



parte 1

Diagnóstico em neurologia



capítulo 1

Raciocínio diagnóstico em neurologia

Márcia L. F. Chaves

Aplicando neurologia baseada em evidência

A neurologia ainda é considerada uma especialidade médica difícil e complicada. Há muitos desafios que facilmente desencorajam os estudantes que se deparam com a clínica neurológica pela primeira vez. Não é difícil compreender o que faz os acadêmicos perceberem as características do currículo médico e das condições do ensino como desafios, pois, depois do rápido e compactado contato com as disciplinas básicas (neuroquímica, neurofisiologia, neuroanatomia e neuropatologia), geralmente sentem-se intimidados pela complexidade do sistema nervoso. A partir desse momento, são expostos a rituais compostos de inúmeras e elaboradas manobras, as quais tentarão aplicar aos pacientes com o objetivo de desencadear sinais cujos nomes muitas vezes são difíceis até de pronunciar. Todos esses rituais acabam reforçando, de fato, a concepção de que em neurologia há uma combinação excepcional de processos extremamente intelectuais aos quais o diagnóstico deve atender. Além disso, os alunos não têm experiência com os diferentes exames que são usados no diagnóstico neurológico, como a punção lombar e o exame do líquido cefalorraquidiano ou o eletroencefalograma, a eletromiografia, os potenciais evocados, a arteriografia e os demais exames de imagem. Ao mesmo tempo, não sabem como in-

terpretar os resultados. A maioria dos livros-texto apenas confirma esse temor à medida que os estudantes encontram nesses livros uma numerosa quantidade de detalhes sobre muitas doenças raras do sistema nervoso, fazendo com que se perguntem: que espécie de memória prodigiosa deve ter alguém que escolhe essa especialidade?

Já no Capítulo 1 do livro *Princípios de Neurologia* de Victor e Adams, desde edições muito anteriores (Ropper; Brown, 2008), os autores se referem a todas essas dificuldades e acreditam que grande parte delas pode ser vencida pela utilização dos princípios básicos da clínica médica. Primeiro, e principalmente, é necessário conhecer o método clínico e adquirir familiaridade com seu uso.

A importância do método clínico é muito grande no estudo das doenças neurológicas, bem como em outros campos da medicina, e as diretrizes apresentadas a seguir são de aplicação universal: 1) a *solução* do problema clínico é alcançada por uma *série* de inferências e deduções: por meio de cada tentativa de explicar um elemento da história de uma doença ou um achado físico; e 2) o diagnóstico é um ato mental de integração de todas as interpretações para a seleção de *uma* explicação mais compatível com *todos* os fatos da observação clínica.

O processo lógico envolvido no diagnóstico não é o mesmo para todos os pacientes com doença

