers, though considerable, can be overcome with patience and time. The greater dilemma is not the problems that we have in overcoming the barriers. The greater dilemma will come if we in AMCs do not act to adopt the population perspective and to align ourselves with the public in seeking the health of the community.

**Russell Harris, MD, MPH**

**Professor de Medicina, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill**

**Membro da *United States Preventive Services Task Force***

## **O papel de uma perspectiva da população nos Academic Medical Centers**

A nível mundial, muita gente está preocupada que os Academic Medical Centers (AMCs) estejam a perder terreno. Anteriormente considerados os líderes nos cuidados de saúde, a sua liderança – mesmo a sua relevância – é actualmente questionada. Isto pode ser devido aos problemas crescentes dos sistemas de saúde – incluindo os custos crescentes e as expectativas crescentes do público. Pode igualmente ser devido à existência de outros grupos em muitos países – alguns públicos e outros privados – que podem ser vistos como os novos líderes, os novos promotores de mudança e de melhoria.

Esta preocupação tem sido suscitada por alguns grupos, como é o caso da “International Campaign to Revitalize Internal Medicine “ (ICRAM) e do US Institute of Medicine (IOM). A ICRAM publicou diversos artigos procurando estimular a discussão sobre o futuro dos AMCs, em particular da medicina interna universitária. Este grupo salientou a existência de um hiato crescente entre a medicina teórica e à cabeceira do doente e a percepção crescente de que os AMCs estão muito mais interessados na teoria (ciência básica) do que na prática clínica.

Nos Estados Unidos da América, o IOM publicou recentemente um relatório sobre o futuro dos AMCs. O relatório discute igualmente as preocupações sobre a direcção actual dos AMCs, incluindo a forma como estão a abordar as suas responsabilidades tradicionais em relação aos cuidados aos doentes, à educação e à investigação. O relatório também apresenta recomendações específicas para se proceder a alterações na direcção dos AMCs.

Neste artigo breve, proponho uma perspectiva geral, consistente tanto com a

ICRAM como com o IOM, que pode colocar os AMCs novamente numa posição de liderança em relação aos nossos sistemas de saúde. Além disso, indico os passos que os AMCs poderiam dar para avançar no sentido desta perspectiva e algumas das barreiras que se encontram no caminho.

A perspectiva geral é que os AMCs incorporem uma “perspectiva da população” nas suas actividades e planeamento e de que esta “perspectiva da população” se torne um dos factores essenciais na determinação das suas prioridades.

Por “perspectiva da população” quero referir uma forma particular de olhar para aquilo que nós estamos a tentar realizar, uma forma que toma em consideração os grupos de pessoas (isto é, as populações) em vez de apenas uma pessoa de cada vez. Isto implica que se comece a pensar no nosso papel de uma forma diferente – não apenas para cuidar das muitas pessoas que, individualmente, vêm às nossas clínicas e serviços de urgência, não apenas de cada pessoa internada nas nossas enfermarias hospitalares. Isto implica que devemos começar a medir o nosso sucesso não apenas pela forma como muitos dos nossos doentes individualmente têm a sua diabetes ou hipertensão controlada ou quantos dos nossos doentes com acidentes vasculares cerebrais têm alta vivos. Isto implica que devemos começar a examinar e a considerar o que podemos fazer para melhorar a saúde do público em geral, a comunidade de pessoas que vivem nos nossos países.

O relatório do IOM apresenta sugestões semelhantes. Ele sugere que os AMCs experimentem novas formas de prestação de cuidados, incluindo a reestruturação e redefinição dos sistemas para fazer face às necessidades das populações, assim como dos indivíduos. Ele sugere adicionalmente que os AMCs devem apoiar uma variedade de esforços de investigação em diversas disciplinas, incluindo a investigação básica, clínica, epidemiológica, sobre a educação do doente e sobre os serviços de saúde. Finalmente, o relatório do IOM sugere que os nossos programas pedagógicos devem expor os estudantes aos problemas das comunidades, assim como aos doentes individuais, e que devem investigar formas inovadoras de melhorar a saúde do público. Subjacente a todas estas recomendações encontra-se a perspectiva da população, a visão do nosso trabalho englobando mais do que cuidar dos indivíduos um de cada vez.

Esta visão pode parecer bastante pomposa e idealista num mundo de recursos limitados e com uma procura aparentemente ilimitada de cuidados pelos doentes individuais. Mas podemos encarar a perspectiva da população como uma via para o futuro, uma luz para nos ajudar a decidir o que fazer quando existe tanto para fazer. Ela pode ajudar-nos a estabelecer prioridades.

Sugiro seis passos que os AMCs podem dar para avançarem na direcção de uma maior confiança na perspectiva da população. Estes passos incluem colocar as seguintes seis questões:

(1) Quais são os problemas de saúde prioritários da nossa comunidade? Quais são os problemas que causam a maior carga de sofrimento para a maior parte das pessoas? A carga de sofrimento deve ser medida em termos de saúde: mortalidade, morbidade e incapacidade, assim como custos.

É importante compreender o potencial da nossa própria posição no AMC para ajudar a responder a estas questões. A nossa própria experiência deve sugerir o que são alguns destes problemas de saúde prioritários. De certa forma, encontramos-nos num contexto ideal para catalogar as situações que observamos diariamente. De facto, se nós, no AMC, não levarmos esta lista de problemas de saúde prioritários à atenção do público, não é evidente quem o fará. Mas, mesmo nas situações que vemos muito frequentemente, os estudos demonstraram que existe uma hierarquia adicional, de situações que causam bastante mais incapacidade do que outras. Isto requer a realização de investigação fora do AMC.

Note-se que estas são questões científicas que se encontram abertas para a investigação e para a educação dos nossos estudantes.

(2) De onde é que vêm os casos? Que parte da população sofre mais com este problema? Poderemos nós distinguir quem é que vai e quem é que não vai sofrer do problema através da avaliação do “risco”?

Para muitas doenças, não temos conhecimentos que nos permitam distinguir com precisão entre os indivíduos que irão ou que não irão sofrer um determinado problema. Nós somos melhores a avaliar o risco das populações, mas frequentemente não dispomos dos conhecimentos suficientes para determinar com precisão o pequeno subgrupo da população a partir do qual será proveniente a maioria dos casos. Uma excepção é o cancro do pulmão:

quase 90% dos casos surgem nos fumadores de cigarros. Os calculadores do risco global – tais como os delineados pelos estudos de Framingham e MONICA – ajudam igualmente a proceder à avaliação do risco de doença cardiovascular. Mas existem muitas outras situações (por exemplo, os cancros da mama e colo-rectal) para as quais os nossos métodos actuais de avaliação do risco são primitivos. Nos casos em que podemos avaliar o risco com precisão, temos uma maior capacidade para adaptar as nossas intervenções à população que iria beneficiar mais. Nos casos em que somos menos capazes de avaliar o risco com precisão, devemos considerar um grupo alvo mais amplo para as nossas intervenções.

Note-se que estas são questões científicas que estão abertas para investigação e para a educação dos nossos estudantes.

(3) Que estratégias de intervenção são possíveis para a situação prioritária na população visada? Existem diversas estratégias que podem ser benéficas, tais como as intervenções clínicas (por exemplo, o rastreio, o aconselhamento, as vacinações, a profilaxia) e as intervenções ao nível da população (por exemplo, as estratégias ambientais, a educação do público, as intervenções na política de saúde). Frequentemente, as combinações de estratégias são as mais eficazes. A educação do público, por exemplo, pode ser ineficaz por si só, mas pode igualmente ser necessária para a afectividade de outras estratégias.

Uma estratégia combinada que tem sido eficaz nos Estados Unidos da América é a educação do público juntamente com a política e o aconselhamento individual para a abstinência tabágica. A educação e as políticas públicas (por exemplo, aumento dos impostos sobre os cigarros) alteraram as percepções do público em relação ao desejo de fumar cigarros e esta alteração na percepção do público tornou mais efectivo, em contexto clínico, o aconselhamento no sentido da abstinência tabágica dos indivíduos.

Note-se que estas são questões científicas que se encontram abertas para a investigação e para a educação dos nossos estudantes.

(4) Poderá isto resultar? Será que resulta? Será que merece a pena? Estas questões são aquelas que devemos colocar em relação a qualquer intervenção (quer a nível da clínica quer da população) antes da sua implementação generalizada.

Poderá isto resultar?

Refere-se a saber se a intervenção pode ser eficaz em condições experimentais ideais. Será que resulta? Refere-se a saber se a intervenção é eficaz para reduzir a sobrecarga de sofrimento nas situações habituais da vida real. Finalmente, mesmo que uma intervenção seja eficaz no mundo real, ainda poderemos perguntar qual a dimensão do efeito e se o grau de benefício merece o tempo, o custo e o esforço requerido. Estas são todas questões de evidência.

A implementação de uma intervenção antes de termos respostas razoáveis a estas questões pode bem causar mais mal do que bem e pode igualmente custar muito dinheiro para se obterem poucos ou nenhuns ganhos. Embora a evidência ainda não esteja completa, este pode ser o caso do rastreio do cancro da próstata nos Estados Unidos da América, onde 70% ou mais dos homens foram rastreados na ausência de uma boa evidência de que este rastreio é eficaz para reduzir a mortalidade devida a este cancro.

Note-se que estas são questões científicas que se encontram abertas para a investigação e para a educação dos nossos estudantes.

(5) Como é que podemos implementar intervenções que são eficazes e que merecem a pena?

Embora pareça que este seria um passo simples para as intervenções eficazes, o oposto é frequentemente verdadeiro. Aqui nós necessitamos frequentemente de investigação ao nível dos serviços de saúde para nos ajudar a integrar melhor a nova intervenção no sistema de cuidados de saúde actual. Embora se tenha constatado desde há vários anos que o rastreio do cancro colo-rectal reduz eficazmente a mortalidade devida a este cancro, os Estados Unidos da América ainda estão a lutar para encontrar formas de conseguir uma maior percentagem de pessoas elegíveis rastreadas.

No entanto, a investigação ao nível dos serviços de saúde não é frequentemente considerada de elevada prioridade nos AMCs. Este tipo de investigação requer um “laboratório” fora do AMC, na comunidade. Ele requer igualmente colaboradores da comunidade, para ajudar a orientar a investigação. Este tipo de colaboração na investigação entre o AMC e a comunidade é uma das sugestões para uma agenda de investigação alargada que o relatório dos IOM sugeriu.

Note-se que estas são questões científicas que se encontram abertas para a investigação e para a educação dos nossos estudantes.

(6) Uma vez implementada a intervenção, será que a carga de sofrimento na comunidade vai diminuir – e permanecer baixa?

Isto suscita a questão da monitorização dos efeitos de uma intervenção depois desta ser implementada. Existem diversas razões para um intervenção que é considerada eficaz nos estudos de investigação poder ser menos eficaz (ou mesmo nada eficaz) na prática real.

A questão crítica consiste em dispor de sistemas de vigilância adequados para se ser capaz de monitorizar, ao nível das populações, a carga de sofrimento. Muitos países não investiram nos sistemas de vigilância para múltiplos problemas, deixando-nos assim sem informação sobre o impacto das nossas intervenções sobre a população, vista como um todo. Os AMCs devem ser envolvidos na promoção do estabelecimento destes sistemas e, subsequentemente, na sua utilização de forma sensata para monitorizar a melhoria ao longo do tempo.

Note-se que estas são questões científicas que se encontram abertas para a investigação e para a educação dos nossos estudantes.

Existem muitas barreiras para que os AMCs dêem passos no sentido de orientar as suas acções através de uma perspectiva populacional. Entre estas encontram-se os problemas dos recursos limitados, os problemas do estabelecimento de prioridades, dos conflitos de interesses, do conhecimento inadequado sobre a investigação em serviços de saúde e a “cultura” médica.

O problema dos recursos limitados, evidentemente, está relacionado com o problema do estabelecimento de prioridades. Se pudermos decidir a melhor forma de estabelecer prioridades para os nossos recursos (incluindo pessoas, tempo e dinheiro), poderemos gastá-los da melhor forma para atingirmos os nossos objectivos. Um benefício decorrente de se ter uma perspectiva da população é que esta nos proporciona uma forma de estabelecermos prioridades: escolhem-se as intervenções mais eficazes para os problemas de saúde com uma prioridade mais elevada e começa-se por aí.

Os conflitos de interesse também necessitam de ser tomados em consideração. Isto pode ser evidente no facto de os AMCs receberem o seu financiamento tendo como base o número de doentes que vêm e não a carga de sofrimento

que aliviam. É evidente que os AMCs com uma forma de pensar orientada para o futuro e com uma perspectiva da população terão de procurar formas alternativas de financiamento.

É necessário que a investigação ao nível dos serviços de saúde se constitua como uma parte essencial da agenda de investigação dos AMCs. Embora possam existir, em alguns AMCs, poucas pessoas com aptidões para realizar um investigação ao nível dos serviços de saúde, estas aptidões podem ser desenvolvidas com treino e com pequenos subsídios que permitam iniciar projectos de maiores dimensões.

Finalmente, os AMCs têm a sua própria cultura, e isso pode constituir uma barreira para o desenvolvimento de uma perspectiva da população. Nós pensamos frequentemente no mundo como se este se estendesse apenas até às fronteiras das nossas próprias instituições médicas; nós frequentemente centramos apenas a nossa atenção no doente que está à nossa frente no momento presente. É necessário liderança dentro do AMC para encorajar as pessoas e a instituição a darem um passo atrás e a considerarem a comunidade o local de onde os nossos doentes provêm. E a pensar no doente que se encontra à nossa frente como um membro de um grupo mais amplo, um grupo a partir do qual outros poderão surgir no futuro com problemas de saúde semelhantes.

Estas e outras barreiras, embora consideráveis, podem ser ultrapassadas com paciência e tempo. O maior dilema não reside nos problemas que nós temos para ultrapassar as barreiras. O maior dilema irá surgir se nós, nos AMCs, não agirmos para adoptar uma perspectiva da população e não nos associarmos ao público na procura da saúde da comunidade.



**António Vaz Carneiro**  
**Professor of Medicine**  
**Director, Center for Evidence Based Medicine**  
**Lisbon Medical School**

## **Definition of preventive measures to improve effectiveness of health services: an approach based on scientific evidence**

The interest in prevention is progressively increasing among physicians, the general population and other interveners in the process of providing health care. This translates into the fact that, nowadays, a huge part of the clinical practice has an objective of maintaining health or preventing disease.<sup>1</sup> Prevention became part of health care at its different levels<sup>2</sup> and the provision of preventive services, such as immunizations, mammography and screening for hypercholesterolemia, for example, has increased continuously in the last decades.

Many of the main causes of death and impairment can be prevented<sup>3</sup> and preventive interventions imply an important investment in human, material and organizational resources. Nonetheless, its definition as “preventive” does not assure, by itself, that they are beneficial: it is possible that they are neither effective nor profitable considering the defined objectives, and they can even create detrimental effects.

In this article we will discuss, briefly, the criteria to define an effective and safe preventive measure, as well as the scientific basis to support the quality improvement of health organizations. This article is based in material that we have previously published and that the keen reader may consult.<sup>4-6</sup>

### **CRITERIA TO DEFINE AN EFFECTIVE AND SAFE PREVENTIVE MEASURE**

In the natural course of a disease, it is possible to distinguish three steps, which will define the same number of preventive approaches:

- The first step, or pre-disease period, begins with exposure to etiologic agents and risk factors, which can be modifiable (for example, routines and behaviours,

environmental issues) or non modifiable (for example, age, gender, family history).

- The second step, or pathological period, begins with the first biological and anatomopathological effects of disease. At this step, there are two successive periods: *precocious* or *pre-symptomatic*, before the symptoms appearance, and *clinical*, with signs and symptoms of disease.

- Finally, the third step, or outcomes period, where the most important consequences of disease become evident, being necessary to consider the different possible outcomes of cure, death, impairment or progression to a chronic disease.

As it was said, this disease evolution allows us to consider three possible types of prevention, according to the step in which the interventions are made:<sup>7</sup> primary, secondary and tertiary.

The goal of primary prevention is to decrease the occurrence of disease in the pre-pathological step, removing its causes or risk factors at community level. Examples of this kind of prevention are the immunizations for infectious diseases, counselling to adopt healthy life styles, use of safety belts in motor vehicles, legislation about tobacco use in public places, etc.

Secondary prevention aims to detect early asymptomatic disease, to improve its prognosis and/or to decrease its prevalence, through screening tools: cholesterol level, blood pressure measurement, Pap test, mammography, etc.

Tertiary prevention (for some an arguable concept) aims essentially to avoid complications, to prevent impairments and to improve quality of life in patients with known diseases: routine ocular examination to detect early retinopathy and education for foot routine care in diabetic patients, or use of beta-blockers to reduce risk of death in patients recovering from myocardial infarction.

The approach to preventive medicine processes based on screening gained special importance in the last decades, partly because of the great increment that occurred in some chronic diseases (for example, vascular diseases). This because we assume that early detection of disease, in a pre-symptomatic stage or with incipient features, is beneficial to the prognosis, increasing the life expectancy and reducing mortality.

This approach should not forget there is scientific evidence of great quality suggesting that some preventive measures can be more harmful than beneficial, increasing the complexity of this clinical approach.<sup>8</sup> Therefore, the

national policies on prevention programs demand, when put into practice, a rigorous definition of effectiveness of interventions in view of other alternatives of action, as well as of its safety.

In general, in the elaboration of clinical guidelines for screening, we should consider three main criteria in the selection of diseases to be included in a prevention program<sup>7</sup> - see table.

***Table – Criteria for inclusion of a disease in a prevention program***

Clinical features of disease
Discriminative/diagnostic characteristics of tests
Effectiveness of available treatment

### ***Disease features***

To select a disease to be screened prospectively it must be, above all, an important health problem, that is, to have a pronounced mortality, morbidity or suffering. We should only test the conditions, which are life threatening or that result in significant health problems. Besides, it must obviously present a significant incidence and prevalence: a specific disease can cause great suffering in a patient, but it can occur too rarely to be worthwhile to be screened. Typical examples include screening of colorectal cancer in young people and of breast cancer in women aged about 20 (whose incidence is 1:100.000, which indicates a too rare disease in this age group to warrant screening).<sup>9</sup> That is why it is necessary to have a good knowledge of the natural course of disease, clearly identifying a pre-symptomatic stage, as well as the existence of well defined diagnostic criteria.

There is also another problem in very rare diseases: in these populations, not only very few people take advantage of screening but also because of the high percentage of false-positive results, many people can be harmed in consequence of treatments for inexistent diseases.

Ultimately, it is important to keep in mind that screening does not work unless the early therapy is effective. Otherwise, we can cause more harm than benefit.<sup>7</sup>

## *Discriminative features of screening tests*

The results of a screening test may have important psychological consequences (positive or negative) upon the patients. We call it stigma effect.

A positive stigma effect can occur when the patient is informed that the outputs of all screening tests are normal, or a negative stigma effect if the patient is informed about something unusual. It will be easy to understand that these effects are unpleasant when they happen in patients with false-positive results, not only by the outputs of the ulterior diagnosis check process but also by an useless treatment.<sup>10,11</sup>

The discriminative features of a test are captured by the sensitivity, specificity and predictive value (positive or negative).

### *Sensitivity and specificity*

The sensitivity of a test is defined by the percentage of patients with the target-disease that present a positive test. On the other hand, the specificity is the percentage of patients without the target-disease that present a negative test.

In asymptomatic populations subjected to screening, the prevalence is, generally, very low, and a good screening test must have a high sensitivity – so that the few cases of disease will not be left out – and a high specificity – to reduce the number of people with false-positive results demanding further study.

### *Positive or negative predictive value*

The positive predictive value of a test is the percentage of patients with a positive test that have the target-disease, while a negative predictive value is the percentage of patients with a negative test that do not have the target-disease. These are the discriminative features of the tests that are more valuable in clinical practice.

The predictive value of a test varies with the frequency of the disease in the population that is being tested:<sup>12,13</sup> the lower the prevalence of the disease upon the studied population, the higher the rate of false-positive results and

the lower the positive predictive value. On the other hand, in these circumstances, the best is the negative predictive value. Meaning: on populations with low prevalence of the disease the positive results of the screening test are, mainly false-positives, while the opposite can be verified towards the false-negatives, that is, the test excludes the disease. This problem can be minimized concentrating the screening efforts in groups with a higher prevalence of the disease.

Furthermore, the screening output decreases as it is repeated:<sup>7</sup> When the screening is done for the first time (prevalence screening), the condition will be present by variable periods of time; when repeating the screening for the second time, most cases found will have occurred between the first and the second screening, although some might have been missed from the first screening (the second and the following screenings are called incidence screenings); when a group of people is periodically subjected – to screening, the number of cases in the group decreases after the prevalence screening, which means that the positive predictive value of the test results usually decreases after the first screening, damaging the diagnostic skills of the test.

### *Simplicity, cost and safety*

The ideal screening test must be innocuous, simple and fast to be done, it must not depend on any special appointment, it must require a minimal preparation from the patient and it must be not very expensive. An example of a screening test that gathers all these features is the blood pressure measurement. On the other hand, difficult tests, such as colonoscopy, which is expensive – and demand a special appointment and bowel cleaning – are reasonable in patients with clinical symptoms but may be unacceptable as screening tests, specially if it is necessary to repeat them often.

The cost of a test depends not only on the cost of its procedure but also on the cost of further evaluations done on patients with positive results. The sensitivity, specificity and predictive value of a test affect its cost. If the positive predictive value of a test is low, only a low percentage of people that have a positive result have indeed the disease; nevertheless, all have to be submitted to additional diagnostic tests, which makes the program more expensive. Other issue that also influences the cost of the test is the need for a special visit to the physician.<sup>14</sup>

The safety of a screening test is a particularly important issue, since it is going to be applied to people that seem to be well, and have no known conditions. It is reasonable and ethical to accept a certain risk concerning diagnostic tests applied to patients with serious diseases, with specific complaints, but not to healthy people, in whom the probability of finding disease is very low. For instance, for colonoscopy – which has a rate of perforation of 0,2% – no physician will be afraid of using it on patients with specific gastrointestinal complaints; nevertheless, it may be too dangerous to be used as a screening test for colorectal cancer, specially on groups of low prevalence (for example, on women aged around 50 almost two perforations will occur for each cancer found; for women aged around 70 this ratio is inverted).<sup>15</sup>

### *Effectiveness of primary treatment or intervention*

The treatments used in primary prevention include among others immunizations, such as hepatitis vaccine, drugs, such as aspirin to prevent vascular disease, or behaviour counselling, as used to advice the patient to quit smoking or adopt a diet low in cholesterol. Whatever might be the intervention or the prevention level, it must be effective and efficient, but also very safe, since it is used on a population of low risk.<sup>7</sup>

The last issue – ethically very complex – is the problem of early detection of a uniformly deadly disease (or very serious), which has no effective treatment. In this case, it will be necessary to figure out the benefit/risk balance and think if we should – or not screen these patients, since it seems to be questionable to transmit bad news without any minimally effective solution.<sup>16</sup>

## **PRINCIPLES ON ORGANISATIONAL CHANGE TO INCREASE EFFECTIVENESS OF THE INTERVENTIONS**

The previous discussion is based on the concept that decision making in preventive medicine should lay in high quality scientific evidence. The role of science in clinical practice is, nowadays, absolutely irreplaceable. The

continuous publication of clinical studies and trials produces evidence (scientific proof) of good quality, upon which the physician may take sound decisions, even in the setting of uncertainty and risk.<sup>17</sup>

Clinical practice in the beginning of the third millennium is characterized by constant changes: the physician, regardless of his/her practice area, has to face knowledge problems that are, in fact, common to all of them. The new diagnostic and therapeutic advances in medicine happen in an accelerated pace, causing updated related and practical problems to those responsible by medical assistance to patients admitted to inpatient wards, and to patients that come to outpatient practices or emergency departments.<sup>17</sup> Besides, a combination between resources management – more and more scarce and costly – and physician's responsibility to provide cost-effective and efficient care, creates new demands for rigour and rationalization in medical practice.<sup>18</sup>

The need for obtaining and synthesizing valuable and relevant clinical information that will help the physician to solve the daily clinical issues (or others) is critical for the resolution of the above-mentioned problems. The key issue is to know how physicians can learn the innovations and master the information in order to introduce (hypothetical) changes in their practice that will eventually benefit their patients.

Evidence-Based Medicine (EBM) is a new approach to medical practice, as it transforms clinical problems into answerable questions and selects scientific evidence using strict and rigorous critical evaluation criteria and rules. It is a combination of individual expertise of the physician and evidence from scientific research that allows an effective and ethical rational clinical practice.

The practice of EBM results in advantages to the individual physicians, to working groups and to the patients.<sup>19</sup> It enables the physicians to regularly and systematically update their knowledge, improving their habits of reading and their electronic skills on information research. These physicians have a better understanding of the methodologies of clinical research and have a better use of data in the literature. Besides, EBM practice increases physicians' trust in their decisions and reduces variability in clinical practice that is so frequently shown.<sup>20,21</sup> EBM is also a powerful tool for learning and enables younger doctors to participate in an effective way in group working.<sup>22,23</sup>

Finally, EBM enables health systems to perform sound decision in all features of its operations, from resources use that should necessarily be devoted to the Health, to improvements in clinical practice quality.

## **Reading list**

Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA et al. Systematic Review: The Value of the Periodic Health Evaluation. *Ann Int Med* 2007; 146:289-300.

Primary Care: Balancing Health Needs, Services and Technology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270:2207-2212.

Soares I, Carneiro AV. Prevenção e rastreio. Parte I - Princípios gerais. *Rev Port Cardiol* 2002; 21:1505-1517.

Soares I, Carneiro AV. Prevenção e rastreio. Parte II: Avaliação crítica de artigos sobre rastreio. *Rev Port Cardiol* 2003; 22:117-130.

Carneiro AV. A Medicina Baseada na Evidência e a promoção da Saúde. In: Associação Portuguesa de Bioética SdBeÉMF, editor. *Afectação de Recursos para a Saúde: Perspectivas para um novo SNS*. Lisboa: Grafica de Coimbra; 2003 p. 127-147.

Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical epidemiology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A Review of the Process. *Am J Prev Med* 2001; 20:21-35.

National Health and Medical Research Council. Preventive interventions in primary health care - cardiovascular disease and cancer. Report of the Assessment of Preventive Activities in the Health Care System Initiative. Canberra: AGPS; 1996.

Lerman C, Trock B, Rimer BK. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Int Med* 1991; 114:657-661.

Fletcher SW. Evidence-based screening: what kind of evidence is needed? *ACP J Club* 1998; May-Jun:A12-A14.

Carneiro AV. Princípios básicos de selecção e uso de testes diagnósticos: propriedades intrínsecas dos testes. *Rev Port Cardiol* 2001; 20:1267-1274.

User's Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 1st ed. Chicago: JAMA & Archives Journals AMA; 2001.

Saha S, Hoerger TJ, Pignone MP et al. The art and science of incorporating cost-effectiveness into evidence-based recommendations for clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001; 20:36-43.

Eddy D. Screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1990; 113:373-378.

Goodman KW. *Ethics and evidence-based medicine*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*. 2 ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.

**António Vaz Carneiro**  
**Professor de Medicina**  
**Director do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência**  
**Faculdade de Medicina de Lisboa**

## **A definição de medidas preventivas na melhoria da efectividade dos serviços de saúde: uma abordagem baseada na evidência científica**

É cada vez maior o interesse pela prevenção entre os médicos, a população em geral e os outros intervenientes no processo de prestação de cuidados de saúde. Isto reflecte-se no facto de presentemente uma grande parte da actividade clínica ter por objectivo a manutenção da saúde ou prevenção de doença<sup>1</sup>. A prevenção tornou-se parte integrante dos cuidados de saúde nos seus vários níveis<sup>2</sup> e o fornecimento de serviços preventivos, como imunizações, mamografias e rastreio de hipercolesterolemia, por exemplo, tem aumentado continuamente nas últimas décadas.

É possível prevenir muitas das principais causas de morte e incapacidade<sup>3</sup> e as intervenções preventivas pressupõem um importante investimento em recursos humanos, materiais e organizativos. No entanto, a sua definição como “preventivas” não garante, por si só, que sejam benéficas: pode acontecer que não sejam nem efectivas nem rentáveis em relação aos objectivos definidos, podendo mesmo gerar efeitos prejudiciais.

Neste texto iremos discutir, de forma breve, critérios para a definição de uma medida preventiva eficaz e segura, assim como as bases científicas que devem servir de base à melhoria da qualidade das organizações de saúde. Este artigo baseia-se em anteriores publicações nossas, que o leitor interessado poderá consultar<sup>4-6</sup>.

### **CRITÉRIOS PARA A DEFINIÇÃO DE UMA MEDIDA PREVENTIVA EFICAZ E SEGURA**

Na história natural de uma doença, é possível distinguir três fases, que vão definir outras tantas abordagens preventivas:

- A primeira fase, ou período pré-doença, começa com a exposição a agentes etiológicos e factores de risco, que podem ser modificáveis (por exemplo, hábitos e comportamentos, particularidades do meio ambiente) ou não (por exemplo, idade, sexo, história familiar).

- A segunda fase, ou período patológico, inicia-se pelos primeiros efeitos biológicos e anatomo-patológicos da doença. Distinguem-se nesta fase dois períodos sucessivos: o *precoce* ou *pré-sintomático*, prévio ao aparecimento de sintomas, e o *clínico*, em que já há sinais e sintomas de doença.

- Por último, a terceira fase, ou período dos resultados, em que se tornam evidentes as consequências mais decisivas da doença, sendo necessário considerar os vários desfechos possíveis de cura, morte, incapacidade ou evolução para a cronicidade.

Como já foi dito, esta evolução de doença permite considerarem-se três tipos de prevenção possíveis, de acordo com a fase em que as intervenções são feitas no decurso daquela<sup>7</sup>: a primária, a secundária e a terciária.

O objectivo da prevenção primária é diminuir a ocorrência de doença na fase pré-patológica, removendo ao nível da comunidade as suas causas ou factores de risco. Exemplos deste tipo de prevenção são as imunizações para doenças infecto-contagiosas, o aconselhamento para a adopção de estilos de vida saudáveis, o uso de cintos de segurança em automóveis, a legislação sobre o uso de tabaco em locais públicos, etc.

A prevenção secundária destina-se a detectar precocemente a doença, quando ainda é assintomática, tendo em vista melhorar o seu prognóstico e/ou reduzir a sua prevalência, através de técnicas chamadas de rastreio: nível de colesterol, medição da tensão arterial, citologia de Papanicolaou, mamografia, etc.

A prevenção terciária (conceito discutível para alguns) tem como objectivo fundamental evitar as complicações, prevenir incapacidades e melhorar a qualidade de vida do doente com patologia já conhecida: exame oftalmológico regular para detecção precoce de retinopatia e educação para cuidado de rotina dos pés nos doentes diabéticos, ou o uso de -bloqueantes para reduzir o risco de morte em doentes a recuperar de enfarte do miocárdio.

A abordagem dos processos de medicina preventiva baseadas no rastreio ou *screening*, adquiriu especial importância nas últimas décadas, em parte devido ao grande incremento que se verificou em algumas doenças crónicas (ex: doenças vasculares), isto porque se assume que a detecção precoce da

doença, numa fase pré-sintomática ou de manifestações incipientes, traz benefício relativamente ao prognóstico, ao aumento da esperança de vida e à redução da mortalidade.

Esta abordagem não deve esquecer que existe evidência científica de excelente qualidade que sugere que certas medidas preventivas podem ser mais prejudiciais que benéficas, aumentando a complexidade desta abordagem clínica<sup>8</sup>. Deste modo, as políticas nacionais de programas de prevenção obrigam, quando postas em prática, à definição rigorosa da efectividade das intervenções face a outras alternativas de actuação, assim como à sua segurança.

Em termos globais, na construção de normas de orientação clínica para o rastreio, haverá que ter em conta três critérios fundamentais na selecção das doenças a incluir num programa de prevenção<sup>7</sup> – quadro.

#### ***Quadro - Critérios de inclusão de uma doença num programa de prevenção***

---

Características clínicas da patologia

---

Propriedades discriminativas/diagnósticas dos testes

---

Efectividade do tratamento disponível

---

#### ***Características da doença***

Para valer a pena seleccionar uma doença para rastrear prospectivamente ela deverá, em primeiro lugar, constituir um problema de saúde importante, isto é, ter uma mortalidade, uma morbilidade ou um sofrimento marcados, já que só devem ser testadas aquelas afecções que constituam ameaças à vida, ou que coloquem problemas de saúde significativos. Além disso, ela deve apresentar uma incidência e prevalência significativas, por razões óbvias: uma doença específica pode causar grande sofrimento a uma pessoa que a apresente, mas ocorrer com demasiada raridade para se poder considerar valer a pena rastrear. Exemplos típicos são o rastreio do cancro colo-rectal em pessoas jovens e do cancro da mama por exemplo em mulheres com idades próximas dos 20 anos (cujas incidência é de 1:100 000, sendo uma patologia demasiado rara neste grupo etário para que o rastreio se justifique)<sup>9</sup>. É portanto necessário ter um bom conhecimento da história natural da doença, com uma clara

identificação de uma fase pré-sintomática, assim como a existência de critérios de diagnóstico bem definidos.

Mas há ainda outro problema no caso de doenças muito raras: nestas populações, o rastreio não só significa que na melhor das hipóteses muito poucas pessoas beneficiam, mas também que, por causa da elevada percentagem de testes falsos positivos, muitas pessoas podem ser prejudicadas através de tratamentos para doenças inexistentes.

Por último, é importante ter sempre presente que o rastreio não funciona a não ser que a terapêutica precoce seja efectiva, caso contrário podemos prejudicar o doente mais do que ajudá-lo<sup>7</sup>.

### *Características discriminativas dos testes de rastreio*

Os resultados de um teste de rastreio podem ter importantes consequências psicológicas (positivas ou negativas) sobre os doentes. A este impacto psicológico chama-se efeito de estigma.

Pode ocorrer um efeito de estigma positivo quando o doente é informado que todos os resultados dos testes de rastreio são normais, ou de estigma negativo se o doente for informado de que alguma coisa é anormal. Será fácil de compreender que os efeitos são particularmente desagradáveis quando ocorrem em doentes com resultados falsos positivos, não só pelas consequências do processo diagnóstico confirmatório ulterior quer por um tratamento de facto inútil<sup>10, 11</sup>.

As características discriminatórias de um teste são captadas pelas noções de sensibilidade, especificidade e valor preditivo (positivo ou negativo).

### *Sensibilidade e especificidade*

A sensibilidade de um teste define-se como a proporção de doentes com a doença-alvo que apresentam um teste positivo. Por o seu lado, a especificidade é a proporção de doentes sem a doença-alvo que apresentam um teste negativo. Em populações assintomáticas sujeitas a rastreio a prevalência é, em regra, muito baixa, pelo que um bom teste de rastreio deve ter uma alta sensibilidade - de modo a não deixar escapar os poucos casos de doença que são presentes - e uma alta especificidade - para reduzir o número de pessoas com resultados falsos positivos requerendo estudo adicional.

### *Valor preditivo positivo ou negativo*

O valor preditivo positivo (VP+) de um teste é a proporção de pacientes com o teste positivo que apresentam a doença-alvo, enquanto que um valor preditivo negativo é a proporção de pacientes com o teste negativo que não apresentam a doença-alvo. São estas características discriminatórias dos testes que mais interessam na prática clínica.

O valor preditivo de um teste varia com a frequência da doença na população que está a ser testada<sup>12, 13</sup>: quanto mais baixa for a prevalência da doença na população estudada, maior a taxa de falsos positivos e menor o VP+. Por outro lado, nestas circunstâncias o melhor é o VP-. Por outras palavras: em populações com baixa prevalência de doença os resultados positivos do teste de rastreio são, na maioria dos casos, falsos positivos, enquanto que o inverso se verifica em relação aos falsos negativos, isto é, o teste exclui bem a doença. Este problema pode ser minimizado concentrando os esforços de rastreio em grupos com uma prevalência mais elevada da doença.

Acresce ainda o facto de que o rendimento do rastreio diminui à medida que ele é repetido ao longo do tempo<sup>7</sup>: na altura em que o rastreio é feito pela primeira vez (rastreio de prevalência), a condição terá sido presente por períodos variáveis de tempo; ao ser repetido a segunda vez, a maioria dos casos encontrados terá surgido entre o primeiro e o segundo rastreio, embora alguns possam ter escapado ao primeiro rastreio (o segundo e os rastreios subsequentes são designados rastreios de incidência); quando um grupo de pessoas é periodicamente submetido a rastreio, o número de casos de doença presentes no grupo cai depois do rastreio de prevalência, pelo que isto significa que o valor preditivo positivo para os resultados do teste em regra desce após o primeiro rastreio, efectivamente deteriorando as capacidades diagnósticas do teste.

### *Simplicidade, custo e segurança*

O teste de rastreio ideal deve ser inócuo, de execução simples e rápida, não depender de nenhuma marcação especial, exigir uma preparação mínima pelo doente e ser pouco dispendioso. Um exemplo de teste de rastreio que reúne todas estas características é a medição da tensão arterial. Pelo contrário,

testes complicados, como colonoscopia, que são caros, exigem marcação especial e preparação do intestino, são razoáveis em doentes com sintomas clínicos, mas podem ser inaceitáveis como testes de rastreio - em especial se é necessário repeti-los frequentemente.

O custo económico de um teste depende não só do custo do próprio procedimento, mas também do custo das avaliações subsequentes feitas em doentes com resultados positivos. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo de um teste afectam o seu custo. Se o valor preditivo positivo de um teste é baixo, só uma pequena percentagem das pessoas que têm um resultado positivo é que efectivamente têm a doença, no entanto, todos têm que ser sujeitos a testes de diagnóstico comprovativos, o que encarece o programa. Outro aspecto que também influencia o custo é o facto do teste exigir ou não uma visita especial ao médico<sup>14</sup>.

A segurança de um teste de rastreio é um aspecto especialmente importante, já que ele vai ser aplicado a pessoas presumivelmente bem, que não têm nenhum problema conhecido. É razoável e ético aceitar um certo risco no caso de testes de diagnóstico aplicados a doentes graves, com queixas específicas, mas não no caso de pessoas saudáveis em que a probabilidade de descobrir doença é muito baixa. Por exemplo, relativamente à colonoscopia, que tem uma taxa de perfuração de 0.2%, nenhum clínico recusará usá-la em doentes com queixas gastrointestinais específicas; no entanto, pode ser demasiado perigosa para ser usada como teste de rastreio de cancro colorectal, especialmente em grupos de baixa prevalência (ex: em mulheres com idade à volta de 50 anos ocorrem quase duas perfurações por cada cancro encontrado; em mulheres com cerca de 70 anos este rácio inverte-se)<sup>15</sup>.

### *Efectividade do tratamento ou intervenção primários*

Os tratamentos usados em prevenção primária incluem – entre outros - imunizações, como a vacina da hepatite, fármacos, como aspirina para prevenir doença vascular, ou aconselhamento comportamental, como o usado para aconselhar o doente a deixar de fumar ou a adoptar uma dieta pobre em colesterol. Qualquer que seja a intervenção ou o nível de prevenção, aquela

deve ser eficaz e efectiva, mas também muito segura, já que se destina a uma população por definição de baixo risco<sup>7</sup>.

Uma última questão é o problema – eticamente muito complexo – da detecção precoce de uma doença uniformemente fatal (ou muito grave) mas que não tem tratamento eficaz. Neste caso, haverá que calcular o balanço benefício/risco e pensar se se deve ou não rastrear estes doentes, já que parece questionável anunciar uma notícia funesta sem dar qualquer solução minimamente eficaz<sup>16</sup>.

## **PRINCÍPIOS PARA MUDANÇA ORGANIZACIONAL PARA AUMENTO DA EFECTIVIDADE DAS INTERVENÇÕES**

A discussão anterior tem como base o conceito de que a tomada de decisão na medicina preventiva deve assentar em evidência científica de qualidade. O papel da ciência na prática clínica é, hoje em dia, absolutamente insubstituível. A publicação permanente de estudos e ensaios clínicos produz evidência (prova científica) de boa qualidade, sobre a qual é possível o médico tomar decisões sólidas, mesmo que num contexto de incerteza e risco<sup>17</sup>.

A prática clínica no início do terceiro milénio caracteriza-se por mudanças constantes: o médico, independentemente da área em que pratica, é posto em confronto com problemas de conhecimentos que são de facto comuns a todas elas. Os novos avanços diagnósticos e terapêuticos em medicina processam-se a um ritmo acelerado, criando problemas de actualização e aplicação prática a quem tem a responsabilidade da assistência médica a doentes internados em hospitais, observados em consultas ou avaliados em serviços de urgência<sup>17</sup>. Para além disso, a combinação entre a gestão de recursos cada vez mais escassos e dispendiosos por um lado, com responsabilização dos médicos por parte da sociedade na prestação de cuidados eficazes mas custo-efectivos, por outro, cria novas exigências de rigor e racionalização da prática médica<sup>18</sup>.

Na base da resolução dos problemas acima apontados encontra-se a necessidade de obtenção e síntese de informação clínica válida e relevante que sirva de base à actividade do médico que procura resolver os problemas clínicos (ou outros) que se lhe colocam diariamente. A questão essencial é então a de saber como podem os médicos aprender as inovações e dominar a informação

de modo a introduzir (eventuais) mudanças na sua prática que, em última análise, irão beneficiar os seus doentes.

A Medicina Baseada na Evidência (*Evidence-Based Medicine*) constitui uma nova abordagem da prática médica, na medida em que transforma os problemas clínicos em questões respondíveis e selecciona a evidência científica utilizando critérios e regras de avaliação crítica muito restritos e rigorosos. É a combinação entre a *expertise* individual do médico e a evidência proveniente da investigação científica que permite uma prática clínica racional, eficaz e ética.

A prática da MBE traz vantagens acrescidas quer para os clínicos individuais, quer para os grupos de trabalho, quer para os doentes <sup>19</sup>. Ela permite que os clínicos actualizem os seus conhecimentos de forma regular e sistemática, melhorando os seus hábitos de leitura e as suas capacidades informáticas de pesquisa de informação. Estes médicos compreendem melhor as metodologias de investigação clínica e utilizam melhor os dados fornecidos pela literatura. Além disso, a prática da MBE aumenta a confiança do médico nas suas decisões e reduz a variação da prática clínica que se verifica tão frequentemente <sup>20, 21</sup>. A MBE constitui ainda um poderoso instrumento de ensino e permite que os médicos mais jovens participem de maneira mais eficaz no trabalho de grupo <sup>22, 23</sup>.

Finalmente, para os sistemas de saúde, a MBE permite uma solidez de decisão em todos os aspectos do seu funcionamento, do consumo de recursos que necessariamente deverão ser devotados à Saúde, até à melhoria da qualidade da prática clínica.

## **BIBLIOGRAFIA**

Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA et al. Systematic Review: The Value of the Periodic Health Evaluation. *Ann Int Med* 2007; 146:289-300.

Primary Care: Balancing Health Needs, Services and Technology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270:2207-2212.

Soares I, Carneiro AV. Prevenção e rastreio. Parte I - Princípios gerais. *Rev Port Cardiol* 2002; 21:1505-1517.

Soares I, Carneiro AV. Prevenção e rastreio. Parte II: Avaliação crítica de artigos sobre rastreio. *Rev Port Cardiol* 2003; 22:117-130.

Carneiro AV. A Medicina Baseada na Evidência e a promoção da Saúde. In: Associação Portuguesa de Bioética SdBeÉMF, editor. *Afectação de Recursos para a Saúde: Perspectivas para um novo SNS*. Lisboa: Grafica de Coimbra; 2003 p. 127-147.

Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical epidemiology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A Review of the Process. *Am J Prev Med* 2001; 20:21-35.

National Health and Medical Research Council. *Preventive interventions in primary health care - cardiovascular disease and cancer. Report of the Assessment of Preventive Activities in the Health Care System Initiative*. Canberra: AGPS; 1996.

Lerman C, Trock B, Rimer BK. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Int Med* 1991; 114:657-661.

Fletcher SW. Evidence-based screening: what kind of evidence is needed? *ACP J Club* 1998; May-Jun:A12-A14.

Carneiro AV. Princípios básicos de selecção e uso de testes diagnósticos: propriedades intrínsecas dos testes. *Rev Port Cardiol* 2001; 20:1267-1274.

*User's Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 1st ed. Chicago: JAMA & Archives Journals AMA; 2001.

Saha S, Hoerger TJ, Pignone MP et al. The art and science of incorporating cost-effectiveness into evidence-based recommendations for clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001; 20:36-43.

Eddy D. Screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1990; 113:373-378.

Goodman KW. *Ethics and evidence-based medicine*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*. 2 ed. Boston: Little, Brown and Company; 1991.

Wright J, Hill P. *Clinical Governance*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003.

Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310:1122-1126.

Treasure T. Lessons from the Bristol case. *BMJ* 1998; 316:1685-1686.

Detsky AS. Regional variations in medical care. *N Engl J Med* 1995; 333:589-590.

Bordley DR, Fagan M, Theige D. Evidence-based medicine: a powerful educational tool for clerkship education. *Am J Med* 1997; 102:427-432.

Reilly B, Lemon M. Evidence-based morning report: a popular new format in a large teaching hospital. *Am J Med* 1997; 103:419-426.



*Space Needle - Eric B. Larson*

**Frank E. Shelf, M.D., M.P.H.**

**Vice President of Medical Affairs and Healthcare Operations  
First Health Services Corporation**

## **HealthCare Systems and Management in the United States**

The United States is a nation of 300 million people stretching across a continent and made up of every ethnicity in the world. Though largely European in origin, today nearly half of all Americans are of African, Latin American, Asian, Middle Eastern and other roots. Given its size and diversity it should not come as a surprise that there are several different systems of healthcare in the United States.

When someone refers to “the American healthcare system” in contrast to some other country’s system, they usually are referring to the private commercial system of healthcare insurance. In this system commercial insurance companies sell healthcare policies to individuals but largely to private employers who in turn offer it to their employees and their families, usually for some contribution from the employees. The insurance companies contract with physicians and hospitals for discounted rates for services in return for volume of business from their “members”. In the last twenty years insurance companies have initiated other controls to help contain the rising cost of healthcare. These include prior authorization of services, more rigorous review of services and varying levels of co-payment from individuals receiving services. This has been labeled “Managed Care”.

However, commercial insurance is not the only system in the United States and in many places it is not even the largest. In addition to having several different systems, these systems are not exclusive of each other. Often there is overlap between systems. There are at least four large readily identifiable

healthcare systems and at least three or four other smaller systems. They are:

- Private Commercial
- Medicaid
- Medicare
- Veterans Administration

- Active Duty Military
- Public Health Service
- Corrections (Prisons, Federal & State)
- Indian Affairs (Native American Tribes)

Private commercial insurance has already been discussed.

Medicare is a program that began in the 1960's as a program to provide medical care to the elderly who could not otherwise pay for it themselves. Overtime it has grown to be primary payer for all Americans over age 65 or younger if disabled. However, Medicare is not comprehensive. It does not cover all costs or all services. Only recently has it been expanded to cover some portion of medication expenses. Many elderly have private commercial insurance plans that supplement their coverage under Medicare. Medicare is a national program administered by the Federal Government in Washington DC through the Center for Medicare and Medicaid Services (CMS).

Medicaid is the second "public" healthcare system. It began at the same time as Medicare but it was designed to provide care for the poor. It is regulated by CMS and funded largely by the federal government but it is co-funded by each individual state, territory and the District of Columbia (Washington DC). It is administered at the State level within broader Federal guidelines, but with significant variation across states. For example, the Federal government establishes a poverty level, but each State may allow Medicaid to cover those who are above this level, 150%, 200% or other percent above Federal poverty level. This will cost the State more but they will also receive more from the

Federal government. A State is not obligated to provide any Medicaid at all, but they would then lose Federal contributions and would still have to deal with the medical needs of their poor. So all States participate on at least a basic minimal level and some try to do much more.

In contrast to Medicare, Medicaid has always been comprehensive, providing for medication, hospital and physician services at reduced rates to these providers but at minimal co-payment from recipients. Recently these costs have been rising sharply threatening States' ability to maintain their programs. As a result, State governments have been implementing "managed care" techniques and programs to control their costs in a similar way that private commercial plans have done.

It should be noted that Medicaid often overlaps Medicare. Individuals can be covered under both programs, with Medicare becoming the primary payer for services that it covers and Medicaid covering the rest. Confused yet?

The Veterans Administration (VA) maintains one of the largest healthcare systems in the world. It provides healthcare to all veterans of the U.S. military regardless of how long they served. Today this includes the last of the World War II veterans, as well as veterans of the Korean War, Vietnam and recent wars in the Middle East. This is not a small number. Again, new efforts are in place to contain rising cost by restricting care to conditions that are directly related to service in the military. This is not always consistent or even possible to distinguish. There is frequently a struggle as Medicare, Medicaid and the VA try to shuffle an individual between programs.

It should be noted that the Veterans Administration is not the same as active duty military. The active military provide their own healthcare to soldiers and sailors as well as to retired military personnel. Individuals who have completed twenty years of active service in the military are eligible to be cared for at active duty facilities as available and with a priority given to current active duty personnel. Therefore, many retired military purchase private commercial insurance and participate in Medicare when they reach age 65.

The Public Health Service provides preventive services to individuals out of a mission to the public good. They do not provide comprehensive healthcare services in an on going way to anyone. They do maintain a number of public health services, inspections of commercial and public facilities for hygiene and cleanliness and other similar services.

Departments of Correction also maintain internal healthcare capabilities but will often contract with outside commercial hospitals and physicians to provide care to inmates as needed.

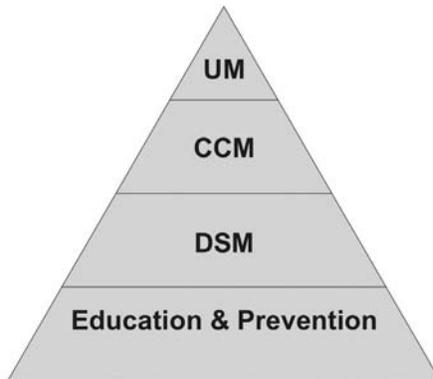
Indian Affairs also maintains some capability on reservations and will also contract with commercial and even other government agencies to provide services and care to Native Americans.

Despite all of these agencies, programs and private plans, at any given moment there are between 20 and 40 million Americans that are either in transition between one or more of these systems or are chronically not covered by any of them. These include the “working poor” who make too much money to qualify for Medicaid but are not offered private insurance from their employer and can not afford to purchase it on their own. Some of these are young people who are healthy and do not see a need to spend money on health insurance and are willing to run the risk that they will not have an accident. There is a great deal of discussion in the United States about the actual size of this uncovered population and whether they represent an unfilled need or are simply exercising free choice. Even if they are considered to be choosing not to be covered, should this be allowed, given that if they have an accident, the public will be absorbing their cost in “free care” that they will ultimately receive somewhere?

This has been a brief survey of the many varied systems that represent healthcare systems in the United States. They represent various payment schemes by which providers, hospitals, physicians and others, are paid for the services they render. What are some of the ways that healthcare is managed within or across these payment systems? Consider the following chart.

## Comprehensive HealthCare Management

- Episode Based
  - Utilization Management
- Individual Based
  - Complex Case Management
- Disease Based
  - Disease State Management
- Population Based
  - Prevention
  - Life Style
  - Education



This document contains information that is proprietary and confidential to First Health Services Corporation. It, therefore, should not be duplicated or disclosed to any other person or entity without the express written consent of First Health Services Corporation.

March 12, 2007

Comprehensive HealthCare Management can be seen as a pyramid. Each layer can be a focus of activity in itself and there are companies that market programs in these areas as stand alone products. However, each layer is really quite integrated with the others and the most efficient cost effective approach is to link all the layers together in one comprehensive program.

The first layer represents broad public health initiatives targeting the whole population. It consists of educational efforts toward healthy living, diet, exercise, healthy practices and life style choices. Its goals are to prevent illness and disease and maintain health throughout the population at large.

The second level focuses on programs targeting specific disease states that are usually chronic, affect a large number of people and that can benefit from more specific attention than is usually provided in brief visits with busy physicians. These programs also focus on patient education and empowerment,

encouraging individuals to take an active role in controlling their condition. Diabetes, asthma and congestive heart failure are some examples of common disease management programs. These programs also involve treating physicians by supplying them with feedback on their patients' progress, information about current "best practices" and information about how their practice compares with peers in their area.

The third level is Complex Case Management and focuses on individual patients who are high users of healthcare services because of multiple chronic diseases. These individuals are costly to any system but they often can benefit from coordination of care through a case management program. Case managers begin with assessments of the individual's health status. They then track the patient as they move within the system, ensuring that the patient makes appointments, understands their doctor's instructions and comply with those instructions. The case manager attempts to reduce redundancy in services, minimizing repeated studies, labs, imaging and evaluations through making sure physicians are aware and have access to everything that their counterparts may be doing for a given individual patient. Complex Case Management has as its goals to reduce hospitalizations and emergency room use through careful follow-up and consistent care in the outpatient setting.

The top of the pyramid represents Utilization Management and is episode based. This is often the most conflict laden area of management. In managing episodes of care, a care manager will seek to insure that every proposed service is actually "medically necessary". This means that admission to the hospital must be prior approved and that the patient must meet the criteria of medical necessity. This involves the hospital reporting the status, need and plan of care to the care manager who will compare it to a set of criteria. If the criterion is not met, the case will be passed to a physician in the management program who may make a decision that the care is not necessary or that it can be delivered in a lower level of care setting like an outpatient surgery clinic. The physician ordering the hospitalization usually has the option of appealing the case and speaking directly with the management program physician if they feel there are special circumstances that the criterion does not adequately

account for. Nonetheless, it is obvious why this is an unpopular aspect of healthcare management, yet it is the most effective aspect in containing costs.

Utilization Management is supplemented by concurrent review, checking on whether or not the admitted patient can be discharged, and by retrospective onsite review of records of past admissions. If a medical record shows that the information in the chart is not the same as initially reported to gain authorization then the hospital and physician can be required to return payment for the services.

Initially utilization management is very conflict laden. But soon physicians and hospitals become familiar with expected criteria and standards of care. They adjust their practice, even if reluctantly, and healthcare costs are controlled. This allows for the most people possible to access the most services possible through the most efficient, effective and consistent practice patterns.

Clearly there is much more that can be said about American healthcare systems, how they are organized, how they are paid for, maintained, evaluated and managed. There are complex structures of cost sharing, co-payments, savings plans and other complex schemes. This is only an introduction to facilitate understanding and to start discussion and debate.



**Frank E. Shelp, M.D., M.P.H.**

**Vice Presidente para os Assuntos Médicos e Operações em Saúde  
First Health Services Corporation**

## **Sistemas de Cuidados de Saúde e de Tratamento nos Estados Unidos da América**

Os Estados Unidos da América são uma nação de 300 milhões de pessoas que se estende de um lado ao outro de um continente e que é formada de todas as etnias que existem no mundo. Embora sejam principalmente de origem europeia, actualmente cerca de metade de todos os americanos têm raízes africanas, latino-americanas, asiáticas, do Médio Oriente e outras. Atendendo às suas dimensões e diversidade, não deve constituir uma surpresa que existam diversos sistemas de cuidados de saúde nos Estados Unidos da América.

Quando alguém se refere ao “sistema de cuidados de saúde americano” em contraste com o sistema de outro país, está geralmente a referir-se ao sistema comercial privado de seguros de saúde. Neste sistema, as companhias de seguros comerciais vendem apólices de cuidados de saúde a indivíduos, mas principalmente a entidades patronais privadas que, por sua vez, as oferecem aos seus empregados e às suas famílias, geralmente com alguma contribuição por parte dos empregados. As companhias de seguros fazem contratos com médicos e hospitais para obterem taxas mais baixas pelos serviços em troca do volume de negócios dos seus “membros”. Nos últimos vinte anos, as companhias de seguros iniciaram outros controlos para ajudar a conter os custos crescentes dos cuidados de saúde. Estes incluem a autorização prévia dos serviços, uma revisão mais rigorosa dos serviços e diversos níveis de co-pagamento por parte dos indivíduos que recebem os serviços. Isto foi denominado “Managed Care” (Cuidados Geridos).

No entanto, os seguros comerciais não constituem o único sistema nos Estados Unidos da América e, em muitos locais, nem sequer é o mais importante. Além de existirem diversos sistemas diferentes, estes não são exclusivos uns em relação aos outros. Existe frequentemente uma sobreposição entre os

sistemas. Existem pelo menos quatro sistemas de cuidados de saúde de grandes dimensões facilmente identificáveis e pelo menos três ou quatro sistemas de menores dimensões. Eles são os seguintes:

- Private Commercial
- Medicaid
- Medicare
- Veterans Administration

- Active Duty Military
- Public Health Service
- Corrections (Prisões, Federal & Estatal)
- Indian Affairs (Tribos Nativas Americanas)

Os seguros comerciais privados (Private Commercial) já foram discutidos. Medicare é um programa que teve início na década de 1960 como um programa para proporcionar cuidados médicos aos idosos que não podiam pagar de outra forma os cuidados de que necessitavam. Ao longo do tempo, este sistema cresceu para se tornar o principal pagador para todos os americanos com mais de 65 anos ou mais jovens se deficientes. No entanto, o Medicare não é abrangente. Ele não cobre todos os custos ou todos os serviços. Só recentemente foi expandido para cobrir uma parte das despesas com a medicação. Muitos idosos têm planos de seguros comerciais privados que suplementam a sua cobertura do Medicare. O Medicare é um programa nacional administrado pelo Governo Federal em Washington DC através do Center for Medicare and Medicaid Services (CMS).

O Medicaid é o segundo sistema de cuidados de saúde “público”. Ele começou ao mesmo tempo que o Medicare mas foi projectado para servir os pobres. É regulado pelo CMS e é patrocinado essencialmente pelo governo federal, mas é co-patrocinado por cada estado, território individual e pelo Distrito de Columbia (Washington DC). É administrado ao nível do Estado segundo orientações federais mais amplas, mas com variações significativas consoante os estados. Por exemplo, o governo federal estabelece um nível de pobreza, mas cada estado pode permitir que o Medicaid cubra aqueles que se

encontram acima desse nível, 150%, 200% ou outra percentagem acima do nível de pobreza federal. Isto irá custar mais ao estado mas eles irão igualmente receber mais do governo federal. Um estado não é obrigado a proporcionar qualquer cobertura Medicaid mas, nesse caso, ele iria perder contribuições federais e ainda teria de lidar com as necessidades médicas dos seus pobres. Deste modo, todos os estados participam em, pelo menos, um nível básico mínimo e alguns tentam fazer muito mais.

Em contraste com o Medicare, o Medicaid foi sempre abrangente, fornecendo medicação e serviços hospitalares e médicos que são pagos a taxas reduzidas aos prestadores, com um co-pagamento mínimo por parte dos receptores dos cuidados. Recentemente, estes custos têm vindo a aumentar de forma acentuada, ameaçando a capacidade dos estados para manter os seus programas. Consequentemente, os governos estatais têm vindo a implementar técnicas e programas de “managed care” para controlar os seus custos de uma forma semelhante à utilizada pelos planos comerciais privados.

Deve salientar-se que o Medicaid se sobrepõe frequentemente ao Medicare. Os indivíduos podem ser cobertos por ambos os programas, com o Medicare a tornar-se o principal pagador dos serviços que cobre e com o Medicaid a cobrir o restante. Confuso?

A Veterans Administration (VA) mantém um dos maiores sistemas de cuidados de saúde a nível mundial. Ela proporciona cuidados de saúde a todos os veteranos do exército americano, independentemente de quanto tempo prestaram serviço. Actualmente ela inclui os últimos veteranos da 2ª Guerra Mundial, assim como os veteranos da Guerra da Coreia, do Vietname e das guerras mais recentes no Médio Oriente. Isto não corresponde a um número pequeno de indivíduos. Mais uma vez, estão a ser desenvolvidos novos esforços para conter os custos crescentes restringindo os cuidados às situações que estão directamente relacionadas com o serviço militar. Isto nem sempre é consistente ou mesmo possível de distinguir. Existe frequentemente uma disputa quando Medicare, Medicaid e VA tentam passar um indivíduo de um programa para outro.

Deve salientar-se que a Veterans Administration não é a mesma coisa que a assistência aos militares no activo (Active Duty Military). Os militares prestam os seus próprios cuidados de saúde aos soldados e marinheiros, assim como ao pessoal militar reformado. Os indivíduos que completaram 20 anos de serviço militar activo são elegíveis para receberem cuidados em instituições

militares consoante a disponibilidade, sendo dada prioridade ao pessoal actualmente no activo. Deste modo, muitos militares reformados adquirem seguros comerciais privados e participam no Medicare quando atingem os 65 anos de idade.

O Serviço de Saúde Pública (Public Health Service) proporciona serviços preventivos aos indivíduos numa missão para o bem público. Ele não proporciona serviços de cuidados de saúde abrangentes de forma continuada para qualquer pessoa. Ele mantém diversos serviços de saúde pública, inspecções de instalações públicas e comerciais – para avaliar as condições de higiene e limpeza – e outros serviços semelhantes.

As prisões também dispõem de meios internos para a prestação de cuidados de saúde, mas têm frequentemente contratos com hospitais comerciais e com médicos externos ao sistema para proporcionar cuidados aos reclusos consoante as necessidades.

Os “Indian Affairs” dispõem igualmente de alguns meios nas reservas e têm igualmente contratos com o sistema comercial ou mesmo com outras agências governamentais para proporcionar serviços e cuidados aos Nativos Americanos.

Apesar de todas estas agências, programas e planos privados, em qualquer momento existem entre 20 e 40 milhões de americanos que se encontram em transição entre um ou mais destes sistemas ou que se encontram cronicamente não cobertos por qualquer deles. Estes incluem os “trabalhadores pobres” que ganham mais do que o limite para se qualificarem para o Medicaid mas a quem não são proporcionados seguros privados por parte da entidade patronal e que não conseguem suportar por eles próprios os custos de um seguro deste tipo. Algumas destas pessoas são jovens saudáveis e que não sentem necessidade de gastar dinheiro num seguro de saúde estando dispostos a correr o risco de que não vão ter um acidente. Existe grande discussão nos Estados Unidos da América sobre a dimensão actual desta população não coberta e se eles representam uma necessidade não preenchida ou se estão simplesmente a exercer uma escolha livre. Mesmo que eles sejam considerados como estando a escolher não estar cobertos, deverá isto ser permitido, atendendo a que, se tiverem um acidente, o público terá de absorver os custos em “cuidados gratuitos” que eles acabarão por receber em algum lugar?

Esta foi uma súmula breve dos múltiplos e variados sistemas que representam os sistemas de cuidados de saúde nos Estados Unidos da América.

Eles representam diversos esquemas de pagamento através dos quais os fornecedores de cuidados, os hospitais, os médicos e outros são pagos pelos serviços que prestam. Quais são algumas das formas de gestão dos cuidados de saúde dentro e através destes sistemas de pagamento? Considere o seguinte diagrama:

## Comprehensive HealthCare Management

- Episode Based
  - Utilization Management
- Individual Based
  - Complex Case Management
- Disease Based
  - Disease State Management
- Population Based
  - Prevention
  - Life Style
  - Education



## Gestão Abrangente dos Cuidados de Saúde

Baseada no Episódio (UM – Utilization Management)

- Gestão da utilização

Baseada no Indivíduo

- Gestão de Caso Complexo (UM – Utilization Management)

Baseada na Doença

- Gestão do Estado de Doença (DSM – Disease State Management)

Baseada na População (Education & Prevention)

- Prevenção
- Estilo de Vida
- Educação

A Gestão Abrangente dos Cuidados de Saúde pode ser considerada como uma pirâmide. Cada nível pode ser um foco de actividade em si mesma e existem companhias que comercializam programas nestas áreas como produtos isolados. No entanto, cada nível encontra-se realmente integrado com os outros e a abordagem mais eficiente e custo-eficaz consiste em associar todos os níveis num programa abrangente.

O primeiro nível representa um conjunto amplo de iniciativas de saúde pública que visam a totalidade da população. Ele consiste em esforços educativos no sentido de uma vida saudável, de dieta, exercício físico, práticas e escolhas do estilo de vida saudáveis. Os seus objectivos são prevenir a doença e manter a saúde em toda a população de um modo geral.

O segundo nível incide em programas que visam estados de doença específicos que são geralmente crónicos, que afectam um grande número de pessoas e que podem beneficiar com uma atenção específica que ultrapasse a que é geralmente proporcionada através de consultas rápidas de médicos atarefados. Estes programas focam igualmente a educação e o “empowerment” do doente, encorajando os indivíduos no sentido de desempenharem um papel activo no controlo da sua doença. A diabetes, a asma e a insuficiência cardíaca congestiva são alguns dos exemplos de programas de gestão da doença comuns. Estes programas envolvem igualmente os médicos assistentes, proporcionando-lhes informação sobre o progresso dos seus doentes, informação sobre as “melhores práticas” actuais e informação sobre a forma como a sua prática se compara com a dos seus pares na sua área.

O terceiro nível é o Complex Case Management e incide nos doentes individuais que são grandes utilizadores dos serviços de cuidados de saúde devido a múltiplas doenças crónicas. Estes indivíduos são dispendiosos para qualquer sistema mas podem frequentemente beneficiar com a coordenação dos cuidados através de um programa de gestão de caso. Os gestores de casos começam com avaliações do estado de saúde do indivíduo. Em seguida, eles vigiam o doente à medida que ele se move através do sistema, assegurando que o doente marca as consultas, compreende as instruções do médico e adere a essas instruções. O gestor do caso tenta reduzir a redundância nos serviços, minimizando a repetição de estudos, exames laboratoriais e imagiológicos e

avaliações. Certifica-se, ainda, de que os médicos têm conhecimento e acesso a tudo o que os seus pares podem estar a fazer por um determinado doente. O Complex Case Management tem como objectivos reduzir os internamentos hospitalares e a utilização dos serviços de emergência através de um seguimento cuidadoso e da prestação de cuidados consistentes em regime ambulatorio.

O topo da pirâmide representa o Utilization Management e é baseado no episódio. Esta é frequentemente a área de gestão mais propícia à existência de conflitos. Ao gerir os episódios de cuidados, o gestor de cuidados irá procurar assegurar-se de que todos os serviços propostos são, na realidade “necessários do ponto de vista médico”. Isto significa que o internamento hospitalar deve ser previamente aprovado e que o doente deve preencher os critérios de necessidade médica. Isto envolve a comunicação, por parte do hospital, do estado, da necessidade e de um plano de cuidados ao gestor de cuidados, que irá compará-lo com um conjunto de critérios. Se os critérios não forem preenchidos, o caso será passado para um médico do programa de gestão que pode tomar uma decisão de que os cuidados não são necessários ou que eles podem ser prestados a um nível mais baixo do âmbito dos cuidados, como uma clínica de ambulatorio. O médico que solicita o internamento hospitalar geralmente tem a opção de fazer um apelo e de falar directamente com o médico do programa de gestão se achar que existem circunstâncias especiais que não estão a ser tomadas em consideração de forma adequada pelos critérios. No entanto, é óbvio o motivo pelo qual este é um aspecto impopular da gestão dos cuidados de saúde, embora seja o aspecto mais efectivo para a contenção dos custos.

O Utilization Management é suplementado por uma revisão concomitante, para verificar se o doente internado pode ter alta, e por uma revisão retrospectiva – feita no local – dos registos dos internamentos anteriores. Se um registo médico revelar que a informação constante no processo não é a mesma que foi inicialmente comunicada para obter a autorização, então pode ser exigido ao hospital e ao médico o reembolso do pagamento pelos serviços.

Inicialmente, o Utilization Management é muito propenso a conflitos. Mas os médicos e os hospitais familiarizam-se rapidamente com os critérios esperados e com os padrões de cuidados. Eles ajustam a sua prática, mesmo

que com relutância, e os custos dos cuidados de saúde são controlados. Isto permite que o maior número possível de pessoas tenha acesso ao maior número de serviços possível através dos padrões de prática clínica mais eficientes, efectivos e consistentes.

Claramente, existe muito mais que pode ser dito sobre os sistemas de cuidados de saúde americanos, sobre a forma como eles estão organizados, sobre a forma como eles são pagos, mantidos, avaliados e geridos. Eles são estruturas complexas com custos partilhados, co-pagamentos, planos de poupanças e outros esquemas complexos. Esta é apenas uma introdução para facilitar a compreensão e para dar início à discussão e ao debate.

**Robert Crawford, MBA**  
**Director of Program Quality, Executive Master's Programs**  
**Department of Health Policy and Administration**  
**School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill**

## **IS MARKETING THE SILVER BULLET OF HEALTH CARE?**

The question seemed simple enough when it was first proposed as a conference presentation topic – "Is Marketing the Silver Bullet of Health Care." Even the answers were abundantly obvious. In support, marketing accompanies free markets, with all the attendant benefits of economic competition – namely, increased quality and reduced costs. In opposition, the example of the United States, where quality is suspect and costs continue to outpace wages, should suffice to persuade many. In fact, so simple was the question and so obvious the responses that I began to suspect the conference attendees were in for an uneventful evening.

What followed was a thought exercise that led to a different and somewhat unexpected conclusion.

### **SNOW HALL, FORT SILL, OKLAHOMA**

Fort Sill is the home of the U.S. Field Artillery, and Snow Hall is the training headquarters. Along one prominent hall is a famous and incongruous quote by World War II-era General George Patton, "I do not have to tell you who won the war. You know the Field Artillery did." It is famous among artillery men and women as a supremely nice complement from an armor (tank) commander. Mark Twain, after all, wrote that he could live for a month on a good complement.

The quote is incongruous, however, because it flies in the face of conventional wisdom. No less than Tom Hanks, Tom Brokaw, and Steven Spielberg have produced television shows, movies, and best-selling books

touting the bravery, sacrifice, and important contributions of the "Greatest Generation" – the young adults that fought World War II. This, we are told, is the generation that saved the world for democracy and freedom, but General Patton argues that the war was won by a much smaller and less heroic group – the field artillery.<sup>1</sup>

It appears that General Patton was right. Statistical and technological advances occurring between World War I and World War II significantly increased artillery accuracy, responsiveness, and lethality, and the field artillery was responsible for killing or wounding more of the enemy than the infantry, the armor, the Air Force, the Navy, and the Marines... combined.

## **POST-WORLD WAR II AND THE ARRIVAL OF SERIOUS MARKETING**

If it was the generation prior to the "Greatest" that produced the advanced weaponry and munitions, it was, also, the prior generation that defined much of the current business and health-care environment. The Marshall plan, with the rebuilding of Germany, much of Europe, and Japan, set the stage for more robust international trade and the departure of isolationism as a viable posture for the US. More importantly, the "GI Bill" initially served to productively occupy returning soldiers as the American economy retooled from its wartime focus to a domestic marketplace. Rosie the Riveter left the factory floor and returned to the home, while former soldiers sought work or, under the GI bill, headed off to the universities.

The expansion of university graduates under the GI Bill helped create a virtuous cycle for the US economy, where, initially, we witnessed research and development advances along a broad front of household goods – everything from cleaning detergents to vacuum cleaners, and, of course, the advertising necessary to sell each new product. Marketing created a culture of consumerism. Today, the front-line buyer of goods and services accounts for more than 70% of the overall economy in the US.

---

<sup>(1)</sup> I was once a field artillery officer, and, indeed, I was less than heroic.

R&D related to health care was not limited to over-the-counter medications. The advancement in American education made possible more intense research and development by the pharmaceutical, medical supplies, and the medical device manufacturing industries. Research begun during the post-war era ultimately led to many of the advances witnessed more recently in the areas of cardiac care, cancer, physical therapy and prosthetics, etc.

Research and development, of course, is expensive, and the industry naturally expected a return on their investment. Prior to the arrival of managed-care, the physician served as the medical gatekeeper, and industry employed an increasingly large and sophisticated sales force to woo and persuade prescribing practitioners. But this, too, was a virtuous cycle... initially. As industry advanced and the tools of medical care improved, the credibility of health care and its practitioners increased. It may be difficult to imagine today, but there was a time in health care when patients confronting a mortal diagnosis often elected to receive no medical care because the treatment was viewed as worse than the disease.<sup>2</sup>

As Wikipedia correctly notes, a medium-size pharmaceutical firm today typically has a sales force that numbers in the thousands, while large pharmaceutical companies employ sales representatives in the tens of thousands. Beyond providing product-specific and product-comparison data, sales representatives commonly offer promotional samples in an effort to influence physician prescribing patterns. In marketing terms, this is known as a "push" tactic, while direct-to-consumer advertising represents a "pull" stratagem. Industry expenditures from direct-to-consumer advertising rose from \$700 million in 1997 to over \$4 billion in 2004, according to the same source.

---

(2) Much of this history is recounted in Paul Starr's "Transformation of American Health Care." Interestingly, Starr notes that "patent" medications once referred to products sold by "snake oil" salesmen, rather than the novel therapeutics now produced by reputable pharmaceutical firms.

## THE EFFECT

Just as significant expenditures on research and development represent a venture for which a return on investment is expected, expenditures on advertising and marketing (to include the sales force) similarly serves as a predicate to an expected return on investment. In this sense, advertising and marketing expenses are addictive. In order to sustain sales volumes, no firm in the industry can readily afford to cut back on marketing.

This recognition is all the more compelling when the role of stockholders is taken into account. Each share of stock represents fractional ownership in a publicly traded company, and the stockholder's financial investment in their equity share includes an anticipated return on that investment. Indeed, those who purchase stock in R&D-intensive firms expect a higher rate of return sufficient to compensate for the added uncertainty and risk associated with new product development. In health care, that added risk is significantly greater due to the uncertainty of producing new medical advances, the oversight role of the Food and Drug Administration prior to product launch and, thereafter, the residual threat of tort liability.

Perhaps a few numbers will help better clarify the severity of this risk for equity owners of pharmaceutical firms producing novel therapeutics. The industry estimates that just 1 in 5000 newly identified chemical compounds and just 1 in 500 undergoing initial laboratory research leads to a viable product introduced into the marketplace. While patent protection lasts 17 years, more than 12 years is typically spent in research and development, clinical trials, and FDA approval. On average, this leaves less than five years of patent protection, during which the firm must cover its expenses and generate an acceptable return on investment.

Between \$600 million and \$800 million is typically spent on product development for each new medication that comes to market. The industry spent \$37 billion in 2004 and \$39.4 billion in 2005 on research and development, alone. Consequently, as of May 15, 2006, the average price-to-earnings multiple for pharmaceutical firms producing novel therapeutics among the Standard & Poor's 500 stood at 18.33. More telling, still, the price-to-earnings multiple for firms reporting profits stood at 23.8. The historic average for the S&P is marginally above 16, and, to the extent that the industry figure exceeds

that number, we are left with a loose estimate for the risk premium. As of May 15, that risk premium stood at somewhere between 5% and 7%.<sup>3</sup>

Stockholders, of course, expect equity price appreciation that will exceed the rate of growth for the larger market, and, as the owners of the company, they exert significant pressure on the firm's leadership. This helps to explain much of the inflationary pressure on health-care costs.

In the United States, health care costs have risen at a rate that is roughly twice that of wage inflation (the capacity of our customers to purchase our services) since 1980. In more recent years, healthcare inflation has risen at rates as high as four times that of wage inflation. Where a dollar earned in wages in 1980 would render \$2.37 in 2002, a dollar spent on health care in 1980 cost \$5.79 in 2002. Trending analysis indicates that it would take 61 years for wages to catch up with healthcare inflation if health-care costs were held steady and wage inflation continued at the same pace.

Market economists, of course, would argue that this is unsustainable, despite this 25-year history. The price elasticity of health care, however, is such that patients are willing to bear nearly any price to receive quality care and improve the quality and quantity of life. Consequently, healthcare is the leading cause of bankruptcy in the United States, prompting 2 million middle-class Americans to declare bankruptcy each year. For all of this expense, we might reasonably expect to see the benefits of the free market, since healthcare in the United States largely operates in a free market environment.<sup>4</sup> Those benefits include increased product quality and reduced

---

(3) As of this writing (1/27/07), the Price to Earnings average for the S&P 500 is 25.3 versus 35.3 for the health care firms in this index (a 40 percent premium).

(4) Government now accounts for a slight majority of healthcare service payments in the US when Medicare, Medicaid, social services for children, government contributions toward indigent care, government's portion of health care expenses as an employer, and government's portion of health care expenses for the prison population are taken into account. By this measure, it may be claimed that health care in the United States is more prominently a socialized medicine endeavor than a free market one. The free market, however, remains dominant for this \$1.7 trillion economic sector when work in process goods and equipment, as well as the other contributors to producer price costs are factored into the equation.

comparative expense. Compared to socialized medicine countries, where the free market is not as significant, neither expected benefit appears present in the US system. According to the World Health Organization, healthcare costs in the United States are more than double all but three socialized-medicine countries in Europe, while life expectancy in the United States is below all but three.

## **RETURNING TO THE GREATEST GENERATION**

In one respect, the greatest generation was, indeed, superior to all others. It appears that my country's supreme generation of warriors was also our utmost generation of lovers. Following World War II, with an abundance of time-saving devices <sup>5</sup>, the greatest generation had more time on their hands, a booming economy, international stability, and the evident luxury of a frisky disposition. If idle hands are the devil's workshop, we know what the greatest generation was doing with those idle hands, and we have the baby boomer generation prove it. The baby boomers, however, are no longer babies. My generation will begin retiring in 2010-2012, and we will nearly double the number of senior citizens from 42 million to 80 million by the year 2030.

## **PORTUGAL**

The situation in Portugal is similar. World Health Organization data indicates a declining birth rate, increasing longevity, and an expected increase of retirees over the next several decades. This changing demographic is important, given the rising cost of health care, because 70%-to-80% of health care costs are typically borne in the last five years of life. While not as significant as the 17% in the United States, the percent of GDP (Gross Domestic Product) consumed by health-care in Portugal has risen from, roughly, 8% in 1995 to over 9 percent in 2002 -- projected to exceed 10% by the year 2010.

---

(5) Recall the R&D-advanced and marketing-touted washing machines and dryers, dishwashers, toaster ovens, vacuum cleaners, and automobiles described earlier.

Per capita expenditures on health care in Portugal are rising as well (from just over \$600 in 1995 to more than \$1000 in 2001). Despite an increase in the private-sector component of healthcare in Portugal, public expenditures on health-care increased from just under 62% in 1995 to roughly 69% in 2001 (with total expenditures on health-care serving as the denominator). Indeed, healthcare expenditures in Portugal have risen at a rate that significantly outpaces the European average.

## **PRELIMINARY CONCLUSION**

Based on all of this, some may be ready to conclude that healthcare marketing is not the "silver bullet" to all that ails healthcare, public health, and health-care policy. Given its evident role in increasing demand, driving up unsustainable costs, draining public coffers, and bankrupting patients, healthcare marketing may be viewed as the "septic bullet" of health care, even in strongly socialized medicine countries and those, like Portugal, that are moving toward a hybrid system. This, however, is shortsighted, in my opinion.

## **ALTERNATIVE PERSPECTIVE**

I may be accused of pandering if arguing that health-care is unlike other economic sectors. As noted previously, the price elasticity of demand for health care prompts patients and families to value health-care and health-care products more strongly than normal discretionary purchases. It is certainly the case that health-care and how we treat our children and our elderly more prominently define who we are as a culture and as a people than other purchasing decisions. We cannot think well of ourselves or possess the necessary optimism to promote cultural, economic, intellectual, and personal advancement if we deny adequate health care to, either, the next generation or the previous. Nevertheless, we confront a scarcity of resources challenge, and that challenge strikes more prominently in socialized medicine countries than where the free market controls.

It would not be pandering to note that health-care for the elderly does not represent as strong an investment in the future of Portugal or the United States as other social investment opportunities. The future prospects of both countries would be more strongly advanced if those funds were invested in educating the next generation, maintaining the productive and economic infrastructure (roads, bridges, etc.), and addressing the health-care and public health challenges that more prominently confront working-aged citizens and the larger society (HIV, bird flu, etc.).

In the United States, there is concern that this recognition will prompt "generational warfare." Rather than "warfare," I suspect an equitable solution is more readily at hand than the pessimists argue. In the United States, at least, no demographic group is as strongly committed to the future and prosperity of the youngest generation as are their grandparents. I doubt that Portugal is any different. Indeed, I suspect that the elderly of Portugal are strongly committed to the future they built and to the advancement of subsequent generations.

Of course, we cannot know this if the hard questions are not asked, discussed, and decided. At what cost do the elderly of the United States or Portugal want the national treasure expended to secure an additional 30 or 60 days of life? Is financial wealth and capacity to pay legitimate criteria for creating a divided system of health care haves and have-nots at the end of life? I doubt these and other such questions will produce a homogeneous response, but, in the United States, a growing number of seniors possess and value living wills, advance directives, and do not resuscitate orders. They argue that the capacity to undertake extraordinary medical efforts is not the same as an ethically-compelled requirement to do so. They worry about lost dignity, prolonged discomfort, and unnecessary expenses that devastate savings, leave surviving spouses impoverished, and destroy estates designed to advance and educate a subsequent generation.

These are, certainly, macabre and uncomfortable questions, and advocates on either side may not like the answers, but there are some immutable certainties. First, we cannot produce positive outcomes of any significance or complexity

in the absence of planning. Second, these are discussions that a growing number of families (with elderly members) have each year. Third, these issues are widely and quietly discussed in health policy settings but rarely appear in the news or among election-year agenda items. Fourth, there is no good time to have this discussion, but the worst time to have it is when desperately compelled by worsening economics and pressured by an overpowering number of Boomer Generation seniors seeking end-of-life care.

And all of this is why marketing is the "silver bullet" of health care... especially in Portugal.

## **SILVER BULLET**

At its core, marketing is the means by which organizations communicate with their customers and, through market research, the means by which customers communicate with the organization. If we are to cultivate healthcare systems and health policies that do not threaten to bankrupt entire nations, and, if health-care is unique as a market sector in the value placed on it by society, an open discussion of the challenges and alternatives seems vital.

Such a discussion would certainly bring out a host of different views and actors, with each using advertising to advance their agenda and persuade the citizenry. Organizations claiming to represent the best interests of seniors, future generations, the various political parties, and other interests will surely contribute to the debate. The diversity of opinions seems likely to inform and educate, just as it threatens to promote division. This, however, is what democratic societies do, and, while we seem perfectly willing to argue, ad nauseum, the momentary and divisive trivialities of liberal and conservative politics, scant attention is too often accorded to the long-term questions that ultimately shape society. The future of health-care is just such a question, and it is worthy of our collective attention.

This is especially true of socialized medicine countries. Healthcare, under socialized medicine, is more strongly associated with government, its credibility, and its perceived effectiveness. During testimony last year, I told a special legislative committee in Pennsylvania that the American people would, neither, forgive nor forget those in elected leadership who oversaw the

demise of the American health-care system.<sup>6</sup> I even went so far as to argue that, in the absence of effective reform, the incumbent politician stands as the most significant endangered species in the United States.<sup>7</sup> The closer association between healthcare and government in socialized medicine countries makes this imperative all the more compelling to, both, government and the citizenry.

Consequently, as the engine of health policy discussion, debate, and, hopefully, consensus, marketing may, indeed, be the "silver bullet" of health care.

## ALTERNATE ENDING

Okay, let us assume that you were not persuaded by the previous argument. Candidly, I am not entirely persuaded, either; although, I am leaning strongly in that direction -- given the charm and charisma of the author.

The one aspect of this argument that bothers me most is the recognition that, as we attempt to reduce the drivers of health-care inflation, we run the risk of an unintended consequence -- namely, undermining the research and development industry that made the last 20 years the "Golden Age" of medical science. This is the argument that the pharmaceutical industry offers in opposition to government negotiation of volume discounts. If correct, it means that we will all die sooner and less pleasantly than if our brilliant researchers are left to advance medical science without the limiting constraints of economic reality.

So, an alternate ending may be necessary if the Marketing as the Silver Bullet argument is to persuade and prevail. Here, in two paragraphs, is the outline of such a position.

Some argue that the patient is at fault for health-care inflation. Under this logic, the patient is an egotistical hedonist, addicted to fatty foods, a sedentary lifestyle, tobacco, sugar products, and a confection of sins that seems to grow with the arrival of each new critic.<sup>8</sup>

---

(6) Medicare is projected to go bankrupt in 2020, and, depending on the state, Medicaid is under threat today.

(7) Figuratively, of course.

(8) Mark Twain noted that "Nothing so needs reform as other people's habits."

Personally, I question whether a pristine and healthy life will deliver immortality, sufficiently undermine the costs associated with end-of-life care, or persuade the industry to cease churning novel therapeutics into the market, in an effort to sustain profits, pacify stockholders, and beneficially expense dying patients. Nevertheless, let us assume that I am wrong about all this, and that the cure for all that is driving health-care inflation is a change in lifestyles. How, without persuasive public health marketing/advertising, are we to produce such dramatic changes in our imperfect neighbors and, indeed, society at large?

So, is marketing the silver bullet of health care? Yes, but like all bullets, whether used for good or ill, it must be chambered and fired to produce the desired effect.

## **SUGGESTED READING**

Bentes M, Dias CM, Sakellarides C, Bankauskaite, V. "Health Care Systems In Transition: Portugal." Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004.

Berkowitz, Eric N. "Essentials of Healthcare Marketing, 2nd ed." Jones and Bartlett, Sudbury, Massachusetts. 2006. ISBN: 10-0-7637-8350-1 and 13-978-0-7637-8350-1.  
Gladwell, Malcolm. "Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference." Little, Brown & Co., New York, NY. 2000/2002. ISBN: 0-316-31696-2 and 0-316-34662-4.

Hardin, G. (1968). "The Tragedy of the Commons." *Science* 162, 1243-1248.  
Holland, John H. "Emergence: From Chaos to Order." Perseus Books, US. 1998. ISBN: 0-201-14943-5 and 0-7382-0142-1.

Kaiser Family Foundation. "Comparing Projected Growth in Health Care Expenditures and the Economy." May 2006. <http://www.kff.org/insurance/snapshot/chcm050206oth2.cfm> (as of 1/27/07).

Kaiser Family Foundation. "Health Care Spending in the United States and OECD Countries." January 2007. <http://www.kff.org/insurance/snapshot/chcm010307oth2.cfm> (as of 1/27/07).

Kuhn, Thomas S. "The Structure of Scientific Revolutions, 3d ed." University of Chicago Press, Chicago and London. 1962/1996. ISBN: 0-226-45807-5 and 0-226-45808-3.

Levitt, Stephen D. and Dubner, Stephen J. "Freakonomics: A Rogue Economist Explores the Hidden Side of Everything." William Morrow/HarperCollins, New York, NY. 2005. ISBN 0-06-073132-X.

Petzinger, Thomas Jr. "New Pioneers: The Men and Women Who Are Transforming the Workplace and Marketplace." Simon & Schuster, New York, NY, 1999. ISBN: 0-684-84636-5.

PHRMA. "What Goes Into the Cost of Prescription Drugs?" June 2005. [http://www.phrma.org/files/Cost\\_of\\_Perscription\\_Drugs.pdf](http://www.phrma.org/files/Cost_of_Perscription_Drugs.pdf) (as of 1/27/07).

Starr, Paul. "The Social Transformation of American Medicine: The Rise of a Sovereign Profession and the Making of a Vast Industry." Perseus Books, US. 1982. ISBN 0-465-07934-2 and 0-465-07935-0.

Tenner, Edward. "Why Things Bite Back: Technology and the Revenge of Unintended Consequences." Vintage Books / Random House. New York, NY. 1996. ISBN 0-671-42563-2 and 0-671-74756-7.

Wheatley, Margret J. "Leadership and the New Science: Learning about Organization from an Orderly Universe." Berrett-Koehler Publishers, San Francisco. 1992. ISBN: 1-881052-01-X and 1-881052-44-3.

Wikipedia. "Pharmaceutical Company."

[http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmaceutical\\_company](http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmaceutical_company) (as of 1/27/07).

**Robert Crawford, MBA**

**Director de Qualidade, Executive Master's Programs**

**Departamento de Política de Saúde e Administração**

**Escola de Saúde Pública, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill**

## **Será o *marketing* a solução miraculosa para os cuidados de saúde?**

A questão parecia suficientemente simples quando foi proposta pela primeira vez como um tópico de apresentação de uma conferência “Será o *marketing* a solução miraculosa para os cuidados de saúde?”. Mesmo as respostas eram extremamente óbvias. A favor, o *marketing* acompanha os mercados livres, com todos os benefícios inerentes à competição económica – nomeadamente, o aumento da qualidade e a redução dos custos. Contra, o exemplo dos Estados Unidos da América, onde a qualidade é suspeita e os custos continuam a exceder os salários, deve ser suficiente para persuadir muitos. De facto, a pergunta era tão simples e as respostas tão óbvias que comecei a suspeitar que os assistentes da conferência estavam ali para passar uma noite desinteressante.

O que se seguiu foi um exercício de pensamento que conduziu a uma conclusão diferente e, de certa forma, inesperada.