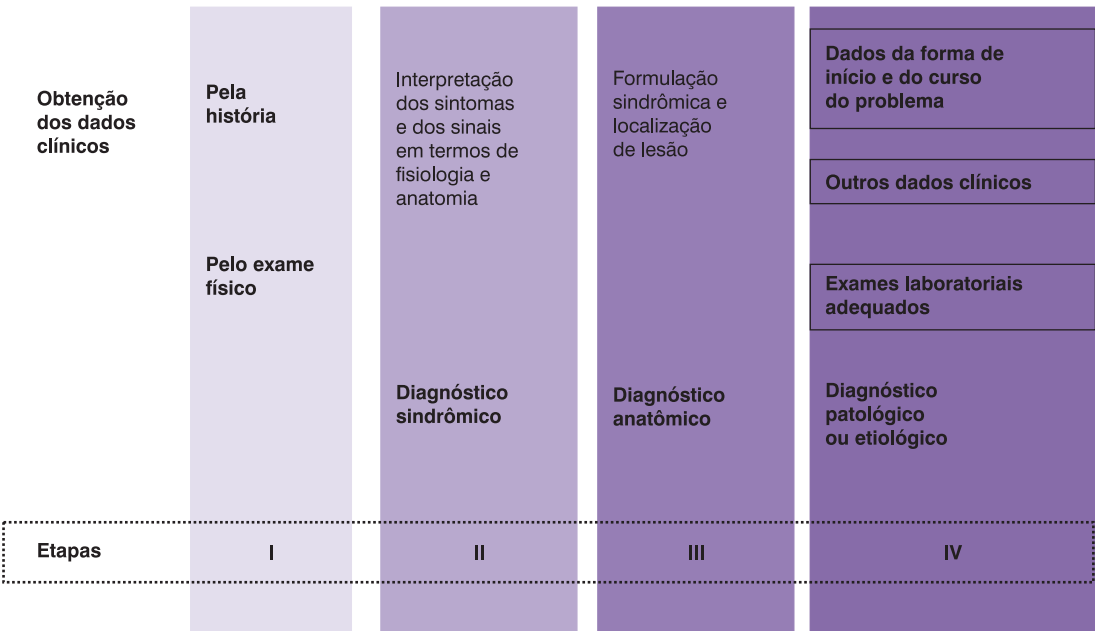
neurológica. Em algumas situações, a adesão estrita a uma seqüência formal de raciocínio é extremamente necessária, enquanto em outras a relação entre os achados clínicos e o diagnóstico anatômico/etiológico é tão direta que não há necessidade de uma seqüência tão formal de raciocínio. Por exemplo, o quadro clínico da doença de Parkinson é geralmente tão característico que a natureza da doença é quase óbvia. No entanto, a aplicação do método clínico provará consistir, na maioria das vezes, em uma seqüência de passos (Figura 1.1):

- Sintomas ou sinais são assegurados pela história e pelo exame físico, respectivamente;
- Os sintomas físicos que são considerados relevantes para o problema sob análise são interpretados em termos de fisiologia e anatomia, isto é, identificam-se a(s) alteração(ões) funcional(is) e a(s) estrutura(s) anatômica(s) implicada(s) na doença. Geralmente, identifica-se um agrupamento característico de sintomas e sinais, constituindo uma síndrome. A formulação dos sintomas e dos sinais em termos sindrômicos é de grande auxílio na identificação de uma estimativa de *localização* e *natureza* da

lesão. Essa etapa pode ser chamada de *diagnóstico sindrômico*;

- Essas correlações permitem que o médico localize o *processo* da doença, i.e., estime a(s) parte(s) do sistema nervoso envolvida(s). Essa etapa pode ser chamada de *diagnóstico anatômico* ou *topográfico*;
- A partir do diagnóstico anatômico e das informações clínicas, principalmente a respeito da forma de início, da evolução e do curso da doença, do envolvimento de outros sistemas não-neurológicos, dos antecedentes mórbidos e familiares e dos achados laboratoriais, pode-se deduzir o *diagnóstico patológico*, e, quando o mecanismo e/ou a causa da doença podem ser determinados, chega-se ao *diagnóstico etiológico*;
- Finalmente, o clínico deve avaliar o grau de incapacitação e determinar sua reversibilidade (temporária ou permanente). Este *diagnóstico funcional* é importante para o manejo da doença e para estimar o potencial de recuperação da função.

A obtenção de descrições de sintomas e sinais de forma precisa para sua correta interpretação



[Figura 1.1] Seqüência de passos necessária para a organização do raciocínio diagnóstico em neurologia.

em termos de função comprometida do sistema nervoso constitui obviamente uma etapa fundamental para o diagnóstico. As informações epidemiológicas sobre as doenças e, principalmente, sobre a população que atendemos são extremamente valiosas para a formulação das hipóteses diagnósticas. O raciocínio deve sempre partir das condições que mais frequentemente acometem aquela população em geral, para que depois se formulem hipóteses para grupos individualizados (“de risco”) para uma dada condição (p. ex., faixa etária, sexo, tabagismo, alcoolismo, história familiar, etc.). É claro que, em uma grande parte das ocasiões, esses enfoques são utilizados simultaneamente, pois, com o tempo e a experiência, tornam-se automáticos.