### **SNOW HALL, FORT SILL, OKLAHOMA**

Fort Sill é a sede da U.S. Field Artillery e Snow Hall é o quartel-general de treino. Ao longo de uma galeria proeminente encontra-se uma citação famosa e inconveniente do General George Patton da época da 2ª Guerra Mundial: “Eu não preciso de vos dizer quem ganhou a guerra. Sabem que foi a Field Artillery”. Esta frase é famosa entre os homens e mulheres da artilharia como um elogio extremamente simpático de um comandante de blindado (tanque). Mark Twain, no fim de contas, escreveu que podia viver durante um mês com um bom elogio.

No entanto, a citação é inconveniente uma vez que ela desafia a sensatez convencional. Ninguém menos do que Tom Hanks, Tom Brokaw e Steven Spielberg produziram programas de televisão, filmes e livros de grande tiragem enaltecendo a bravura, o sacrifício e as contribuições importantes da “Geração Maior” – os jovens adultos que combateram na 2ª Guerra Mundial. Esta, foi-nos dito, foi a geração que salvou o mundo para a democracia e liberdade, mas o General Patton afirma que a guerra foi ganha por um grupo muito mais pequeno e menos heróico – a artilharia de campo.<sup>1</sup>

Parece que o General Patton tinha razão. Os avanços estatísticos e tecnológicos que ocorreram entre a 1ª e a 2ª Guerra Mundial aumentaram significativamente a precisão, a capacidade de resposta e a letalidade da artilharia e a artilharia de campo foi responsável pela morte ou ferimento de um maior número de inimigos do que a infantaria, os blindados, a Força Aérea, a Marinha e os Fuzileiros Navais... todos juntos.

## **O PÓS-2ª GUERRA MUNDIAL E A CHEGADA DO *MARKETING* SÉRIO**

Foi a geração anterior à “Maior” que produziu o armamento e as munições avançados e foi igualmente essa geração que definiu muitas das actividades comerciais e do ambiente dos cuidados de saúde actuais. O plano Marshall, com a reconstrução da Alemanha, de uma grande parte da Europa e do Japão, estabeleceu as condições para um comércio internacional mais robusto e o abandono do isolacionismo como uma postura viável para os EUA. O que é mais importante, o “GI Bill” (Servicemen’s Readjustment Act of 1944) serviu inicialmente para ocupar de forma produtiva os soldados regressados, à medida que a economia americana se reorganizava do seu objectivo em tempo de guerra para um mercado doméstico. “Rosie the Riveter” deixou a fábrica e regressou a casa enquanto antigos os soldados procuraram trabalho ou, sob o GI Bill, entraram nas universidades.

---

(1) Fui oficial de artilharia de campo e, na realidade, não fui um herói.

A expansão dos licenciados sob o GI Bill ajudou a criar um ciclo virtuoso para a economia americana, no qual, inicialmente, testemunhámos avanços no desenvolvimento e na investigação de uma grande diversidade de bens domésticos – tudo, desde detergentes de limpeza até aspiradores e, evidentemente, a publicidade necessária para vender cada novo produto. O *marketing* criou uma cultura de consumismo. Actualmente, o comprador de bens e serviços que se encontra na linha da frente é responsável por mais de 70% da economia global nos EUA.

A R&D (“research and development”) relacionada com os cuidados de saúde não se limitou aos medicamentos de venda livre. Os progressos na educação americana tornaram possível uma investigação e um desenvolvimento mais intensos por parte das indústrias farmacêutica, de equipamentos médicos e de consumíveis médicos. A investigação que começou durante o pós-guerra acabou, em última análise, por conduzir a muitos dos avanços testemunhados mais recentemente em áreas como a cardiologia, a oncologia, a fisioterapia, as próteses, etc.

A investigação e o desenvolvimento são, evidentemente, dispendiosos, e a indústria esperava naturalmente dividendos pelo seu investimento. Antes da chegada dos cuidados diferenciados, o médico servia como guardião clínico e a indústria empregou uma força de vendas cada vez maior e mais sofisticada para procurar o apoio e persuadir os médicos prescritores. Mas também isso constituiu um ciclo virtuoso... inicialmente. À medida que a indústria progrediu e os instrumentos disponíveis melhoraram, a credibilidade dos cuidados de saúde e dos seus médicos aumentou. Hoje pode ser difícil imaginar, mas houve uma altura em que os doentes confrontados com um diagnóstico mortal preferiam frequentemente não receber cuidados médicos, uma vez que o tratamento era considerado como pior do que a doença.<sup>2</sup>

---

(2) Uma grande parte desta história é recontada em “Transformação dos Cuidados de Saúde Americanos” de Paul Starr. Curiosamente, Starr salienta que a designação de medicamentos com “patente” se referia antigamente a produtos vendidos por vendedores de “banha da cobra” e não às novas terapêuticas actualmente produzidas por firmas farmacêuticas conceituadas.

Tal como a Wikipedia salienta correctamente, uma firma farmacêutica de dimensões médias, hoje em dia, tem tipicamente uma força de vendas que atinge os milhares, enquanto as companhias farmacêuticas de grandes dimensões empregam representantes de vendas da ordem das dezenas de milhares. Para além de proporcionar dados específicos sobre os produtos e sobre a comparação entre produtos, os representantes de vendas oferecem frequentemente amostras promocionais num esforço para influenciar os padrões de prescrição dos médicos. Em termos de *marketing*, isto é conhecido por uma tática de “empurrão”, enquanto a publicidade dirigida ao consumidor representa um estratagema de “puxão”. Segundo a mesma fonte, as despesas da indústria com a publicidade directa para o consumidor aumentaram de 700 milhões de dólares em 1997 para mais de 4 biliões de dólares em 2004.

## O EFEITO

Tal como as despesas – significativas – com a investigação e desenvolvimento representam um investimento para o qual é esperado um retorno, as despesas com a publicidade e *marketing* (incluindo a força de vendas) servem igualmente como fundamento para um retorno esperado desse investimento. Neste sentido, as despesas com a publicidade e *marketing* são aditivas. De forma a manter os volumes de vendas, nenhuma firma na indústria pode suportar facilmente os cortes no *marketing*.

Este reconhecimento é tanto mais convincente quanto o papel dos accionistas é tido em consideração. Cada acção representa uma fracção da propriedade de uma companhia que seja negociada publicamente e o investimento financeiro dos accionistas pressupõe um retorno previsto para esse investimento. Com efeito, os indivíduos que compram acções de firmas R&D-intensivas esperam uma taxa mais elevada de retorno, suficiente para compensar a incerteza adicional e o risco associados ao desenvolvimento de um novo produto. Nos cuidados de saúde, esse risco adicional é significativamente maior devido à incerteza quanto à produção de novos avanços médicos, ao papel de supervisão da Food and Drug Administration antes do lançamento do produto e, à ameaça de responsabilização em processos judiciais.

Talvez alguns números ajudem a clarificar a gravidade deste risco para os detentores de acções de firmas farmacêuticas que produzem novas terapêuticas. A indústria estima que apenas 1 em cada 5.000 compostos químicos identificados de novo e apenas 1 em cada 500 submetidos a uma investigação laboratorial inicial conduzem a um produto viável introduzido no mercado. Embora a protecção da patente dure 17 anos, geralmente são gastos mais de 12 anos na investigação e desenvolvimento, nos ensaios clínicos e na aprovação pela FDA. Em média, isto deixa menos de cinco anos de protecção de patente, durante o qual a firma tem de cobrir as suas despesas e gerar um retorno aceitável do investimento.

Tipicamente, são gastos entre 600 e 800 milhões de dólares no desenvolvimento de um produto para cada novo medicamento que surge no mercado. A indústria gastou 37 biliões de dólares em 2004 e 39,4 biliões de dólares em 2005 apenas na investigação e desenvolvimento. Consequentemente, em 15 de Maio de 2006, o coeficiente médio entre o preço e os lucros das firmas farmacêuticas que produziram novas terapêuticas incluídas nas 500 firmas do índice “Standard & Poor” atingiu os 18,33. Além disso, o coeficiente entre o preço e os lucros para as firmas que referiram saldos positivos atingiu os 23,8. A média histórica para o S&P situa-se marginalmente acima de 16 e, tendo em conta que os números da indústria excedem este valor, ficamos com uma estimativa do prémio para o risco. Em 15 de Maio, este prémio do risco situou-se aproximadamente entre 5 e 7%.<sup>3</sup>

Os accionistas, evidentemente, esperam uma valorização da sua participação nos lucros que exceda a taxa de crescimento do mercado geral e, como proprietários da companhia, eles exercem uma pressão significativa sobre a liderança da firma. Isto ajuda a explicar muita da pressão inflacionista sobre os custos dos cuidados de saúde.

Nos Estados Unidos da América, os custos dos cuidados de saúde aumentaram a uma taxa que é aproximadamente o dobro da inflação dos salários (a capacidade dos nossos clientes para comprarem os nossos serviços)

---

<sup>(3)</sup> Quando este artigo foi escrito (27/01/07) a média do Price to Earnings para o S&P 500 é de 25,3 em comparação com 35,3 para as firmas de cuidados de saúde neste índice (um prémio de 40%).

desde 1980. Nos últimos anos, a inflação dos cuidados de saúde aumentou em taxas que atingiram quatro vezes as da inflação dos salários. Enquanto um dólar ganho nos salários em 1980 correspondia a 2,37 dólares em 2002, um dólar gasto nos cuidados de saúde em 1980 custava 5,79 dólares em 2002. A análise da tendência indica que seriam necessários 61 anos para que os salários alcançassem a inflação dos cuidados de saúde se os custos dos cuidados se mantivessem estáveis e a inflação dos salários continuasse à mesma velocidade.

Os economistas de mercado, evidentemente, iriam argumentar que isto é insustentável, apesar desta história com 25 anos de evolução. No entanto, a elasticidade dos preços dos cuidados de saúde é tal que os doentes estão dispostos a suportar praticamente qualquer preço para receber cuidados de qualidade e para melhorar a qualidade e a quantidade de vida. Consequentemente, os cuidados de saúde constituem a causa principal de falência nos Estados Unidos da América, levando 2 milhões de americanos da classe média a declararem falência em cada ano. Com toda esta despesa, seria razoável constatar os benefícios do mercado livre, uma vez que os cuidados de saúde nos EUA operam essencialmente num meio ambiente de mercado livre.<sup>4</sup> Esses benefícios incluem um aumento da qualidade dos produtos e uma redução comparativa das despesas. Em comparação com os países com uma medicina socializada, onde o mercado livre não é tão significativo, nenhum dos benefícios esperados parece estar presente no sistema americano. Segundo a Organização Mundial de Saúde, os custos dos cuidados de saúde nos Estados Unidos da América são mais do dobro dos de todos os países com uma medicina socializada na Europa com excepção de três, enquanto a esperança de vida nos EUA é inferior a todos eles com excepção de três.

---

(4) O governo é agora responsável por uma ligeira maioria dos pagamentos dos serviços de cuidados de saúde nos EUA quando são tomados em consideração o Medicare, o Medicaid, os serviços sociais para crianças, as contribuições do governo para os cuidados com os indigentes, a porção das despesas dos cuidados de saúde do governo como empregador e a porção das despesas dos cuidados de saúde do governo com a população nas prisões. Desta forma, pode afirmar-se que os cuidados de saúde nos EUA são mais proeminentemente uma forma de medicina socializada do que de mercado livre. No entanto, o mercado livre permanece dominante para este sector económico de 1,7 triliões de dólares quando o trabalho no processamento de bens e equipamento, assim como os outros contribuintes para os custos de produção, são tidos em consideração.

## REGRESSO À GERAÇÃO MAIOR

Num aspecto, a geração maior foi, realmente, superior a todas as outras. Parece que a geração suprema de guerreiros do meu país foi igualmente a nossa maior geração de amantes. Após a 2ª Guerra Mundial, com uma abundância de aparelhos para poupar tempo,<sup>5</sup> a geração maior tinha mais tempo livre, uma economia em expansão, estabilidade internacional e o luxo evidente de uma disposição animada. Se as mãos ociosas são a oficina do diabo, sabemos o que a geração maior estava a fazer com essas mãos ociosas e temos a geração da explosão demográfica a comprová-lo. No entanto, os indivíduos dessa geração já não são bebés. A minha geração irá começar a reformar-se em 2010-2012 e nós iremos quase duplicar o número de cidadãos idosos de 42 milhões para 80 milhões por volta do ano 2030.

## PORTUGAL

A situação em Portugal é semelhante. Os dados da Organização Mundial de Saúde indicam um declínio na taxa de natalidade, um aumento da longevidade e um aumento esperado dos reformados ao longo das próximas décadas. Estas alterações demográficas são importantes atendendo à elevação dos custos dos cuidados de saúde, uma vez que 70 a 80% dos custos são habitualmente produzidos nos últimos cinco anos de vida. Embora não tão significativo como os 17% nos Estados Unidos da América, a percentagem do PIB (Produto Interno Bruto) consumida pelos cuidados de saúde em Portugal aumentou desde aproximadamente 8% em 1995 para mais de 9% em 2002 projectando-se que exceda os 10% por volta do ano 2010. As despesas *per capita* com os cuidados de saúde em Portugal estão igualmente a aumentar (desde pouco mais de 600 dólares em 1995 para mais de 1.000 dólares em 2001). Apesar de ter ocorrido um aumento no componente do sector privado

---

<sup>(5)</sup> Recorde as máquinas de lavar e secar, as máquinas da loiça, as torradeiras, os aspiradores e os automóveis, descritos anteriormente, e promovidos pelos avanços em R&D e pelo *marketing*.

dos cuidados de saúde em Portugal, as despesas públicas com os cuidados de saúde aumentaram desde pouco menos de 62% em 1995 para aproximadamente 69% em 2001 (com as despesas totais com os cuidados de saúde a servirem de denominador). Com efeito, as despesas com os cuidados de saúde em Portugal aumentaram a uma taxa que ultrapassa significativamente a média europeia.

## **CONCLUSÃO PRELIMINAR**

Com base em tudo isto, alguns autores podem estar prontos para concluir que o *marketing* nos cuidados de saúde não constitui a “solução miraculosa” para todos os males que afectam os cuidados de saúde, a saúde pública e a política de cuidados de saúde. Atendendo ao seu papel evidente no aumento da procura, condicionando custos insustentáveis, esvaziando os cofres públicos e levando os doentes à falência, o *marketing* nos cuidados de saúde pode ser visto como a “doença” dos cuidados de saúde, mesmo em países com uma medicina fortemente socializada e naqueles, tal como Portugal, que estão a avançar no sentido de um sistema híbrido. No entanto, esta é uma perspectiva limitada do problema.

## **PERSPECTIVA ALTERNATIVA**

Posso ser acusado de se faccioso se argumentar que os cuidados de saúde não são como os outros sectores económicos. Tal como foi salientado previamente, a elasticidade dos preços na procura de cuidados de saúde leva os doentes e as famílias a valorizarem os cuidados de saúde e os produtos dos cuidados de saúde mais fortemente do que as compras arbitrárias normais. É certamente verdade que os cuidados de saúde e a forma como nós tratamos mais proeminentemente as nossas crianças e os nossos idosos define quem somos como cultura e como povo mais do que as outras decisões de aquisição. Não podemos pensar bem de nós próprios ou possuir o optimismo necessário para promover progressos culturais, económicos, intelectuais e pessoais se negarmos cuidados de saúde adequados à próxima geração ou à anterior. No

entanto, confrontamo-nos com um desafio de escassez de recursos e esse desafio afecta mais proeminentemente os países com uma medicina socializada do que aqueles onde o mercado livre prevalece.

Não podemos deixar de salientar que os cuidados de saúde para os idosos não representam um investimento tão forte no futuro de Portugal ou dos Estados Unidos da América como outras oportunidades de investimento social. As perspectivas futuras de ambos os países seriam mais fortemente desenvolvidas se esses fundos fossem investidos na educação da próxima geração, na manutenção das infra-estruturas produtivas e económicas (estradas, pontes, etc.) e na resposta aos desafios dos cuidados de saúde e saúde pública que confrontam mais proeminentemente os cidadãos na faixa etária activa e a sociedade em geral (VIH, gripe das aves, etc.).

Nos EUA, existe a preocupação de que este reconhecimento venha a desencadear um “conflito de gerações”. Em vez do “conflito”, suspeito que se encontra mais facilmente disponível uma solução equitativa do que aquilo que os pessimistas afirmam. Nos EUA, pelo menos, nenhum grupo demográfico está tão fortemente empenhado no futuro e prosperidade da geração mais jovem como os seus avós. Duvido que em Portugal seja diferente. Com efeito, suspeito que os idosos de Portugal estão fortemente empenhados no futuro que construíram e no progresso das gerações subsequentes.

Evidentemente, não o poderemos saber se as perguntas difíceis não forem formuladas, debatidas e decididas. A que preço é que os idosos dos EUA ou de Portugal querem que o tesouro nacional seja gasto para assegurar um adicional de 30 ou 60 dias de vida? Será que os recursos financeiros para a saúde e a capacidade para pagar constituem um critério legítimo para criar um sistema dividido de cuidados de saúde para os ricos e para os pobres no final da vida? Duvido que estas e outras questões semelhantes produzam uma resposta homogénea mas, nos EUA, um número crescente de idosos possui e valoriza os testamentos em vida, as directivas avançadas e as indicações de não reanimação. Eles argumentam que a capacidade para realizar esforços médicos extraordinários não é o mesmo que um pedido eticamente fundamentado para o fazer. Eles preocupam-se com a perda de dignidade, com o sofrimento prolongado e com as despesas desnecessárias que devastam as poupanças, deixam os cônjuges sobreviventes empobrecidos e destroem o património que tem por objectivo promover e educar uma geração subsequente.

Estas são certamente questões macabras e desconfortáveis e os defensores de ambos os lados podem não gostar das respostas, mas existem algumas certezas imutáveis. Em primeiro lugar, não podemos produzir resultados positivos com qualquer significado ou complexidade na ausência de planeamento. Em segundo lugar, trata-se de discussões que um número crescente de famílias (com membros idosos) tem todos os anos. Em terceiro lugar, estas questões são ampla e calmamente discutidas no âmbito das políticas de saúde mas raramente surgem nas notícias ou nos assuntos agendados nas campanhas eleitorais. Em quarto lugar, não existe uma boa altura para ter esta discussão, mas a pior para a ter é quando formos desesperadamente forçados a isso pelo agravamento da situação económica e pressionados por um número esmagador de idosos da geração da explosão demográfica a procurarem cuidados no fim da vida.

E tudo isto explica que o *marketing* seja a “solução miraculosa” para os cuidados de saúde... especialmente em Portugal.

## SOLUÇÃO MIRACULOSA

Na sua essência, o *marketing* é o meio através do qual as organizações comunicam com os seus clientes e, através de uma pesquisa de mercado, o meio através do qual os clientes comunicam com a organização. Se pretendermos implementar sistemas de cuidados de saúde e políticas de saúde que não ameacem deixar nações inteiras na bancarrota e se os cuidados de saúde são específicos como sector do mercado pelo valor que lhes é atribuído pela sociedade, parece vital uma discussão franca sobre os desafios e alternativas.

Uma tal discussão iria certamente suscitar um grande número de diferentes perspectivas e actores, cada um utilizando a publicidade para promover a sua agenda e persuadir os cidadãos. As organizações que proclamam representar os melhores interesses dos idosos, das gerações futuras, das várias convicções políticas e de outros interesses irão certamente contribuir para o debate. A diversidade de opiniões irá provavelmente informar e educar, assim como ameaçar e promover a divisão. No entanto, é isto que as sociedades democráticas fazem e, embora pareçamos perfeitamente dispostos a debater, *ad nauseum*, as trivialidades momentâneas e divisionárias dos políticos liberais e conservadores, damos escassa atenção às questões a longo prazo que, em

última análise, definem a sociedade. O futuro dos cuidados de saúde é uma questão desse tipo e merece a nossa atenção colectiva.

Isto é especialmente verdade nos países com uma medicina socializada. Os cuidados de saúde, numa medicina socializada, estão mais fortemente associados ao governo, à sua credibilidade e efectividade percebida. Durante um depoimento como testemunha no ano passado, afirmei a um comité legislativo especial na Pensilvânia que o povo americano não iria perdoar nem esquecer os líderes eleitos que ignoraram a morte do sistema de cuidados de saúde americano.<sup>6</sup> Cheguei mesmo ao ponto de argumentar que, na ausência de uma reforma efectiva, o político no poder é a espécie que se encontra mais significativamente em perigo nos Estados Unidos da América.<sup>7</sup> A associação mais estreita entre os cuidados de saúde e o governo nos países com uma medicina socializada torna este imperativo uma obrigação maior tanto para o governo como para os cidadãos.

Consequentemente, sendo o motor para a discussão das políticas de saúde e – tenhamos esperança – para o consenso, o *marketing* pode, na realidade, ser a “solução miraculosa” para os cuidados de saúde.

## FINAL ALTERNATIVO

Muito bem, vamos assumir que vocês não ficaram persuadidos pelo argumento prévio. Sinceramente, eu também não fiquei totalmente convencido; no entanto, estou fortemente inclinado nessa direcção – atendendo ao charme e carisma do autor.

O aspecto deste argumento que me incomoda mais é o reconhecimento que, à medida que nós tentamos reduzir os causadores da inflação nos cuidados de saúde, corremos o risco de uma consequência não intencional – nomeadamente, o enfraquecimento da indústria de investigação e desenvolvimento que transformou os últimos 20 anos na “Idade de Ouro” das ciências médicas. Este é o argumento que a indústria farmacêutica apresenta

---

(6) Projecta-se que a Medicare entre na bancarrota em 2020 e, dependendo do estado, a Medicaid encontra-se actualmente ameaçada.

(7) Em sentido figurado, evidentemente.

em oposição à negociação do governo para obter grandes descontos. Se estiver correcto, isto significa que nós iremos todos morrer mais cedo e de forma menos agradável do que se for permitido aos nossos brilhantes investigadores fazerem progressos nas ciências médicas sem as restrições limitadoras da realidade económica.

Assim, pode ser necessário um final alternativo se o *Marketing* como uma alegada Solução Miraculosa pretender persuadir e prevalecer. Aqui, em dois parágrafos, são apresentados os pontos essenciais desta posição.

Alguns argumentam que o doente tem a culpa da inflação dos cuidados de saúde. Sob esta lógica, o doente é um hedonista egoísta, dependente de alimentos gordos, de uma vida sedentária, do tabaco, de produtos com açúcar e com um conjunto de pecados que parece crescer com a chegada de cada novo crítico.<sup>8</sup>

Pessoalmente, questiono se uma vida imaculada e saudável irá proporcionar a imortalidade, reduzir suficientemente os custos associados aos cuidados no final da vida ou persuadir a indústria a não lançar novas terapêuticas no mercado, num esforço para manter os lucros, tranquilizar os accionistas e tornar vantajosos os gastos com os doentes moribundos. No entanto, vamos admitir que estou errado sobre tudo isto e que a cura para tudo o que está a condicionar a inflação nos cuidados de saúde é uma alteração no estilo de vida. Como é possível, sem marketing/publicidade de saúde pública persuasivos, produzirmos este tipo de alterações dramáticas nos nossos vizinhos imperfeitos e, aliás, na sociedade em geral?

Então, o *marketing* é a solução miraculosa para os cuidados de saúde? Sim, mas como todas as soluções, quer sejam utilizadas para o bem ou para o mal, deve ser delineada e implementada para produzir o efeito desejado.

## LEITURA RECOMENDADA

Bentes M, Dias CM, Sakellarides C, Bankauskaite, V. “Health Care Systems In Transition: Portugal.” Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004.

---

(8) Mark Twain salientou que “Nada precisa mais de reforma do que os hábitos das outras pessoas”.

Berkowitz, Eric N. "Essentials of Healthcare Marketing, 2nd ed." Jones and Bartlett, Sudbury, Massachusetts. 2006. ISBN: 10-0-7637-8350-1 and 13-978-0-7637-8350-1.

Gladwell, Malcolm. "Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference." Little, Brown & Co., New York, NY. 2000/2002. ISBN: 0-316-31696-2 and 0-316-34662-4.

Hardin, G. (1968). "The Tragedy of the Commons." *Science* 162, 1243-1248.

Holland, John H. "Emergence: From Chaos to Order." Perseus Books, US. 1998. ISBN: 0-201-14943-5 and 0-7382-0142-1.

Kaiser Family Foundation. "Comparing Projected Growth in Health Care Expenditures and the Economy." May 2006. <http://www.kff.org/insurance/snapshot/chcm050206oth2.cfm> (as of 1/27/07).

Kaiser Family Foundation. "Health Care Spending in the United States and OECD Countries." January 2007. <http://www.kff.org/insurance/snapshot/chcm010307oth2.cfm> (as of 1/27/07).

Kuhn, Thomas S. "The Structure of Scientific Revolutions, 3d ed." University of Chicago Press, Chicago and London. 1962/1996. ISBN: 0-226-45807-5 and 0-226-45808-3.

Levitt, Stephen D. and Dubner, Stephen J. "Freakonomics: A Rogue Economist Explores the Hidden Side of Everything." William Morrow/HarperCollins, New York, NY. 2005. ISBN 0-06-073132-X.

Petzinger, Thomas Jr. "New Pioneers: The Men and Women Who Are Transforming the Workplace and Marketplace." Simon & Schuster, New York, NY, 1999. ISBN: 0-684-84636-5.

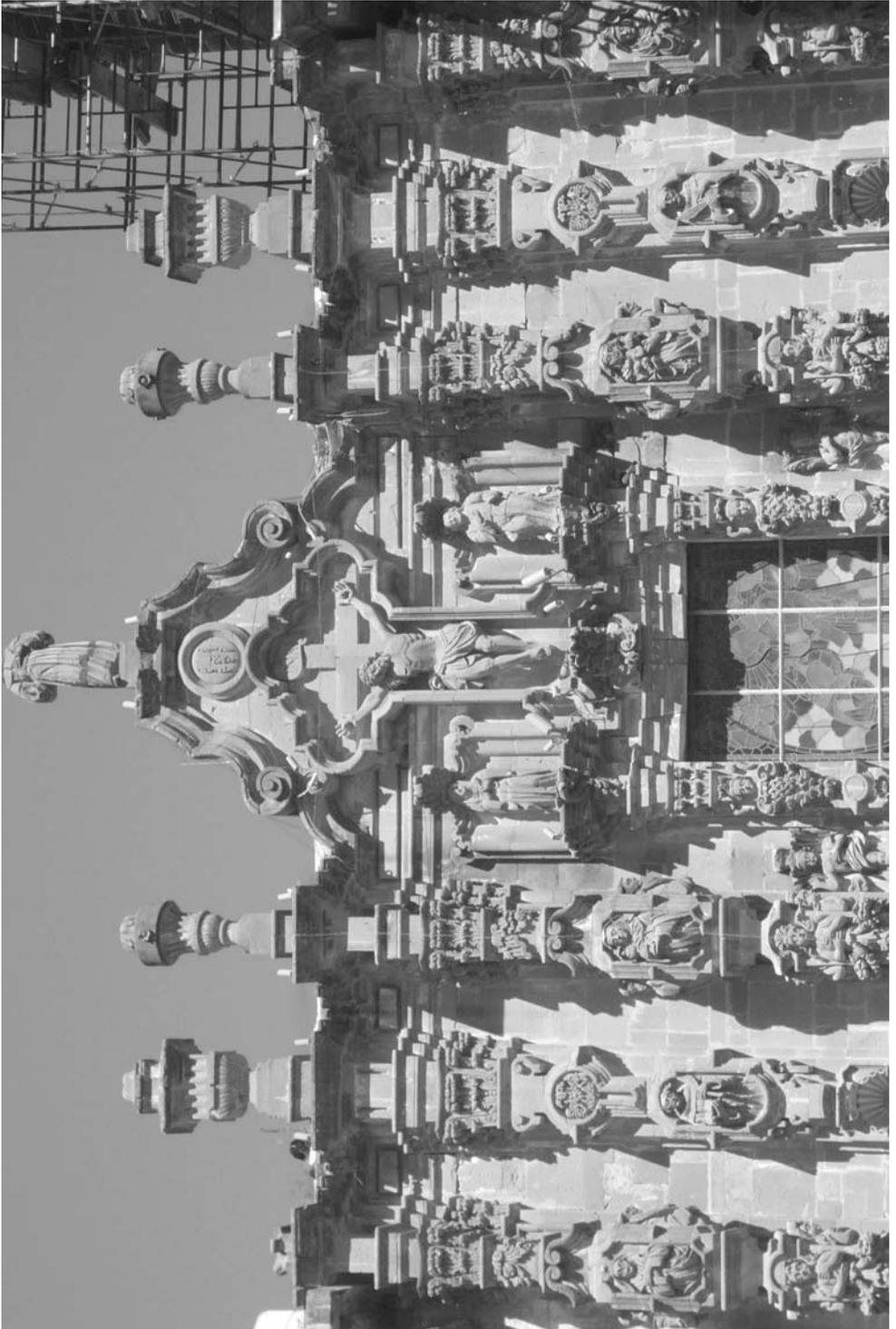
PHRMA. "What Goes Into the Cost of Prescription Drugs?" June 2005. [http://www.phrma.org/files/Cost\\_of\\_Perscription\\_Drugs.pdf](http://www.phrma.org/files/Cost_of_Perscription_Drugs.pdf) (as of 1/27/07).

Starr, Paul. "The Social Transformation of American Medicine: The Rise of a Sovereign Profession and the Making of a Vast Industry." Perseus Books, US. 1982. ISBN 0-465-07934-2 and 0-465-07935-0.

Tenner, Edward. "Why Things Bite Back: Technology and the Revenge of Unintended Consequences." Vintage Books / Random House. New York, NY. 1996. ISBN 0-671-42563-2 and 0-671-74756-7.

Wheatley, Margret J. "Leadership and the New Science: Learning about Organization from an Orderly Universe." Berrett-Koehler Publishers, San Francisco. 1992. ISBN: 1-881052-01-X and 1-881052-44-3.

Wikipedia. "Pharmaceutical Company." [http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmaceutical\\_company](http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmaceutical_company) (as of 1/27/07).



*La Parrochia, San Miguel Allende - Joshua Fox*

**Judith E. Tintinalli, MD, MS**  
**Professor**  
**Department of Emergency Medicine**  
**University of North Carolina at Chapel Hill**

## **Emergency Medicine: Challenges and Opportunities**

### A medical and sociological phenomenon

Emergency Medicine is still called ‘that new specialty’ in the United States, even though its first US origins were in 1961- nearly 50 years ago!! It arose and was shaped by both medical and sociological forces.

The field of medicine has expanded from its roots in anatomy and physiology, and has embraced new domains that have become natural extensions of emergency care-- the impact of disease upon the health of the public; early presentations of disease; prevention, risk assessment, and mitigation; variations of symptoms and diseases based upon gender and age; situations affecting health, such as access to care, abuse and assault, and alcohol and substance abuse; the emergence of prehospital care as a discipline; and the organization of health care delivery systems, in response to local needs as well as manmade and natural disasters that cross regional and national boundaries.

From the sociological point of view, emergency medicine developed in part as a consumer-driven specialty. Patients expected the most experienced physicians to provide care in an emergency. Patients were mobile and were no longer attached to a primary care physician. They demanded ‘immediate gratification’ in care, 24 hours a day, 7 days a week, to conform with their varied work and family schedules. Medical specialists demanded a specific diagnosis and no longer wished to assume care for a patient with an unfocused clinical problem.

While modern specialties are all affected somewhat by such medical and sociological phenomena, emergency medicine is the only specialty which includes all the above aspects in its discipline. While primary care physicians and generalists all provide emergency care to some degree, it is the emergency medicine specialist whose mission is to provide care for any person at any time; and for any symptom, event, or disorder that the patient feels needs emergency attention. Emergency Medicine provides valuable services to the health care system, by caring for those who have no other access to health care; by managing the prehospital care system; and by coordinating patient care across specialties and institutions.

### A worldwide specialty

Prior to the 1960's, emergency medical care was a weak link in the chain of healthcare delivery everywhere in the world. No integrated systems of emergency care existed. There were no specific training programs in emergency care for physicians and nurses. There were no organizations dedicated to advancing the science and art of emergency care delivery. The responsibility for staffing hospital emergency rooms was viewed as a burden to offload onto the least trained and least experienced physicians. The norm was vertically integrated systems of care or 'silos' which provided care along traditional specialty lines. The silo system is not optimal for patients with multiple problems that cross specialty lines, or for patients whose problems do not fit neatly into a specialty 'silo'.

During the 1960's simultaneous grass-roots movements developed in western countries, with traditionally trained specialists assuming leadership for improving emergency care. Horizontally organized emergency care systems began developing to replace vertically integrated systems of care. Modern emergency medical care is "horizontally integrated" in that it combines knowledge and skills traditionally associated with multiple specialties, has added new knowledge and skills, and is the entry point for emergency care for all patients with all types of disorders. It is not just trauma care. Emergency medical care delivery today is coordinated through integrated horizontal systems that provide

continuity of emergency care from the community, through prehospital care systems, and into hospital emergency departments. Today there are more than 30 EM professional and scientific publications worldwide, and over 40 countries have recognized emergency medicine as a discipline.

### Components of Emergency Medical Care

The operational components of emergency medical care are 1) accessing emergency care; 2) emergency care in the community; 3) emergency care during transportation; and 4) emergency care at the receiving facility.

#### Accessing emergency care

The longer the time to recognition and treatment, the greater the morbidity, mortality or disability. A universal emergency telephone access number can simplify access. In many countries, access to public safety, police, and fire, are integrated with access to prehospital care.

#### Emergency Care in the Community

With appropriate training, bystanders, community health workers, nurses, primary care physicians, and other healthcare providers can provide effective emergency care in the community. Educational programs in topics such as first aid, cardiopulmonary resuscitation, airway foreign body management, control of external hemorrhage, immobilization of extremity injuries using local materials, or emergency obstetrics, can help provide a basic level of emergency care where there are no prehospital systems, or before prehospital providers arrive.

#### Emergency Care during Transportation

The extent to which prehospital care systems provide emergency care en route varies considerably from country to country and depends on many factors including socioeconomics, local traditions, and legislation. System approaches range on a continuum: those that provide only transportation; those that provide first aid only; those that provide an advanced level of care by paramedics, nurses, or physicians; and those that provide treatment in the ambulance and

release patients from care without transport. Emergency physicians play important roles in supervising prehospital care systems, training prehospital care providers, and providing prehospital care themselves.

#### Care on Arrival at a Receiving Facility

Once at the emergency department, the care process consists of the following components: triage; resuscitation and stabilization; establishment of a preliminary diagnosis and providing treatment; observation and consultation; communication of results and documentation of care; and making provisions for follow-up care.

The majority of patients who seek emergency care present with complaints or symptoms but not diagnoses. Triage prioritizes patients and enables the timeliest evaluation to establish a preliminary diagnosis and institute treatment. Triage is usually performed by specially trained nurses.

When a specific in-hospital intervention is available and indicated, patients may be brought by the prehospital care team directly to an inpatient specialty unit. For example, unstable patients with penetrating trauma may be taken directly to the operating suite, or patients with an acute ST-elevation myocardial infarction may be taken directly to the cardiac catheterization laboratory. However, the more common practice is to provide emergency care in a hospital emergency department.

Resuscitation is the process of recognizing and restoring life-threatening organ or system dysfunction. Emergency physicians have the knowledge, skills, and experience in areas such as airway management, volume and blood replacement, containment of acute hemorrhage, pediatric and obstetric resuscitation, and mastery of therapies for acute myocardial infarction, cardiac arrhythmias, and stroke. Other specialists may possess the knowledge, skill and experience to provide emergency care for patients with problems in their specialty domain. However, it is neither practical nor cost-effective to staff hospital emergency departments around the clock with the range of specialists necessary to provide initial emergency care for all types of patients when emergency physicians are able to effectively play that role.

If initial diagnostic and therapeutic measures are inconclusive, observation and/or consultation from another specialist may be indicated. It is also necessary to communicate results to other physicians and the patient, document care in some fashion, and make provisions for follow-up care. The emergency phase of care is concluded once the patient is admitted, discharged, or transferred to a higher level of care.

### Challenges to the Development of Emergency Medicine Training Programs

When new training programs are developed, hospitals and specialists are generally uncertain about the role of emergency physicians. Can an emergency physician do an emergency eye examination? Perform an endotracheal intubation? Identify an acute stroke and start proper therapy if a stroke neurologist is not available? These are all tasks that trained emergency physicians are comfortable with, but it may take time for hospital staff to feel likewise comfortable.

How does an emergency physician in training fit in with traditional roles, such as trauma surgery? Should an emergency physician be taught how to perform an appendectomy or simply be taught to correctly diagnose appendicitis and notify the surgeon? Typically in new emergency medicine training programs, much time is spent on traditional rotations, so that specialists can be comfortable with the knowledge base and personality of emergency physicians. While such rotations are important, they are taught from the perspective of the specialist, and not from the needs or perspective of the emergency physician. With maturity of the residency program, and maturity of the specialty in a specific region or country, more and more time is eventually spent in the emergency department and less in traditional specialty rotations.

Some rotations are challenging, because it is necessary for the trainee to master the principles of emergency assessment, but an in-depth exposure to the specialty is not needed. Examples of such rotations include psychiatry, otolaryngology, ophthalmology, anesthesiology, dentistry, or dermatology.

Other rotations need the manpower provided by trainees, but emergency medicine trainees do not have the background or skills to assume equivalent responsibility- for example in obstetrics or surgery.

Mastery of specific technical skills, such as endotracheal intubation, central venous access, tube thoracostomy, etc., are needed by all trainees. It is important for emergency medicine trainees to be viewed as part of the team, and all learners must be provided with fair opportunities to master critical skills. Large hospitals typically have a sufficient volume of patients and procedures, so that there is quite enough to go around for everyone.

### Opportunities for the Development of Emergency Medicine

The opportunities and advantages of emergency medicine far outweigh its challenges. Emergency Medicine is a key element of a hospital, and health system- it links the continuum of prehospital to in-hospital care. Emergency Medicine programs result in improved care for conditions such as acute stroke, acute myocardial infarction, and trauma because training focuses on appropriate and rapid decision-making and treatment. Standardized guidelines can be developed and adopted when there is a core group of faculty and trainees in the emergency department, whose role it is to follow accepted clinical guidelines. Training also results in more efficient care for less severe conditions.

The development of training programs provides a career path for academic emergency medicine faculty, and results in recruitment and retention of bright, energetic physicians. Teaching and clinical supervision is provided for students and trainees in all specialties.

Stability of faculty and a strong training program in emergency medicine will result in uniform operations, and uniform application of guidelines for care. Metrics are developed for quality improvement in such areas as physician and nurse staffing, operational times, resource utilization, and equipment standards.

Study after study has demonstrated that patients LIKE the care they receive in well-organized emergency departments. The emergency department is a popular access point for all, not just the un- and under-insured. Criticisms of the care of ‘last resort’ and ‘long waits’ are not justified. Staff and attendings are pleasant and typically receive high ratings in patient satisfaction. The American Board of Emergency Medicine longitudinal survey of emergency medicine residency graduates indicates that 98% remain in the practice of emergency medicine and have a high level of career satisfaction.

### Phases of Emergency Medicine Development

#### Phase I: Traditional Emergency Medicine

In the beginning, emergency medicine focuses on clinical goals: development of the technical, cognitive, and interpersonal skills for patient care; organizing the residency curriculum; and encouraging student interest in the specialty.

#### Phase II: Academic Growth

As the reputation of emergency medicine grows, academic departments and divisions of emergency medicine develop. Fellowship training programs begin (pediatric emergency medicine, toxicology, sports medicine, and hyperbaric medicine are currently subspecialty certificate programs in the US). Research programs begin by collaborating with other specialists, especially in translation of traditional diagnostics and treatments to the emergency department. With time, independent research programs will be housed within emergency departments.

#### Phase III: Public Health Emphasis

Advanced degrees in public health, epidemiology, and health policy and administration are attractive to many faculty and residency graduates. Programs develop in disease surveillance, disaster response and management, highway safety, emergency medical systems, and injury prevention. Primary and secondary prevention become a focus.

## **Summary**

Emergency Medicine developed in response to changing domains in medicine and to societal demands. In the 1960's emergency medicine developed simultaneously in a number of western countries, because of the desire of traditional specialists to improve the quality of emergency care. The vertical or 'silo' system of emergency care changed into a horizontally integrated system, where the emergency department became the link between prehospital care and in-hospital care. Emergency Medicine has grown rapidly worldwide, recognition as a formal discipline by over 40 countries, and with over 30 EM professional and scientific publications. The opportunities for emergency medicine far outweigh its challenges. If emergency medicine worldwide follows the growth pattern of western nations (US, Canada, Australia), one would expect the initial focus of mastery of technical and cognitive skills to move to academic maturity and eventually a prominent role in public health.

## **Reading List**

Cydulka, R, and Richardson L 'Reasons for Using the Emergency Department; Results of the EMPATH Study; Academic Emergency Medicine 2005; 12(12):1158

American College of Emergency Physicians 'The Model of the Clinical Practice of Emergency Medicine' *www.acep.org*

Anderson, P, Petrino R, Halpern P, and Tintinalli J. 'The Globalization of Emergency Medicine and its Importance for Public Health' Bulletin of the World Health Organization 2006 Oct; 84(10) 835-9.

**Judith E. Tintinalli, MD, MS**  
**Professora**  
**Departamento de Medicina de Emergência**  
**Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill**

## **Medicina de Emergência: Desafios e Oportunidades**

### Um fenómeno médico e sociológico

A Medicina de Emergência ainda é denominada “aquela especialidade nova” nos Estados Unidos da América, embora ela tenha tido as suas origens nos EUA em 1961 – há quase 50 anos!! Ela surgiu e foi moldada por forças tanto médicas como sociológicas.

O campo da medicina expandiu-se desde as suas raízes na anatomia e na fisiologia e abrangeu novos domínios que se tornaram extensões naturais dos cuidados de emergência – o impacto da doença sobre a saúde do público, as apresentações iniciais de doença; a prevenção, a avaliação do risco e seu controlo; variações dos sintomas e das doenças com base no sexo e na idade; situações que afectam a saúde, tais como o acesso aos cuidados, a violência, as ofensas corporais, o alcoolismo e a toxicodependência; a emergência dos cuidados pré-hospitalares como uma disciplina; e a organização dos sistemas de cuidados de saúde em resposta às necessidades locais, assim como aos desastres naturais e provocados pelo homem que atravessam as fronteiras regionais e nacionais.

Do ponto de vista sociológico, a medicina de emergência desenvolveu-se em parte como uma especialidade condicionada pelos consumidores. Os doentes esperavam que fossem os médicos mais experientes a prestar os cuidados numa emergência. Os doentes estavam móveis e já não se encontravam ligados a um médico dos cuidados primários de saúde. Eles exigiam uma “prestação imediata” dos cuidados, 24 horas por dia, 7 dias por semana, para se adaptar aos seus horários laborais e familiares variados. Os médicos especialistas exigiam um diagnóstico específico e já não desejavam assumir os cuidados de um doente com um problema clínico não especificado.

Embora as especialidades modernas sejam todas afectadas, em certa medida, por estes fenómenos médicos e sociológicos, a medicina de emergência é a única especialidade que inclui todos estes aspectos no seu âmbito. Embora os médicos dos cuidados primários e os generalistas proporcionem todos, até certo ponto, cuidados de emergência, é o especialista em medicina de emergência que tem a missão de proporcionar cuidados a qualquer pessoa em qualquer momento e para cada sintoma, evento ou doença que o doente considere que necessita de atenção de emergência. A Medicina de Emergência proporciona serviços valiosos ao sistema, ao cuidar dos indivíduos que não dispõem de outro acesso aos cuidados de saúde, ao dirigir o sistema de cuidados pré-hospitalares e ao coordenar os cuidados do doente nas diversas especialidades e instituições.

### Uma especialidade a nível mundial

Antes da década de 1960, os cuidados médicos de emergência constituíam um elo fraco na cadeia da prestação de cuidados de saúde em qualquer parte do mundo. Não existiam sistemas de cuidados de emergência integrados. Não existiam programas de treino específicos em cuidados de emergência para médicos e enfermeiros. Não existiam organizações dedicadas ao avanço da ciência e da arte da prestação de cuidados de emergência. A responsabilidade de dotar de pessoal os serviços de emergência hospitalar era considerada como uma sobrecarga, a recair sobre os médicos menos treinados e menos experientes. A norma era a de sistemas de cuidados integrados verticalmente ou “silos” que proporcionavam cuidados segundo as linhas das especialidades tradicionais. O sistema de silo não é ideal para doentes com múltiplos problemas que atravessam as fronteiras das especialidades ou para doentes cujos problemas não se adaptam perfeitamente a um “silo” de especialidade.