O raciocínio clínico é focado no desenvolvimento de uma lista de problemas e diagnósticos diferenciais específicos para cada paciente. Listas de problemas incluem sinais e sintomas de doenças, história médica pregressa, história familiar, história psicossocial e preferências do paciente em termos de cuidados. A produção de diagnósticos diferenciais inclui os potenciais diagnósticos para cada sistema e para categorias de doenças usando o mnemônico VINDICATE (Quadro 1.1). Os Quadros 1.2 e 1.3 apresentam exemplos de diagnósticos síndrômicos e a classificação das síndromes motoras.

A partir do diagnóstico cuidadosamente proposto, em conjunto com os diagnósticos diferenciais relevantes, e depois de concluídas todas as

Quadro 1.1

MNEMÔNICO “VINDICATE” PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ETIOLOGIAS

- V** Vasculares
- I** Infeciosas
- N** Neoplásicas
- D** Degenerativas
- I** Iatrogênicas
- C** Congênitas, relacionadas ao desenvolvimento
- A** Auto-imunes, alérgicas
- T** Traumáticas
- E** Exposição ambiental, endócrinas, metabólicas, tóxicas

Quadro 1.2

EXEMPLOS DE DIAGNÓSTICOS SINDRÔMICOS EM NEUROLOGIA

- Síndrome cognitiva
- Síndrome convulsiva
- Síndrome de hipertensão intracraniana
- Síndrome meníngea
- Síndrome motora
- Síndrome sensitiva

Quadro 1.3

CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES MOTORAS

1. Piramidais

- Hemiplégica
- Paraplégica
- Tetraplégica
- Monoplégica

2. Extrapiramidais

- Parkinsoniana
- Coreíca
- Coreoatetótica
- Distônica

3. Cerebelares

- Atáxica

etapas, incluindo a investigação laboratorial, parte-se para a decisão terapêutica. Muitas vezes, os tratamentos são sintomáticos, mas podem garantir uma boa qualidade de vida para os pacientes, já que a evolução de um grande número de transtornos neurológicos é lenta e de bom prognóstico funcional a curto e médio prazo. Deve-se lembrar que, além do tratamento farmacológico, há outras formas de reabilitação. A orientação ao paciente, bem como ao grupo familiar, sobre a doença e as formas de manejá-la é fundamental, mesmo que (e até principalmente) se trate de uma enxaqueca sem aura, não-complicada e com boa resposta farmacológica.

Esse é processo básico que aproximou o raciocínio diagnóstico neurológico do método clínico e

foi um passo fundamental para o crescimento da neurologia como especialidade clínica. No entanto, com o aumento progressivo da informação médica, esse recurso sozinho não é mais suficiente para o domínio adequado das ferramentas para o raciocínio diagnóstico.

Quando estava na escola na Inglaterra da época da guerra, entre os marcos do currículo escolar, junto com banhos frios, matemática, repolho cozido e longas caminhadas no campo, estavam o latim e o francês. Era óbvio que latim não passava de um exercício teórico, porque, afinal de contas, os romanos já estavam mortos. No entanto, mesmo a França sendo visível logo do outro lado do Canal, por anos ela ou foi ocupada ou era inacessível, assim aprender francês parecia um exercício muito pouco prático e teórico. Era impensável para mim e para meus professores que eu fosse algum dia encontrar uma utilidade prática para este aprendizado – que francês fosse uma língua para ser falada.

Este é um depoimento feito por Drummond Rennie, um dos editores do JAMA e também um dos co-responsáveis pela série de 25 artigos publicados entre 1993 e 2000, chamada *The Users' Guides to the Medical Literature* (2002). Naquela mesma revista médica sobre diretrizes para a utilização da literatura médica e medicina baseada em evidência (MBE), Rennie transformou sua experiência na juventude em uma figura de linguagem na apresentação do livro organizado a partir destes artigos (Guyatt; Rennie, 2002) para exemplificar a relação que muitos clínicos têm com a literatura médica. O autor define essa relação como “claramente visível, mas completamente inacessível”.

É claro que a prática clínica deve estar baseada nos achados divulgados nas revistas médicas, mas também é importante reconhecer que, em poucos anos, a quantidade de informação médica duplica em tamanho, e progressivamente os clínicos parecem ter menos tempo para avaliá-la. A tarefa ideal de estar atualizado com a literatura torna-se a cada dia impraticável, especialmente se o objetivo for cobrir um grande número de revistas, fazendo uma leitura individualizada de cada volume. Como a literatura médica vem se tornando cada vez mais inacessível, ela reforça a imagem de que

pertence a outro mundo e não tem nada de útil para oferecer a um paciente em particular.

A MBE, cuja origem filosófica remete à Paris da metade do século XIX e mesmo de antes, é o uso consciencioso, explícito e prudente da melhor evidência do momento na tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais. A prática da MBE constitui-se na integração da *expertise* clínica individual com a melhor evidência clínica externa disponível de pesquisa sistemática. *Expertise* clínica individual quer dizer a proficiência e a capacidade de julgamento que cada clínico individualmente adquire por meio de experiência e prática clínicas. *Expertise* aumentada é refletida de muitas formas, principalmente em mais diagnósticos efetivos e eficientes, em mais identificações responsáveis e no uso humano de dilemas individuais dos pacientes, direitos e preferências nas tomadas de decisão clínicas sobre seus cuidados.

A melhor evidência clínica externa disponível, por sua vez, refere-se à pesquisa clinicamente relevante, geralmente no campo das ciências básicas, mas especialmente no da pesquisa clínica sobre acurácia e precisão de testes diagnósticos (incluindo o exame clínico), poder de marcadores prognósticos, eficácia e segurança terapêutica, reabilitação e regimes preventivos. Evidência clínica externa invalida tanto testes diagnósticos quanto tratamentos previamente aceitos e os substitui por novos, que devem ser mais poderosos, acurados, eficazes e seguros. Bons médicos utilizam tanto a *expertise* clínica individual quanto a melhor evidência externa disponível, e nenhuma isoladamente é suficiente. Sem *expertise* clínica, a prática corre o risco de tornar-se tiranizada pela evidência externa; mesmo sendo excelente, uma evidência externa pode não ser aplicável ou pode ser inadequada a um paciente em particular. Sem a melhor evidência externa do momento, a prática corre o risco de tornar-se rapidamente desatualizada, causando prejuízo aos pacientes. A prática da MBE é um processo longo e permanente, constituindo um aprendizado autodirigido, no qual cuidar dos pacientes cria uma necessidade de informação clinicamente importante sobre diagnóstico, prognóstico e terapia. Esse processo se dá por meio de 5 etapas: (1) converte-se essa necessidade de informação em questões respondíveis; (2) procura-se, com máxima eficiência, a melhor evi-

dência com a qual se responde às questões; (3) avalia-se criticamente a evidência quanto à sua validade (proximidade à verdade) e utilidade (aplicabilidade clínica); (4) integra-se essa avaliação com *expertise* clínica e aplica-se isso na prática; e (5) avalia-se o desempenho do médico.

No dia-a-dia, a melhor forma de aplicar MBE é aprender a decodificar o problema do paciente em uma questão, ou mais de uma questão, clínica que deverá ser respondida por meio das ferramentas de acesso à literatura médica. Questões clínicas geralmente surgem na mente dos clínicos de tal maneira que encontrar respostas na literatura médica por si só é um desafio. Dissecar a questão em seus componentes para facilitar a localização da melhor evidência é uma habilidade fundamental na MBE. A maioria das questões pode ser dividida em três partes:

- **População:** quem são os pacientes relevantes?
- **Intervenções ou exposições:** testes diagnósticos, alimentos, medicações, procedimentos cirúrgicos, etc. Quais são as estratégias de manejo que estamos interessados em comparar, ou qual é o dano potencial com o qual nos preocupamos? Para questões sobre terapia ou dano, devemos questionar quem é o grupo controle.

- **Desfecho:** quais são as consequências relevantes para os pacientes da exposição nas quais estamos interessados?