Durante a década de 1960, desenvolveram-se simultaneamente em vários países ocidentais movimentos de raiz, com especialistas treinados tradicionalmente a assumirem a liderança para melhorar os cuidados de emergência. Começaram a desenvolver-se sistemas de cuidados de saúde organizados horizontalmente para substituir os sistemas de cuidados integrados verticalmente. Os cuidados médicos de emergência modernos estão “integrados

horizontalmente” pelo facto de combinarem os conhecimentos e aptidões tradicionalmente associados a múltiplas especialidades, acrescentando novos conhecimentos e aptidões e constituindo o ponto de entrada para os cuidados de emergência para todos os doentes com todos os tipos de doenças. A emergência não proporciona apenas cuidados traumatológicos. Actualmente, a prestação de cuidados médicos de emergência é coordenada através de sistemas horizontais integrados que proporcionam continuidade em relação aos cuidados de emergência da comunidade, através dos sistemas de cuidados pré-hospitalares que drenam para serviços de emergência hospitalares. Hoje em dia existem mais de 30 publicações científicas e profissionais de Medicina de Emergência em todo o mundo e mais de 40 países reconheceram a medicina de emergência como uma disciplina.

### Componentes dos Cuidados Médicos de Emergência

As componentes operacionais dos cuidados médicos de emergência são: 1) o acesso aos cuidados de emergência; 2) cuidados de emergência na comunidade; 3) cuidados de emergência durante o transporte; e 4) cuidados de emergência na instituição receptora.

#### Acesso aos cuidados de emergência

Quanto mais tempo decorrer entre o reconhecimento e o tratamento, maior a morbilidade, a mortalidade ou a incapacidade. Um número de telefone universal de emergência pode simplificar o acesso. Em muitos países, o acesso para segurança pública, para a polícia e para os bombeiros estão integrados com o acesso aos cuidados pré-hospitalares.

#### Cuidados de Emergência na Comunidade

Com o treino apropriado, o público, os profissionais de saúde da comunidade, os enfermeiros, os médicos de família e outros profissionais de saúde podem proporcionar cuidados de emergência efectivos na comunidade. Os programas pedagógicos sobre assuntos como os primeiros socorros, a reanimação cardiopulmonar, a abordagem dos corpos estranhos nas vias aéreas, o controlo das hemorragias externas, a imobilização das lesões dos membros utilizando

materiais locais ou a obstetrícia de emergência podem ajudar a proporcionar um nível básico de cuidados de emergência nos locais onde não existem sistemas pré-hospitalares ou antes dos prestadores de cuidados pré-hospitalares chegarem.

### Cuidados de Emergência durante o transporte

A extensão em que os sistemas de cuidados pré-hospitalares proporcionam cuidados de emergência durante o transporte varia consideravelmente de país para país e depende de muitos factores, incluindo os socioeconómicos, as tradições locais e a legislação. As abordagens do sistema abrangem um contínuo: os que proporcionam apenas transporte, os que proporcionam apenas primeiros socorros, os que proporcionam um nível avançado de cuidados prestados por paramédicos, enfermeiros ou médicos e os que proporcionam tratamento na ambulância e que libertam os doentes dos cuidados sem transporte. Os médicos de emergência desempenham papéis importantes na supervisão dos sistemas de cuidados pré-hospitalares, no treino dos prestadores de cuidados pré-hospitalares e na prestação de cuidados pré-hospitalares por eles próprios.

### Cuidados à Chegada a uma Instituição Receptora

Uma vez no serviço de emergência, o processo de cuidados consiste nas seguintes componentes: triagem; reanimação e estabilização; estabelecimento de um diagnóstico preliminar e prestação de tratamento; observação e consulta; comunicação dos resultados e documentação dos cuidados; e organização de disposições para os cuidados de seguimento.

A maioria dos doentes que procura cuidados de emergência apresenta-se com queixas ou sintomas mas não com diagnósticos. A triagem ordena os doentes segundo as prioridades e possibilita uma avaliação atempada para estabelecer um diagnóstico preliminar e instituir o tratamento. A triagem é geralmente realizada por enfermeiros especialmente treinados.

Quando uma intervenção intra-hospitalar específica se encontra disponível e está indicada, os doentes podem ser trazidos pela equipa de cuidados pré-hospitalares directamente para uma unidade de internamento especializada. Por exemplo, os doentes instáveis com traumatismos penetrantes podem ser

levados directamente para o bloco operatório ou os doentes com um enfarte agudo do miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST podem ser levados directamente para o laboratório de cateterização cardíaca. No entanto, a prática mais comum consiste em proporcionar cuidados de emergência num serviço de emergência hospitalar.

A reanimação é o processo de reconhecer e restabelecer uma disfunção potencialmente fatal de um órgão ou sistema. Os médicos de emergência tem conhecimentos, aptidões e experiência em áreas como o controlo das vias aéreas, a reposição de sangue e da volémia, a contenção de uma hemorragia aguda, a reanimação pediátrica e obstétrica e domínio das terapêuticas para o enfarte agudo do miocárdio, as arritmias cardíacas e o acidente vascular cerebral. Outros especialistas podem possuir os conhecimentos, aptidões e experiência para proporcionar cuidados de emergência a doentes com problemas na área da sua especialidade. No entanto, não é prático nem custo-efectivo dotar os serviços de emergência hospitalares, que funcionam 24 horas por dia, com a variedade de especialistas necessária para proporcionar os cuidados de emergência iniciais para todos os tipos de doentes quando os médicos de emergência são capazes de desempenhar esse papel de forma efectiva.

Se as medidas diagnósticas e terapêuticas iniciais forem inconclusivas, pode estar indicada a observação e/ou a consulta de outro especialista. É igualmente necessário comunicar os resultados a outros médicos e ao doente, documentar os cuidados de alguma forma e providenciar disposições para os cuidados de seguimento. A fase de emergência dos cuidados é concluída quando o doente é internado, tem alta ou é transferido para um nível de cuidados mais elevado.

### Desafios para o Desenvolvimento de Programas de Treino de Medicina de Emergência

Quando são desenvolvidos novos programas de treino, os hospitais e os especialistas geralmente têm dúvidas relativamente ao papel dos médicos de emergência. Poderá um médico de emergência proceder a um exame oftalmológico de emergência? Poderá efectuar uma entubação endotraqueal?

Identificar um acidente vascular cerebral agudo e iniciar a terapêutica apropriada se o neurologista especializado em acidentes vasculares cerebrais não se encontrar disponível? Estas são, todas elas, tarefas com as quais os médicos de emergência se sentem à vontade, mas pode demorar algum tempo até que o pessoal do hospital se sinta igualmente à vontade.

Como é que um médico de emergência em treino se adapta aos papéis tradicionais, como uma cirurgia traumatológica? Deverá um médico de emergência ser ensinado a realizar uma apendicectomia ou deve simplesmente ser ensinado a diagnosticar correctamente uma apendicite e a notificar o cirurgião? Tipicamente, nos novos programas de treino de medicina de emergência, é gasto muito tempo em rotações tradicionais, de tal forma que os especialistas podem sentir-se confortáveis em relação aos conhecimentos de base e à personalidade dos médicos de emergência. Embora estas rotações sejam importantes, eles são ensinados com base na perspectiva do especialista e não das necessidades ou perspectiva do médico de emergência. Com a maturidade do programa de internato e a maturidade da especialidade numa região ou país específicos, acaba por ser gasto cada vez mais tempo no serviço de emergência e menos nas rotações de especialidade tradicionais.

Algumas rotações constituem um desafio, uma vez que é necessário que o interno domine os princípios da avaliação de emergência, mas não é necessária uma exposição aprofundada à especialidade. Os exemplos deste tipo de rotações incluem a psiquiatria, a otorrinolaringologia, a oftalmologia, a anestesiologia, a medicina dentária ou a dermatologia.

Outras rotações necessitam da força de trabalho proporcionada pelos internos, mas os estagiários de medicina de emergência não possuem as bases ou as aptidões para assumirem uma responsabilidade equivalente – por exemplo, em obstetrícia ou cirurgia.

O domínio de aptidões técnicas específicas, tais como a entubação endotraqueal, os acessos venosos centrais, os tubos de toracostomia, etc., é necessário a todos os internos. É importante que os estagiários de medicina de emergência

sejam considerados como parte da equipa e todos os internos devem receber oportunidades justas para aprenderem as aptidões essenciais. Os grandes hospitais têm habitualmente um volume suficiente de doentes e de intervenções, pelo que existem oportunidades suficientes para todos.

### **Oportunidades para o Desenvolvimento da Medicina de Emergência**

As oportunidades e vantagens da medicina de emergência ultrapassam de longe os seus desafios. A Medicina de Emergência constitui um elemento chave de um hospital e de um sistema de saúde – ela estabelece a continuidade entre os cuidados pré-hospitalares e intra-hospitalares. Os programas de Medicina de Emergência resultam numa melhoria dos cuidados para situações como o acidente vascular cerebral, o enfarte agudo do miocárdio e os traumatismos, uma vez que o treino incide na tomada de decisão e no tratamento rápido e apropriado. Podem ser desenvolvidas e adoptadas orientações padronizadas quando existe um grupo fulcral de docentes e de estagiários no serviço de emergência, cujo papel consiste em seguir as orientações clínicas aceites. O treino resulta igualmente em cuidados mais eficientes para as situações menos graves.

O desenvolvimento de programas de treino proporciona uma carreira académica para a docência em medicina de emergência e resulta no recrutamento e retenção de médicos enérgicos e brilhantes. São proporcionados ensino e supervisão clínica a todos os estudantes e internos de todas as especialidades.

A estabilidade do corpo docente e um programa de treino forte em medicina de emergência irão resultar em operações uniformes e na aplicação uniforme de orientações para a prestação de cuidados. Permitirá ainda desenvolver um sistema de referência para a melhoria da qualidade em áreas como a distribuição de pessoal médico e de enfermagem, os tempos operacionais, a utilização de recursos e os padrões de equipamentos.

Os estudos demonstraram consecutivamente que os doentes GOSTAM dos cuidados que recebem em serviços de emergência bem organizados. O serviço de emergência constitui um ponto de acesso popular para todos, não apenas para os indivíduos sem seguros ou com uma cobertura insuficiente. As críticas de cuidados de “último recurso” e “longas esperas” não se justificam. O pessoal e os médicos são agradáveis e recebem tipicamente pontuações elevadas na satisfação do doente. O inquérito longitudinal do American Board of Emergency Medicine a médicos que terminaram o internato de medicina de emergência indica que 98% continuam a praticar medicina de emergência e apresentam um nível elevado de satisfação com a carreira.

### Fases de Desenvolvimento da Medicina de Emergência

#### Fase I: Medicina de Emergência Tradicional

No início, a medicina de emergência incide nos objectivos clínicos: desenvolvimento das aptidões técnicas, cognitivas e interpessoais para os cuidados do doente, organização do curriculum do internato e encorajamento do interesse do estudante na especialidade.

#### Fase II: Crescimento Académico

À medida que a reputação da medicina de emergência cresce, os departamentos e divisões académicas da medicina de emergência desenvolvem-se. Começam os programas de treino especializados (medicina de emergência pediátrica, toxicologia, medicina desportiva e medicina hiperbárica constituem actualmente programas de subespecialidades certificados nos EUA). Os programas de investigação começam pela colaboração com outros especialistas, especialmente na translação dos diagnósticos e tratamentos tradicionais para o serviço de emergência. Com o tempo, os programas de investigação independentes irão ter lugar nos próprios serviços de emergência.

#### Fase III: Ênfase na Saúde Pública

Os graus avançados em saúde pública, epidemiologia, e política e administração de saúde são atraentes para muitos docentes e internos graduados. Desenvolvem-se programas de vigilância de doenças, de resposta e abordagem

a situações de desastre, de segurança nas estradas, de sistemas médicos de emergência e de prevenção das lesões. A prevenção primária e secundária tornam-se um objectivo.

## Resumo

A Medicina de Emergência desenvolveu-se em resposta a mudanças nos domínios da medicina e a exigências sociais. Na década de 1960, a medicina de emergência desenvolveu-se simultaneamente em diversos países ocidentais devido ao desejo dos especialistas tradicionais melhorarem a qualidade dos cuidados de emergência. O sistema vertical ou em “silo” dos cuidados de emergência modificou-se para um sistema integrado horizontalmente, onde o serviço de emergência se tornou o elo de ligação entre os cuidados pré-hospitalares e os cuidados intra-hospitalares. A Medicina de Emergência cresceu rapidamente em todo o mundo, sendo reconhecida como uma disciplina formal em mais de 40 países e existindo mais de 30 publicações científicas e profissionais sobre Medicina de Emergência. As oportunidades para a medicina de emergência ultrapassam de longe os seus desafios. Se a medicina de emergência a nível mundial seguir o padrão de crescimento das nações ocidentais (EUA, Canadá, Austrália), será de esperar que o enfoque inicial no domínio de aptidões técnicas e cognitivas avance para a maturidade académica e, finalmente, para um papel proeminente na saúde pública.

## **Reading List**

Cydulka, R, and Richardson L ‘Reasons for Using the Emergency Department; Results of the EMPATH Study; Academic Emergency Medicine 2005; 12(12):1158

American College of Emergency Physicians ‘The Model of the Clinical Practice of Emergency Medicine’ *www.acep.org*

Anderson, P, Petrino R, Halpern P, and Tintinalli J. ‘The Globalization of Emergency Medicine and its Importance for Public Health’ Bulletin of the World Health Organization 2006 Oct; 84(10) 835-9.



**Robert Crawford, MBA**  
**Director of Program Quality, Executive Master's Programs**  
**Department of Health Policy and Administration**  
**School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill**

## **CQI: A Silent Revolution Towards Excellence in Healthcare Organizations?**

### **INTRODUCTION:**

Total Quality Management (TQM) began with the work of Walter Shewhart in the mid-1920s. It followed in the tradition of quantitative management, of which Frederick Taylor's "time and motion" studies represented the established paradigm. America's productive capacity and the quality of output increased significantly with its wartime application on the factory floor during World War II. At the end of the war, a small number of TQM advocates, among them Edwards Deming, were lured to Japan to help rebuild that country's productive capacity. It worked and continues to work today, as the Japanese automotive industry displaces Detroit as the industry leader in market share and customer popularity.

While this reversal is attributable to a number of factors today, the bankruptcy of Chrysler in the late 1970's followed from Total Quality Management's focus on product excellence and reliability by Japanese producers versus the decreased reliance on it by American producers. Chrysler's economic clout and role as a significant employer prompted a US government bailout, while the company hired Lee Iacocca as its new Chief Executive Officer. Iacocca recognized Total Quality Management as the cause of the Japanese success and reinstated TQM. Chrysler rebounded, Iacocca retired, TQM led to even more stringent quantitative methods (principally, Six Sigma).

In the 1980s, as the United States rediscovered it, TQM was errantly viewed as a leadership approach, rather than a quantitative management discipline. In reality, TQM is both, but "leadership" is easier to praise and seemingly adopt than the more tangible necessity of altering entire systems

and processes with the installation of a new quantitative management philosophy. Initially, many US firms believed that operational success would naturally follow from a warmer and more friendly attitude by management, a friendlier work environment, and working relationships defined more by catharsis than calculus. As Dr. Jim Porto once described it, TQM was perceived as staff and management coming together around a campfire and singing "Cum Bah Ya."

At the core of this "leadership" approach was the creation of "mission, vision, and values" statements. Crafted by joint management/staff teams and vetted by the senior leadership, they were designed to align the entire organization in pursuit of a common goal. This was beneficial outside of healthcare, given the conflicting agendas common to large and complex firms. Within healthcare, a different challenge appeared. Specifically, the management of healthcare, on one hand, and those who actually deliver it, on the other, operate under two separate and conflicting mission statements.

Traditional management is about budgeting, profitability, efficiency, and market share. If it cannot be measured on a financial statement or sales report, it must not exist, and the resulting ratios are unimportant if not directly and evidently benefiting the stockholder or stakeholder. The practitioner of healthcare, on the other hand, has sworn absolute fealty to the patient (Hippocratic Oath)... regardless of cost (personal or financial), the number of customers served, how well the organization compares to the competition, or the transient pleasure of stockholders (whose motto is "what have you done for me lately").

The natural question, therefore, is one of whether Total Quality Management is appropriate and beneficial in healthcare settings. Unquestionably, it represents an increasing presence but, like the plague, not all trends are positive. This uncertainty prompted the title question for this paper and, before it, a Grand Rounds presentation on May 22, 2006 at Hospital São João in Porto, Portugal.<sup>1</sup>

---

(1) With concluding comments by Margarida França, President, Portuguese Institute for Quality in Healthcare.

## HISTORICAL UNDERPINNINGS:

"Continuous Quality Improvement" is derived from "Total Quality Management" (TQM), the management philosophy that has its roots in US production operations extending back to the mid-1920s and the process engineering work of Walter Shewhart in the telecom industry. Shewhart's research found that, despite advances in industrial and management engineering, significant variation remained in the quality of completed work coming off of American production lines. It is important to recognize that production lines, by their very design, are intended to deliver predictable outcomes and reliable quality.<sup>2</sup>

Conceptually, this goes all the way back to 1776 and Adam Smith's "Wealth of Nations," where disaggregating the steps of production first appeared. Thereafter, Eli Whitney introduced the concept of interchangeable parts in the production of pistols and rifles, and Frederick Taylor's time and motion studies created the revered and feared "stop watch and clipboard" analysis associated with management engineering.

Shewhart maintained that there was a cost associated with poor quality and unpredictable outcomes in produced goods. Joseph Juran later recognized that, not only did poor quality undermine the producer's reputation, there are costs associated with:

- Rework (doing right the second time that which should have been done correctly the first time),
- Breakage costs for work in process goods and production equipment,
- Lowered morale among the work force, and
- Carrying and storage costs for buffer stocks and staffing.

Genechi Taguchi took this a step further and described an assortment of "externality costs," which are largely hidden but undermine bottom-line profitability. In traditional industries, this would include marketing and advertising costs associated with churning new buyers through the front door in order to replace dissatisfied customers.

---

(2) The work in process goods that contribute to the final product and production operations are more easily calibrated than patients in a healthcare setting.

Shewhart maintained that some variation in outcome was normal, expected, and impossible to eliminate. He argued the dilemma management faced was one of identifying when production variation was beyond the control of management and when management intervention could halt the downward slide toward poor quality, lost reputation, increased costs, reduced revenues, and dwindling profits. His research indicated that unavoidable variation was normally distributed (Gaussian or bell curved) and resided within a predictable range, while avoidable variation caused results to exceed expected statistical limits. From this he created Process Control Charts, and, subsequently, formalized the logical method of process improvement with the PDCA-cycle (which stands for "Plan, Do, Check, Act").

The modern management concepts advanced by Shewhart were built-on by Edwards Deming, Joseph Juran, Peter Drucker, and Philip Crosby in the United States and Kaoru Ishikawa and Genechi Taguchi in Japan. In Europe and around the world, Total Quality Management has taken the form of ISO-standards, and, in the United States, production industries have taken a significant step beyond TQM by employing the higher quantitative rigor associated with Six Sigma, which is often linked with LEAN Management Systems.<sup>3</sup> Recognizing the distinct differences between production operations settings and healthcare environments, Avedis Donabedian, Arnold Kaluzney, Curtis McLaughlin, and Deming converted TQM to CQI for our industry. More recently, Don Berwick, Uwe Reinhardt, and Robert Wachter (Harvard, Princeton, and University of Southern California, respectively) represent strong agents for change in support of improved healthcare quality in the US.

## **HEALTHCARE QUALITY IMPROVEMENT**

Based on this support, a number of significant organizations and institutions now exert considerable influence in support of Continuous Quality Improvement in the US healthcare market. The Malcolm Baldrige Award, through the National Institutes of Science and Technology, has recognized a small number

---

(2) LEAN is frequently linked with Total Quality Management and Six Sigma.

of healthcare organizations as providing exceptional quality. The criteria employed by the Baldrige Award selection committee is based on Total Quality Management and ISO standards. The Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) now require evidence of robust quality improvement initiatives by institutional providers of healthcare. In support, CMS funds regional quality improvement organizations (a government-private partnership) to provide advice and support to providers. As previously mentioned, Joint Commission requires adoption of Continuous Quality Improvement for accreditation. CQI is similarly required by the American College of Surgeons as an accreditation requirement, and the same is true of a large number of other accrediting bodies.

The National Committee for Quality Assurance is a nonprofit organization that assesses and ranks healthcare plans, similar to the rankings of healthcare providers offered through Joint Commission and CMS. The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) is a sub-department under the US government's Department of Health and Human Services. AHRQ's mission is to identify best practices within the realm of healthcare. Harvard's Don Berwick is the founder of The Institute for Healthcare Improvement, whose many projects have kept this issue in the public spotlight for roughly a decade.

Outside of the United States, UNC's Arnold Kaluzny, working with Project Hope, is exporting the core concepts of healthcare quality improvement into former Eastern Bloc countries. The European Medical Students Association lists the advancement of healthcare quality improvement second among its top 10 goals. The University of Lausanne and Harvard are in a research partnership designed to advance healthcare quality improvement in Western Europe, with a focus on medical errors, healthcare costs, professional roles, and the employment of technology.

## **POLITICAL FORCES**

Given all this, we can answer part of the title question. Quality improvement within healthcare is not a "silent revolution" ... there is nothing silent about it. Government departments, accreditation bodies, and influential

academics, however, are rarely the source of revolutions. In order for quality improvement to acquire the taste and zeal of a revolution, a more motivated and mercenary element is required. Specifically, I am thinking of the American public.

Malcolm Gladwell, in "The Tipping Point," argues that seemingly small events can prompt incongruously large results.<sup>4</sup> With the goal of educating marketers to promote a beneficial stampede of eager buyers, he uses epidemiology as the framework for studying positive and negative social events -- the suicide rate of Micronesia (negative) and the reduction in New York City crime (positive), for example.

In the arena of public health, we see this most prominently with the declining acceptance of smoking in public places. Previously, smoking was viewed as a personal choice, a self-inflicted injury, and a minor olfactory nuisance. Two government reports, both published in 1986, however, outlined the negative effects of environmental smoking on the public's health.<sup>5, 6</sup> The nightly news and newspapers picked up the reports, prompting public self-interest to achieve a critical mass of complaint, discontent, and, subsequently, federal and state legislation. Between 1988 and 2000, exposure to secondhand smoke in the United States declined by 70%.<sup>7</sup> Such is the power of advertising in the creation of "tipping points."

The same holds true for the adoption of Continuous Quality Improvement within US healthcare. No less a reputable source than the Academies of Science, Institutes of Medicine undermined the public's perception of healthcare

---

(4) Conceptually, this is not new. We see it repeated in the focus on "Leverage Points" within the Systems Dynamics Theories of Jay Forrester, the arguments supporting the Santa Fe Institute's Complexity Theory, and the work accomplished at Los Alamos identifying mechanisms by which complex, interactive systems become unpredictable and resolve into predictability under Chaos Theory.

(5) US Department of Health and Human Services., The health consequences of involuntary smoking: report of the Surgeon General (DHHS Pub No (PHS) 87-8398), DHHS, Washington, DC (1986) and National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects, NRC, Washington, DC (1986).

(6) National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects, NRC, Washington, DC (1986).

(7) Trends in the Exposure of Nonsmokers in the U.S. Population to Secondhand Smoke: 1988-2002 James L. Pirkle, John T. Bernert, Samuel P. Caudill, Connie S. Sosnoff, and Terry F. Pechacek Environ Health Perspect. 2006 June; 114(6): 853-858

as delivering reliably competent services. The release of "To Err Is Human"<sup>8</sup> and "Crossing the Quality Chasm"<sup>9</sup> at the arrival of this century argued that medical errors kill between 44,000 and 98,000 Americans yearly. Those reports received prominent play in the press, and, in 2005, articles in the *Journal of the American Medical Association* and the *New England Journal of Medicine* indicated little improvement in the intervening years.<sup>10</sup> As might be expected, medical malpractice lawsuits (both, meritorious and frivolous) increased, as did medical malpractice insurance rates.

During the early part of the century, comparative World Health Organization (WHO) data made its way into the popular press. An arm of the United Nations, the WHO noted that per capita healthcare costs in the US are double all but three other industrialized countries, while longevity in the United States is below all but three. Adding insult to injury, the US healthcare system relies more prominently on the free market but, evidently, fails to realize the benefits typically associated with competitive markets -- namely, improved quality and lower cost through competition. The confidence of the American healthcare consumer has not been improved with subsequent reports indicating delivery of sub-optimal care in a host of different medical settings (ICUs, emergency rooms,<sup>11</sup> cancer care,<sup>12</sup> etc.).

- 
- (8) Institute of Medicine. 2000. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. L. T. Kohn, J. M. Corrigan, and M. S. Donaldson, eds. Washington, D.C: National Academy Press.
- (9) Committee on Quality of Healthcare in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- (10) Leape LL, Berwick DM: Five years after *To Err Is Human*: What have we learned? *JAMA* 2005; 293:2384-2390 and Drew Altman, Carolyn Clancy, and Robert J. Blendon. 2004. "Improving Patient Safety—Five Years after the IOM Report." *New England Journal of Medicine*, 351(20): 2041-43.
- (11) *Critical Care Medicine*: Volume 34(1) January 2006 pp 211-218 Intensive care unit quality improvement: A how-to guide for the interdisciplinary team Curtis, J Randall MD, MPH; Cook, Deborah J. MD; Wall, Richard J. MD, MPH; Angus, Derek C. MD, MPH, FRCP; Bion, Julian FRCP, FRCA, MD; Kacmarek, Robert PhD, RRT; Kane-Gill, Sandra L. PharmD, MSc; Kirchoff, Karin T. RN, PhD, FAAN; Levy, Mitchell MD; Mitchell, Pamela H. PhD, CNRN; Moreno, Rui MD, PhD; Pronovost, Peter MD, PhD; Puntillo, Kathleen RN, DNSc, FAAN
- (12) *Beliefs Among Pulmonologists and Thoracic Surgeons in the Therapeutic Approach to Non-small Cell Lung Cancer*, Anneke T. Schroen, MD, MPH; Frank C. Detterbeck, MD, FCCP; Robert Crawford, MBA; M. Patricia Rivera, MD, FCCP and Mark A. Socinski, MD *Chest* 2000;118:129-137.

As a consequence, 52% of Americans are dissatisfied with the quality of healthcare, up from 40% in 2000. Where just a quarter of US healthcare consumers sought comparative performance information concerning providers in 2000, more than a third do today.<sup>13</sup> According to a Kaiser Family Foundation/Harvard/AHRQ survey of 2,500 Americans:

"Thirty-four percent of the public say that they have been involved in a situation where a preventable medical error was made in their care or the care of a family member. This includes 21% who say that the medical error they were involved with most recently had serious health consequences, including severe pain (16%); serious loss of time at work, school, or other important life activities (16%); temporary disability (12%); long term disability (11%); and/or death (8%)."<sup>14</sup>

In the same survey, however, nearly half (49%) indicated their belief that deaths due to medical error numbered fewer than 5000 (roughly, one-tenth the IOM estimate).

With healthcare costs rising at between three and four times the rate of wage inflation (representing the capacity of our customer to afford our services), it is not surprising that Americans perennially lists healthcare as a top concern. At this point, it is important to recognize that between 70% and 80% of healthcare costs are borne in the last five years of life. The arrival of the Baby Boom generation into retirement will prompt a near doubling of senior citizens from today's 42 million to the 80 million projected by 2030. The combination of cost and quality, therefore, represent a significant concern for government, payers, patients, and the populace.

As noted in Paul Starr's "The Social Transformation of American Medicine," the history of healthcare is largely about the industry's drive to achieve credibility. While it is difficult to imagine today, it was not long ago that many patients opted against receiving care for significant and mortal

---

(13) Roughly half of those base their healthcare purchasing decisions on such comparative data.

(14) The Kaiser Family Foundation/Agency for Healthcare Research and Quality/Harvard School of Public Health, National Survey on Consumers' Experiences With Patient Safety and Quality Information, November 2004. and <http://www.kff.org/kaiserpolls/upload/National-Survey-on-Consumers-Experiences-With-Patient-Safety-and-Quality-Information-Survey-Summary-and-Chartpack.pdf>.

diagnoses, under the view that the "treatment" was worse than the disease. This view held for most cancers, and, in the case of cardiac care, it may be helpful to recall that the first open heart procedures did not arrive until the early 1960s. Despite this battle for credibility, the industry's reputation has been undermined by its own press. Such is the power of the press but, also, such is the power of seemingly small influences.<sup>15</sup> We are, if nothing else, the paradigmatic example of Malcolm Gladwell's "The Tipping Point."

More importantly, the drive to achieve an improvement in healthcare quality, to reduce outcomes variability, and to ensure equity between the expense of healthcare and the quality of care has been driven by such patient advocacy groups as the American Association of Retired Persons (AARP), insurance-paying employer groups (such as Leapfrog), and an electorate-responsive government (state and federal). The industry, on the other hand, has been slow to respond -- taking the minimal steps required by the federal government, accreditation bodies, and, given its economic clout, Leapfrog. The American Hospital Association and the American Medical Association have advocated contemplative restraint and measured action. The reform of healthcare, in short, has been externally compelled and tolerated from within. This, however, is changing, as the American Medical Association now supports public reporting of comparative outcomes data for practitioners and institutional providers.

## **QUALITY IMPROVEMENT AND THE PRACTITIONER**

There are any number of definitions for quality improvement but there are four common themes to each. Continuous Quality Improvement is:

1. A data-driven,
2. Incremental improvement
3. Of process quality,
4. To the benefit of the customer.

---

(15) Who, after all, outside of medicine, pays attention to the New England Journal of Medicine, The Institutes of Medicine, and the Journal of the American Medical Association? Ours is a society that gets its news from tabloid newspapers, the cable news networks, and the Comedy Channel.

## **Data-Driven.**

Continuous quality improvement's reliance on data originated with the founding of this "management philosophy," when Walter Shewhart first published his description of process control charting in the middle 1920s. While CQI is designed to be deployed on the factory floor by frontline workers, more robust statistical analysis is now common among organizations employing Six Sigma approaches. The reliance on data, of course, serves as the foundation for healthcare's legitimacy. The concept of evidence-based medicine requires evidence as well as the delivery of medicine. It is data, after all, that identifies statistical significance in the laboratory and clinical trials. Consequently, the focus on data and quantitative analysis in Quality Improvement should represent a comfortable fit for practitioners, healthcare's leadership, and those devoted to public health.

The healthcare practitioner, however, should understand that the management sciences are not as predictable as chemical reactions encountered in the laboratory or the results typically demanded of clinical trials. This level of precision is rarely possible when it comes to the interplay of economic forces. In fact, absolute precision is not even possible in medicine -- despite our protestations to the contrary.

Consider, for example, clinical trials. It is from clinical trials that we identify best-practice approaches, in theory. In clinical trials, however, we typically exclude patients with comorbid conditions that risk tainting the results. A trial of a new lung cancer medication may, therefore, exclude patients with such common comorbid conditions as coronary artery disease or diabetes, even though the practicing clinician is obliged to treat patients with comorbid conditions every day. Even in cases where clinical trial exclusions are unnecessary, the statistical gold standard of a P-value of less-than-or-equal-to 0.05 accommodates up to 5% variation and uncertainty when rejecting the null hypothesis. This level of acceptable imprecision becomes significantly larger when considering the "softer" disciplines of psychology and the social sciences.

Instead, the clinician should equate the management "sciences" to equities analysis and portfolio investments. We know that certain financial ratios (such as price-two-earnings, price-two-sales, return on equity, the quick ratio, etc.)

are predictive of stock price appreciation, but none, singularly or in combination, is so predictive that it passes the gold standard for medical science. The use of data in managerial decision-making, however, is far superior to the alternative and traditional approach of relying on the manager's "good judgment" or gut instinct -- no matter how large the "gut" in question.

### **Incremental Improvement.**

In the United States, we are comfortable with the "quantum leap" advance. Thomas Edison's invention of the lightbulb and the phonograph, the storage capacity of the iPod in comparison to the Walkman, and Dean Kamen's invention of the Ibot wheelchair, the portable infusion pump, the Stirling Cycle Engine, and the Segway "Scooter" come to mind. The "first do no harm" injunction in the Hippocratic oath, however, urges calculated restraint. In fact, the anecdotal history of scientific advancement is more commonly a recounting of incremental advances than quantum leap of breakthroughs. CQI's reliance on incremental improvement as a vehicle for advancement should, therefore, represent a comfortable fit for the medical practitioner.

### **Process Quality.**

In management circles, organizational systems represent large and complex efforts to standardize operational practices. They tend to be expensive to purchase or create, and their failure tends to be expensive, as well. They frequently cross hierarchical boundaries, advancing or undermining the effectiveness and efficiency of multiple departments, clinics, and offices. Systems are, therefore, enormously important to the effectiveness and success of the larger organization. As such, they represent strategic choices, and strategic choices are the rightful purview of senior management, according to Deming. Consequently, when a system fails repeatedly, the executive suite is the appropriate complaint department.

Continuous Quality Improvement does not focus on systems. Instead, CQI focuses on improving the quality of deliverables at the process level. It

takes the broader, strategic system as a given, and it seeks to use data to incrementally improve this much smaller piece of the larger system -- the process. Here, again, there is nothing egregiously overreaching in this aspect of CQI.

The practitioner, however, should understand that intelligent reform of a process requires input and involvement by the process experts -- those who work the process day in and day out. Consequently, the process experts tend to be frontline staff members. Their expertise follows from their familiarity with the process, rather than a university degree. Since processes tend to cross departmental boundaries as the work is performed, process improvement requires a collaborative effort by a small number of team members, drawn from each effected department. Additionally, process improvement teams should include input and participation by those most directly impacted by the end product. In the clinic, this would include the practitioner and the nurse, as well as the clerical staff, the housekeeper, the dietitian, the phlebotomist, etc. In short, teams should be comprised of process experts and end-product stakeholders.

Some practitioners complain that they do not have time to participate on process improvement teams. Process inefficiencies, however, tend to consume an even larger amount of physician time if the process is not reformed. Even if the time invested in process improvement were the same as the time wasted in process inefficiency, process inefficiency has the added cost of frustration and unpredictability for the practitioner.

### **To the Benefit of the Customer.**

If leadership is about motivating a group of people to do that which a single individual could not achieve as effectively or efficiently, healthcare should be the easiest environment in which to exercise leadership influence (certainly one of the top three). Consider the leadership challenge confronted by supervisors in nearly any production operations setting. Imagine the shift supervisor at a fiberglass manufacturing plant, the director of an automotive parts manufacturer producing carburetors, or the manager overseeing quality inspectors at the local bottling plant. What, precisely, do they tell front-line

employees to motivate them toward performance excellence? Unlike the clergy, they cannot reference the favorable disposition of a benevolent God. Unlike the military, they cannot reference an unforgiving court system or the higher duty associated with national defense. And, unlike healthcare, they cannot reference service to humankind.

If medical science ever succeeds and develops an immortality pill, we are all out of a job. Consequently, every position in healthcare depends on the patient, and service to the patient is a legitimate motivation for everyone in healthcare -- no matter how far removed from the clinic.

Ultimately, this last item in the definition requires no defense. Ours is the only industry that has sworn absolute fealty and servitude to the customer.

In healthcare, the end customer is always the patient. Everyone else has a supporting role.

## **Conclusion.**

According to Heisenberg's second principle of thermo-dynamics, everything tends to degrade over time. By this logic, the future is hopeless, because degradation is an unavoidable outcome.

Heisenberg, of course, was wrong. Humankind emerged from the caves, built houses, installed microwave ovens, purchased high-definition televisions, produced intelligent children, watch them get married, marveled at their inventions (to include grandchildren), and gloried in the advancement of humankind.<sup>16</sup>

As a species, we have advanced because we are "intelligent feedback systems at." We know when a problem persistently annoys us, we endeavor to resolve it, and, if initially unsuccessful, we take all in the challenge and attack the problem until it capitulates.

This, ultimately, is CQI -- Continuous Quality Improvement.

---

(16) I recall, for example, my grandmother telling me about the first time she or her town saw an airplane fly overhead, and recognizing that, together, my grandmother and I observed Neil Armstrong setting foot on the moon.

## SUGGESTED READING

- Breyfogle, Forrest W. "Implementing Six Sigma: Smarter Solutions Using Statistical Methods, Second Edition." Wiley, Hoboken, 2003. ISBN: 0-471-26572-1.
- Bryson, Bill. "A Short History of Nearly Everything." Broadway Books, New York, 2005. ISBN: 0-7679-2322-7.
- Drucker, Peter F. "The Effective Executive: the Definitive Guide to Getting the Right Things Done." HarperCollins, New York, 1967. ISBN: 0-06-051607-0, ISBN-10: 0-06-083345-9 and ISBN-13: 978-0-06-083345-9.
- Gladwell, Malcolm. "The Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference." Little, Brown & Co., New York, 2000. ISBN: 0-316-31696-2 and 0-316-34662-4.
- Kelly, Diane L. "Applying Quality Management in Healthcare: A Process for Improvement." Health Administration Press, Chicago, 2003. ISBN: 1-56793-206-1.
- Kuhn, Thomas S. "The Structure of Scientific Revolutions, Third Edition." University Of Chicago Press, Chicago, 1962. ISBN: 0-226-45807-5 and 0-226-45808-3.
- Langley, Gerald J., et al. "The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance." Wiley, Danvers, 1996. ISBN 0-7879-0257-8.
- McLaughlin, Curtis P. and Kaluzny, Arnold D. "Continuous Quality Improvement in Healthcare: Theory, Implementations, and Applications, Third Edition." Justin Bartlett, Boston, 2006. ISBN: 0-7637-2712-1.
- Ransom, Scott B., et al. "The Healthcare Quality Book: Vision, Strategy, and Tools." Health Administration Press, Chicago, 2004. ISBN: 1-56793-224-X.
- Schon, Donald A. "Educating the Reflective Practitioner: Toward a New Design for Teaching and Learning in the Professions." Jossey-Bass Publishers, San Francisco, 1990. ISBN: 1-55542-220-9.
- Starr, Paul. "The Social Transformation of American Medicine: The Rise of a Sovereign Profession in the Making of a Vast Industry." Perseus Books, 1982. ISBN: 0-465-07934-2 and 0-465-07135-0.
- Tenner, Edward. "Why Things Bite Back: Technology and the Revenge of Unintended Consequences." Random House, New York, 1996. ISBN 0-671-42563-2 and 0-671-74756-7.
- Wheeler, Donald J. "Understanding Variation: the Keys to Managing Chaos, Second Edition." SPC Press, Knoxville, 2000. ISBN: 0-945320-53-1.

**Robert Crawford, MBA**

**Director de Qualidade, Executive Master's Programs**

**Departamento de Política de Saúde e Administração**

**Escola de Saúde Pública, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill**

## **CQI: Uma revolução silenciosa no sentido da excelência nas organizações de cuidados de saúde?**

### **INTRODUÇÃO:**

Total Quality Management (TQM) (“gestão total de qualidade”) começou com o trabalho de Walter Shewhart em meados da década de 1920. Seguiu a tradição da gestão quantitativa, da qual os estudos de “tempo e movimento” de Frederick Taylor representaram o paradigma estabelecido. A capacidade produtiva americana e a qualidade da produção aumentaram significativamente com a sua aplicação em tempo de guerra na indústria durante a 2ª Guerra Mundial. No final da guerra, um pequeno número de defensores da TQM, entre eles Edwards Deming, foram atraídos para o Japão para ajudar a reconstruir a capacidade produtiva desse país. Isso resultou e continua a resultar hoje em dia, à medida que a indústria automóvel japonesa substituiu Detroit como indústria líder na cota de mercado e na popularidade dos clientes.

Embora esta inversão de papéis seja atribuível a diversos factores na actualidade, a bancarrota da Chrysler no final da década de 1970 foi uma consequência do foco da Total Quality Management na excelência e fiabilidade do produto assumida por parte dos produtores japoneses em comparação com a sua ausência por parte dos produtores americanos. O poder e o papel económico da Chrysler como empregador significativo levou o governo americano a dar uma ajuda, enquanto a companhia contratou Lee Iacocca como seu Director Chefe Executivo. Iacocca reconheceu a Total Quality Management como a causa do sucesso japonês e reinstituiu a TQM. A Chrysler recuperou, Iacocca reformou-se e a TQM conduziu a métodos quantitativos ainda mais rigorosos (principalmente, o Six Sigma).

Na década de 1980, à medida que os Estados Unidos a redescobriram, a TQM foi erradamente considerada como uma abordagem de liderança e não uma disciplina de gestão quantitativa. Na realidade, a TQM é ambas as coisas, mas a “liderança” é mais fácil de enaltecer e, aparentemente, de adoptar, do que a necessidade mais tangível de alterar completamente os sistemas e os processos com a instalação de uma nova filosofia de gestão quantitativa. Inicialmente, muitas firmas americanas acreditavam que o sucesso operacional iria naturalmente surgir na sequência de uma atitude mais calorosa e amistosa por parte da administração, de um meio ambiente profissional mais amistoso e de relações de trabalho definidas mais pela catarse do que pelo cálculo. Tal como o Dr. Jim Porto descreveu uma vez, a TQM foi percebida como se o pessoal e a administração se juntassem à volta de uma fogueira a cantar “Cum Bah Ya”.

No âmago desta abordagem de “liderança” esteve a criação das declarações de “missão, visão e valores”. Elaboradas por equipas conjuntas de administração/pessoal e ratificadas pela liderança sénior, elas tiveram por objectivo alinhar a totalidade da organização na persecução de um objectivo comum. Isto foi benéfico fora dos cuidados de saúde, tendo em consideração os programas contraditórios comuns a firmas grandes e complexas. No âmbito dos cuidados de saúde surgiu um desafio diferente. Especificamente, a gestão dos cuidados de saúde, por um lado, e aqueles que na realidade prestam esses cuidados, por outro lado, operam sob duas declarações de missão separadas e contraditórias.

A gestão tradicional incide sobre os orçamentos, a rentabilidade, a eficiência e as cotas de mercado. Se algo não puder ser medido numa demonstração ou num relatório de vendas, não deve existir, e os rácios resultantes não são importantes se não beneficiarem directamente e de forma evidente os accionistas. O profissional de saúde, por outro lado, jurou absoluta fidelidade para com o doente (Juramento de Hipócrates) ... independentemente dos custos (pessoais ou financeiros), do número de clientes servidos, da forma como a organização se confronta com os seus competidores ou do prazer transitório dos accionistas (cuja palavra de ordem é: “o que é que fizeram por mim ultimamente?”).

Deste modo, a questão natural consiste em saber se a Total Quality Management é apropriada e benéfica no âmbito dos cuidados de saúde. Inquestionavelmente, ela representa uma presença crescente mas, tal como a

peste, nem todas as tendências são positivas. Esta incerteza conduziu à pergunta do título deste artigo e, antes disso, a uma apresentação em 22 de Maio de 2006 no Hospital de São João, no Porto, em Portugal.<sup>1</sup>

## SUBSTRATOS HISTÓRICOS:

“Continuous Quality Improvement” (Melhoria Contínua da Qualidade) deriva da “Total Quality Management” (TQM), a filosofia de gestão que tem as suas raízes nas operações de produção americanas que datam de meados da década de 1920 e no trabalho de engenharia de processos de Walter Shewhart na indústria das telecomunicações. A investigação de Shewhart verificou que, apesar dos avanços na engenharia industrial e de gestão, continuava a existir uma variação significativa na qualidade do trabalho completado que provinha das linhas de produção americanas. É importante reconhecer que as linhas de produção, com base no seu próprio desenho, têm por objectivo proporcionar resultados previsíveis e uma qualidade fiável.<sup>2</sup>

Conceptualmente, isto vem desde 1776 e da “Wealth of Nations” (Prosperidade das Nações) de Adam Smith, onde surgiu pela primeira vez uma desagregação das etapas da produção. Em seguida, Eli Whitney introduziu o conceito de partes permutáveis na produção de pistolas e carabinas e os estudos do tempo e movimento de Frederick Taylor criaram a tão temida e reverenciada análise “stop watch and clipboard” associada à engenharia de gestão.

Shewhart insistiu que existia um custo associado à falta de qualidade e aos resultados imprevisíveis nos bens produzidos. Joseph Juran reconheceu mais tarde que, não só a falta de qualidade prejudica a reputação do produtor, como existem custos associados aos seguintes aspectos:

- Repetição do trabalho (fazer bem na segunda vez aquilo que devia ter sido efectuado correctamente na primeira vez),

---

(1) Com os comentários na conclusão de Margarida França, Presidente do Instituto Português para a Qualidade nos Cuidados de Saúde.

(2) O trabalho no processamento de bens que contribuem para o produto final e as operações de produção são mais facilmente calibrados do que os doentes no contexto dos cuidados de saúde.