As habilidades necessárias para a prática baseada em evidência foram identificadas em 1992. Elas incluem capacidade para definir o problema de um paciente com precisão, estabelecer que informação é essencial para resolver o problema, conduzir uma busca eficiente na literatura, selecionar os melhores estudos relevantes, aplicar regras de evidência para determinar sua validade, extrair a mensagem clínica e aplicá-la ao problema do paciente. A essas capacidades, é importante adicionar a compreensão do impacto dos valores dos pacientes sobre o balanço entre vantagens e desvantagens das opções de manejos disponíveis e a capacidade de apropriadamente envolver o paciente na decisão. Uma década de experiência com MBE não modificou o maior desafio da prática baseada em evidência: a limitação de tempo. Felizmente, novas fontes para suporte aos clínicos estão disponíveis, e o ritmo de inovação é rápido. Pode-se considerar que a classificação das fontes de informação é acompanhada por um mecanismo mnemônico, o 4S (Tabela 1.3). Sistemas são sumários que conectam um número de sinopses relativas ao cuidado de um problema em par-

Tabela 1.3
HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS PRÉ-AVALIADAS (4S)

Study (estudos)	A pré-avaliação envolve selecionar somente aqueles estudos que são altamente relevantes e que são caracterizados por projetos de estudo que minimizam o viés, permitindo, assim, inferências mais fortes.
Systematic review (revisões sistemáticas)	As revisões sistemáticas fornecem aos clínicos uma visão geral de todas as evidências que tratam de uma questão clínica específica.
Synopsis (resumos estruturados)	Os resumos estruturados dos estudos individuais ou das revisões sistemáticas sintetizam os principais detalhes e resultados metodológicos necessários à aplicação das evidências ao cuidado individual do paciente.
System (sistemas)	Diretrizes práticas, vias clínicas ou resumos de livros-texto baseados em evidências fornecem ao clínico muitas das informações necessárias para orientar o cuidado individual dos pacientes.

ricular de um paciente (p. ex., sangramento agudo do trato gastrointestinal alto) ou tipo de paciente (p. ex., paciente ambulatorial com diabetes).

Exemplo da aplicação da medicina baseada em evidência na prática da clínica neurológica

Revisão sistemática sobre repouso após punção lombar para prevenção de cefaléia

Muitas vezes, aprende-se uma prática baseada em experiências pessoais cuja base de conhecimento pode estar defasada, e freqüentemente não se verifica se há evidência atual diferente dessa prática. É necessário aprender a obter a melhor resposta do momento às questões clínicas. Em relação à prevenção da cefaléia após punção lombar, para envio do líquido cefalorraquidiano para exame, para mielografia ou para qualquer outro propósito, ainda é prática comum recomendar ao paciente que faça repouso no leito após a punção. Que perguntas têm sido levantadas sobre essa medida preventiva recentemente? Que estudos demonstram que a medida é eficiente? Há alguma complicação por adotá-la? Os pacientes questionam sobre ela? Que dados da literatura têm sido usados para responder aos questionamentos?

Há 16 ensaios clínicos randomizados (NE I) sobre repouso no leito após punção lombar (entre 1980 e 1992), e nenhuma mudança na cefaléia pós-punção foi constatada, apenas aumento da dor lombar. No entanto, cerca de 80% das unidades neurológicas no Reino Unido têm protocolos que recomendam repouso no leito após punção lombar (Serpell et al., 1998). Apesar de existir evidência de má-prática há mais de 15 anos, a prática do conhecimento informal ou não-baseado em evidência continua sendo adotada.

Como colocar evidência na Prática? Como fazer MBE?