- Compensação dos custos pelo trabalho no processamento de bens e equipamento de produção,
- Baixa da moral ao nível da mão-de-obra, e
- Custos de transporte e armazenamento dos *stocks* de reserva e com o pessoal.

Genechi Taguchi deu mais um passo neste sentido e descreveu um conjunto de “custos de externalidade”, que se encontram essencialmente ocultos mas que prejudicam a rentabilidade de base. Nas indústrias tradicionais, isto iria incluir os custos com o *marketing* e a publicidade associados à captação de novos compradores pela porta da frente com o objectivo de substituir os clientes insatisfeitos.

Shewhart defendeu que era normal, esperada e impossível de eliminar, a existência de uma certa variação nos resultados. Ele argumentou que o dilema enfrentado pela gestão era o de identificar quando é que a variação da produção se situava fora do controlo da gestão e quando a intervenção de gestão podia conter o deslizamento descendente no sentido da falta de qualidade, da perda de reputação, do aumento dos custos, da redução das receitas e da diminuição dos lucros. A sua investigação indicou que a variação inevitável estava normalmente distribuída (segundo uma curva gaussiana ou em forma de sino) e que se situava dentro de um intervalo de variação previsível, enquanto a variação evitável leva os resultados a exceder os limites estatísticos esperados. A partir desta premissa, ele criou os Process Control Charts e, subsequentemente, formalizou o método lógico de melhoria dos processos com o ciclo PDCA (que significa “Plan, Do, Check, Act” [Planear, fazer, verificar, actuar]).

Os conceitos de gestão moderna avançados por Shewhart serviram de base a Edwards Deming, Joseph Juran, Peter Drucker e Philip Crosby, nos Estados Unidos da América e a Kaoru Ishikawa e Genechi Taguchi no Japão. Na Europa e no resto do mundo, a Total Quality Management tomou a forma de padrões ISO e, nos Estados Unidos da América, as indústrias de produção deram um passo significativo para além da TQM ao empregarem um rigor quantitativo mais elevado associado ao Six Sigma, que está frequentemente ligado aos LEAN Management Systems.<sup>3</sup> Tendo reconhecido as diferenças

---

(3) Os LEAN estão frequentemente associados à Total Quality Management e ao Six Sigma.

distintas entre os contextos das operações de produção e os ambientes dos cuidados de saúde, Avedis Donabedian, Arnold Kaluzney, Curtis McLaughin e Deming converteram a TQM em CQI para a nossa indústria. Mais recentemente, Don Berwick, Uwe Reinhardt e Robert Wachter (de Harvard, de Princeton e da Universidade de Southern California, respectivamente) representam fortes agentes de mudança a apoiar a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde nos EUA.

## **MELHORIA DA QUALIDADE DOS CUIDADOS DE SAÚDE**

Com base neste apoio, diversas organizações e instituições de renome exercem actualmente uma influência considerável no sentido de apoiarem a Continuous Quality Improvement (Melhoria Contínua da Qualidade) no mercado dos cuidados de saúde americano. O Malcolm Baldrige Award, através dos National Institutes of Science and Technology, reconheceu um pequeno número de organizações de cuidados de saúde como tendo uma qualidade excepcional. Os critérios empregues pelo comité de selecção de Baldrige Award baseiam-se nos padrões da Total Quality Management e do ISO. Os Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) requerem actualmente evidência de iniciativas robustas para a melhoria da qualidade por parte dos prestadores de cuidados de saúde institucionais. Como apoio, os CMS patrocinam organizações de melhoria da qualidade regionais (uma parceria governo-privados) para proporcionar aconselhamento e apoio aos prestadores de cuidados. Tal como foi previamente mencionado, a Joint Commission requer a adopção da Continuous Quality Improvement para a acreditação. A CQI é igualmente requerida pelo American College of Surgeons como exigência para a acreditação e o mesmo é verdadeiro para um grande número de outros organismos de acreditação.

O National Committee for Quality Assurance é uma organização sem fins lucrativos que avalia e classifica os planos de cuidados de saúde, de forma semelhante às classificações dos prestadores de cuidados de saúde proporcionados através da Joint Commission e dos CMS. A Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) é um subdepartamento sob a alçada do Department of Health and Human Services do governo americano. A

missão da AHRQ consiste em identificar as melhores práticas dentro da área dos cuidados de saúde. Don Berwick, de Harvard, é fundador do The Institute for Healthcare Improvement, cujos múltiplos projectos mantiveram este assunto no centro das atenções do público durante aproximadamente uma década.

Fora dos Estados Unidos da América, Arnold Kaluzny da UNC, trabalhando com o Project Hope, está a exportar os conceitos essenciais da melhoria da qualidade dos cuidados de saúde para os países do antigo Bloco de Leste. A European Medical Students Association coloca em segundo lugar na lista dos seus 10 principais objectivos os avanços na melhoria da qualidade dos cuidados de saúde. As Universidades de Lausanne e Harvard criaram uma parceria de investigação que tem por objectivo os progressos na melhoria da qualidade dos cuidados de saúde na Europa Ocidental, com uma incidência nos erros médicos, nos custos dos cuidados de saúde, nos papéis dos profissionais e no emprego de tecnologia.

## **FORÇAS POLÍTICAS**

Tendo tudo isto em consideração, podemos responder a parte da pergunta do título. A melhoria da qualidade ao nível dos cuidados de saúde não é uma “revolução silenciosa”... não existe nada de silencioso a este respeito. No entanto, os departamentos do governo, os organismos de acreditação e os académicos influentes raramente são a origem de revoluções. Para que a melhoria da qualidade adquira o gosto e o entusiasmo de uma revolução, é necessário um elemento mais motivado e mercenário. Especificamente, estou a pensar no público americano.

Malcolm Gladwell, em “The Tipping Point” (Ponto de Viragem), argumenta que eventos aparentemente pequenos podem conduzir a resultados incongruentemente grandes.<sup>4</sup> Com o objectivo de educar os “homens do

---

<sup>(4)</sup> Conceptualmente, isto não é novo. Nós vemos isto repetido no foco em “Leverage Points” (Pontos de influência) nas Systems Dynamics Theories de Jay Forrester, nos argumentos que apoiam a Santa Fe Institute’s Complexity Theory e no trabalho realizado em Los Alamos identificando os mecanismos através dos quais sistemas complexos e interactivos se tornam imprevisíveis e se transformam em previsibilidade sob a Teoria do Caos.

marketing” no sentido de promoverem uma debandada benéfica de compradores ávidos, ele utiliza a epidemiologia como estrutura para estudar os eventos sociais positivos e negativos – a taxa de suicídio da Micronésia (negativa) e a redução do crime em New York City (positiva), por exemplo.

Na arena da saúde pública, vemos isto mais proeminentemente com o declínio da aceitação do tabagismo nos locais públicos. Previamente, o tabagismo era considerado como uma opção pessoal, uma lesão auto-infligida e um incómodo olfactivo pouco importante. No entanto, dois relatórios do governo, ambos publicados em 1986, sublinharam os efeitos negativos do tabagismo ambiental sobre a saúde pública.<sup>5,6</sup> Os noticiários vespertinos e os jornais publicitaram os relatórios, desencadeando o auto-interesse do público para atingir uma massa crítica de reclamações, descontentamento e, subsequentemente, uma legislação federal e estatal. Entre 1988 e 2000, o tabagismo passivo nos Estados Unidos da América diminuiu 70%.<sup>7</sup> É este o poder da publicidade na criação de “pontos de viragem”.

O mesmo é verdadeiro para a adopção da Continuous Quality Improvement nos cuidados de saúde americanos. Uma fonte não menos reputada que as Academies of Science, os Institutes of Medicine minaram a percepção do público em relação aos cuidados de saúde como uma forma de fornecer serviços competentes com segurança. A publicação de “To Err Is Human”<sup>8</sup> (Errar é humano) e “Crossing the Quality Chasm”<sup>9</sup> (Como atravessar o abismo da qualidade) no início deste século, defendeu que os erros médicos matam anualmente entre 44.000 e 98.000 americanos. Esses relatórios receberam uma

---

(5) US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking: report of the Surgeon General (DHHS Pub No (PHS) 87-8398), DHHS, Washington, DC (1986) and National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects, NRC, Washington, DC (1986).

(6) National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects, NRC, Washington, DC (1986).

(7) Trends in the Exposure of Nonsmokers in the U.S. Population to Secondhand Smoke: 1988–2002. James L. Pirkle, John T. Bernert, Samuel P. Caudill, Connie S. Sosnoff, and Terry F. Pechacek *Environ Health Perspect.* 2006 June; 114(6): 853–858.

(8) Institute of Medicine. 2000. *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* L. T. Kohn, J. M. Corrigan, and M. S. Donaldson, eds. Washington, D.C: National Academy Press.

(9) Committee on Quality of Healthcare in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington, DC: National Academy Press, 2001.

atenção proeminente na imprensa e, em 2005, os artigos no Journal of the American Medical Association e no New England Journal of Medicine indicaram poucas melhorias nos anos que decorreram entretanto.<sup>10</sup> Tal como seria de esperar, os processos legais por má prática médica (tanto meritórios como frívolos) aumentaram, assim como as taxas dos seguros por má prática médica.

Durante a primeira parte do século, os dados comparativos da Organização Mundial de Saúde (OMS) atingiram a imprensa popular. Sendo um braço das Nações Unidas, a OMS verificou que o custo *per capita* com os cuidados de saúde nos Estados Unidos da América era o dobro dos outros países industrializados com exceção de três, enquanto a longevidade nos EUA era inferior a todos com exceção de três. A agravar tudo isto, o sistema de cuidados de saúde americanos depende mais proeminentemente do mercado livre mas, evidentemente, não consegue obter os benefícios tipicamente associados aos mercados competitivos – nomeadamente, a melhoria da qualidade e os menores custos através da competição. A confiança do consumidor de cuidados de saúde americano não melhorou com os relatórios subsequentes, indicando a prestação de cuidados subóptimos num conjunto de contextos médicos diferentes (unidades de cuidados intensivos, serviços de urgência,<sup>11</sup> cuidados oncológicos,<sup>12</sup> etc.).

Consequentemente, 52% dos americanos estão insatisfeitos com a qualidade dos cuidados de saúde, tendo esta percentagem aumentado em relação aos 40% no ano 2000. Enquanto apenas um quarto dos consumidores

---

(10) Leape LL, Berwick DM: Five years after To Err Is Human: What have we learned? *JAMA* 2005; 293:2384-2390 e Drew Altman, Carolyn Clancy, and Robert J. Blendon. 2004. "Improving Patient Safety—Five Years after the IOM Report." *New England Journal of Medicine*, 351(20): 2041-43.

(11) *Critical Care Medicine: Volume 34(1) January 2006 pp 211-218 Intensive care unit quality improvement: A how-to guide for the interdisciplinary team* Curtis, J Randall MD, MPH; Cook, Deborah J. MD; Wall, Richard J. MD, MPH; Angus, Derek C. MD, MPH, FRCP; Bion, Julian FRCP, FRCA, MD; Kacmarek, Robert PhD, RRT; Kane-Gill, Sandra L. PharmD, MSc; Kirchhoff, Karin T. RN, PhD, FAAN; Levy, Mitchell MD; Mitchell, Pamela H. PhD, CNRN; Moreno, Rui MD, PhD; Pronovost, Peter MD, PhD; Puntillo, Kathleen RN, DNSc, FAAN.

(12) *Beliefs Among Pulmonologists and Thoracic Surgeons in the Therapeutic Approach to Non-small Cell Lung Cancer*, Anneke T. Schroen, MD, MPH; Frank C. Detterbeck, MD, FCCP; Robert Crawford, MBA; M. Patricia Rivera, MD, FCCP and Mark A. Socinski, MD *Chest*. 2000;118:129-137.

de cuidados de saúde americanos procuravam informações sobre o desempenho comparativo dos prestadores de cuidados no ano 2000, isso acontece actualmente com mais de um terço dos consumidores.<sup>13</sup> De acordo com um inquérito da Kaiser Family Foundation /Harvard/AHRQ realizado a 2.500 americanos:

“Trinta e quatro por cento do público afirma ter estado envolvido numa situação em que ocorreu um erro médico passível de ser prevenido na prestação de cuidados – a si ou a um familiar. Isto inclui 21% que afirmam que o erro médico no qual estiveram envolvidos mais recentemente teve consequências sérias para a saúde, incluindo dores intensas (16%), uma perda significativa de tempo no emprego, na escola ou noutras actividades importantes da vida (16%), incapacidade temporária (12%) incapacidade a longo prazo (11%) e/ou morte (8%)”.<sup>14</sup>

No entanto, no mesmo inquérito, aproximadamente metade (49%) indicaram a sua convicção de que as mortes devido a um erro médico eram menos de 5.000 (aproximadamente, um décimo da estimativa dos Institutes of Medicine).

Com os custos dos cuidados de saúde a aumentarem entre três e quatro vezes a taxa da inflação dos salários (representando a capacidade do nosso consumidor para suportar os nossos serviços), não é surpreendente que os americanos considerem permanentemente os cuidados de saúde como uma das suas principais preocupações. Neste ponto é importante reconhecer que entre 70 e 80% dos custos dos cuidados de saúde são criados nos últimos cinco anos de vida. A chegada da geração da explosão demográfica à idade da reforma irá ocasionar a quase duplicação do número de cidadãos seniores dos 42

---

(13) Aproximadamente metade destes consumidores baseia as suas decisões de aquisição de cuidados de saúde em dados comparativos deste tipo.

(14) The Kaiser Family Foundation/Agency for Healthcare Research and Quality/Harvard School of Public Health, National Survey on Consumers' Experiences With Patient Safety and Quality Information, November 2004. e<http://www.kff.org/kaiserpolls/upload/National-Survey-on-Consumers-Experiences-With-Patient-Safety-and-Quality-Information-Survey-Summary-and-Chartpack.pdf>.

milhões actuais para os 80 milhões projectados para 2030. Deste modo, a combinação do custo e da qualidade representa uma preocupação significativa para o governo, para os pagadores, para os doentes e para a população em geral.

Tal como foi notado em “The Social Transformation of American Medicine” de Paul Starr, a história dos cuidados de saúde é essencialmente sobre a força motriz da indústria para atingir a credibilidade. Embora seja difícil de imaginar hoje em dia, não foi há muito tempo que muitos doentes optavam por não receber tratamento face a diagnósticos significativos e mortais, com a perspectiva de que o “tratamento” era ainda pior do que a doença. Esta perspectiva aplicava-se à maior parte dos cancros e, no caso dos cuidados cardíacos, pode ser útil recordar que as primeiras intervenções de coração aberto não surgiram senão no início da década de 1960. Apesar desta batalha pela credibilidade, a reputação da indústria tem sido minada pela sua própria imprensa. Tal é o poder da imprensa mas, além disso, é também o poder de influências aparentemente pequenas.<sup>15</sup> Somos, se mais não formos, o exemplo paradigmático do “The Tipping Point” de Malcolm Gladwell.

O que é mais importante, a força para atingir uma melhoria na qualidade dos cuidados de saúde, para reduzir a variabilidade dos resultados e para assegurar a equidade entre as despesas dos cuidados de saúde e a qualidade dos cuidados tem sido desenvolvida por grupos de defesa dos doentes, tais como a American Association of Retired Persons (AARP), os grupos de patrões que pagam seguros (como a Leapfrog) e um governo que responde perante o eleitorado (estatal e federal). A indústria, por outro lado, tem sido lenta a responder – dando os passos mínimos requeridos pelo governo federal, organismos de acreditação e, atendendo ao seu poder económico, a Leapfrog. A American Hospital Association e a American Medical Association têm

---

(15) Quem, afinal, fora da medicina, presta atenção ao New England Journal of Medicine, aos Institutes of Medicine e ao Journal of the American Medical Association? A nossa sociedade vai buscar as suas notícias aos jornais sensacionalistas, às redes de noticiários por cabo e ao Comedy Channel.

defendido restrições contemplativas e acções comedidas. A reforma dos cuidados de saúde, resumidamente, tem sido impelida externamente e tolerada internamente. No entanto, isto está a mudar, uma vez que a American Medical Association apoia agora a divulgação pública de dados sobre os resultados comparativos dos médicos e dos prestadores institucionais.

## **A MELHORIA DA QUALIDADE E O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Existem múltiplas definições para a melhoria dos cuidados mas existem quatro temas comuns a cada uma delas. Continuous Quality Improvement é:

1. Com base nos dados,
2. Uma melhoria progressiva,
3. Da qualidade dos processos,
4. Para beneficiar o cliente.

### **Com base nos dados.**

A dependência nos dados da melhoria contínua da qualidade teve origem com a fundação desta “filosofia de gestão”, quando Walter Shewhart publicou pela primeira vez a sua descrição de apresentação gráfica do controlo dos processos em meados da década de 1920. Embora a CQI tenha sido projectada para ser posta em prática nas fábricas pelos trabalhadores da linha da frente, uma análise estatística mais robusta é agora comum nas organizações que empregam as abordagens Six Sigma. A dependência nos dados, evidentemente, serve como fundamento para a legitimidade dos cuidados de saúde. O conceito de medicina baseada na evidência requer evidência assim como o fornecimento de medicina. Na realidade, são os dados que identificam a significância estatística no laboratório e nos ensaios clínicos. Consequentemente, o foco nos dados e na análise quantitativa na Quality Improvement deve representar algo de confortável para os profissionais de saúde, para a liderança dos cuidados de saúde e para os que estão devotados à saúde pública.

No entanto, o profissional de saúde deve compreender que as ciências de gestão não são tão previsíveis como as reacções químicas observadas no laboratório ou os resultados tipicamente exigidos nos ensaios clínicos. Este nível de precisão raramente é possível quando se trata da interacção de forças económicas. De facto, uma precisão absoluta não é sequer possível em medicina – apesar dos nossos protestos em contrário.

Considere-se, por exemplo, os ensaios clínicos. É a partir dos ensaios clínicos que, em teoria, identificamos as abordagens da melhor prática clínica. No entanto, nos ensaios clínicos, excluimos tipicamente os doentes com situações de comorbilidade que arriscam adulterar os resultados. Deste modo, um ensaio clínico de um novo medicamento para o cancro do pulmão pode excluir doentes com situações de comorbilidade tão comuns como a doença coronária ou a diabetes, embora o médico assistente seja obrigado a tratar doentes com situações de comorbilidade no dia-a-dia. Mesmo nos casos em que as exclusões dos ensaios clínicos são desnecessárias, a “melhor prática” estatística de um valor de P inferior ou igual a 0,05 acomoda uma variação de até 5% e uma incerteza quando se rejeita a hipótese nula. Este nível de imprecisão aceitável torna-se significativamente maior quando se consideram as disciplinas mais “suaves” da psicologia e das ciências sociais.

Em alternativa, o médico deve equacionar as “ciências” de gestão como análises de equidades e de investimentos em acções. Sabemos que determinadas taxas financeiras (tais como *price-to-earnings*, *price-to-sales*, *return on equity*, *the quick ratio*, etc.) são preditivas da valorização do preço das acções, mas nenhuma delas, isoladamente ou em combinação, é tão preditiva como o “Gold Standard” para a ciência médica. No entanto, a utilização dos dados na tomada de decisão administrativa é muito superior à alternativa – a abordagem tradicional de confiar no “bom juízo” ou “instinto” independentemente da dimensão do “instinto” em questão.

### **Melhoria progressiva.**

Nos Estados Unidos da América, sentimo-nos confortáveis com o avanço “quantum leap” (mudança espectacular). A invenção de Thomas Edison da lâmpada e do fonógrafo, a capacidade de armazenamento do iPod em comparação

com o Walkman e a invenção de Dean Kamen da cadeira de rodas Ibot, a bomba de infusão portátil, o Stirling Cycle Engine e a “Scooter” Segway vêm-nos à mente. No entanto, a ordem formal do juramento de Hipócrates de “em primeiro lugar não fazer mal” (*primum non nocere*) exige uma restrição calculada. De facto, a história do avanço científico é mais frequentemente uma recontagem dos avanços incrementais do que progressos através de mudanças espectaculares. A dependência da CQI na melhoria incremental como veículo do avanço deve, deste modo, representar uma adaptação confortável para o médico.

### **Qualidade do processo.**

Nos círculos de gestão, os sistemas organizacionais representam esforços amplos e complexos para padronizar as práticas operacionais. Eles tendem a ser dispendiosos – a adquirir ou a criar – e o seu insucesso tende igualmente a ser dispendioso. Eles atravessam frequentemente as fronteiras hierárquicas, melhorando ou prejudicando a efectividade e a eficiência de múltiplos departamentos, clínicas e consultórios. Deste modo, os sistemas são extremamente importantes para a efectividade e sucesso de uma grande organização. Assim sendo, segundo Deming, eles representam opções estratégicas e as opções estratégicas constituem o legítimo raio de acção da gestão sénior. Consequentemente, quando um sistema falha repetidamente, o aparelho executivo constitui o departamento de reclamações apropriado.

A Continuous Quality Improvement não se centra nos sistemas. Em vez disso, a CQI centra-se na melhoria da qualidade dos fornecimentos a nível dos processos. Toma-se o sistema estratégico como um dado adquirido e procura-se utilizar dados para melhorar incrementalmente esta peça muito mais pequena do sistema mais amplo – o processo. Aqui, mais uma vez, não existe nada de flagrantemente enganoso neste aspecto da CQI.

No entanto, o médico deve compreender que a reforma inteligente de um processo requer investimento e envolvimento por parte dos especialistas no processo – os que trabalham diariamente com o processo. Consequentemente, os especialistas no processo tendem a ser os membros do pessoal situados na

linha da frente. A sua perícia deriva da sua familiaridade com o processo e não de um grau universitário. Uma vez que os processos tendem a atravessar as fronteiras departamentais, à medida que o trabalho é realizado, a melhoria do processo requer um esforço de cooperação por parte de um pequeno número de membros da equipa, retirados de cada departamento envolvido. Adicionalmente, as equipas para a melhoria do processo devem incluir o investimento e participação dos que sofrem mais directamente o impacto do produto final. Na clínica, isto deve incluir o médico e o enfermeiro, assim como o pessoal administrativo, a governanta, a dietista, o flebotomista, etc. Em resumo, as equipas devem ser formadas por especialistas no processo e nos detentores do produto final.

Alguns profissionais de saúde queixam-se de que não têm tempo para participar em equipas para a melhoria do processo. No entanto, as ineficiências do processo tendem a consumir uma quantidade ainda maior do tempo do médico se o processo não for reformado. Mesmo que o tempo investido na melhoria do processo fosse igual ao tempo desperdiçado com a ineficiência do processo, a ineficiência do processo apresenta, para o médico, o custo adicional da frustração e da imprevisibilidade.

### **Para o benefício do cliente**

Se liderança é a motivação de um grupo de pessoas para fazer aquilo que um indivíduo isolado não consegue realizar tão efectivamente ou eficientemente, entre os cuidados de saúde devem constituir o meio ambiente mais fácil para se exercer influência de liderança (certamente uma das três principais). Considere o desafio da liderança confrontado por supervisores em praticamente todos contextos de operações de produção. Imagine o supervisor de turno numa fábrica de manufactura de fibra de vidro, o director de uma fábrica de partes de automóveis que produz carburadores ou o administrador que vigia os inspectores de qualidade na fábrica de engarrafamento local. O que é que eles dizem, precisamente, aos seus empregados na linha da frente para os motivar no sentido da excelência do desempenho? Ao contrário do clero, eles não referenciam a disposição favorável de um Deus benevolente. Ao contrário dos militares, eles não referenciam um sistema judicial implacável

ou o dever mais alto associado à defesa nacional. E, ao contrário dos cuidados de saúde, eles não referenciam o serviço à espécie humana.

Se a ciência médica alguma vez for bem-sucedida e desenvolver uma pílula da imortalidade, estamos todos sem emprego. Consequentemente, todas as posições nos cuidados de saúde dependem do doente e o serviço ao doente é a motivação legítima para toda a gente nos cuidados de saúde – independentemente do seu distanciamento da clínica.

Em última análise, este último item na definição não exige qualquer defesa. A nossa é a única indústria que jurou absoluta lealdade e servidão em relação ao cliente. Nos cuidados de saúde, o cliente final é sempre o doente. Todas as outras pessoas têm um papel de suporte.

## Conclusão

Com base no segundo princípio da termodinâmica de Heisenberg, todas as coisas têm tendência a degradar-se ao longo do tempo. Por esta lógica, não há esperança no futuro, uma vez que a degradação é um resultado inevitável.

Heisenberg, evidentemente, estava errado. A espécie humana emergiu das cavernas, construiu casas, instalou fornos de microondas, adquiriu televisões de alta definição, produziu crianças inteligentes, assiste ao seu casamento, maravilhada com as suas invenções (incluindo os netos) e exulta com o avanço da espécie humana.<sup>16</sup>

Como espécie, nós avançamos devido ao facto de sermos “sistemas inteligentes retrocontrolados”. Sabemos quando um problema nos incomoda de forma persistente, empenhamo-nos para o resolver e, se inicialmente não formos bem-sucedidos, consideramos isso um desafio e atacamos o problema até ele capitular.

Isto, em última análise, é a CQI – Continuous Quality Improvement.

---

(16) Eu recordo, por exemplo, a minha avó a falar-me sobre a primeira vez que ela ou a cidade dela viram um avião voar sobre as suas cabeças e reconheço que, em conjunto, eu e a minha avó observámos Neil Armstrong a pisar a lua.

## SUGGESTED READING

- Breyfogle, Forrest W. "Implementing Six Sigma: Smarter Solutions Using Statistical Methods, Second Edition." Wiley, Hoboken, 2003. ISBN: 0-471-26572-1.
- Bryson, Bill. "A Short History of Nearly Everything." Broadway Books, New York, 2005. ISBN: 0-7679-2322-7.
- Drucker, Peter F. "The Effective Executive: the Definitive Guide to Getting the Right Things Done." HarperCollins, New York, 1967. ISBN: 0-06-051607-0, ISBN-10: 0-06-083345-9 and ISBN-13: 978-0-06-083345-9.
- Gladwell, Malcolm. "The Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference." Little, Brown & Co., New York, 2000. ISBN: 0-316-31696-2 and 0-316-34662-4.
- Kelly, Diane L. "Applying Quality Management in Healthcare: A Process for Improvement." Health Administration Press, Chicago, 2003. ISBN: 1-56793-206-1.
- Kuhn, Thomas S. "The Structure of Scientific Revolutions, Third Edition." University Of Chicago Press, Chicago, 1962. ISBN: 0-226-45807-5 and 0-226-45808-3.
- Langley, Gerald J., et al. "The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance." Wiley, Danvers, 1996. ISBN 0-7879-0257-8.
- McLaughlin, Curtis P. and Kaluzny, Arnold D. "Continuous Quality Improvement in Healthcare: Theory, Implementations, and Applications, Third Edition." Justin Bartlett, Boston, 2006. ISBN: 0-7637-2712-1.
- Ransom, Scott B., et al. "The Healthcare Quality Book: Vision, Strategy, and Tools." Health Administration Press, Chicago, 2004. ISBN: 1-56793-224-X.
- Schon, Donald A. "Educating the Reflective Practitioner: Toward a New Design for Teaching and Learning in the Professions." Jossey-Bass Publishers, San Francisco, 1990. ISBN: 1-55542-220-9.
- Starr, Paul. "The Social Transformation of American Medicine: The Rise of a Sovereign Profession in the Making of a Vast Industry." Perseus Books, 1982. ISBN: 0-465-07934-2 and 0-465-07135-0.
- Tenner, Edward. "Why Things Bite Back: Technology and the Revenge of Unintended Consequences." Random House, New York, 1996. ISBN 0-671-42563-2 and 0-671-74756-7.
- Wheeler, Donald J. "Understanding Variation: the Keys to Managing Chaos, Second Edition." SPC Press, Knoxville, 2000. ISBN: 0-945320-53-1.

**Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**

**Director, Group Health Center for Health Studies**

**Professor, Medicine and Health Services, University of Washington,  
Seattle, Washington, USA**

## **Lifestyle factors and risk of cognitive decline, dementia, and Alzheimer's disease**

### **Introduction**

The second half of the 20<sup>th</sup> century witnessed a surge in age-related illnesses. This coincided with more people surviving to old age than ever before in the history of humankind. As more people lived to old age, the importance of maintaining cognitive function became increasingly apparent. Disability due to loss of cognitive function through conditions like Alzheimer's disease (AD) is now well recognized as a huge public health problem. And most people fear this disability more than almost any other age-related condition.

The second half of the 20<sup>th</sup> century also witnessed growing interest in the role of lifestyle factors in risk of prevalent chronic diseases, especially heart disease, stroke, and cancer. This is a relatively recent phenomenon, as the word "lifestyle" was not even mentioned in the 1965 *Merriam-Webster's Collegiate Dictionary*. Now lifestyle is defined as "the consistent integrated way of life in an individual" and "the typical way of living reflecting attitudes, preferences, etc. of an individual or group." It is the way we live. Today there is great interest in how lifestyle might affect health disease and aging—for both individuals and public health.

The purpose of this paper is to review the evidence that lifestyle factors affect age-related cognitive decline, dementia in general, and AD, which is the most prevalent form of dementia. I'll consider a series of factors that have recently been described in the medical literature: early life exposures, education and professional activity, social networks, physical activity, and especially leisure-time activities (both physical and nonphysical).

## 1. Early lifestyle factors and risk of Alzheimer's disease

People's socioeconomic status during early life affects their growth and development and has been shown to affect their risk of other chronic diseases. The brain's maturation continues from gestation into adolescence. The hippocampus, intracortical associations, and reticulum take longest to mature and show the earliest signs of AD.<sup>1,2</sup>

In a series of papers,<sup>1,2</sup> a University of Washington graduate student named Victoria Mocerri determined early-life variables from patients' medical histories and from U.S. Census records using cases and controls from the Alzheimer's Disease Patient Registry, which is a joint project of Group Health Cooperative and the University of Washington in Seattle. Mocerri found that being born in more prosperous areas (that is, suburbs) was protective. The odds ratio (OR) = 0.45 (95% CI 0.25-0.82). Larger family size was associated with higher risk of AD. Each additional sib raised the OR of AD by 1.08 (95% CI = 1.02-1.15). Being born into a family where the father was an unskilled or manual laborer was associated with an OR=1.8 (95% CI) 1.19-2.73). More people in a child's household also raised the risk of AD in later life. The presence of apolipoprotein E4, a known genetic risk factor for AD, multiplied the risk: Having the E4 genotype, plus living in a household of more than seven people, and having a father engaged in manual labor, was associated with an OR = 14.8 (95% CI 4.9-46). A person without the ApoE4 allele who originated in a family where the father was a manual laborer had no associated increased risk.

Mocerri and others have concluded that early lifestyle factors related to better or worse socioeconomic environment appear to affect the risk of AD.

---

<sup>1</sup> Mocerri VM, Kukull WA, Emmanuel I, van Belle G, Larson EB. Early life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:415-20.

<sup>2</sup> Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Larson EB. Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2001;12:4 383-9.

This is especially noteworthy and may even be restricted to those people at high or higher risk based on genetic risk, a so-called gene-environment interaction. These findings are consistent with the brain-reserve hypothesis. This hypothesis proposes that the risk of appearance of dementia is related to the amount of brain capacity or reserve which is achieved during development and the rate at which reserve declines with aging or other insults to the brain. Once a critical threshold of brain reserve is crossed, cognitive impairment (dementia) becomes apparent.

## **2. Lifestyle factors (education, occupation, and leisure time activities) and cognitive vitality with aging.**

The changes that occur in cognition related to aging are complex. A general and probably oversimplistic summary is that knowledge-based, crystallized abilities such as verbal knowledge and comprehension are generally maintained or improved. Process-based or fluid abilities (like reasoning, speed, and other abilities not dependent on experience) display earlier declines that are related to age. These changes are correlated with age-related changes in brain function, especially memory. The function of the brain's prefrontal regions change most with age, and the temporal and parietal regions change less.<sup>3,4</sup>

There are some fairly consistent findings from a large literature on “lifestyle factors” and cognitive vitality with aging. In general, from landmark studies like the Seattle Longitudinal Aging Study and MacArthur Foundation Network on Successful Aging, we know that higher levels of education have protective effects against age-related decline in cognitive vitality. This association may be mediated by the brain's dendritic field size increasing with more

---

<sup>3</sup> Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, Dong W, Greenough WT. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol: MEDICAL SCIENCES* 2004;59A(9): 940-57.

<sup>4</sup> Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273(9):749-50.

education. In addition, the complexity of a person's occupation influences cognitive vitality; and this is especially evident with aging. And a so-called "engaged lifestyle," with cognitively stimulating leisure activities, is associated with higher levels of function. These associations are stronger, interestingly, for blue-collar workers than for elite academics.<sup>3</sup>

Three hypotheses have been advanced to explain these findings:

- From cognitive psychology comes the hypothesis that education helps compensate, in a task-specific way, for the underlying decline that occurs with aging.
- From neuropathology and neuroimaging comes the hypothesis that complex and stimulating activities promote brain reserve capacity through protective neurological effects: Education protects against neurodegeneration and (in animals) can promote neurogenesis, which may be either transient or longlasting.
- The third hypothesis is that expertise, practice, and training may themselves moderate decline, as evidenced in studies of older typists and players of Go and chess.<sup>3</sup>

### **3. Healthy body, healthy mind? Influence of fitness training on cognition and brain function**

A fairly extensive literature, from many different disciplines, has tried to describe the influence of fitness training on cognition and brain function. With regard to aging, the results are generally inconsistent. A recent meta-analysis by Kramer and colleagues provides a nice summary of fitness intervention studies published between 1996 and 2001.<sup>3</sup> They also address the plasticity of the brain with aging. Their meta-analysis found that fitness training, especially with tasks involving executive control, positively affected cognitive function in older people. Kramer speculated that fitness training might improve the cognitive function of older people by increasing insulin growth factor-1 (IGF-1).

The same group that performed the meta-analysis recently published one of the most interesting studies to address this question specifically.<sup>5</sup> They examined the general relationship between cardiovascular fitness and the “health” of the aging brain. This cross-sectional study of 55 older adults correlated MRI-based brain mapping with cardiovascular fitness levels as measured by treadmill testing to determine maximum oxygen consumption (VO2 max). They found that estimated cardiovascular (aerobic) fitness was associated with an amelioration of age-related losses in frontal, parietal, and temporal cortices. They concluded that their evidence suggests that cardiovascular fitness provides a prophylactic effect to the functional integrity of the aging brain.<sup>5,6</sup>

Here are the conclusions that Kramer and colleagues<sup>3</sup> drew from their meta-analysis of cognitive function and brain plasticity during aging:

- “Recent research . . . provides a cautiously optimistic picture with regard to modifiability of age-related change in cognition and underlying brain function.”
- The most likely factors include lifestyle, education, occupation, expertise, and fitness.

But the relationship is still open to question. And this meta-analysis begs the question: What about the relationship of lifestyle and risk of developing dementia and AD?<sup>6</sup>

Fortunately, another meta-analysis, published in 2004 by Laura Fratiglioni and colleagues<sup>7</sup> Fratiglioni L, Paillard-Barg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53. from the Karolinska Institute, is now available. Their paper, “An active and socially integrated lifestyle in late life might protect

---

<sup>5</sup> Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol: MEDICAL SCIENCES* 2003;58A(2):176-80.

<sup>6</sup> Larson EB, Wang L. Exercise, aging and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(2):54-6.

<sup>7</sup> Fratiglioni L, Paillard-Barg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.

against dementia,” classified lifestyle factors into three categories based on longitudinal studies of aging starting with nondemented people:

- Social networks (known to affect general health, mortality, and coronary heart disease)
- Leisure Activities (known to affect overall survival)
- Physical activity (known to affect mortality, cardiovascular disease, and other chronic diseases such as diabetes and osteoporosis)

They identified 13 studies describing populations in Europe, North America, and Japan. Twelve of the 13 assessed the populations at least three years after enrollment; and the thirteenth had a range of one to seven years of follow-up. Five of the studies focused on dementia in general, three on AD, and five on both AD and dementia.<sup>8</sup>

Social networks were the focus of six longitudinal studies: two in Sweden, two in France, and the others in the United States and Germany. Each measured social networks differently; but in general they all showed an inverse relationship between the strength of social networks and the incidence of dementia. However, they note that a decline in social network could also represent a manifestation of early dementia rather than a premorbid risk factor.

Fratiglioni and colleagues identified seven studies that looked at the association of non-physical leisure time activity and dementia, AD, or both. Four were from the United States, two from Sweden, and one from France. Again, the measures were highly variable, and some studies combined cognitive and physical activities in their analyses. Some involved single activities, and others used a numeric score to categorize the level of leisure time activity. In general, single activities and higher leisure-time activity or cognitive-activity scores were associated with lower risk of AD and dementia.

Fratiglioni and colleagues described nine studies that examined the association of physical activity and dementia. Again measures of physical activity were highly varied (some were in minutes, others by quartiles, and others simply by activity types). Studies were from United States (4), Canada (2), Sweden, Japan, and France. In general, the results were confusing. Four of nine studies reported no association, and another four reported higher

---

<sup>8</sup> Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-19.

activity was associated with lower risk of AD. In the ninth study, only dancing was associated with lower risk.

Fratiglioni <sup>7</sup> summarized her results in a bar graph comparing the number of studies reporting an association with the number of studies reporting no association for AD, dementia, and general cognition. Most studies reported a favorable association for physical exercise, mental activity, and social network – with social network the most equivocal.

#### **4. More recent studies of physical activity and risk of AD and dementia**

Since Fratiglioni and Kramer published their meta-analyses, we and others have published a series of studies <sup>9, 10, 11, 12</sup> that are beginning to develop more robust evidence on the association between physical activity and the risk of AD and dementia. In January 2006, we published results of our Adult Changes in Thought (ACT) study, looking at a cohort of 1,740 people over age 65 who scored above the 25 percentile on a cognitive screening test drawn from a cohort of non-demented people enrolled in 1994 to 1996 and followed an average of 6.2 years. The age-specific incidence of dementia was 13.0 per 1,000 person-years in people exercising three or more times per week compared to 19.7 per 1,000 person-years in people exercising less than three times a week (HR = 0.62, 95% CI - 0.44-0.86). The people with the lowest performance had the most risk reduction. And the results were similar for the subset of demented people who developed AD.

Other recent studies have also reported similar findings: Laurin and colleagues <sup>13</sup> showed that physical exercise was associated with less risk of

---

<sup>9</sup> Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise associated with reduced risk of incident dementia among people aged 65 and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.

<sup>10</sup> Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-51.

<sup>11</sup> Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: The MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004 Apr-Jun;18(2):57-64.

<sup>12</sup> Kaysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med* 2003;25(3Sii):129-36.

<sup>13</sup> Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504. [PMID: 11485502].

cognitive decline and any dementia in the Canadian Health and Aging Study. Abbott and colleagues<sup>14</sup> found that walking was associated with reduced risk of AD and dementia in Japanese American men in Hawaii. And Podewils<sup>10</sup> found that increased numbers of physical activities were associated with reduced risk in the United States Cardiovascular Health Study, especially in people who were not carriers of the ApoE4 allele. So the consensus is emerging that recent observational studies do show an association of physical activity with delayed onset of dementia.

Finally, we have recently published results of a study<sup>15</sup> that we believe established a “mind-body” connection. Called “Physical Functioning and Future Dementia in Older People,” this study involved 2,288 people from the ACT population without dementia when they were enrolled from 1994 to 1996. They were followed from 1996 to 2003. The objective was to determine whether physical function is associated with incident dementia and AD.

We measured cognition and physical function at baseline. We measured physical function with a physical performance function (PPF) scale based on performance on four tests: timed 10-foot walk, repeated chair stands, grip strength, and a measure of standing balance. The score ranged from 0 to 16 points. The age-specific incidence of dementia was 53.1 per 1,000 person-years for PPF scored 10 or less (the lower quartile of the population at enrolment) compared with 17.4 per 1,000 person-years for people with PPF scores over 10. For every one-point increment of PPF, there was a change in hazard ratio (HR) of 0.92 for dementia and 0.94 for AD. Graphs of baseline score distributions for PPF and Kaplan-Meier estimates of dementia show clear separation based on initial PPF scores.

Thus, baseline physical function in people without dementia was associated with cognitive function. People with poor physical function at baseline were at higher risk for developing dementia and AD. The overall PPF, gait speed,

---

<sup>14</sup> Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-53. [PMID: 15383515].

<sup>15</sup> Wang Li, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;166:1115-20.

and balance were associated with future dementia in people with higher cognitive function scores. And grip strength (possibly a later sign of premorbid risk) was associated with future dementia in people with normal but lower cognitive performance scores.

These findings support the notion that a decline in physical function may precede onset of dementia and AD and that higher levels of physical function may be associated with delayed onset. This might explain the association of physical exercise with reduced risk of dementia: Through the body-mind connection between physical function and cognitive function, exercise might benefit cognitive function by improving physical function.

## 5. Conclusion

These findings suggest that lifestyle factors, and more recently especially habitual physical activity, can modulate the risk of late-life dementia and AD. Three hypotheses establish biologic plausibility of a preventive effect:

- The cognitive reserve hypothesis
- The vascular hypothesis
- The so-called stress hypothesis

These hypotheses are not mutually exclusive.<sup>3,4</sup>

Manton and colleagues<sup>14</sup> have recently speculated that the decline in chronic disability prevalence in the United States between 1982 and 1999 might reflect an overall decline in the rate of severe cognitive impairment. (Prevalence in the Medicare population has declined from 5.7% to 2.9%.) Manton believes this is due to a decline in rates of mixed dementia, which in turn reflects three factors:

- A higher proportion of better-educated people among oldest old
- Decreases in strokes related to better treatment of hypertension
- Neuroprotective factors

---

<sup>16</sup> Manton KG, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol* 2005;16:30-7.

In addition, recent papers in *Science* <sup>17, 18, 19, 20</sup> describe selective evolutionary forces, acting over a relatively short time, favoring survival of genes that cause increased brain size and higher microglial density.

All told, recent evidence supports the notion that lower rates of age-related decline in cognition and risk of dementia and AD are associated with rather simple changes in lifestyle and environmental effects. These have mostly been accidental in the sense that no one saw the changes as protective: They appeared naturally.

The magnitude of each effect is not large; but if Manton's highly speculative observations are correct, they could have a profound effect on disability and public health in an aging society. It is also interesting to speculate how these changes might relate to longer-term natural selection acting at genetic levels.

### Other related references:

Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Karehold I, Fratiglioni L, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A, Kivipelto M. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329(7465): 539.

Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? Prospective study of Swedish twins. *J Gerontol: PSYCHOLOGICAL SCIENCES* 2003;583(5):P249-55.

Satariano WA, McAuley E. Promoting physical activity among older adults: from ecology to the individual. *Am J Prev Med* 2003;25(3Sii):184-92.

Brawley LR, Rejeski J, King AC. Promoting physical activity for older adults: The challenges for changing behavior. *Am J Prev Med* 2003;25(3Sii):172-83.

Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer Disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(15):2015-22.

---

<sup>16</sup> Manton KG, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol* 2005;16:30-7.

<sup>17</sup> Balter M. Are human brains still evolving? Brain genes show signs of selection. *Science* 2005;309:1662-3.

<sup>18</sup> Hayakawa T, Angata T, Lewis A, Mikkelsen JS, Varki NM, Varki A. A human-specific gene in microglia. *Science* 2005;309:1693.

<sup>19</sup> Evans PD, Gilbert SL, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ, Anderson JR, Vaez-Azizi LM, Tishkoff SA, Hudson RR, Lahn BT. *Microcephalin*, a gene regulating brain size, continue to evolve adaptively in humans. *Science* 2005;309:1717-20.

<sup>20</sup> Mekel-Bobrov N, Gilbert SL, Evans PD, Vallender EJ, Anderson JR, Hudson RR, Rishkoff SA, Lahn BT. Ongoing adaptive evolution of ASPM, a brain size determinant in *Homo sapiens*. *Science* 2005;309:1720-2.

**Eric B. Larson, MD, MPH, MACP**

**Director, Group Health Center for Health Studies**

**Professor de Medicina e Serviços de Saúde, Universidade de Washington,  
Seattle, Washington, EUA**

## **Factores do estilo de vida e risco de declínio cognitivo, demência e doença de Alzheimer**

### **Introdução**

A segunda metade do século XX testemunhou uma vaga de doenças relacionadas com a idade. Isto coincidiu com um maior número de pessoas a sobreviverem até uma idade avançada do que alguma vez se tinha observado na história da humanidade. Uma vez que mais pessoas passaram a viver até uma idade avançada, a importância de manter a função cognitiva tornou-se cada vez mais aparente. A incapacidade devido à perda da função cognitiva associada a problemas como a doença de Alzheimer (DA) é actualmente bem reconhecida como um enorme problema de saúde pública. E a maior parte das pessoas receia esta incapacidade mais do que praticamente qualquer outro problema relacionado com a idade.

A segunda metade do século XX também testemunhou um interesse crescente no papel dos factores do estilo de vida sobre o risco de doenças crónicas prevalentes, especialmente a doença cardíaca, o acidente vascular cerebral e o cancro. Este é um fenómeno relativamente recente, uma vez que a expressão “estilo de vida” nem sequer era mencionada no *Merriam-Webster’s Collegiate Dictionary* em 1965. Actualmente, o estilo de vida é definido como “a forma de vida consistente e integrada num indivíduo” e “a forma típica de vida reflectindo as atitudes, preferências, etc. de um indivíduo ou grupo”. É a forma como nós vivemos. Hoje em dia existe um grande interesse na forma como o estilo de vida pode afectar a saúde, a doença e o envelhecimento – tanto individualmente como ao nível da saúde pública.

O objectivo deste artigo é rever a evidência de que os factores do estilo de vida afectam o declínio cognitivo relacionado com a idade, a demência em

geral e a DA, que é a forma mais prevalente de demência. Irei ter em consideração uma série de factores que foram descritos recentemente na literatura médica: as exposições numa fase precoce da vida, a educação e a actividade profissional, as estruturas sociais, a actividade física e, especialmente, as actividades de lazer (tanto físicas como não físicas).

## **1. Factores do estilo de vida precoces e risco de doença de Alzheimer**

A situação socioeconómica das pessoas durante a fase precoce da vida afecta o seu crescimento e desenvolvimento e demonstrou afectar o seu risco de outras doenças crónicas. A maturação cerebral continua desde a gestação e durante a adolescência. O hipocampo, as associações intra-corticais e o retículo demoram mais tempo a amadurecer e apresentam os sinais mais precoces de DA. Colocámos a hipótese de que as características da fase precoce da vida associadas a um meio ambiente socioeconómico mais baixo e promovendo um desenvolvimento cerebral menos saudável iriam aumentar o risco de DA numa fase tardia da vida.<sup>1,2</sup>

Numa série de artigos,<sup>1,2</sup> uma estudante licenciada da Universidade de Washington chamada Victoria Mocerri determinou variáveis de uma fase precoce da vida a partir das histórias clínicas de doentes e dos registos do U.S. Census utilizando casos e controlos do Alzheimer's Disease Patient Registry, que é um projecto conjunto do Group Health Cooperative e da Universidade de Washington, em Seattle. Mocerri verificou que o facto de nascer em áreas mais prósperas (isto é, nos subúrbios) era protector, sendo o odds ratio (OR) = 0,45 (intervalo de confiança [IC] de 95% entre 0,25 e 0,82). Uma família de maiores dimensões estava associada a um risco mais elevado de DA. Cada

---

<sup>1</sup> Mocerri VM, Kukull WA, Emmanuel I, van Belle G, Larson EB. Early life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:415-20.

<sup>2</sup> Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Larson EB. Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2001;12:4 383-9.

irmão adicional elevava o OR de DA em 1,08 (IC de 95% entre 1,02 e 1,15). O facto de ter nascido numa família onde o pai não tinha habilitações ou era um trabalhador manual estava associado a um OR =1,8 (IC de 95% entre 1,19 e 2,73). Um maior número de pessoas num agregado familiar de uma criança também elevou o risco de DA numa fase tardia da vida. A presença de apolipoproteína E4, um factor de risco genético conhecido para a DA, multiplicou o risco: ter o genótipo E4, viver num agregado familiar de mais de sete pessoas e ter um pai trabalhador manual estava associado a um OR = 14,8 (IC de 95% entre 4,9 e 46). Uma pessoa sem o alelo ApoE4 que nasceu numa família onde o pai era trabalhador manual não apresentava um aumento do risco associado.

Moceri e outros concluíram que os factores do estilo de vida relacionados com um ambiente socioeconómico melhor ou pior parecem afectar o risco de DA. Isto é especialmente digno de nota e pode mesmo restringir-se às pessoas com um risco elevado ou mais elevado baseado no risco genético, uma interacção denominada gene-ambiente. Estes achados são consistentes com a hipótese da reserva cerebral. Esta hipótese propõe que o risco de aparecimento de demência está relacionado com a quantidade da capacidade ou reserva do cérebro que é alcançada durante o desenvolvimento e a taxa em que a reserva declina com o envelhecimento ou outras agressões cerebrais. Uma vez atravessado o limiar crítico da reserva cerebral, tornam-se aparentes as alterações cognitivas (demência).

## **2. Factores do estilo de vida (educação, ocupação e actividades de lazer) e vitalidade cognitiva com o envelhecimento**

As alterações que ocorrem na cognição relacionadas com o envelhecimento são complexas. Uma visão geral e provavelmente excessivamente simplista é que as capacidades cristalizadas, baseadas no conhecimento, tais como o conhecimento verbal e a compreensão, são geralmente mantidas ou melhoradas. As capacidades baseadas em processos ou fluidas (tais como o raciocínio, a velocidade e outras capacidades não dependentes da experiência) apresentam declínios mais precoces que estão relacionados com a idade. Estas alterações estão correlacionadas com modificações relacionadas com a idade na função

cerebral, especialmente na memória. A função das regiões pré-frontais do cérebro alteram-se mais com a idade e as das regiões temporal e parietal alteram-se menos.<sup>3,4</sup>

Existem alguns achados bastante consistentes baseados numa vasta literatura sobre os “factores do estilo de vida” e a vitalidade cognitiva com o envelhecimento. De um modo geral, com base em estudos de referência, tais como o Seattle Longitudinal Aging Study e o MacArthur Foundation Network on Successful Aging, sabemos que os níveis de educação mais elevados têm efeitos protectores contra o declínio na vitalidade cognitiva relacionado com a idade. Esta associação pode ser mediada pelo aumento de tamanho do campo dendrítico cerebral com mais educação. Além disso, a complexidade da ocupação de uma pessoa influencia a vitalidade cognitiva; e isto é especialmente evidente com o envelhecimento. E o denominado “estilo de vida atarefado”, com actividades de lazer estimulantes do ponto de vista cognitivo, está associado a níveis mais elevado de função. Estas associações são mais fortes, curiosamente, para os operários do que para os académicos de elite.<sup>3</sup>

Foram avançadas três hipóteses para explicar estes achados:

- Da psicologia cognitiva surge a hipótese de que a educação ajuda a compensar, de uma forma específica em relação à tarefa, o declínio subjacente que ocorre com o envelhecimento.
- Da neuropatologia e da neuroimagiologia surge a hipótese de que as actividades complexas e estimulantes promovem a capacidade da reserva cerebral através de efeitos neurológicos protectores: a educação protege contra a neurodegeneração e (em animais) pode promover a neurogénese, que pode ser transitória ou de longa duração.
- A terceira hipótese é que a perícia, a prática e o treino podem, eles próprios, moderar o declínio, como foi evidenciado em estudos em dactilógrafos idosos e em jogadores de Go e xadrez.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, Dong W, Greenough WT. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol: MEDICAL SCIENCES* 2004; 59A(9):940-57.

<sup>4</sup> Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273(9):749-50.

### **3. Corpo são, mente sã? A influência do treino de forma física sobre a cognição e a função cerebral**

Uma literatura bastante extensa, sobre muitas disciplinas diferentes, tentou descrever a influência do treino de forma física sobre a cognição e a função cerebral. No que diz respeito ao envelhecimento, os resultados são geralmente inconsistentes. Uma meta-análise recente de Kramer e colaboradores proporciona um bom resumo dos estudos de intervenção sobre a forma física publicados entre 1996 e 2001.<sup>3</sup> Eles abordam igualmente a plasticidade do cérebro com o envelhecimento. Esta meta-análise verificou que o treino da boa forma física, especialmente com tarefas envolvendo o controlo executivo, afectou positivamente a função cognitiva nas pessoas idosas. Kramer especulou que o treino da boa forma física pode melhorar a função cognitiva nas pessoas idosas ao aumentar o factor de crescimento da insulina-1 (IGF-1).

O mesmo grupo que realizou a meta-análise publicou recentemente um dos estudos mais interessantes para abordar especificamente esta questão.<sup>5</sup> Eles examinaram a relação geral entre a boa forma cardiovascular e a “saúde” do cérebro em envelhecimento. Este estudo transversal efectuado em 55 adultos idosos correlacionou o mapeamento cerebral baseado na RMN com os níveis de boa forma cardiovascular, avaliados através de uma prova de esforço em tapete rolante para determinar o consumo máximo de oxigénio (VO<sub>2</sub> max). Eles verificaram que a boa forma cardiovascular (aeróbica) estimada estava associada a uma melhoria nas perdas no córtex frontal, parietal e temporal relacionadas com a idade. Eles concluíram que a evidência sugere que a boa forma física cardiovascular proporciona um efeito profilático em relação à integridade funcional do cérebro em envelhecimento.<sup>5,6</sup>

---

<sup>5</sup> Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol: MEDICAL SCIENCES* 2003;58A(2):176-80.

<sup>6</sup> Larson EB, Wang L. Exercise, aging and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(2):54-6.

Em seguida apresentam-se as conclusões que Kramer e colaboradores<sup>3</sup> retiraram da sua meta-análise sobre a função cognitiva e a plasticidade cerebral durante o envelhecimento:

– “A investigação recente... proporciona um quadro cautelosamente optimista no que diz respeito à capacidade de modificação das alterações na cognição relacionadas com a idade e a função cerebral subjacente”.

– Os factores mais prováveis incluem o estilo de vida, a educação, a ocupação, a perícia e a boa forma física.

Mas a relação ainda pode ser posta em causa. E esta meta-análise conduz à seguinte questão: E quanto à relação entre o estilo de vida e o risco de desenvolvimento de demência e DA?<sup>6</sup>

Felizmente, outra meta-análise, publicada em 2004 por Laura Fratiglioni e colaboradores<sup>7</sup> do Instituto Karolinska, encontra-se agora disponível. O seu artigo, “Um estilo de vida activo e socialmente integrado numa fase tardia da vida pode proteger contra a demência”, classificou os factores do estilo de vida em três categorias com base em estudos longitudinais sobre o envelhecimento com início em pessoas não dementes:

– Estruturas sociais (que se sabe afectarem a saúde geral, a mortalidade e a doença coronária)

– Actividades de lazer (que se sabe afectarem a sobrevivência global)

– Actividade física (que se sabe afectar a mortalidade, a doença cardiovascular e outras doenças crónicas, tais como a diabetes e a osteoporose).

Eles identificaram 13 estudos descrevendo populações na Europa, América do Norte e Japão. Doze dos 13 estudos avaliaram as populações pelo menos três anos depois do recrutamento e o décimo terceiro tinha uma variação de um a sete anos de seguimento. Cinco dos estudos incidiram na demência em geral, três na DA e cinco tanto na DA como na demência.<sup>8</sup>

As estruturas sociais foram o alvo de seis estudos longitudinais: dois na Suécia, dois em França e os outros nos Estados Unidos da América e na

---

<sup>7</sup> Fratiglioni L, Paillard-Barg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.

<sup>8</sup> Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-19.

Alemanha. Cada um mediu as estruturas sociais de forma diferente mas, de um modo geral, eles revelaram, todos, uma relação inversa entre a força das estruturas sociais e a incidência de demência. No entanto, eles salientam que o declínio na estrutura social podia representar igualmente uma manifestação de demência precoce e não um factor de risco pré-mórbido.

Fratiglioni e colaboradores identificaram sete estudos que avaliaram a associação entre as actividades não físicas durante o tempo de laser e a demência, a DA ou ambas. Quatro estudos foram realizados nos Estados Unidos da América, dois na Suécia e um em França. Mais uma vez, as medidas foram altamente variáveis e alguns estudos combinaram actividades cognitivas e físicas nas suas análises. Alguns envolveram actividades simples e outros utilizaram uma pontuação numérica para classificar o nível de actividade durante o tempo de laser. De um modo geral, as actividades simples e a actividade mais elevada no tempo de laser ou as pontuações da actividade cognitiva estavam associadas a um risco mais baixo de DA e demência.

Fratiglioni e colaboradores descreveram nove estudos que examinaram a associação entre a actividade física e a demência. Mais uma vez, as medidas da actividade física eram extremamente variadas (algumas medidas eram em minutos, outras em quartis e outras simplesmente por tipos de actividade). Os estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (4), no Canadá (2), na Suécia, no Japão e em França. De um modo geral, os resultados foram contraditórios. Quatro dos nove estudos não referiram qualquer associação e outros quatro referiram que a actividade mais elevada estava associada a um risco mais baixo de DA. No nono estudo, apenas a dança estava associada a um risco mais baixo.

Fratiglioni<sup>7</sup> resumiu os seus resultados num gráfico de barras que comparou o número de estudos que referiram uma associação com o número de estudos que referiram uma ausência de associação com a DA, a demência e a cognição geral. A maior parte dos estudos indicaram uma associação favorável para o exercício físico, a actividade mental e a estrutura social – sendo a estrutura social a mais equívoca.

#### 4. Estudos mais recentes sobre a actividade física e o risco de DA e demência

Desde que Fratiglioni e Kramer publicaram as suas meta-análises, nós e outros publicámos uma série de estudos<sup>9, 10, 11, 12</sup> que estão a começar a desenvolver uma evidência mais robusta sobre a associação entre a actividade física e o risco de DA e de demência. Em Janeiro de 2006, publicámos os resultados do nosso estudo Adult Changes in Thought (ACT) no qual avaliámos um coorte de 1.740 pessoas com mais de 65 anos que apresentavam uma pontuação acima do percentil 25 num teste de rastreio cognitivo a partir de um coorte de pessoas não dementes recrutadas entre 1994 e 1996 e seguidas durante uma média de 6,2 anos. A incidência de demência específica por idade foi de 13,0 por 1.000 pessoas-anos nos indivíduos que faziam exercício três ou mais vezes por semanas em comparação com 19,7 por 1.000 pessoas-anos nos indivíduos que faziam exercício menos de três vezes por semana (taxa de probabilidade = 0,62; IC de 95% entre 0,44 e 0,86). As pessoas com o desempenho mais baixo apresentavam a maior redução do risco. E os resultados foram semelhantes para o subgrupo de doentes dementes que desenvolveram DA.

Outros estudos recentes referiram igualmente achados semelhantes: Laurin e colaboradores<sup>13</sup> demonstraram, no Canadian Health and Aging Study, que o exercício físico estava associado a um menor risco de declínio cognitivo e de qualquer demência. Abbott e colaboradores<sup>14</sup> verificaram que a marcha

---

<sup>9</sup> Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise associated with reduced risk of incident dementia among people aged 65 and older. *Ann Intern Med* 2006; 144:73-81.

<sup>10</sup> Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-51.

<sup>11</sup> Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: The MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004 Apr-Jun;18(2):57-64.

<sup>12</sup> Kaysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med* 2003;25(3Sii):129-36.

<sup>13</sup> Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504. [PMID: 11485502]

<sup>14</sup> Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-53. [PMID: 15383515].

estava associada a um risco reduzido de DA e de demência nos homens americanos de ascendência japonesa no Havai. E Podewils<sup>10</sup> verificou que um aumento do número de actividades físicas estava associado a um risco reduzido no United States Cardiovascular Health Study, especialmente em pessoas que não eram portadoras do alelo ApoE4. Deste modo, está a emergir o consenso de que os estudos observacionais recentes revelam uma associação entre a actividade física e o atraso no início da demência.

Finalmente, publicámos recentemente os resultados de um estudo<sup>15</sup> que pensamos ter estabelecido uma ligação “mente-corpo”. Denominado “Physical Functioning and Future Dementia in Older People”, este estudo envolveu 2.288 pessoas da população do estudo ACT, sem demência quando foram recrutadas entre 1994 e 1996. Elas foram seguidas entre 1996 e 2003. O objectivo era determinar se a função física está associada à incidência de demência e de DA.

Medimos a cognição e a função física no início. Medimos a função física com uma escala de Physical Performance Function (PPF) baseada no desempenho em quatro testes: marcha de 10 passos cronometrada, levantar repetidamente de uma cadeira, força do aperto de mão e uma medida do equilíbrio de pé. A pontuação variou entre 0 e 16 pontos. A incidência da demência específica por idade foi de 53,1 por 1.000 pessoas-anos para uma pontuação igual ou inferior a 10 na PPF (o quartil inferior da população quando do recrutamento) em comparação com 17,4 por 1.000 pessoas-anos para as pessoas com pontuações na PPF superiores a 10. Para cada ponto de aumento na PPF verificou-se uma alteração na taxa de probabilidade de 0,92 para a demência e de 0,94 para a DA. Os gráficos das distribuições da pontuação de base da PPF e as estimativas de Kaplan-Meier da demência mostram uma separação clara baseada nas pontuações iniciais na PPF.

Deste modo, a função física de base nas pessoas sem demência estava associada à função cognitiva. As pessoas com uma má função física de base apresentavam um risco mais elevado de desenvolvimento de demência e DA. A PPF global, a velocidade da marcha e o equilíbrio estavam associados à

---

<sup>15</sup> Wang Li, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. Arch Intern Med 2006;166:1115-20.

futura demência nas pessoas com pontuações mais elevadas na função cognitiva. E a força do aperto de mão (possivelmente um sinal tardio do risco pré-mórbido) estava associada à futura demência nas pessoas com pontuações de desempenho cognitivo normais mas mais baixas.

Estes achados apoiam a noção de que um declínio na função física pode preceder o início da demência e da DA e que níveis mais elevados de função física podem estar associados a um início mais tardio. Isto pode explicar a associação entre o exercício físico e o risco reduzido de demência: através da ligação corpo-mente entre a função física e a função cognitiva, o exercício pode beneficiar a função cognitiva ao melhorar a função física.

## 5. Conclusão

Estes achados sugerem que os factores do estilo de vida e, mais recentemente, em especial a actividade física habitual, podem modular o risco de demência e de DA numa fase tardia da vida. Três hipóteses estabelecem a plausibilidade biológica de um efeito preventivo:

- A hipótese da reserva cognitiva
- A hipótese vascular
- A denominada hipótese do stress

Estas hipóteses não são mutuamente exclusivas.<sup>3,4</sup>

Manton e colaboradores<sup>16</sup> especularam recentemente que o declínio na prevalência da incapacidade crónica nos Estados Unidos da América entre 1982 e 1999 pode reflectir um declínio global na taxa das alterações cognitivas graves (a prevalência na população da Medicare diminuiu de 5,7% para 2,9%). Manton acredita que isto é devido a um declínio nas taxas de demência mista que, por sua vez, reflecte três factores:

- Uma proporção mais elevada de pessoas com um maior nível de educação entre os mais idosos
- Uma diminuição nos acidentes vasculares cerebrais relacionados com um melhor tratamento da hipertensão

---

<sup>16</sup> Manton KG, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol* 2005;16:30-7.

– Factores neuroprotectores

Além disso, artigos recentemente publicados na Science<sup>17,18,19,20</sup> descrevem forças evolutivas selectivas que, agindo durante um período de tempo relativamente curto, favorecem a sobrevivência de genes que causam um aumento do tamanho do cérebro e uma densidade microglial mais elevada. Assim sendo, a evidência recente apoia a noção de que taxas mais baixas de declínio na cognição relacionado com a idade e o risco de demência e de DA estão associados a alterações bastante simples no estilo de vida e nos efeitos ambientais. Estes têm sido essencialmente acidentais no sentido que ninguém considerou as alterações como protectoras: elas surgiram naturalmente. A magnitude de cada efeito não é grande; mas, se as observações altamente especulativas de Manton forem correctas, elas podem ter um efeito profundo sobre a incapacidade e a saúde pública numa sociedade em envelhecimento. É igualmente interessante especular como estas alterações podem relacionar-se com a selecção natural a mais longo prazo, actuando a nível genético.

## Outras Leituras Recomendadas

Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Karehold I, Fratiglioni L, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A, Kivipelto M. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329(7465): 539.

<sup>17</sup> Balter M. Are human brains still evolving? Brain genes show signs of selection. *Science* 2005; 309:1662-3.

<sup>18</sup> Hayakawa T, Angata T, Lewis A, Mikkelsen JS, Varki NM, Varki A. A human-specific gene in microglia. *Science* 2005;309:1693.

<sup>19</sup> Evans PD, Gilbert SL, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ, Anderson JR, Vaez-Azizi LM, Tishkoff SA, Hudson RR, Lahn BT. *Microcephalin*, a gene regulating brain size, continue to evolve adaptively in humans. *Science* 2005;309:1717-20.

<sup>20</sup> Mekel-Bobrov N, Gilbert SL, Evans PD, Vallender EJ, Anderson JR, Hudson RR, Rishkoff SA, Lahn BT. Ongoing adaptive evolution of *ASPM*, a brain size determinant in *Homo sapiens*. *Science* 2005;309:1720-2.

- Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? Prospective study of Swedish twins. *J Gerontol: PSYCHOLOGICAL SCIENCES* 2003;58(5):P249-55.
- Satariano WA, McAuley E. Promoting physical activity among older adults: from ecology to the individual. *Am J Prev Med* 2003;25(3Suppl):184-92.
- Brawley LR, Rejeski J, King AC. Promoting physical activity for older adults: The challenges for changing behavior. *Am J Prev Med* 2003;25(3Suppl):172-83.
- Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer Disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(15):2015-22.

**David C. Dale, MD**

**Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA**

**President, American College of Physicians**

**Editor in Chief, *ACP Medicine***

## FEVER

### INTRODUCTION

Fever is an increase in body temperature. Patients with fever usually also have tachycardia and changes in many other body functions. The term “fever” is also used to describe situations of excitement, but most of the time “fever” implies illness and infection. From ancient times, many infectious diseases have been described as “fevers” such as “black water fever” (malaria), “camp fever” (epidemic louse-borne typhus), “hemorrhagic fever” (viral illnesses associated with bleeding), “scarlet fever (streptococcal infection),” and many others (see Table 1). These febrile illnesses have stalled armies, interrupted wars, paralyzed communities, and caused major social changes. Today, more than ever, epidemics marked by fever, e.g., influenza cases, the

**Table 1**  
**FEVER**

Archibald’s fever	jungle fever
Autumn fever	Mediterranean fever
blackwater fever	milk fever
bovine milk fever	Oroya fever
camp fever	periodic fever
catarrhal fever	Q fever
cat-scratch fever	relapsing fever
Chagres fever	rheumatic fever
Colorado tick fever	Rift Valley fever
deer-fly fever	Rocky Mountain spotted fever
enteric fever	sandfly fever
Gambian fever	trench fever
glandular fever	typhoid fever
hay fever	undulant fever

severe acute respiratory distress syndrome (SARS), and Ebola fever outbreaks, prompt quick application of the best epidemiological methods to contain these illnesses.

Normally, the body temperature of healthy adults is  $36.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$  or  $98.2 \pm 0.7^{\circ}\text{F}$  measured either orally or rectally. Healthy persons have a diurnal variation in body temperature, the lowest temperature occurring in the early morning hours and the peak being in the late afternoon. The variation is normally about one-half degree centigrade or one degree on Fahrenheit scale. Children tend to have somewhat higher temperatures and older persons, particularly the inactive elderly, lower body temperatures. The best index to body temperature is a series of previous measurements for the individual. For convenience and by convention, fever is usually defined as a body temperature above  $38.3^{\circ}\text{C}$  or  $101^{\circ}\text{F}$ .

## **HISTORY**

Before about 1600, fever was regarded as a symptom of illness, but there were no thermometers or measurements of body temperature. The 17th century marked many changes in the scientific basis of medicine. Galileo is credited with the introduction of the thermoscope in 1603, the first instrument for measuring body temperature. Soon thereafter, the Italian physician Santorio is credited with introducing thermometry into the medical curriculum about 1611. The original clinical thermometers depended upon the expansion and contraction of water vapor in a tall glass tube to quantify temperature change. In 1682, DuVal introduced the mercury thermometer which miniaturized the instrument and permitted much more accurate measurement. The commercial thermometer developed by Fahrenheit in about 1718 was a refinement of his device and the scale introduced by Fahrenheit is still in wide use.

Over the next 150 years, thermometry only gradually became part of medical science and practice. Systematic measurement of body temperature was first reported by the Austrian physician Wunderlich in 1869. His paper

on the fever patterns associated with sickness and health was instrumental in changing medical practice. In the era before modern pathology and microbiology, when fever was detected, treatments for fever were limited to quinine for malaria, cooling of the body and natural herbs and remedies. The discovery and development of aspirin in the 1870s was a remarkable contemporary event.

The clinical thermometer was the physician's first reliable bedside instrument and was soon followed by the introduction of the stethoscope and the sphygmomanometer. There were many designs for thermometers, but all designs were similar – a bulb and a thin column of mercury marked to show temperature on the Fahrenheit or centigrade scale. With regular use of thermometers, physicians gradually learned to recognition of fever patterns which are associated with specific diseases. Classic fever patterns as described more than 100 years ago were:

- Intermittent fevers – temperature down to normal each day
- Remittent fevers – temperature not quite down to normal each day
- Sustained fevers – fever without a diurnal variation
- Relapsing fevers – fever for a few days, then normal for a few days, then fever again

## **FEVER AND MALARIA**

Malaria, meaning “bad air,” has been recognized as an illness of subtropical and tropical areas since ancient times. In most individuals malaria is a chronic illness and the pattern of fever depends upon the species of the parasite causing the infection and the host response. In some patients, the fever pattern provides a helpful clue to the diagnosis. For example, with an infection caused by Plasmodium vivax, P. falciparum, or P. ovale, fever occurs every other day, whereas infection with P. malariae usually fever occurs every third day. Experienced clinicians can often diagnose the species of infecting organisms

from clinical symptoms and a fever pattern. From a historical perspective, malaria is also important because quinine, the first treatment for malaria, was the original truly effective therapy for any febrile illness. The discovery of quinine in the bark of the cinchona tree was made centuries ago by Indians in the highlands of South America and was communicated to Europe by Catholic priests ministering to South America natives in the 17<sup>th</sup> century. It was the French physician, Dr. Alphonse Laveran, who systematically studied quinine for the treatment for malaria in the mid-19<sup>th</sup> century that established its effectiveness and modern use. For this research, Dr. Laveran received the Nobel Prize in 1907.

## **FEVER AND FEVER OF UNKNOWN ORIGIN**

By the beginning of the 20<sup>th</sup> century, febrile illnesses were generally classified based upon symptoms and signs as pneumonia, urinary tract infection, meningitis, etc., and/or based upon recognition of patterns of illness with the specific pathogens. Gradually, advances in microbiology, immunology, and pharmacology lead to the development of antisera between 1900 and 1930 and antibiotics, e.g., sulfonamides, penicillins, and tetracyclines in the 1930s and 1940s. By the early 1950s, it was possible to diagnose accurately most bacterial and many viral infections and other causes for fever. However, many mysterious cases remained and these were called cases of “fever of unknown or unexplained origin” (FUO). A sentinel paper, reporting on FUO, was published in 1961 by Robert G. Petersdorf and Paul H. Beeson. Dr. Beeson was then a Professor of Medicine at Yale University in the US, and had done important research on the mechanisms of fever beginning in the 1940s. He originally described a substance called “endogenous pyrogen,” a protein released from white blood cells when they are exposed to bacteria or other particles that would cause fever. Dr. Petersdorf was a residence in training with Dr. Beeson and an extremely astute and diligent clinician. He collected and worked with Dr. Beeson in analyzing the cases. Their paper reported that the majority of cases of FUO were not caused by infections. FUO could be

due to cancers, unrecognized autoimmune or collagen vascular disorders and to a variety of other causes. This paper served as a landmark to encourage diligence in the diagnosis of febrile illnesses and to discourage empiric treatments.

Dr. Sheldon Wolff was another important clinician/scientist in this study of FUO, particularly prolonged and unusual causes of fever. He and his associates collected more than 400 cases of very prolonged FUO, some patients having unexplained fever for many years. In his series, a few infectious diseases were recognized as the cause of prolonged fever, such as cases of occult osteomyelitis and hidden abscesses. In the majority of cases, however, an infectious ideology could not be identified. Wolff's patients had a wide variety of final diagnoses: granulomatous diseases of unknown cause; autoimmune diseases such as juvenile rheumatoid arthritis; auto-inflammatory diseases such as familial Mediterranean fever; thermoregulatory disorders; and factitious illnesses. Many other reports from this era served to categorize the diverse causes for FUO, greatly expanding clinical knowledge about febrile illness and the approach to their diagnosis.

## **FEVER AND CYTOKINES**

The 1970s were also an important era for understanding the physiological mechanisms of fever and the potential mechanisms for the treatment of inflammatory illnesses. One important discovery was the recognition by Dinarello and Wolff that the endogenous pyrogen described by Beeson was the specific cytokine now called interleukin 1 (IL-1). Other cytokines were quickly recognized to be causes for fever, including tumor necrosis factor (TNF) and Interleukin 6 (IL6) and other interleukins. The physiological mechanisms of fever have also been well described based on pre-clinical and clinical studies. In brief, there are areas of the central nervous system adjacent to the third and fourth ventricle where inflammatory cytokines can cross the blood brain barrier, interact with neural cells and thereby modify

vascular tone. This interaction results in retention of body heat and elevation of body temperature. Most anti-pyretic agents act by either altering the expression of cytokines in tissues or blocking the interaction of the pyrogenic cytokines with neural cells in the hypothalamus or adjacent areas.

## **FEVER IN HOSPITALIZED PATIENTS**

In the late 1980's Dr. David Durack reviewed causes for fever and FUO in hospitalized patients and divided them into the "classical causes," that is, infections, neoplasms and obscure inflammatory illnesses, and other causes. He regarded nosocomial fevers as a particularly important diagnostic problem. The 1980's was an era of progressively widely and more liberal use of antibiotics and the wider use of antimicrobial agents led to a progressive increase in infections by unusual pathogens and resistant microorganisms. There was also a steady increase in the use on intravenous lines, particularly for long-term venous access, and with this change in care fever in hospitalized patients was often due to infections associated these lines and other implanted devices. Sometime it was very difficult to recognize the infection and even more difficult to treat the infection unless the devise was removed. Pulmonary emboli and drug fevers were other distinct and important cause for fever in hospitalized patients.

The worldwide HIV epidemic enormously increased the problem of patients with fever and FUO. Hospitals and clinics were confronted and almost overwhelmed with patients with fever as a primary manifestation of HIV infection or more commonly fever and infection as a complication of the immunodeficiency caused by HIV infection. Numerous reports summarized the patterns of infections in these patients (see Table 2).

Durack and others also emphasized the importance of the medical

**Table 2**  
**CAUSES OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN**

**INFECTIONS**

Abscesses—hepatic, subhepatic, gallbladder, subphrenic, splenic, periappendiceal, perinephric, pelvic, and other sites

Granulomatous – extrapulmonary and miliary tuberculosis, atypical mycobacterial infection, fungal infection

Intravascular—catheter-related endocarditis, meningococemia, gonococemia, *Listeria*, *brucella*, rat-bite fever, relapsing fever

Viral, rickettsial, and chlamydial—infectious mononucleosis, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis, Q fever, psittacosis

Parasitic – extraintestinal amebiasis, malaria, toxoplasmosis

**NONINFECTIOUS INFLAMMATORY DISORDERS**

Collagen vascular diseases—rheumatic fever, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis (particularly Still's disease), vasculitis (all types)

Granulomatous—sarcoidosis, granulomatous hepatitis, Crohn's disease

Tissue injury—pulmonary emboli, sickle cell disease, hemolytic anemia

**NEOPLASTIC DISEASES**

Lymphoma/leukemia—Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma, acute leukemia, myelodysplastic syndrome

Carcinoma—kidney, pancreas, liver, gastrointestinal tract, lung, especially when metastatic

Atrial myxomas

Central nervous system tumors

**DRUG FEVERS**

Sulfonamides, penicillins, thiouracils, barbiturates, quinidine, laxatives (especially with phenolphthalein)

**FACTITIOUS ILLNESSES**

Injections of toxic material, manipulation of exchange of thermometers

**OTHER CAUSES**

Familial Mediterranean fever, Fabry's disease, cyclic neutropenia

history, particularly the geographic history, and the physical examination in finding the cause of fever in patients with HIV infection. They recognized that the limited inflammatory and immune response to infections in patients with acquired immunodeficiency routinely made the diagnostic workup difficult. Diligence, patience and persistence were critical in making a diagnosis as well as access to a high quality microbiology

laboratory and the capacity to biopsy and analyze potentially infected tissues.

## **NEUTROPENIC FEVER OR FEBRILE NEUTROPENIA**

Neutropenic fever of unknown origin is another major contemporary problem. Neutropenic FUO or febrile neutropenia is defined as a temperature above 38.3°C in a patient with a circulating neutrophil count of less than  $0.5 \times 10^9/L$ , usually occurring a few days after myelotoxic chemotherapy given for treatment of cancer. About half of these patients have a defined infection and the other half may have infections, but no specific pathogen can be identified using standard laboratory methods. It is presumed, but not proven, that most of these fevers are attributable to bacterial or fungal infections because neutrophils, the cells which are deficient in this circumstance, are critical for clearance of these pathogens from infected tissue.

The problem of neutropenia in patients receiving chemotherapy from cancer is a very large and economically important problem. Neutropenia develops after chemotherapy because of the unique kinetics of neutrophil production and turnover. Neutrophils are produced in huge numbers, normally more than 100 billion per day. However, the lifespan of these cells is short and large numbers of neutrophils are required for protection of mucosal surfaces from invasion by the myriads of microorganisms residing there.

Neutropenia occurs after myelotoxic chemotherapy because of suppression of cell production. The degree of reduced production and the duration of neutropenia depend on specific risk factors. These include: the primary cancer, the kind of chemotherapy that is administered and the patient's age, hematopoietic status, co-morbidities (i.e., the presence of diabetes, lung disease, heart disease, kidney disease, etc.) and other treatments that the patient has or is receiving. Neutropenia complicating chemotherapy is particularly important because the development of febrile neutropenia interrupts the treatment of cancer, increases the risk of death in patients with cancer and also reduces the likelihood that patients will receive the full treatments which will

suppress or eliminate the malignancy. Professional societies and organizations involved in the treatment of cancer have developed valuable information sources for defining the risk of patients with cancer developing febrile neutropenia.

## **PREVENTION OF FEBRILE NEUTROPENIA**

Since the beginning of the era of treating cancer with myelotoxic chemotherapy, there has been much interest in both the prevention and treatment of febrile neutropenia. Many strategies have been studied including patient isolation, oral antibiotics to suppress microorganisms on the skin and mucosal surfaces and therapeutic antibiotics used to curtail an infection at its earliest stages. In the 1970s, the combination of trimethoprim-sulfomethoxazole was found to have some benefits to reduce the occurrence and delay the development of febrile neutropenia, but use of this agent was accompanied by an increasing risk for yeast infections, particularly infections by *Candida* species. In the 1990s, the quinolone family of antibiotics was introduced to prevent febrile neutropenia. Randomized control trials and meta-analyses have shown the effectiveness of these agents, but the effect is probably short-lived because of the rapid emergency of resistant organisms.

Better strategies for prevention of febrile neutropenia came with the discovery of the specific cytokines that regulate neutrophil production. These agents called colony-stimulating factors can accelerate the recovery of the marrow from the myelospressive effectives of chemotherapy. The effectiveness of the cytokine called granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) was demonstrated in randomized trials conducted in Europe and the US in the early 1990s. These studies clearly showed that G-CSF treatment beginning the day following the completion of chemotherapy and continuing until neutrophil counts had risen to  $10 \times 10^9/L$  was an effective strategy to prevent febrile neutropenia. These trials showed that this was a consistent effect through the cycles of treatment and that overall the rates of febrile neutropenia and confirmed infections were reduced approximately 50%. This effect is

consistent with the general principle that the shorter the duration of severe neutropenia, the lower the risk of febrile neutropenia. The general principles established through these studies have now been confirmed through numerous randomized trials and are supported by meta-analyses. For patients developing febrile neutropenia, the current best strategy is to give antibiotics promptly, based on local data for the prevalence of specific pathogens and their antimicrobial sensitivities. This initial empiric approach is followed by adjustments in treatment depending upon the findings of microbiological studies.

## **FEVER AND THERMOMETRY**

Since the introduction of the mercury thermometer in the 17th century, there have been many innovations to measure body temperature accurately and conveniently. Body temperature can now be measured in many ways including core temperature with a thermometer introduced through an intravenous or arterial catheter. In principal, these are the most reliable and consistent measurements, but core temperatures are rarely available. In clinical practice temperature is usually measured at the mouth, rectum, bladder or axilla. Oral temperatures are probably the best compromise for accuracy, convenience, and comfort for the patient. Thermometers have evolved dramatically from the early mercury thermometers. Electronic and digital thermometers are now used widely. Electronic thermometers are even used for mass screening of populations such as occurred with the screen of airline travelers during the SARS epidemic. A key to the selection and use of all of these approaches to measuring body temperature are cost, convenience, reliability, and standards of practice. In terms of reliability and clinical utility, oral temperatures measured with any of the various devices are probably more accurate and reliable than measurements of ear or axillary temperatures.

## **DIAGNOSTIC TEST AND APPROACH TO PATIENTS WITH FEVER**

The history and physical examination remained the cornerstones for evaluation of patients with fever. Often the initial management can be determined from this information alone. Generally, it is best to begin with simple tests such as the complete blood count, liver function test, and proceeding to imaging studies and biopsy of tissues. Almost all authorities agree that modern imaging and biopsy techniques have greatly enhanced our approach to the diagnosis of patients with fever. Selective serological testing, particularly for viral infections, is the other strategy which has been most important for making the diagnosis for patients with obscure causes of febrile illness.

### **FEVER AND ANTI PYRETIC AGENTS**

Aspirin (acetylsalicylic acid) is a widely used and effective anti-pyretic agent. Aspirin works by suppression of synthesis of prostaglandins. Its recognized toxicities are chiefly gastrointestinal irritation and bleeding. Numerous other non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS) work by reducing prostaglandin synthesis as inhibitors of the enzyme cyclo-oxygenase. All of these agents are effective for reducing fever, but they do not significantly alter the course infectious diseases. Acetaminophen is also an effective anti-pyretic agent and is widely used for the treatment of febrile illnesses in children and adults. Corticosteroids suppress fever probably through the suppression of the synthesis of pyrogenic cytokines and through interruption of the trafficking of inflammatory cells. Corticosteroids, however, enhance the susceptibility to infection and are generally not used in patients with recognized infections unless there is concomitant use of an appropriate anti-microbial agent.

For many years, clinicians and researchers have sought to determine whether or not suppression of fever was a benefit or harm in determining the outcome for infectious diseases. At present, cumulative evidence suggests there is probably no effect, although the use of anti-inflammatory agents to

suppress the immune response are used in selective circumstances such as the use of corticosteroids as an adjunct to antibiotics in bacterial meningitis to reduce complications and achieve overall a more favorable outcome. However, this is a rare exception to the rule that immunosuppressive drugs worsen infections. In general, it should be concluded that suppression of fever is largely done for the comfort and convenience of the patient.

## **SUMMARY COMMENTS**

Through the centuries, fever has been recognized as a primary manifestation of illness and the acute rise in body temperature with infectious and inflammatory diseases is a principal reason for patients seeking medical care. We now understand the physiological mechanisms, the responsible cytokines, and the sites of action of these cytokines to mediate the febrile response. Although there are many details of how fever occurs in response to infections that remain to be identified, particularly how the products of bacteria and other infecting organisms interact with the host, our conceptual basis for understanding the occurrence of fever and its significance has grown enormously, particularly in recent decades. Several drugs and classes of drugs are available that can suppress fever, but the important medical advances have come from improvements in diagnostic testing, particularly imaging, biopsy and serological methods. In most patients, fever is treated either symptomatically for acute and self-limited illnesses or it is investigated thoroughly if the cause is determined.

In the current era, our approach to febrile patients can be divided into the approach for otherwise healthy persons versus those who are immune compromised. In healthy persons, it is generally best to work diligently to make a diagnosis before embarking on therapy. However, in patients who are in any way compromised, such as the elderly, patients with diabetes, HIV infections, receiving cancer chemotherapy, etc., it is generally best not to wait to treat or at least not to wait very long. After the initial evaluation, compromised patients should be promptly administered appropriate initial antimicrobial therapy, and they should be observed in a hospital setting until the illness is

defined and a diagnosis is made.

One problem remains: in some patients it is not possible to make a diagnosis for the cause of fever. These patients are both challenging and extremely interesting to the clinician. With time, we have learned that the first principle for the care for these patients is to follow them carefully and to see and re-examine them often. Over time, the cause for fever often becomes clear. Tumors grow, abscesses expand, and intermittent bacteremias reoccur. With diligence, serial testing leads to a diagnosis. In other patients, obscure elements of the patient's medical history, family history, or treatment history are discovered and lead to a diagnosis. In some instances, secondary and tertiary referral to specialists is helpful to find the expertise to recognize the cause for febrile illness, particularly for inherited and very rare disorders associated with fever. Most of all, it is very important to not give up, important to the patient and important to the clinician for the life-long learning that goes from making a diagnosis and the satisfaction that goes with caring for the patient.

## **Reading List**

### **Fever and Thermometry**

1. Haller JS. Medical thermometry – a short history. *West J Med.* 1985; 142:108-116.
2. Dominguea EA, Bar-Sela, Musher DM. Adoption of thermometry into clinical practice in the United States. *Rev Infect Dis.* 1987; 9:1193-201.
3. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, Nasraway SA, Stolley PD, Woodward TE. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:119-38.
4. Simon HB. Hyperthermia, fever, and fever of undetermined origin. *Infectious Disease:XXIV* 2006; \_\_:1-13.

### **Fever, Quinine and Malaria**

5. Lawrence C. Laveran remembered: malaria haemozoin in leucocytes. *Lancet.* 1999; 353:1852.
6. Smith DC, Sanford LB. Laveran's germ: the reception and use of a medical discovery. *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34:2-20.

### **Fever and Fever of Unknown Origin**

7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unknown origin: report of 100 cases. *Medicine.* 1961; 40:1-30.
8. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1997; 76:392-400.
9. Mayo J, Collazos J, Martinez E, Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29:327-36.
10. Wolff SM, Fauci AS, Dale DC. Unusual etiologies of fever and their evaluation. *Annu Rev Med.* 1975; 26:277-81.

### **Fever and Cytokines**

11. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999; 179 Supp 2:S294-304.

### **Fever in Hospitalized Patients**

12. Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Brief report: Incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:1184-7.

### **Febrile Neutropenia**

13. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosier LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106:2258-66.
14. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004; 100:228-37.
15. Crawford J, Althaus B, Armitage J, Blayney DW, Cataland S, Dale DC, Demetri GD, Foran J, Heaney ML, Htoy S, Kloth DD, Lyman GH, Michaud L, Motl S, Vadhan-Raj S, Wong MK; National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005; 3:540-55.
16. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Canotr SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3187-205.

### **Thermometers**

17. Farnell S, Maxwell L, Tan S, Rhodes A, Philips B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs*. 2005; 14:1026-7.
18. Craig, JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000; 320:1174-8.
19. Erickson RS. The continuing question of how best to measure body temperature. *Crit Car Med*. 1999; 27:2307-10.

### **Fever and Anti-Pyretic Agents**

20. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis*. 2000; 31 suppl 5:S185-9.



*Porto - Miguel Cruz*

**David C. Dale, MD**

**Professor de Medicina, Universidade de Washington, Seattle, Washington, EUA**

**Presidente do American College of Physicians**

**Editor Chefe, *ACP Medicine***

## **FEBRE**

### **INTRODUÇÃO**

A febre consiste num aumento da temperatura do corpo. Geralmente os doentes com febre apresentam taquicardia e alterações em muitas outras funções corporais. O termo “febre” é também utilizado para descrever situações de excitação mas, na maior parte dos casos, “febre” implica doença e infecção. Desde os tempos antigos, muitas doenças infecciosas têm sido descritas como “febres”, tais como a “black water fever” ou febre palustre (malária), a “camp fever” (tifo epidémico transmitido pelo piolho humano), a “hemorrhagic fever” ou febre hemorrágica (doenças víricas associadas a hemorragia), a “scarlet fever” ou escarlatina (infecção estreptocócica) e muitas outras (ver Quadro 1). Estas doenças febris atrasaram exércitos, interromperam guerras, paralisaram comunidades e causaram alterações sociais importantes. Hoje, mais do que nunca, epidemias marcadas pela febre, como a gripe, a síndrome de dificuldade respiratória aguda grave e os surtos de febre de Ebola, obrigam à aplicação expedita dos melhores métodos epidemiológicos para conter tais doenças.

### **Quadro 1**

#### **FEBRE**

Febre de Archibald	Febre dos matos
Febre do Outono	Febre mediterrânica
Febre palustre	Febre do leite
Febre do leite bovino	Febre de Oroya
“Camp fever” (tifo epidémico)	Febre periódica
Febre catarral	Febre Q
Febre da arranhadela do gato	Febre recorrente
Febre de Chagres (febre amarela)	Febre reumática
Febre da carraça do Colorado	Febre de Rift Valley
Febre da mosca do veado	Febre macular das Montanhas Rochosas
Febre entérica	Febre da mosca da areia
Febre da Gâmbia	Febre das trincheiras
Febre glandular	Febre tifóide
Febre dos fenos	Febre ondulante

Normalmente, a temperatura corporal nos adultos saudáveis é de 36,8 0,4 °C ( ou 98,2 0.70 °F) medida na cavidade oral ou no recto. As pessoas saudáveis apresentam uma variação diurna na temperatura corporal, ocorrendo a temperatura mais baixa durante a madrugada e sendo o pico no final da tarde. Normalmente esta variação é de cerca de meio grau centígrado ou um grau Fahrenheit. As crianças tendem a apresentar temperaturas ligeiramente mais elevadas e as pessoas idosas, particularmente os idosos inactivos, temperaturas corporais mais baixas. O melhor índice da temperatura corporal é uma série de medições prévias nesse indivíduo. Por comodidade e por convenção, a febre é geralmente definida como uma temperatura corporal acima de 38,3°C ou 101°F.

## HISTÓRIA

Antes de cerca de 1600, a febre era considerada como um sintoma de doença, mas não existiam termómetros ou medições da temperatura corporal. O século XVII marcou muitas alterações na base científica da medicina. Galileu é creditado com a introdução do termoscópio em 1603, o primeiro instrumento para medir a temperatura corporal. Pouco tempo depois, o médico italiano Santorio é creditado com a introdução da termometria no curriculum médico por volta de 1611. Os termómetros clínicos originais dependiam da expansão e contracção do vapor de água num tubo de vidro alto, de forma a quantificar as alterações da temperatura. Em 1682, DuVal introduziu o termómetro de mercúrio que miniaturizou o instrumento e permitiu uma medição muito mais precisa. O termómetro comercial desenvolvido por Fahrenheit por volta de 1718 constituiu um aperfeiçoamento deste dispositivo e a escala introduzida por Fahrenheit ainda é amplamente utilizada na actualidade

Ao longo dos 150 anos seguintes, a termometria foi-se tornando gradualmente parte da ciência e da prática médica. A medição sistemática da temperatura corporal foi referida pela primeira vez pelo médico austríaco Wunderlich em 1869. O seu artigo sobre os padrões da febre associada à doença e à saúde foi decisivo para a alteração da prática médica. Na era anterior à patologia e à microbiologia modernas, quando era detectada febre, os tratamentos eram limitados ao quinino para a malária, ao arrefecimento corporal e a plantas e produtos naturais. A descoberta e o desenvolvimento da aspirina na década de 1870 foi um evento contemporâneo extraordinário.

O termómetro clínico foi o primeiro instrumento fiável para o médico utilizar à cabeceira do doente e foi seguido, pouco tempo depois, pela introdução do estetoscópio e do esfigmomanómetro. Existem muitos desenhos de termómetros, mas estes são todos semelhantes – um bolbo e uma coluna fina de mercúrio marcada para indicar a temperatura na escala Fahrenheit ou centígrada. Com a utilização regular dos termómetros, os médicos aprenderam gradualmente a reconhecer os padrões de febre que estão associados a doenças específicas. Os padrões clássicos de febre, tal como foram descritos há mais de 100 anos eram:

Febres intermitentes – a temperatura desce até ao normal todos os dias

Febres remitentes – a temperatura desce sem atingir os valores normais em cada dia

Febres sustidas – febre sem variação diurna

Febres recidivantes – febre durante alguns dias, seguida de uma temperatura normal durante alguns dias e, depois, novamente febre

## **FEBRE E MALÁRIA**

A malária, que significa “mau ar”, foi reconhecida como uma doença das áreas subtropicais e tropicais desde a antiguidade. Na maior parte dos indivíduos, a malária é uma doença crónica e o padrão da febre depende das espécies do parasita que causam a infecção e da resposta do hospedeiro. Em alguns doentes, o padrão da febre proporciona um indício útil para o diagnóstico. Por exemplo, numa infecção causada pelo *Plasmodium vivax*, pelo *P. falciparum* ou pelo *P. ovale*, a febre ocorre em dias alternados, enquanto na infecção pelo *P. malariae* a febre ocorre geralmente de três em três dias. Os médicos experientes podem frequentemente diagnosticar as espécies de organismos infectantes com base nos sintomas clínicos e no padrão da febre. Numa perspectiva histórica, a malária é igualmente importante devido ao facto do quinino, o primeiro tratamento para a malária, constituir a primeira terapêutica verdadeiramente eficaz para uma doença febril. A descoberta do quinino na casca de uma árvore, a chinchona, foi efectuada há séculos pelos índios das terras altas da América do Sul e foi comunicada à Europa pelos padres católicos que pregavam aos nativos da América do Sul no século XVII. Foi um médico francês, o Dr. Alphonse Laveran, que estudou sistematicamente o quinino para o tratamento

da malária em meados do século XIX, quem estabeleceu a sua eficácia e a utilização moderna. Por esta investigação, o Dr. Laveran recebeu o prémio Nobel em 1907.

## **FEBRE E SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA**

No início do século XX, as doenças febris eram geralmente classificadas, com base em sintomas e sinais, em pneumonia, infecção urinária, meningite, etc., e/ou com base no reconhecimento dos padrões de doença dos agentes patogénicos específicos. Gradualmente, os avanços na microbiologia, na imunologia e na farmacologia conduziram ao desenvolvimento de anti-soros entre 1900 e 1930 e de antibióticos como, por exemplo, as sulfonamidas, as penicilinas e as tetraciclinas nas décadas de 1930 e de 1940. No início da década de 1950, era possível diagnosticar com precisão a maior parte das infecções bacterianas e muitas infecções víricas e outras causas de febre. No entanto, continuavam a existir muitos casos misteriosos, sendo estes denominados casos de “febre de origem desconhecida ou inexplicada ou síndrome febril indeterminada”. Em 1961 foi publicado por Robert G. Petersdorf e Paul H. Beeson um artigo seminal sobre a síndrome febril indeterminada. O Dr. Beeson era, na altura, Professor de Medicina na Universidade de Yale, nos EUA, e tinha realizado uma investigação importante sobre os mecanismos da febre a partir do início da década de 1940. Ele descreveu originalmente uma substância denominada “pirogénio endógeno”, uma proteína libertada pelos leucócitos quando expostos a bactérias ou outras partículas que podiam causar febre. O Dr. Petersdorf foi interno do Dr. Beeson e era um médico extremamente astuto e diligente. Ele coligiu casos e procedeu à sua análise em colaboração com o Dr. Beeson. O seu artigo referiu que a maioria dos casos de síndrome febril indeterminada não era causada por infecções. A síndrome febril indeterminada podia ser devida a cancro, a doenças auto-imunes ou a doenças vasculares do colagénio até não diagnosticadas e a uma diversidade de outras causas. Este artigo serviu como referência para encorajar a diligência no diagnóstico das doenças febris e desencorajar os tratamentos empíricos.

O Dr. Sheldon Wolff foi outro médico/cientista importante neste estudo da síndrome febril indeterminada, particularmente das causas de febre prolongadas e pouco habituais. Ele e os seus colaboradores coligiram mais de 400 casos de síndrome febril indeterminada muito prolongada, tendo, alguns doentes,

febre inexplicada durante muitos anos. Nesta série, um pequeno número de doenças infecciosas foi reconhecido como causa de febre prolongada, tais como os casos de osteomielite oculta e de abscessos em localizações não evidentes. No entanto, na maioria dos casos, não foi possível identificar uma etiologia infecciosa. Os doentes de Wolff tinham uma grande variedade de diagnósticos finais: doenças granulomatosas de causa desconhecida, doenças auto-imunes como a artrite reumatóide juvenil, doenças auto-inflamatórias como a febre mediterrânica familiar, perturbações da termorregulação e doenças fictícias. Muitos outros relatos desta época serviram para classificar as diversas causas de síndrome febril indeterminada, expandindo grandemente o conhecimento clínico sobre a doença febril e a abordagem para o seu diagnóstico.

## **FEBRE E CITOQUINAS**

A década de 1970 foi igualmente uma época importante para a compreensão dos mecanismos fisiológicos da febre e dos potenciais mecanismos para o tratamento das doenças inflamatórias. Uma descoberta importante foi o reconhecimento por Dinarello e Wolff de que o pirogénio endógeno descrito por Beeson era uma citocina específica, actualmente denominada interleucina-1 (IL-1). Outras citocinas foram rapidamente reconhecidas como causas de febre, incluindo o factor de necrose tumoral (TNF), a interleucina-6 (IL-6) e outras interleucinas. Os mecanismos fisiológicos da febre foram também bem descritos com base em estudos pré-clínicos e clínicos. Em resumo, existem áreas do sistema nervoso central adjacentes ao terceiro e quarto ventrículos onde as citocinas inflamatórias podem atravessar a barreira hemato-encefálica, interagir com as células nervosas e, deste modo, modificar o tónus vascular. Esta interacção resulta na retenção do calor corporal e na elevação da temperatura do corpo. A maior parte dos agentes antipiréticos actua através da alteração da expressão das citocinas nos tecidos ou do bloqueio da interacção de citocinas pirogénicas com as células nervosas no hipotálamo ou em áreas adjacentes.

## **FEBRE NOS DOENTES HOSPITALIZADOS**

No final da década de 1980, o Dr. David Durack reviu as causas de febre e de síndrome febril indeterminada em doentes hospitalizados e dividiu-as em

“causas clássicas”, isto é, infecções, neoplasias e doenças inflamatórias obscuras, e outras causas. Ele considerou a febre nosocomial como um problema diagnóstico particularmente importante. A década de 1980 foi uma época de utilização progressivamente mais ampla e liberal dos antibióticos e a utilização mais generalizada de agentes antimicrobianos conduziu a um aumento progressivo das infecções por agentes patogênicos pouco habituais e microrganismos resistentes. Verificou-se igualmente um aumento sustentado na utilização de linhas endovenosas, particularmente para garantir acessos venosos a longo prazo. Com esta alteração nos cuidados, a febre nos doentes hospitalizados era frequentemente devida a infecções associadas a estes cateteres e a outros dispositivos implantados. Por vezes era muito difícil reconhecer a infecção e era ainda mais difícil tratá-la, a menos que o dispositivo fosse removido. As embolias pulmonares e a febre medicamentosa constituíam outra causa importante e distinta de febre nos doentes hospitalizados. A epidemia de VIH a nível mundial aumentou enormemente o problema dos doentes com febre e com síndrome febril indeterminada. Os hospitais e as clínicas foram confrontados e praticamente inundados com doentes com febre como manifestação primária da infecção pelo VIH ou, mais frequentemente, com febre e infecções como complicações da imunodeficiência causada pela infecção pelo VIH. Numerosos trabalhos resumiram os padrões das infecções nestes doentes (ver Quadro 2).

Durack e outros autores salientaram igualmente a importância da história clínica, particularmente da história geográfica e do exame objectivo na identificação da causa da febre em doentes com infecção pelo VIH. Eles reconheceram que as deficientes respostas - inflamatórias e imunológicas - às infecções nos doentes com uma imunodeficiência adquirida dificultavam a investigação diagnóstica. A diligência, a paciência e a persistência foram essenciais para a realização de um diagnóstico, bem como o acesso a um laboratório de microbiologia de elevada qualidade e a capacidade de biopsar e analisar os tecidos potencialmente infectados.

## Quadro 2

### CAUSAS DE SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA

#### INFECCÕES:

Abcessos - hepático, subhepático, da vesícula biliar, subfrênico, esplênico, peri-apendicular, peri-renal, pélvico e em outras localizações

Granulomatosas - tuberculose extrapulmonar e miliar, infecção por micobactérias atípicas, infecções fúngicas

Intravasculares - endocardite relacionada com cateter, meningococcemia, gonococcemia, *Listeria*, *Brucella*, febre da mordedura da ratazana, febre recorrente

Víricas, por rickettsias e por clamídias - mononucleose infecciosa, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana, hepatite, febre Q, psitacose

Parasitárias - amebíase extra-intestinal, malária, toxoplasmose

#### DOENÇAS INFLAMATÓRIAS NÃO INFECCIOSAS

Doenças vasculares do colagénio - febre reumática, lúpus eritematoso disseminado, artrite reumatóide (particularmente a doença de Still), vasculites (todos os tipos)

Granulomatosas - sarcoidose, hepatite granulomatosa, doença de Crohn

Lesões dos tecidos - embolia pulmonar, doença das células falciformes, anemia hemolítica

#### DOENÇAS NEOPLÁSICAS

Linfoma/leucemia - doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin, leucémia aguda, síndrome mielodisplásica

Carcinomas - rim, pâncreas, fígado, aparelho gastrointestinal, pulmão, especialmente quando metastático

Mixomas auriculares

Tumores do sistema nervoso central

#### FEBRE MEDICAMENTOSA

Sulfonamidas, penicilinas, tiouracilos, barbitúricos, quinidina, laxantes (especialmente com fenolftaleína)

#### DOENÇAS FICTÍCIAS

Injeções de material tóxico, manipulação da troca de termómetros

#### OUTRAS CAUSAS

Febre mediterrânica familiar, doença de Fabry, neutropénia cíclica

## FEBRE NEUTROPÉNICA OU NEUTROPÉNIA FEBRIL

A febre neutropénica de origem desconhecida constitui outro importante problema contemporâneo. A febre de origem desconhecida neutropénica ou neutropenia febril é definida como uma temperatura acima de 38,3°C num doente com uma contagem de neutrófilos circulantes inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ , ocorrendo geralmente alguns dias após uma quimioterapia mielotóxica administrada para tratamento do cancro. Cerca de metade destes doentes tem uma infecção definida e a outra metade pode ter infecções, mas não consegue identificar-se a presença de qualquer agente patogénico específico utilizando os métodos laboratoriais habituais. Presume-se, mas não se encontra comprovado, que a maior parte destas febres são atribuíveis a infecções bacterianas ou

fúngicas, que resultam do facto dos neutrófilos, as células que se encontram em falta nestas circunstâncias, serem essenciais para a eliminação destes agentes patogénicos dos tecidos infectados.

O problema da neutropenia nos doentes a efectuarem quimioterapia para o cancro constitui é enorme e muito importante do ponto de vista económico. A neutropenia desenvolve-se depois da quimioterapia devido à cinética específica da produção e da renovação dos neutrófilos. Os neutrófilos são produzidos em grande número, normalmente mais de 100 biliões por dia. No entanto, a duração da vida destas células é curta e é necessário um grande número de neutrófilos para proteger as superfícies mucosas da invasão por miríades de microrganismos aí residentes.

A neutropenia ocorre depois da quimioterapia mielotóxica devido à supressão da produção de células. O grau de redução da produção e a duração da neutropenia dependem de factores de risco específicos. Estes incluem: o cancro primário, o tipo de quimioterapia administrada e a idade do doente, o estado hematopoiético, as co-morbilidade ( por exemplo, a presença de diabetes, de doença pulmonar, de doença cardíaca, de doença renal, etc.) e outros tratamentos a que o doente foi submetido ou esteja a efectuar no momento. A neutropenia como complicação da quimioterapia é particularmente importante, uma vez que o desenvolvimento da neutropenia febril interrompe o tratamento do cancro, aumenta o risco de morte nos doentes com cancro e reduz igualmente a probabilidade destes doentes virem a receber tratamentos completos que possam suprimir ou eliminar a neoplasia maligna. As sociedades e organizações profissionais envolvidas no tratamento do cancro desenvolveram fontes de informação valiosas para definir o risco dos doentes com cancro desenvolverem neutropenia febril.

## **PREVENÇÃO DA NEUTROPÉNIA FEBRIL**

Desde o início da era do tratamento do cancro com quimioterapia mielotóxica que se tem verificado um grande interesse tanto na prevenção como no tratamento da neutropenia febril. Têm sido estudadas muitas estratégias, incluindo o isolamento do doente, os antibióticos orais para suprimir os microrganismos da pele e das superfícies mucosas e a terapêutica antibiótica para debelar uma infecção nos seus estadios mais precoces. Na década de 1970, a combinação trimetoprim-sulfametoxazol foi considerada como tendo alguns benefícios para reduzir a ocorrência e atrasar o desenvolvimento da neutropenia febril, mas a utilização deste agente foi acompanhada por um

aumento do risco de infecções fúngicas, particularmente de infecções por estirpes de *Candida*. Na década de 1990, os antibióticos da família das quinolonas foram introduzidos para prevenir a neutropenia febril. Ensaio clínicos aleatorizados controlados e meta-análises demonstraram a eficácia destes agentes, mas o efeito é provavelmente de curta duração devido à emergência rápida de microrganismos resistentes.

Surgiram melhores estratégias para a prevenção da neutropenia febril com a descoberta de citocinas específicas que regulam a produção de neutrófilos. Estes agentes, denominados factores estimuladores das colónias, podem acelerar a recuperação da medula óssea dos efeitos mielossupressores da quimioterapia. A eficácia da citocina denominada factor de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) foi demonstrada em ensaios clínicos aleatorizados realizados na Europa e nos Estados Unidos da América no início da década de 1990. Estes estudos demonstraram claramente que o tratamento com G-CSF iniciado no dia após terminar a quimioterapia e continuada até as contagens de neutrófilos terem subido para  $10 \times 10^9/l$  constituiu uma estratégia eficaz para prevenir a neutropenia febril. Estes ensaios revelaram que este era um efeito consistente ao longo dos ciclos de tratamento e que as taxas globais de neutropenia febril e de infecções confirmadas foram reduzidas em aproximadamente 50%. Este efeito é consistente com o princípio geral de que quanto mais curta a duração da neutropenia grave, menor o risco de neutropenia febril. Os princípios gerais estabelecidos através destes estudos foram agora confirmados através de numerosos ensaios clínicos aleatorizados e são apoiados pelas meta-análises. Nos doentes que desenvolvem neutropenia febril, a melhor estratégia actual consiste em administrar antibióticos prontamente com base nos dados locais sobre a prevalência de agentes patogénicos específicos e das suas sensibilidades antimicrobianas. Esta abordagem empírica inicial é seguida por ajustamentos no tratamento, dependendo dos achados dos estudos microbiológicos.

## **FEBRE E TERMOMETRIA**

Desde a introdução do termómetro de mercúrio no século XVII, existiram muitas inovações para medir a temperatura corporal de forma precisa e cómoda. A temperatura corporal pode agora ser medida de muitas formas, incluindo a temperatura central com um termómetro introduzido através de um cateter endovenoso ou arterial. Na realidade, estas são as medições mais fiáveis e consistentes, mas as temperaturas centrais só raramente se encontram disponíveis.

Na prática clínica, a temperatura é geralmente medida na boca, no recto, na bexiga ou na axila. A temperatura oral apresenta provavelmente o melhor compromisso entre a precisão, a comodidade e o conforto para o doente. Os termómetros evoluíram dramaticamente desde os primeiros termómetros de mercúrio. Os termómetros electrónicos e digitais são agora amplamente utilizados. Os termómetros electrónicos são mesmo utilizados para o rastreio em massa de populações, tal como aconteceu no rastreio dos viajantes de avião durante a epidemia de síndrome de dificuldade respiratória aguda grave. Os aspectos essenciais para a selecção e utilização de todas estas abordagens para medir a temperatura corporal são o custo, a comodidade, a fiabilidade e os padrões da prática clínica. Em termos de fiabilidade e utilidade clínica, a temperatura oral medida com qualquer dos diversos dispositivos é provavelmente mais precisa e fiável do que a medição da temperatura timpânica ou axilar.

## **EXAMES DIAGNÓSTICOS E ABORDAGEM DOS DOENTES COM FEBRE**

A história clínica e o exame objectivo permaneceram os aspectos essenciais da avaliação dos doentes com febre. Frequentemente, a abordagem inicial pode ser determinada apenas com base nestas informações. De um modo geral, é preferível começar com exames simples, tais como um hemograma completo e provas da função hepática, e prosseguir com estudos imagiológicos e a biópsia de tecidos. Quase todos os especialistas concordam que a imagiologia moderna e as técnicas de biópsia melhoraram grandemente a nossa abordagem do diagnóstico dos doentes com febre. Os exames serológicos selectivos, particularmente para as infecções víricas, constituem a outra estratégia de maior importância para efectuar o diagnóstico nos doentes com causas obscuras de doença febril.

## **FEBRE E AGENTES ANTIPIRÉTICOS**

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é amplamente utilizada e constitui um agente antipirético eficaz. A aspirina actua através da supressão da síntese das prostaglandinas. Os seus efeitos tóxicos reconhecidos são sobretudo a irritação e a hemorragia gastrointestinais. Numerosos outros agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) actuam através da redução da síntese das prostaglandinas como inibidores da enzima ciclo-oxigenase. Todos estes agentes são eficazes para reduzir a febre, mas eles não alteram significativamente a evolução das

doenças infecciosas. O acetaminofeno é igualmente um agente antipirético eficaz e é amplamente utilizado para o tratamento das doenças febris nas crianças e nos adultos. Os corticosteróides suprimem a febre provavelmente através da supressão da síntese de citoquinas pirogênicas e através da interrupção do trânsito das células inflamatórias. No entanto, os corticosteróides aumentam a susceptibilidade às infecções e, de um modo geral, não são utilizados nos doentes com infecções reconhecidas, a menos que exista uma utilização concomitante de um agente antimicrobiano apropriado.

Durante muitos anos, os médicos e investigadores procuraram determinar se a supressão da febre constituía ou não um benefício ou um prejuízo para a determinação do resultado das doenças infecciosas. Actualmente, a evidência cumulativa sugere que não existe provavelmente qualquer efeito, embora os agentes anti-inflamatórios para suprimir a resposta imunitária sejam utilizados em circunstâncias selectivas, tais como a utilização de corticosteróides como adjuvantes dos antibióticos na meningite bacteriana para reduzir as complicações e para atingir um resultado global mais favorável. No entanto, esta é uma excepção rara à regra de que os medicamentos imunossuppressores agravam as infecções. De um modo geral, deve concluir-se que a supressão da febre é principalmente proporcionada para o conforto e comodidade do doente.

## **RESUMO E COMENTÁRIOS**

Ao longo dos séculos, a febre tem sido reconhecida como uma manifestação primária de doença e a elevação aguda da temperatura corporal nas doenças infecciosas e inflamatórias constitui uma razão principal para os doentes procurarem cuidados médicos. Actualmente compreendemos os mecanismos fisiológicos, as citoquinas responsáveis e os locais de acção destas citoquinas para mediar a resposta febril. Embora ainda continuem por identificar muitos detalhes sobre a forma como a febre ocorre em resposta às infecções, particularmente a forma como os produtos das bactérias e outros microrganismos infectantes interagem com o hospedeiro, a nossa base conceptual para a compreensão da ocorrência de febre e o seu significado aumentou enormemente, particularmente durante as últimas décadas. Encontram-se disponíveis diversos medicamentos e classes de medicamentos que podem suprimir a febre, mas os avanços médicos importantes derivaram da melhoria nos exames diagnósticos, particularmente nos métodos imagiológicos, serológicos e de biopsia. Na maior parte dos doentes, a febre é tratada sintomaticamente nas doenças agudas e

autolimitadas ou é investigada pormenorizadamente para determinar a sua causa.

Na actualidade, a nossa abordagem dos doentes febris pode ser dividida na abordagem de pessoas sem outros problemas de saúde e dos indivíduos imunodeprimidos. Nas pessoas saudáveis, é geralmente preferível trabalhar de forma diligente para efectuar um diagnóstico antes de avançar para a terapêutica. No entanto, nos doentes que apresentam qualquer tipo de compromisso imunitário, tais como os idosos, os doentes com diabetes, com infecções pelo VIH, submetidos a quimioterapia para o cancro, etc., é geralmente preferível não esperar para tratar ou, pelo menos, não esperar durante muito tempo. Depois da avaliação inicial, os doentes imunodeprimidos devem receber prontamente uma terapêutica antimicrobiana inicial apropriada e devem ser observados num contexto hospitalar até a doença se definir e se efectuar um diagnóstico.

Persiste um problema: em alguns doentes não é possível efectuar um diagnóstico para a causa da febre. Estes doentes constituem um desafio e são extremamente interessantes para o médico. Com o tempo, aprendemos que o primeiro princípio para cuidar destes doentes consiste em segui-los cuidadosamente e observá-los e reexaminá-los com frequência. Ao longo do tempo, a causa da febre torna-se frequentemente evidente. Os tumores crescem, os abscessos expandem-se e as bacteriémias intermitentes recorrem. Com diligência, os exames seriados conduzem a um diagnóstico. Noutros doentes, elementos obscuros da história clínica do doente, da sua história familiar ou dos tratamentos são descobertos e conduzem a um diagnóstico. Em determinadas circunstâncias, a referência secundária e terciária para especialistas é útil para encontrar a perícia para reconhecer a causa da doença febril, particularmente nas doenças hereditárias e nas doenças muito raras associadas a febre. Acima de tudo, é muito importante não desistir; é importante para o doente e é importante para o médico, para a sua aprendizagem durante toda a vida que deriva da realização de um diagnóstico e para a satisfação que resulta de tratar do doente.

## **Leituras recomendadas**

### **Febre e Termometria**

1. Haller JS. Medical thermometry – a short history. *West J Med.* 1985; 142:108-116.
2. Dominguea EA, Bar-Sela, Musher DM. Adoption of thermometry into clinical practice in the United States. *Rev Infect Dis.* 1987; 9:1193-201.
3. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, Nasraway SA, Stolley PD, Woodward TE. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:119-38.
4. Simon HB. Hyperthermia, fever, and fever of undetermined origin. *Infectious Disease:XXIV* 2006; \_\_:1-13.

### **Febre, Quinino e Malária**

5. Lawrence C. Laveran remembered: malaria haemozoin in leucocytes. *Lancet.* 1999; 353:1852.
6. Smith DC, Sanford LB. Laveran's germ: the reception and use of a medical discovery. *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34:2-20.

### **Febre e Síndrome Febril Indeterminada**

7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unknown origin: report of 100 cases. *Medicine.* 1961; 40:1-30.
8. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1997; 76:392-400.
9. Mayo J, Collazos J, Martinez E, Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29:327-36.
10. Wolff SM, Fauci AS, Dale DC. Unusual etiologies of fever and their evaluation. *Annu Rev Med.* 1975; 26:277-81.

### **Febre e Citoquinas**

11. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999; 179 Supp 2:S294-304.

### **Febre em Doentes Hospitalizados**

12. Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Brief report: Incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:1184-7.

### **Neutropenia Febril**

13. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosier LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106:2258-66.
14. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004; 100:228-37.
15. Crawford J, Althaus B, Armitage J, Blayney DW, Cataland S, Dale DC, Demetri GD, Foran J, Heaney ML, Htoy S, Kloth DD, Lyman GH, Michaud L, Motl S, Vadhan-Raj S, Wong MK; National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005; 3:540-55.
16. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Canotr SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3187-205.

### **Termómetros**

17. Farnell S, Maxwell L, Tan S, Rhodes A, Philips B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs*. 2005; 14:1026-7.
18. Craig, JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000; 320:1174-8.
19. Erickson RS. The continuing question of how best to measure body temperature. *Crit Car Med*. 1999; 27:2307-10.

### **Febre e Antipiréticos**

20. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis*. 2000; 31 suppl 5:S185-9.

**David C. Dale, MD**

**Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA**

**President, America College of Physicians**

**Editor in Chief, *ACP Medicine***

## **LEUKOCYTOSIS AND LEUKOPENIA**

### **I. INTRODUCTION**

There are five principal types of circulating leukocytes:

Neutrophils

Lymphocytes

Monocytes

Eosinophils

Basophils

Circulating leukocytes together with tissue macrophages, complement proteins, and immunoglobulins are the foundation of both innate and adaptive immunity. Each leukocyte plays an important and separate role in protecting the body from invasion by bacteria and other microorganisms. These cells also play a central role in immune and allergic responses to foreign and endogenous antigens. This paper deals chiefly with excesses and deficiencies of leukocytes.

### **II NEUTROPHILS**

#### **A. Neutrophil Production and Kinetics**

Neutrophils are derived from hematopoietic stem cells through a process of proliferation, differentiation, and maturation. Neutrophils are formed in the bone marrow over a period of about ten to fourteen days. Numerous cytokines facilitate this process; granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte macrophages colony stimulating factor (GM-CSF) are principal stimulators of neutrophil production. Knock-out studies in mice show that G-CSF and the receptor for G-CSF are essential for the maturation and deployment of neutrophils.

Neutrophils have a blood half-life of approximately 6-10 hours. In the circulation, they are distributed between a circulating and marginal compartment. They leave the circulation by migrating between the endothelial cells of small blood vessels to the tissues and are drawn by the process of chemotaxis to sites

of inflammation. At the inflammation site, neutrophils phagocytize bacteria and other foreign matter, generate a large respiratory burst of metabolic activity and generate substances which are toxic to microorganisms, i.e., hydrogen peroxide, superoxide anion, and hypochlorous acid.

## **B. Neutrophilia**

Neutrophilia, i.e., an increase in circulating neutrophils, occurs with many kinds of stressful situations, including exercise and anxiety. In all of these circumstances, the adrenal hormone, epinephrine, is released into the circulation. Cardiac output increases and blood flow increases in many tissues. Neutrophilia occurs because of an increase in the circulating neutrophils at the expense of the marginal neutrophil compartment. The response, often referred to as “demargination,” occurs within minutes and recedes equally quickly when the stress is gone.

Neutrophilia also occurs in response to infections. This response has two components. First, mature neutrophils are released from the large marrow reserves of these cells.

Second, the stress of infection stimulates production of new cells by the bone marrow in response to cytokines produced in the inflamed tissues. G-CSF, in concert with other endogenous cytokines, mediates this response which can be sustained indefinitely, i.e., until the infection is resolved.

With stress induced neutrophilia or “demargination,” the morphology of the circulating neutrophils is unaffected; all of the cells appear normal. With infection however, many changes in neutrophils in the circulation can be observed. There may be increased immature forms (i.e., increased bands and metamyelocytes); toxic granulation (i.e., the increased intensity of staining of the primary granules of neutrophils); döhle bodies (i.e., remnants of RNA in the cytoplasm neutrophils); or vacuolization of the cytoplasm of these cells. Finding of these changes in circulating neutrophils is a strong clue to the presence of a severe infection.

The differential diagnosis of neutrophilia includes infections, inflammatory disorders, bleeding, tumors and a variety of drugs including lithium, corticosteroids and G-CSF. Tumor related neutrophilia is particularly important. Tumors may cause an inflammatory response as occurs with inflammatory breast cancer. Tumors may also produce cytokines such as G-CSF and secondarily stimulate neutrophil formation. G-CSF was first purified from culturing tumor cells that were “turned on” to produce constitutively large quantities of G-CSF.

Neutrophilia may also be the presenting feature of chronic myelogenous leukemia. It occurs as a rare hereditary disorder, hereditary neutrophilia, and as

a feature of Down syndrome. Neutrophilia is also a presenting feature of inherited neutrophil disorders in which defective function of the cells or another component of the innate immune system results secondarily in overproduction of neutrophils.

### **C. Hereditary Disorders and Neutrophilia**

There are many hereditary disorders associated with neutrophilia including common disorders such as atherosclerosis and gout. Three interesting single gene disorders associated with neutrophilia are: the leukocyte adhesion deficiency syndrome (LAD), chronic granulomatous disease (CGD), and familial Mediterranean fever (FMF). In each of these diseases neutrophilia is an important marker for the recognition of these disorders.

#### **1. Leukocyte Adhesion Deficiency Syndrome (LAD)**

Normally, neutrophils are either flowing along in the central axial stream of blood with red cells and platelets in the circulating pool or they are loosely adherent to or they are in the marginal pool rolling along on the surface of the blood vessel walls and sticking at sites of inflammation. At sites of inflammation, neutrophils normally migrate between endothelial cells into the tissues. In the very rare disorder leukocyte adhesion deficiency syndrome, neutrophils lack a component of the critical integrin CD11/CD18 and cannot bind normally to the endothelium. As a consequence, tissue infections are more frequent and much more severe. The infection generates a powerful stimulus to the marrow to produce more neutrophils. The enhanced production of neutrophils as well as their failure to leave the circulation leads to neutrophilia.

Several types of leukocyte adhesion deficiency are now recognized: Type I with defective CD18 formation; Type II with defective selectin receptor fucosylation; and Type III resulting from defects in integrin activation on binding to its receptors, ICAM-1 and ICAM-2. Patients with LAD usually have soft-tissue infections by *Staphylococcus aureus* and various gram-negative bacilli. The diagnosis of LAD can be made by flow cytometry; genetic testing is also available. Treatments include antibiotics, neutrophil transfusions, and, if feasible, hematopoietic stem cell transplantation.

#### **2. Chronic Granulomatous Disease (CGD)**

Chronic granulomatous disease is also associated with neutrophilia. This disorder illustrates the importance of the neutrophil respiratory burst for the function of neutrophils. In CGD, there is a defect in one of the four components of the enzyme NADPH oxidase. Neutrophils in this disorder cannot produce

hydrogen peroxide and hypochlorous acid and therefore they have defective killing of many common bacterial pathogens. A special feature of this disorder is the selectivity of the defect; infections are usually due to organisms that produce catalase – an enzyme that makes the defect in NADPH oxidase more severe by destroying essentially all of the hydrogen peroxide, reactive oxygen radicals and superoxide generated by phagocytes or the invading bacteria. Infections by *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* sp. and *Aspergillus* sp. cause infections of the skin, lung, liver and other sites in these patients.

CGD is a rare disorder occurring in about 1 per 200,000 population, so diagnosis is difficult and usually occurs after patients have had repeated and severe infections. The diagnosis can be made using the nitroterazolium blue test on blood smears; the colorless dye is oxidized to a black color by normal neutrophils but no color change occurs with CGD cells. Currently, testing is usually done with another dye, dihydrorhodamine 1, 2, 3, or a fluorescent detector of hydrogen peroxide production. There are also methods for diagnosis using flow cytometry and genetic tests are available to determine the type of CGD and for prenatal diagnosis. Treatment is with antibiotics, gamma interferon, and hematopoietic stem cell transplantation; and gene therapy trials are in progress.

### **3. Familial Mediterranean Fever**

Familial Mediterranean fever (FMF) is a common disorder in the Mediterranean basin associated with episodic neutrophilia, fever and painful crises involving various mucosal surfaces, particularly the joints, peritoneum and the pleural surfaces of the chest wall. FMF is attributable to MEFV mutations at 16.13.3, the site of the gene for pyrin, a cytoskeletal protein. FMF is now regarded as one of a group of inherited auto-inflammatory disorders associated with fever and leukocytosis due to mutations in components of the inflammatory cascade, cytokines or their receptors. The mutated protein allows for excessive activation of the cytokine interleukin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ). Neutrophils accumulate in the blood and at sites of inflammation.

The diagnosis of FMF is usually made on a clinical basis but can be confirmed by genetic testing and sequencing of the MEFV gene. FMF is recognized by the pattern of recurrent unexplained fever and inflammation in persons who are Saffardic Jews, Armenians, Turks or of Arabian descent. Treatment for FMF is with colchicine; alpha interferon and thalidomide are alternatives. Other similar auto-inflammatory syndromes include hyper immunoglobulin D syndrome, TRAP syndrome and Muckle-Wells syndrome.

## D. Neutropenia-Definitions

Neutropenia is usually defined as a neutrophil count less than  $2.0 \times 10^9$  per liter, although a somewhat lower level is accepted as normal in young children and in certain ethnic groups including persons with ancestors of African origin. Neutropenia is usually graded as mild, moderate and severe. With severe neutropenia, the neutrophil levels are less than  $0.5 \times 10^9$  per liter continuously or intermittently. When the neutrophil counts are low, infections are prone to occur. Severe neutropenia may be either acute or chronic; acute neutropenia usually lasts for no more than two weeks and chronic neutropenia lasts for months or years. Neutropenia is also divided into congenital and acquired disorders. Congenital neutropenia is almost always a chronic disorder whereas acquired neutropenia may be acute or chronic. Causes for neutropenia are listed in Table 1.

**Table 1**

### **NEUTROPENIA – DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

#### **Congenital / Inherited Disorders**

- Severe congenital neutropenia
- Cyclic neutropenia
- Multilineage disorders (see Table 2)

#### **Acquired Disorders of Granulopoiesis**

- Drugs (Chemotherapy-induced, dose related)
- Drugs (Idiosyncratic)
- Nutritional deficiency (Vitamin B-12, folic acid, copper)
- Chronic idiopathic neutropenia
- Immune / autoimmune (RA, SLE)
- Large granular lymphocytic (LGL) leukemia
- Hemophagocytic lymphohistocytosis
- Infection (EBV, parovirus, CMV, HIV, sepsis)
- Clonal myeloid stem cell disorders (MDS)
- Aplastic Anemia
- Marrow infiltration (NHL, CLL)

## E. Hereditary Neutropenia

### 1. Severe Congenital Neutropenia

Severe congenital neutropenia (SCN) is a rare condition usually diagnosed in young children. It occurs as either an autosomal dominant or autosomal recessive disorder; the autosomal dominant form is more common. The diagnosis is usually made before age six months and is estimated to have a fifty percent one-year mortality if not properly treated. Typically there are very few neutrophils in the blood but other blood cell counts are normal or near normal. There may

be some elevation of eosinophils in the blood or bone marrow. The marrow typically shows “maturation arrest of the myeloid series,” i.e., there are many early neutrophil precursors, but very few cells beyond the promyelocyte or myelocyte stage of development. Approximately 60%-70% of SCN cases are now attributable to mutations in the gene for neutrophil elastase or ELA-2. This enzyme is normally packaged in the primary granules of neutrophils. Abnormal packaging appears to trigger the “unfolded protein response” and accelerated apoptosis of the developing cells. Another important feature of severe congenital neutropenia is the risk of evolution to myelodysplasia and leukemia – a risk now estimated to be approximately 10%-20%. G-CSF is an effective therapy for most patients; the alternate therapy is hematopoietic stem cell transplantation.

## **2. Cyclic Neutropenia**

Cyclic neutropenia is a rare disorder occurring in approximately one per million in the general population. It is usually inherited as an autosomal dominant disorder, but sporadic and acquired cases have been described. Cyclic neutropenia is also attributable to mutations in the gene for neutrophil elastase; the locus of the mutations is different and distinct from those usually associated with SCN. The disease mechanism, however, is similar. The mutations on the neutrophil elastase gene cause accelerated apoptosis of developing neutrophils, but the defect is less severe than in SCN.

Cyclic neutropenia is diagnosed by serial blood counts that show oscillations of the blood neutrophil count with nadirs at approximately 21-day intervals. The oscillations are from extremely low levels (i.e., 0 to  $0.1 \times 10^9/L$ ) to the lower limit of normal (i.e.,  $2.0 \times 10^9/L$ ). Infections occur during neutropenia, skin infections, and mouth ulcers, pharyngitis and upper respiratory infections are the most common manifestations. Life-threatening peritonitis due to perforation of bowel ulcers is a severe and sometimes fatal complication. Cyclic neutropenia responds well to treatment with G-CSF. There is no recognized risk of evolution to myelodysplasia or leukemia in this disorder.

## **3. Other Congenital Disorders**

Severe congenital neutropenia and cyclical neutropenia are examples of the hereditary causes for neutropenia. Table 2 shows a list of these disorders. The genes, which are mutated, and the locus for these conditions all are rare and usually the clinical phenotype is recognized and genetic testing is done to confirm the diagnosis.

**Table 2**

CONGENITAL DISORDER	GENE	LOCUS
Cyclic neutropenia	ELA2	19p13.3
Congenital neutropenia	ELA2	19p13.3
Myelokathexis	CXCR4R	2q21
Schwachman-Diamond syndrome	ABCA13	7p12.3
Glycogen storage Disease 1b	Translocase	11q23
Griscelli syndrome	Rab27a	15q21
Barth Syndrome	Tafazzin	Xq28
Chediak-Higashi syndrome	CHS gene	1q42-46
Dyskeratosis congenita syndrome	DKC1	Xq28
Wiskott-Aldrich syndrome	WAS	Xp11.22
Chronic neutropenia	GFI-1	1p22
Hyper IgM syndrome	TNFSF5	Xq26

## **F. Acquired Neutropenia**

Acquired neutropenia is much more common than congenital neutropenia and has many causes. These include drugs, immune and autoimmune disorders, infections, and a wide variety of conditions associated with splenomegaly.

### **1. Chemotherapy-Induced Neutropenia**

Chemotherapy-induced neutropenia is a common consequence of the use of myelotoxic drugs to treat cancer. The high proliferative rate of neutrophil precursors in the marrow and the high turnover rate of neutrophils in the blood and tissues make the neutrophil system vulnerable to most myelotoxic agents.

The occurrence of neutropenia after chemotherapy is complex and a number of specific factors determine the pattern of neutropenia and its consequences in individual patients. There are disease specific factors ( i.e., the greater risk for prolonged neutropenia with leukemia and myeloid malignancies than for solid tumors), treatment specific factors (i.e., the greater myelotoxicity with anthracycline and taxine-based treatment regimens), and patient specific factors (i.e. age, performance status and pre-existing abnormalities of the kidneys, lungs, heart, and hematopoietic system). There is also a greater risk for the same doses of chemotherapy to be toxic in the first cycle of treatment than in later cycles of treatment. Currently the practice of using colony stimulating factors to prevent severe neutropenia depends upon assessing the risk factor for individual patients. Table 3 summarizes guidelines for use of CSFs in association with cancer chemotherapy.

**Table 3**

**RISK FACTORS FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA AND RECOMMENDATIONS FOR USE OF COLONY STIMULATING FACTORS**

**Patient- Specific Factors**

- Age greater than 65
- Co-morbidities—diabetes, heart, lung, kidney disease
- Poor performance status
- Poor nutritional status
- Anemia, neutropenia, thrombocytopenia
- Previous chemotherapy

**Disease-Specific Factors**

- Hematological malignancies
- Lung Cancer

**Regimen-Specific Factors**

- Treatment with anthracyclines, taxanes
- Dose-intensive treatments-greater than 85% of standard regimen
- Dose dense treatments-dose intervals of every two weeks
- Previous chemotherapy

**Recommendations for Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)**

- Use to prevention of severe and prolonged neutropenia with potentially curative regimens and chemotherapy-responsive malignancies
- Use for patients with multiple risk factors (high risk patients-having greater than 20% risk of severe or febrile neutropenia) in cycle one and thereafter
- Use for intermediate and low risk patients (patients having less than 10% risk of febrile neutropenia) if moderate or severe neutropenia occurs on chemotherapy

**2. Drug Induced Neutropenia**

Neutropenia leading to fever and severe infections may occur after a wide range of drug treatments (see Table 4). The most common agents causing drug-induced neutropenia are antibiotics, antithyroid drugs, phenothiazines and antipsychotic agents. The recognition and treatment of idiosyncratic drug reactions is challenging for physicians because the timing for the development of neutropenia is unpredictable and repeating blood counts are time consuming and expensive. Patients who develop drug-induced neutropenia are also frequently on multiple drugs, so it is difficult to decide which drug is the offending agent. Finally, the common presentation of drug-induced neutropenia, e.g., fever and pharyngitis, are very common signs of bacterial and viral infections in patients without neutropenia.

**Table 4**

**DRUG-INDUCED NEUTROPENIA**

Analgesics: Indomethacin, acetamenophen, phenylbutazone

Antibiotics: Chloramphenicol, penicillins, sulfa drugs

Antiviral agents: Ganciclovir, cidofovir, interferons

Anti-inflammatory drugs: Azulfidine, colchicine, penicillamine

H2 antihistamines: Cimetidine, ranitidine, famotidine

Antithyroid drugs: Propylthiouracil (PTU), carbimazole

Phenothiazines: Chlorpromazine, thioridazine, perphenazine

Atypical antipsychotics: Clozapine, olanzapine, risperidone

The management of idiosyncratic drug induced neutropenia includes withdrawal of any potentially offending agents, substituting alternatives as necessary, plus antibiotic treatment and careful observation for complications. The use of G-CSF to accelerate marrow recovery is a common practice, but there are no control trails establishing the benefit of such treatment. It is difficult to predict the duration of drug-induced neutropenia, fortunately most patients recover spontaneously in a few days.

**3. Chronic Neutropenias Due to Autoimmune or Autoinflammatory Mechanisms**

There are a spectrum of conditions ranging from chronic idiopathic neutropenia, a relatively benign condition, to the very serious condition called hemophagocytic lymphohistiocytosis in which autoimmune or excessive autoinflammatory processes lead to accelerated destruction of neutrophils and neutropenia. Although research on the mechanisms for these disorders has advanced slowly, it now appears that they are related conditions in terms of the general mechanisms by which neutropenia occurs.

**a. Chronic Idiopathic Neutropenia**

Chronic idiopathic neutropenia (CIN) is the diagnosis commonly used in both children and adults for selective neutropenia without an obvious cause. In children, the diagnosis of “autoimmune” neutropenia is often used, although there are no specific tests showing evidence of autoimmunity in most cases. In children, there is an equal ratio of affected females and males, whereas, in adults, CIN predominantly affects females. There is also a spectrum in the degree of neutropenia from extremely below counts with recurrent fevers and infections to milder forms

of neutropenia, which is only detected through routine blood counts. Commonly however, if neutrophils are less than  $1.0 \times 10^9/L$ , there are some symptoms. With counts below  $0.5 \times 10^9/L$ , fever and infections are more common. The marrow in CIN may show mild degrees of reduction in mature neutrophils, but otherwise the marrow is usually normal; small clusters of marrow lymphocytes are seen in some cases. Clinically significant anemia, and thrombocytopenia are uncommon and the circulating lymphocyte count is normal or at the lower limit of normal.

Childhood CIN may spontaneously remit. Adult cases, however, last indefinitely. Evolution to myelodysplasia or leukemia is not expected, although some rare cases of evolution have been reported. For patients with very low counts, treatment with low doses of G-CSF is very effective, administered either daily or on an alternate day basis, to maintain neutrophils at approximately the lower limit of normal. Long term follow up studies show that the responses are maintained over many years without complications other than some concern about added risk for development of osteoporosis.

The etiology of CIN is not known, but several lines of evidence suggest that it is an autoimmune disorder. Careful studies have suggested that patients have reactive lymphocytes, which mediate neutropenia via secretion of myelosuppressive cytokines such as interferon.

### **b. Autoimmune Neutropenia**

Patients with rheumatoid arthritis, Felty syndrome, and related conditions often have mild neutropenia that is attributable to antibodies and cytokines that affect the survival of developing and mature neutrophils. Some investigators have also detected anti G-CSF antibodies. Well-characterized antibodies that are associated with neutropenia in systemic lupus erythematosus include anti-SSA/RO, anti-SSB/LA. TNF related apoptosis also occurs.

### **c. Large Granular Lymphocyte Syndrome**

Neutropenia occurs frequently in patients with increased circulating levels of large granular lymphocytes (LGL), a syndrome sometimes referred to as LGL leukemia. Many patients with increased LGL have evidence of a chronic autoimmune disease such as rheumatoid arthritis. Characteristically there are increased numbers of large lymphocytes in the blood with prominent cytoplasmic granules. By FACS analysis these cells are usually CD3+ 8+ 57+ (85%) or CD3- 56+ NK cells (15%). It is thought that these cells mediate neutropenia by an apoptosis involving the excessive release of FAS ligand. Autoimmune neutropenia, either with or without increased LGL, is often treated with methotrexate,

corticosteroids, and/or G-CSF, adjusting the doses to minimize side effects and maintain neutrophils in the low normal range. Other immunosuppressive therapies and cytotoxic therapies are used when the disorder is clonal and presumed to be a malignancy.

#### **d. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis**

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a more severe disease mediated by production of lymphocytes and monocytes. In the HLH, cytokines are generated from T-cells. The combination of inhibitory cytokines, FAS ligand, granzyme B and perforin, all from cytotoxic lymphocytes, induces death by apoptosis of target myeloid elements in the marrow. Developing red blood cells, as well as neutrophils, can be seen inside marrow macrophages and histiocytes. Usually there are other evidences of systemic inflammatory activity including fever, splenomegaly, activation of the clotting system, and a clinical picture that resembles the sepsis syndrome.

Much has been learned about HLH from studies of the familial form of this disease. Characteristically, the onset is in early childhood and familial HLH has a 40%-50% mortality rate. Several specific mutations have now been observed which reflect abnormalities of the inflammatory mechanisms of cells. These include mutations in perforin 1 (an enzyme which damages cell membranes), UNC13D (a mutation that allows for unregulated release of granule proteins), and STX11 (a mutation affecting transport of vesicles within monocytes). A similar pattern of autoinflammatory disease can also be seen in the accelerated fate of the Chediak-Higashi syndrome and Gricelli syndrome. More frequently HLH is attributed to an extreme reaction in infections, autoimmune disorders, and neoplasms. Treatment of HLH is difficult. Treatments include corticosteroids, anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporin and chemotherapy.

### **III. EOSINOPHILS AND EOSINOPHILIA**

Normally there are less than  $0.7 \times 10^9$  eosinophils in the circulation. Higher levels are seen with allergic conditions, parasitic infections, drug reactions, and some malignancies. An unusual but an important cause for eosinophilia is the hypereosinophilic syndrome (HES). In HES, eosinophils are at least twice the upper limit of normal and there are eosinophils in the marrow and tissues. HES is a progressive disorder leading to neuropathy, gastrointestinal and cardiac dysfunction and other complications. HES is usually treated with corticosteroids and/or hydroxyl urea. The malignant form of HES (a clonal disorder of eosinophil production) may be responsive to tyrosine kinase inhibitors.

#### **IV. MONOCYTES AND MONOCYTOSIS**

Blood monocyte levels are usually less than  $1.0 \times 10^9/L$ . Elevated monocytes occur with chronic infections, malignancies and some autoimmune disorders. Malignant monocytosis is seen in juvenile myelomonocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia and some patients with the myelodysplastic syndrome.

#### **V. LYMPHOCYTES-LYMPHOCTOSIS AND LYMPHOCYTOPENIA**

##### **A. Lymphocytosis**

Lymphocyte counts are normally less than  $5.0 \times 10^9/L$ . Elevated lymphocytes occur with acute and chronic viral infections, in particular, infectious mononucleosis, CMV, and viral hepatitis. Lymphocytosis may also occur with tuberculosis and some chronic bacterial infections, but is an uncommon reaction. More frequently, particularly in older adults, lymphocytosis suggests a lymphoid malignancy, most frequently chronic lymphocytic leukemia, or non-Hodgkins lymphoma.

##### **B. Lymphocytopenia**

Blood lymphocytes are normally greater than  $1.0 \times 10^9/L$ . Lymphocytopenia is one of the most common leukocyte changes; lymphocytopenia occurs with many stressful responses that involve increases in corticosteroids. Most chemotherapies also cause lymphocytopenia. Lymphocytopenia also occurs in the acute phase of most bacterial infections and is an early complication of HIV infection. Far less frequently, lymphocytopenia is due to congenital deficiencies.

#### **VI. SUMMARY**

Measuring blood leukocyte and differential leukocyte counts are among the most frequent tests performed in medicine. Many primary disorders of the hematopoietic and lymphoid systems can be recognized through these tests and by examining a blood smear. More frequently, the circulating levels of leukocytes and the morphology of these cells provide clues to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases.

Diagnostic tests and treatments for leukocyte disorders are evolving rapidly with better understanding of the mechanisms of inflammation and the cytokines regulating blood cell production.

## Reading list

### Neutrophilia and Primary Neutrophil Disorders

1. Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med.* 1998 Jan;104(1):12-6.
2. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000 Dec 7;343(23):1703-14.
3. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):620-6. Review.
4. Barese CN, Goebel WS, Dinuer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4:1423-34.
5. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998 Jul;77(4):268-97.
6. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S49-52.
7. Stojanov S and Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(4):586-99.

### Severe Neutropenia: Congenital, Cyclic and Chronic Idiopathic

1. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe Congenital Neutropenia. *Semin Hematol* 2006; 43: 189-95
2. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann I, Linch DC. Long-term follow-up of granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in patients with severe congenital neutropenia: implications for leukaemogenesis and therapy. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):685-90.
3. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica.* 2005 Jan;90(1):45-53.
4. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Freedman MH, Kannourakis G, Kinsey SE, Davis R, Scarlata D, Schwinger B, Zeidler C, Welte K. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 2003 Feb;72(2):82-93.

### Drug Induced Neutropenia

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
2. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999 Feb 22;159(4):369-74.
3. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3558-85.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):730-51.

5. Andres E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, Sibilia J, Schlienger JL, Dufour P, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Med.* 2002 Apr 15;112(6):460-4.
6. Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R, Tule S, Keidan J; Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2003 Oct;123(1):22-33.
7. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):228-37.
8. Berliner N. Acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2004;69-79.

### **Hemophagocytic Lymphohistiocytosis**

1. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002 Dec;44(3):259-72.
2. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillevin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):633-9.
3. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):4-14.
4. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):689-98.

### **Eosinophilia**

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998 May 28;338(22):1592-600.

### **Acknowledgements**

The author gratefully acknowledges the assistance of Alice Meyer in preparation of this manuscript and outline, and the materials contributed by Dr. Michael Linenberger, Associate Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA.

**David C. Dale, MD**

**Professor de Medicina, Universidade de Washington, Seattle, Washington, EUA**

**Presidente do American College of Physicians**

**Editor Chefe, *ACP Medicine***

## **LEUCOCITOSE E LEUCOPENIA**

### **I. INTRODUÇÃO**

Existem cinco tipos principais de leucócitos circulantes:

Neutrófilos

Linfócitos

Monócitos

Eosinófilos

Basófilos

Os leucócitos circulantes, juntamente com os macrófagos tecidulares, as proteínas do complemento e as imunoglobulinas constituem o fundamento tanto da imunidade inata como adquirida. Cada leucócito desempenha um papel importante e independente na proteção do corpo contra a invasão de bactérias e outros microrganismos. Estas células desempenham igualmente um papel central nas respostas imunitárias e alérgicas a antígenos estranhos e endógenos. Este artigo aborda principalmente os excessos e as deficiências de leucócitos.

### **II. NEUTRÓFILOS**

#### **A. Produção e cinética dos neutrófilos**

Os neutrófilos derivam das células progenitoras hematopoiéticas através de um processo de proliferação, diferenciação e maturação. Os neutrófilos são formados na medula óssea ao longo de um período de aproximadamente dez a catorze dias. Numerosas citocinas facilitam este processo; o factor de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) e o factor de estimulação das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) são os principais estimuladores da produção de neutrófilos. Os estudos de “knock-out” em ratos demonstram que o G-CSF e o receptor para o G-CSF são essenciais para a maturação e posicionamento dos neutrófilos.

Os neutrófilos têm uma semi-vida no sangue de aproximadamente 6-10 horas.

Em circulação, eles são distribuídos entre o compartimento circulante e o marginal. Eles deixam a circulação ao migrarem entre as células endoteliais dos vasos sanguíneos de pequeno calibre para os tecidos e são atraídos por um processo de quimiotaxia para os locais de inflamação. No local de inflamação, os neutrófilos fagocitam as bactérias e outros materiais estranhos, geram um grande aumento da actividade metabólica respiratória e produzem substâncias que são tóxicas para os microrganismos – por exemplo, o peróxido de hidrogénio, o anião superóxido, e o ácido hipocloroso.

## **B. Neutrofilia**

A neutrofilia, isto é, um aumento dos neutrófilos circulantes, ocorre em muitos tipos de situações causadoras de stress, incluindo o exercício e a ansiedade. Em todas estas circunstâncias, a adrenalina, uma hormona supra-renal, é libertada para a circulação. O débito cardíaco aumenta e o fluxo sanguíneo aumenta em muitos tecidos. A neutrofilia ocorre devido a um aumento dos neutrófilos circulantes à custa do compartimento marginal de neutrófilos. A resposta, frequentemente referida como “desmarginalização”, ocorre dentro de minutos e regride de forma igualmente rápida quando o stress desaparece.

A neutrofilia também ocorre em resposta às infecções. Esta resposta tem dois componentes. Em primeiro lugar, os neutrófilos maduros são libertados das grandes reservas existentes na medula óssea. Em segundo lugar, o stress da infecção estimula a produção de novas células pela medula óssea como resposta às citocinas produzidas nos tecidos inflamados. O G-CSF, em conjunto com outras citocinas endógenas, medeia esta resposta que pode ser sustida indefinidamente, isto é, até a infecção ter desaparecido.

Na neutrofilia ou “desmarginalização” induzida pelo stress, a morfologia dos neutrófilos circulantes não é afectada; todas as células parecem normais. No entanto, na infecção, podem ser observadas muitas alterações nos neutrófilos circulantes. Pode existir um aumento das formas imaturas (por exemplo, aumento dos neutrófilos em banda e de metamielócitos), das granulações tóxicas (isto é, um aumento da intensidade da coloração dos grânulos principais dos neutrófilos), dos corpúsculos de Döhle (remanescentes de ARN no citoplasma dos neutrófilos) ou da vacuolização do citoplasma destas células. O achado destas alterações nos neutrófilos circulantes constitui um indício forte da presença de uma infecção grave.

O diagnóstico diferencial da neutrofilia inclui infecções, doenças inflamatórias, hemorragia, tumores e diversos medicamentos, incluindo o lítio, os corticosteróides

e o G-CSF. A neutrofilia relacionada com tumores é particularmente importante. Os tumores podem causar uma resposta inflamatória, como a que ocorre no cancro da mama inflamatório. Os tumores podem igualmente produzir citocinas como o G-CSF, e estimular secundariamente a formação de neutrófilos. O G-CSF foi purificado pela primeira vez a partir de culturas de células tumorais que foram “estimuladas” para produzir constitutivamente grandes quantidades de G-CSF.

A neutrofilia pode igualmente constituir a manifestação inicial da leucemia mielóide crónica. Ela ocorre como uma doença hereditária rara, a neutrofilia hereditária, e como uma manifestação da síndrome de Down. A neutrofilia é igualmente a manifestação inicial de doenças hereditárias dos neutrófilos nas quais um defeito funcional inato das células ou de outra componente do sistema imunitário resulta secundariamente numa produção excessiva de neutrófilos.

### **C. Doenças hereditárias e neutrofilia**

Existem muitas doenças hereditárias associadas à neutrofilia, incluindo doenças comuns, tais como a aterosclerose e a gota. Três doenças interessantes, associadas a um só gene e causando neutrofilia são: a síndrome de deficiência da adesão leucocitária, a doença granulomatosa crónica e a febre mediterrânica familiar. Em cada uma destas doenças, a neutrofilia constitui um marcador importante para o reconhecimento destas alterações.

#### **1. Síndrome de deficiência da adesão leucocitária**

Normalmente, os neutrófilos encontram-se quer na corrente axial central da massa de sangue circulante, fluindo com os eritrócitos e as plaquetas, ou a eles aderindo de forma frouxa; quer na massa de sangue marginal, deslizando ao longo da superfície das paredes dos vasos sanguíneos e fixando-se nos locais de inflamação. Nos locais de inflamação, os neutrófilos normalmente migram entre as células endoteliais para os tecidos. Numa doença muito rara, a síndrome de deficiência de adesão leucocitária, os neutrófilos não possuem um componente crítico, a integrina CD11/CD18 e não conseguem fixar-se normalmente ao endotélio. Como consequência, as infecções dos tecidos são mais frequentes e muito mais graves. A infecção gera um estímulo poderoso para a medula óssea produzir mais neutrófilos. O aumento da produção de neutrófilos, assim como a sua incapacidade para abandonar a circulação, conduz à neutrofilia.

Actualmente, são reconhecidos diversos tipos de deficiência da adesão

leucocitária: o tipo I, com uma formação defeituosa de CD18; o tipo II, com uma fucosilação defeituosa do receptor da selectina; e o tipo III, resultante de defeitos na activação da integrina aquando da fixação aos seus receptores, ICAM-1 e ICAM-2. Os doentes com uma deficiência de adesão leucocitária apresentam geralmente infecções dos tecidos moles por *Staphylococcus aureus* e diversos bacilos Gram negativos. O diagnóstico de deficiência de adesão leucocitária pode ser efectuado por citometria de fluxo; encontram-se igualmente disponíveis testes genéticos. Os tratamentos incluem antibióticos, transfusões de neutrófilos e, se exequível, transplantação de células estaminais hematopoiéticas.

## **2. Doença granulomatosa crónica**

A doença granulomatosa crónica (DGC) está igualmente associada à neutrofilia. Esta doença ilustra a importância do aumento da actividade metabólica respiratória dos neutrófilos para a função destas células. Na DGC existe um defeito numa das quatro componentes da enzima NADPH oxidase. Nesta doença, os neutrófilos não conseguem produzir peróxido de hidrogénio e ácido hipocloroso e, deste modo são incapazes de destruir muitos agentes patogénicos bacterianos comuns. Um aspecto característico desta doença é a selectividade do defeito; as infecções são geralmente devidas a organismos que produzem catalase uma enzima que torna o defeito na NADPH oxidase mais grave ao destruir essencialmente todo o peróxido de hidrogénio, os radicais de oxigénio reactivos e o superóxido gerado pelos fagócitos ou pelas bactérias invasoras. As infecções por *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* sp. e *Aspergillus* sp. Causam, nestes doentes, infecções da pele, dos pulmões, do fígado e de outros locais.

A DGC é uma doença rara que ocorre em aproximadamente 1 em cada 200.000 indivíduos, pelo que o diagnóstico é difícil e geralmente só ocorre depois dos doentes terem tido infecções graves e repetidas. O diagnóstico pode ser efectuado utilizando o teste de azul de nitrotetrazólio nos esfregaços de sangue; o corante, incolor, é oxidado pelos neutrófilos normais, adquirindo então uma coloração negra. Esta não se verifica na DGC. Actualmente, o teste é, em regra, realizado com outro corante, a dihidrorrodamina 1, 2, 3, ou com um detector fluorescente da produção de peróxido de hidrogénio. Existem igualmente métodos para o diagnóstico utilizando a citometria de fluxo e encontram-se disponíveis testes genéticos para determinar o tipo de doença granulomatosa crónica e para o seu diagnóstico pré-natal. O tratamento faz-se com antibióticos, interferão gama

e transplantação de células estaminais hematopoiéticas; estão em curso ensaios clínicos de terapêutica genética.

### **3. Febre mediterrânica familiar**

A febre mediterrânica familiar (FMF) é uma doença comum na bacia mediterrânica associada a neutrofilia episódica, a febre e a crises dolorosas envolvendo diversas superfícies mucosas, particularmente as articulações, o peritoneu e as superfícies pleurais da parede torácica. A FMF é atribuível a mutações MEFV em 16.13.3, o *locus* do gene para a pirina, uma proteína do citosqueleto. A FMF é actualmente considerada como uma doença do grupo de doenças auto-inflamatórias hereditárias associadas a febre e leucocitose, que resultam mutações em componentes da cascata inflamatória, citocinas ou seus receptores. A proteína mutada permite uma activação excessiva duma citocina, a interleucina 1 (IL-1). Os neutrófilos acumulam-se no sangue e nos locais de inflamação.

O diagnóstico de FMF é geralmente efectuado com base na clínica mas pode ser confirmado através de testes genéticos e da sequenciação do gene MEFV. A FMF é reconhecida pelo padrão inexplicado de febre e inflamação recorrentes em pessoas descendentes de judeus safarditas, arménios, turcos ou árabes. O tratamento da FMF faz-se com colchicina; o alfa-interferão e a talidomida constituem alternativas. Outras síndromes auto-inflamatórias semelhantes incluem a síndrome de hiper-imunoglobulina D, a síndrome TRAP e a síndrome de Muckle-Wells.

### **D. Neutropenia-Definições**

A neutropenia é geralmente definida como uma contagem de neutrófilos inferior a  $2,0 \times 10^9$  por litro, embora um nível ligeiramente inferior seja aceite como normal em crianças pequenas e em determinados grupos étnicos, incluindo pessoas com ancestrais de origem Africana. A neutropenia é geralmente classificada como ligeira, moderada e grave. Na neutropenia grave, o nível de neutrófilos é inferior a  $0,5 \times 10^9$  por litro, contínua ou intermitentemente. Quando a contagem de neutrófilos é baixa, existe propensão para a ocorrência de infecções. A neutropenia grave pode ser aguda ou crónica; a neutropenia aguda geralmente não dura mais de duas semanas e a neutropenia crónica persiste durante meses ou anos. A neutropenia é igualmente dividida em congénita e adquirida. A neutropenia congénita é quase sempre uma doença crónica enquanto a neutropenia adquirida pode ser aguda ou crónica. As causas de neutropenia estão referidas no Quadro 1.

## Quadro 1

### NEUTROPÉNIA – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

#### Doenças congénitas/hereditárias

- Neutropénia congénita grave
- Neutropénia cíclica
- Doenças de múltiplas linhagens (ver Quadro 2)

#### Doenças da granulopoiese adquiridas

- Medicamentos (induzidas pela quimioterapia, relacionadas com a dose)
- Medicamentos (idiossincrásicas)
- Deficiências nutricionais (vitamina B12, ácido fólico, cobre)
- Neutropénia idiopática crónica
- Imune/auto-imune (artrite reumatóide, lúpus eritematoso disseminado)
- Leucémia linfocítica de linfócitos granulares grandes
- Linfo-histiocitose hemofagocítica
- Infecção (vírus de Epstein-Barr [EBV], parvovírus, citomegalovírus [CMV], vírus da imunodeficiência humana [VIH], sépsis)
- Doenças das células estaminais mielóides clonais
- Anemia aplástica
- Infiltração da medula óssea (linfoma não Hodgkin, leucémia linfocítica crónica)

## **E. Neutropénia hereditária**

### **1. Neutropénia congénita grave**

A neutropenia congénita grave é uma doença rara, geralmente diagnosticada na primeira infância. Ela ocorre como uma doença autossómica, dominante recessiva; a forma autossómica dominante é a mais comum. O diagnóstico é geralmente realizado antes dos seis meses de idade e estima-se que tenha uma percentagem de cinquenta por cento de mortalidade ao fim de um ano se não for adequadamente tratada. Tipicamente, existem muito poucos neutrófilos no sangue mas as contagens das outras células do sangue são normais ou quase normais. Pode existir uma certa elevação dos eosinófilos no sangue ou na medula óssea. A medula óssea apresenta tipicamente uma “paragem da maturação da série mielóide”, isto é, existem muitos precursores mielóides imaturos mas muito poucas células para além do estágio de desenvolvimento de promielócito ou mielócito.

Aproximadamente 60-70% dos casos de neutropenia congénita grave são actualmente atribuíveis a mutações no gene da elastase dos neutrófilos ou ELA-2. Esta enzima é normalmente armazenada nos grânulos primários dos neutrófilos. O armazenamento anormal parece desencadear uma “resposta de proteínas expostas” e uma apoptose acelerada das células em desenvolvimento. Outro aspecto importante da neutropenia congénita grave é o risco de evolução para uma mielodisplasia e para uma leucemia um risco actualmente estimado como sendo de aproximadamente 10-20%. O G-CSF é uma terapêutica eficaz para a maior parte dos doentes; a terapêutica alternativa é a transplantação de células estaminais hematopoiéticas.

## 2. Neutropénia cíclica

A neutropenia cíclica (NC) é uma doença rara que ocorre em aproximadamente um por milhão de indivíduos na população em geral. É geralmente hereditária, sob a forma de doença autossômica dominante, mas têm sido descritos casos esporádicos e adquiridos. A NC é também atribuível a mutações no gene da elastase dos neutrófilos; o *locus* das mutações é diferente e distinto do geralmente associado à neutropenia congénita grave. No entanto, o mecanismo da doença é semelhante. As mutações no gene da elastase dos neutrófilos causam uma apoptose acelerada dos neutrófilos em desenvolvimento, mas o defeito é menos grave do que na neutropenia congénita grave.

A NC é diagnosticada através de contagens seriadas que revelam oscilações do número de neutrófilos no sangue, com nadires com intervalos de aproximadamente 21 dias. As oscilações vão desde níveis extremamente baixos (isto é, 0 a  $0,1 \times 10^9/l$ ) até ao limite inferior do normal (isto é,  $2,0 \times 10^9/l$ ). As infecções ocorrem durante a neutropenia, sendo as manifestações mais comuns as infecções cutâneas e as úlceras orais, a faringite e as infecções respiratórias altas. A peritonite, potencialmente fatal, devida à perfuração de úlceras intestinais, constitui uma complicação grave. A NC responde bem ao tratamento com G-CSF. Nesta doença não existe um risco reconhecido de evolução para mielodisplasia ou leucemia.

## 3. Outras doenças congénitas

A neutropénia congénita grave e a neutropénia cíclica constituem exemplos das causas hereditárias de neutropénia. No Quadro 2 é apresentada uma lista destas doenças. Os genes, que sofreram mutação, e o locus destas doenças são todos raros e, de um modo geral, é reconhecido o fenótipo clínico, sendo realizados testes genéticos para confirmar o diagnóstico.

**Quadro 2**

<b>DOENÇA CONGÉNITA</b>	<b>GENE</b>	<b>LOCUS</b>
Neutropénia cíclica	ELA2	19p13.3
Neutropénia congénita	ELA2	19p13.3
Mielocatésia	CXCR4R	2q21
Síndrome de Schwachman-Diamond	ABCA13	7p12.3
Doença do armazenamento do glicogénio 1b	Translocase	11q23
Síndrome de Griscelli	Rab27a	15q21
Síndrome de Barth	Tafazzin	Xq28
Síndrome de Chediak-Higashi	Gene CHS	1q42-46
Síndrome da disqueratose congénita	DKC1	Xq28
Síndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	Xp11.22
Neutropénia crónica	GFI-1	1p22
Síndrome de hiper-IgM	TNFSF5	Xq26

## F. Neutropénia adquirida

A neutropenia adquirida é muito mais comum do que a neutropenia congénita e tem múltiplas causas. Estas incluem medicamentos, doenças imunes e auto-imunes, infecções e uma grande variedade de doenças associadas a esplenomegalia

### 1. Neutropénia induzida pela quimioterapia

A neutropenia induzida pela quimioterapia é uma consequência comum da utilização de medicamentos mielotóxicos para tratar o cancro. A elevada taxa proliferativa dos precursores dos neutrófilos na medula óssea e a elevada taxa de renovação dos neutrófilos no sangue e nos tecidos torna o sistema dos neutrófilos vulnerável à maior parte dos agentes mielotóxicos.

A ocorrência de neutropenia depois da quimioterapia é complexa e diversos factores específicos determinam o padrão da neutropenia e as suas consequências em cada doente. Existem factores específicos de doença (por exemplo, um maior risco de neutropenia prolongada na leucemia e nas neoplasias malignas mielóides do que nos tumores sólidos), factores específicos do tratamento (por exemplo, a maior mielotoxicidade com os regimes de tratamento baseados na antraciclina e na taxina) e factores específicos do doente (por exemplo, a idade, a avaliação funcional e anomalias pré-existentes nos rins, pulmões, coração e sistema hematopoiético). Existe igualmente, para as mesmas doses de quimioterapia, um risco maior de toxicidade no primeiro ciclo em comparação com os ciclos de tratamento subsequentes. Actualmente, a prática de utilizar factores estimuladores das colónias para prevenir a neutropenia grave depende da avaliação dos factores de risco em cada doente. No Quadro 3 resumem-se as orientações para a utilização dos factores estimuladores das colónias em associação com a quimioterapia para o cancro.

### Quadro 3

#### FACTORES DE RISCO PARA A NEUTROPÉNIA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA E RECOMENDAÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE FACTORES ESTIMULADORES DAS COLÓNIAS

Factores específicos do doente:

- Idade superior a 65 anos
- Co-morbilidades diabetes, doença cardíaca, pulmonar, renal
- Mau estado geral
- Mau estado nutricional
- Anemia, neutropénia, trombocitopénia
- Quimioterapia prévia

Factores específicos da doença

- Neoplasias malignas hematológicas
- Cancro do pulmão

Factores específicos do regime

- Tratamento com antraciclina, taxanos
- Tratamentos com doses intensivas superiores a 85% do regime padrão
- Tratamentos com doses densas com 2 semanas de intervalo entre as doses
- Quimioterapia prévia

Recomendações para o factor de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF)

- Utilização para a prevenção da neutropénia grave e prolongada nos regimes potencialmente curativos e em neoplasias malignas que respondem à quimioterapia
- Utilização nos doentes com múltiplos factores de risco (doentes de alto risco com um risco superior a 20% de neutropénia grave ou febril) no primeiro ciclo e nos subsequentes
- Utilização nos doentes com risco intermédio e baixo (doentes com um risco inferior a 10% de neutropénia febril) se ocorrer uma neutropénia moderada a grave com a quimioterapia

## 2. Neutropénia induzida por medicamentos

A neutropenia conduzindo a febre e infecções graves pode ocorrer depois de uma grande diversidade de tratamentos medicamentosos (ver Quadro 4). Os agentes que com mais frequência causam neutropenia induzida por medicamentos são: antibióticos, antitiroideos, fenotiazinas e antipsicóticos. O reconhecimento e tratamento das reacções medicamentosas idiossincrásicas constituiu um desafio para os médicos por ser imprevisível o momento em que se desenvolve a neutropenia e por a realização de hemogramas seriados consumir muito tempo e ser dispendiosa.

Os doentes que desenvolvem uma neutropenia induzida por medicamentos encontram-se também frequentemente medicados com múltiplos fármacos, pelo que é difícil decidir qual o medicamento responsável pelo problema. Finalmente, a apresentação comum da neutropenia induzida por medicamentos, por exemplo, febre e faringite, constituem sinais muito comuns de infecções bacterianas e víricas em doentes sem neutropenia.

### Quadro 4

#### NEUTROPÉNIA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

- Analgésicos: indometacina, acetaminofeno, fenilbutazona
- Antibióticos: cloranfenicol, penicilinas, medicamentos sulfa
- Agentes anti-víricos: ganciclovir, cidofovir, interferões
- Medicamentos anti-inflamatórios: azulfidina, colchicina, penicilamina
- Anti-histamínicos H<sub>2</sub>: cimetidina, ranitidina, famotidina
- Medicamentos antitiroideos: propiltiouracilo (PTU), carbimazol
- Fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina, perfenazina
- Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, risperidona

O tratamento da neutropenia medicamentosa idiossincrásica induzida inclui a suspensão de quaisquer agentes potencialmente responsáveis pelo problema – substituindo-os por alternativas consoante for necessário, a antibioterapia e a observação cuidadosa para identificar a presença de complicações. A utilização de G-CSF para acelerar a recuperação da medula óssea constitui uma prática comum, mas não existem ensaios clínicos controlados estabelecendo o benefício deste tipo de tratamento. É difícil prever a duração da neutropenia induzida por medicamentos; felizmente a maior parte dos doentes recupera espontaneamente ao fim de poucos dias.

### **3. Neutropénias crónicas devido a mecanismos auto-ímunes ou auto-inflamatórios**

Existe um espectro de doenças que vai desde a neutropenia idiopática crónica, uma situação relativamente benigna, até um problema muito grave denominado linfo-histiocitose hemofagocítica, na qual processos auto-ímunes ou auto-inflamatórios excessivos conduzem a uma destruição acelerada dos neutrófilos e a neutropenia. Embora a investigação sobre os mecanismos destas doenças tenha avançado lentamente, actualmente parece que elas estão relacionadas pelos mecanismos gerais que provocam neutropenia.

#### **a. Neutropénia crónica idiopática**

A neutropenia crónica idiopática é o diagnóstico habitualmente utilizado tanto nas crianças como nos adultos para a neutropenia selectiva sem uma causa óbvia. Nas crianças, é frequentemente utilizado o diagnóstico de neutropenia “auto-ímune”, embora não existam testes específicos que revelem evidência de auto-imunidade na maior parte dos casos. Nas crianças, existe uma proporção igual de rapazes e raparigas afectados, enquanto nos adultos a neutropenia crónica idiopática afecta predominantemente o sexo feminino. Existe igualmente um espectro no grau de neutropenia, desde contagens extremamente baixas com febre e infecções recorrentes até formas mais ligeiras de neutropenia, que apenas são detectadas através de hemogramas de rotina. No entanto, frequentemente, se os neutrófilos são inferiores a  $1,0 \times 10^9/l$ , existem alguns sintomas. Com contagens inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$ , a febre e as infecções são mais comuns. Na neutropenia crónica idiopática, a medula óssea pode revelar graus moderados de redução nos neutrófilos maduros, mas geralmente a medula óssea é normal; em alguns casos são observados pequenos agregados de linfócitos na medula. É rara a presença de anemia e de trombocitopenia clinicamente significativas e a contagem de linfócitos circulantes é normal ou situa-se no limite inferior do normal.

A neutropenia crónica idiopática da infância pode remitir espontaneamente. No entanto, os casos na idade adulta persistem indefinidamente. Não é de esperar a evolução para mielodisplasia ou leucemia, embora tenham sido referidos alguns casos raros. Nos doentes com contagens muito baixas, o tratamento com G-CSF em doses baixas é muito eficaz, administrado quer diariamente quer em dias alternados, para manter os neutrófilos aproximadamente no limite inferior do normal. Os estudos de seguimento a longo prazo demonstram que as respostas são mantidas ao longo de muitos anos, sem outras complicações para além de uma certa preocupação relativamente ao risco acrescido de desenvolvimento de osteoporose.

A etiologia da neutropenia crônica idiopática é desconhecida, mas diversas linhas de evidência sugerem que é uma doença auto-imune. Estudos cuidadosos sugeriram que os doentes apresentam linfócitos reactivos, que medeiam a neutropenia através da secreção de citocinas mielossupressoras tais como o interferão.

### **b. Neutropénia auto-imune**

Os doentes com artrite reumatóide, síndrome de Felty e situações relacionadas apresentam frequentemente uma neutropenia ligeira que é atribuível a anticorpos e citocinas que afectam a sobrevivência dos neutrófilos maduros e em desenvolvimento. Alguns investigadores detectaram igualmente anticorpos anti-G-CSF. Os anticorpos bem caracterizados que se encontram associados à neutropenia no lúpus eritematoso disseminado incluem os anti-SSA/RO e os anti-SSB/LA. Também ocorre uma apoptose relacionada com o factor de necrose tumoral (TNF).

### **c. Síndrome dos linfócitos granulares grandes**

A neutropenia ocorre frequentemente em doentes com níveis circulantes aumentados de linfócitos grandes granulares (LGG), uma síndrome por vezes referida como leucemia linfocítica com LGG. Muitos doentes com um aumento dos LGG têm evidência de uma doença auto-imune, tal como a artrite reumatóide. Caracteristicamente, existe no sangue um número aumentado de linfócitos grandes com grânulos citoplasmáticos proeminentes. Na análise por FACS (“Fluorescence-activated cell sorter”), estas células são geralmente CD3+ 8+ 57+ (85%) ou células NK CD3-56+ (15%). Pensa-se que estas células medeiam a neutropenia através de uma apoptose envolvendo a libertação excessiva do ligando FAS. A neutropenia auto-imune, com ou sem aumento dos LGG, é frequentemente tratada com metotrexato, corticosteróides e/ou G-CSF, ajustando-se as doses para minimizar os efeitos secundários e manter os neutrófilos no limite inferior do normal. São utilizadas outras terapêuticas imunossupressoras e terapêuticas citotóxicas quando a doença é clonal, presumindo-se a sua malignidade.

### **d. Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)**

A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma doença mais grave mediada pela produção de linfócitos e monócitos. Na linfo-histiocitose hemofagocítica, as citocinas são geradas a partir dos linfócitos T. A combinação de citocinas inibidoras, do ligando FAS, da granzima B e da perforina - todos dos linfócitos citotóxicos, induz a morte de elementos mielóides alvo na medula óssea por apoptose. Podem ser observados no interior dos macrófagos e dos histiócitos da medula óssea eritrócitos em desenvolvimento, assim como neutrófilos.

Geralmente existem outras evidências de actividade inflamatória sistémica, incluindo febre, esplenomegalia, activação do sistema de coagulação e um quadro clínico que se assemelha à síndrome de sépsis.

Aprendeu-se muito sobre a LHH nos estudos sobre a forma familiar desta doença. Caracteristicamente, o início situa-se numa fase precoce da infância e a LHH familiar tem uma taxa de mortalidade de 40-50%. Actualmente, têm sido observadas diversas mutações específicas que reflectem anomalias nos mecanismos inflamatórios das células. Estas incluem mutações na perforina 1 (uma enzima que lesa as membranas celulares), no UNC13D (uma mutação que permite a libertação não regulada de proteínas dos grânulos) e no STX11 (uma mutação que afecta o transporte de vesículas dentro dos monócitos). Um padrão semelhante de doença auto-inflamatória pode igualmente ser observado na fase acelerada da síndrome de Chediak-Higashi e da síndrome de Gricelli. Mais frequentemente, a LHH é atribuída a uma reacção extrema nas infecções, nas doenças auto-imunes e nas neoplasias. O tratamento da LHH é difícil. Os tratamentos incluem os corticosteróides, a globulina anti-timócito, a ciclosporina e a quimioterapia.

### **III. EOSINÓFILOS E EOSINOFILIA**

Normalmente existem menos de  $0,7 \times 10^9/l$  eosinófilos em circulação. São observados níveis mais elevados nas doenças alérgicas, nas infecções parasitárias, nas reacções medicamentosas e em algumas neoplasias. Uma causa pouco habitual mas importante de eosinofilia é a síndrome hipereosinofílica (SHE). Na SHE, os eosinófilos circulantes são pelo menos o dobro do limite superior do normal e há excesso de eosinófilos na medula óssea e nos tecidos. A SHE é uma doença progressiva que conduz a neuropatia, a disfunção gastrointestinal e cardíaca e a outras complicações. A SHE é geralmente tratada com corticosteróides e/ou hidroxiureia. A forma maligna da SHE (uma alteração clonal da produção de eosinófilos) pode responder aos inibidores da tirosina quinase.

### **IV. MONÓCITOS E MONOCITOSE**

Os níveis de monócitos no sangue são geralmente inferiores a  $1,0 \times 10^9/l$ . A elevação dos monócitos ocorre nas infecções crónicas, nas neoplasias e em algumas doenças auto-imunes. A monocitose maligna é observada na leucemia mielomonocítica juvenil, na leucemia mielóide crónica e em alguns doentes com síndrome mielodisplásica

## **V. LINFÓCITOS LINFOCITOSE E LINFOCITOPÉNIA**

### **A. Linfocitose**

A contagem de linfócitos é normalmente inferior a  $5,0 \times 10^9/l$ . A elevação dos linfócitos ocorre nas infecções víricas agudas e crónicas, em particular na mononucleose infecciosa, na infecção por CMV e na hepatite vírica. A linfocitose pode igualmente ocorrer na tuberculose e em algumas infecções bacterianas crónicas, mas é uma reacção pouco comum. Mais frequentemente, em particular nos adultos idosos, a linfocitose sugere uma neoplasia maligna linfóide, mais frequentemente uma leucemia linfocítica crónica ou um linfoma não Hodgkin.

### **B. Linfocitopénia**

Os linfócitos no sangue são normalmente superiores a  $1,0 \times 10^9/l$ . A linfocitopenia é uma das alterações mais comuns dos linfócitos; a linfocitopenia ocorre em muitas respostas de stress que envolvem aumentos dos corticosteróides. A maior parte das quimioterapias causam igualmente linfocitopenia. A linfocitopenia ocorre igualmente na fase aguda da maior parte das infecções bacterianas e é uma complicação precoce da infecção pelo VIH. Muito menos frequentemente, a linfocitopenia é devida a deficiências congénitas.

## **VI. RESUMO**

A contagem dos leucócitos no sangue e as contagens diferenciais dos leucócitos situam-se entre os testes mais frequentes realizados em medicina. Muitas doenças primárias dos sistemas hematopoiético e linfóide podem ser reconhecidas através destes testes e pela observação de um esfregaço de sangue. Mais frequentemente, os níveis circulantes de leucócitos e a morfologia destas células proporcionam indícios para o diagnóstico de doenças infecciosas e inflamatórias. Os exames diagnósticos e os tratamentos para as doenças dos leucócitos estão a evoluir rapidamente com uma melhor compreensão dos mecanismos da inflamação e das citoquinas que regulam a produção das células do sangue.

## Leituras Recomendadas

### **Neutrofilia e Doenças Primárias dos Neutrófilos**

1. Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med.* 1998 Jan;104(1):12-6.
2. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000 Dec 7;343(23):1703-14.
3. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):620-6. Review.
4. Barese CN, Goebel WS, Dinayer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4:1423-34.
5. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998 Jul;77(4):268-97.
6. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S49-52.
7. Stojanov S and Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(4):586-99.

### **Neutropenia Severa: Congénita, Cíclica e Crónica Idiopática**

1. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe Congenital Neutropenia. *Semin Hematol* 2006; 43: 189-95
2. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann I, Linch DC. Long-term follow-up of granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in patients with severe congenital neutropenia: implications for leukaemogenesis and therapy. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):685-90.
3. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica.* 2005 Jan;90(1):45-53.
4. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Freedman MH, Kannourakis G, Kinsey SE, Davis R, Scarlata D, Schwizner B, Zeidler C, Welte K. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 2003 Feb;72(2):82-93.

### **Neutropenia Induzida por Medicamentos**

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
2. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999 Feb 22;159(4):369-74.
3. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3558-85.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):730-51.
5. Andres E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, Sibilia J, Schlienger JL, Dufour P, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Med.* 2002 Apr 15;112(6):460-4.

6. Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R, Tule S, Keidan J; Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(1):22-33.
7. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):228-37.
8. Berliner N. Acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004;69-79.

### **Neutropenia Auto-Imune**

1. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Oct;29(2):82-99.
2. Ditzel HJ, Masaki Y, Nielsen H, Farnaes L, Burton DR. Cloning and expression of a novel human antibody-antigen pair associated with Felty's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 1;97(16):9234-9.
3. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000 Apr;120(1):209-17.
4. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K, Nakao K. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 2002 Jan;127(1):92-8.
5. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2384-91.
6. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol*. 2002 Apr;39(2):121-7.
7. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(6):913-8.
8. Hsieh SC, Yu HS, Lin WW, Sun KH, Tsai CY, Huang DF, Tsai YY, Yu CL. Anti-SSB/La is one of the antineutrophil autoantibodies responsible for neutropenia and functional impairment of polymorphonuclear neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2003 Mar;131(3):506-16.
9. Matsuyama W, Yamamoto M, Higashimoto I, Oonakahara K, Watanabe M, Machida K, Yoshimura T, Eiraku N, Kawabata M, Osame M, Arimura K. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004 Jul 1;104(1):184-91.
10. Berliner N. Acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004;69-79.

### **Síndrome dos Linfócitos Granulares Grandes**

1. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol*. 2003 Jul;40(3):185-95.
2. Rose MG, Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. *Oncologist*. 2004;9(3):247-58.
3. Burks EJ, Starkebaum G and Loughran TP. Large granular lymphocyte leukemia and neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004;73-79.

### **Linfo-Histiocitose Hemofagocítica**

1. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Dec;44(3):259-72.
2. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillevin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):633-9.

3. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):4-14.
4. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):689-98.

#### Eosinofilia

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998 May 28;338(22):1592-600.

#### **Agradecimentos**

O autor agradece, de forma reconhecida, o apoio prestado por Alice Meyer no esboço e preparação deste manuscrito e os dados facultados pelo Dr. Michael Linenberger, Professor Associado de Medicina, na Universidade de Washington, em Seattle, Washington, EUA.





## FICHA TÉCNICA

*Publicado por*



Associação para a Medicina,  
as Artes e as Ideias

*Editor*

FILIPE BASTO

*Composição e Impressão:*

**COSTA CARREGAL** - artes gráficas

[www.costacarregal.pt](http://www.costacarregal.pt) • PORTO • PORTUGAL

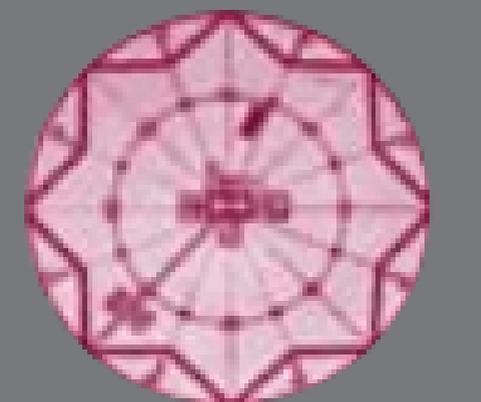
*Depósito Legal N.º*

256823 /07









Associação para a Medicina  
as Artes e as Ideias

# ARS MEDICINAE

Editor  
Filipe Basto

## Parceria:



## Patrocínios:



Hospital de  
S. João



Fac. Medicina  
do Porto



Soc. Portuguesa de  
Medicina Interna



Ass. Portuguesa de  
Administradores Hospitalares