Em primeiro lugar, é *muito importante* ter noção de que uma parte das questões *nunca* será respondida. Quando uma questão é respondida sem MBE, é provável que a informação não seja nem a melhor nem a mais atual. Para utilizar as ferramentas da evidência, é necessário iniciar pela questão clínica, escrevendo o problema clínico que necessita encontrar uma resposta. Deve-se definir

a questão crítica do problema e perguntar-se mais uma vez se é possível respondê-la. Caso seja possível, é importante avaliar de que forma conseguiu a informação e qual é a sua origem. Independentemente da resposta à questão clínica, dá-se início a uma busca segundo os passos da MBE. Verifica-se se essa questão crítica constitui a “menor questão possível de ser respondida” e se ela é relevante com relação ao problema clínico original. A seguir, busca-se a melhor evidência utilizando um *site* de busca de literatura médica (p. ex., MEDLINE, Best Evidence, Up to Date, Clinical Evidence, Cochrane Library). Encontrando a evidência, deve-se fazer uma avaliação crítica desse achado. Se tal evidência pode ser generalizada para a realidade dos pacientes, ela deve ser integrada à experiência clínica do médico e aos valores do paciente individual. Esses passos estão resumidos no Quadro 1.4.

A seguir, é apresentado um caso clínico sobre o repouso no leito para prevenir cefaléia após punção lombar.

- Caso clínico:
 - Um paciente de 55 anos será submetido à punção lombar para exame do líquido cefalorraquidiano. Os familiares estão ansiosos em relação à necessidade de repouso no leito após a punção e querem saber qual é a melhor recomendação.
 - O paciente também pergunta se precisa ficar deitado na cama muitas horas após o exame, pois já ouvira falar sobre isso, mas costuma apresentar desconforto lombar depois de algumas horas deitado, especialmente se não estiver dormindo.
 - Para fornecer uma orientação baseada em evidência e atender aos valores e às expectativas do paciente e de seus familiares, deve-se recomendar o repouso no leito?
- A questão:
 - O repouso no leito previne cefaléia após punção lombar?
 - População: adultos submetidos à punção lombar
 - Indicador: repouso no leito
 - Comparador: atividade imediata (ou outro tipo de intervenção)
 - Desfecho: cefaléia pós-punção

Para aplicar os passos da MBE a esse caso clínico, primeiramente devem-se sublinhar as pala-

Quadro 1.4**PASSOS DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA****Questão clínica**

- Escreva um problema clínico recente
- Qual era a questão crítica?
- Você conseguiu respondê-la? Como?

Busca pela informação

- Formular uma questão respondível
- Perseguir a melhor evidência
- Avaliar criticamente a evidência
- Integrar com experiência clínica e com valores do paciente

A melhor evidência depende do tipo de questão

- Quais são os fenômenos/problemas? (OBSERVAÇÃO)
- Qual é a frequência do problema? (FREQUÊNCIA)
- AMOSTRA AO ACASO (ou consecutiva)
- Esta pessoa tem o problema? (DIAGNÓSTICO)
- AMOSTRA AO ACASO (ou consecutiva) COM PADRÃO-OURO
- Quem terá o problema? (PROGNÓSTICO)
- ESTUDO DE SEGUIMENTO OU COORTE
- Como se pode aliviar o problema? (INTERVENÇÃO/TERAPIA)
- Ensaios clínicos randomizados

avras-chave e pensar em sinônimos para elas. A seguir, seleciona-se no *site* do MEDLINE a opção *Clinical Queries*, clicando na categoria *therapy* e digitando a questão. Desse modo, obtêm-se diversos artigos publicados sobre o assunto; caso isso não ocorra, deve-se modificar a questão acrescentando sinônimos ou substituindo-os por outros sinônimos. Se o objetivo for buscar as principais revisões sistemáticas já publicadas, seleciona-se a opção *Find Systematic Reviews*. Em relação à questão do repouso no leito para prevenir cefaléia pós-punção, apesar de, há muito tempo, ela ser atribuída à mobilização precoce do paciente, há pouca evidência sobre isso. A revisão dos artigos publicados mostra 16 ensaios clínicos que

avaliam repouso ou atividade imediata, seja repouso de até oito horas, seja repouso mais prolongado (24 horas) (NE I). As razões para a realização da punção lombar também são diversas, como anestesia, mielografia e diagnóstico. Nenhum dos estudos mostrou que repouso é melhor do que atividade imediata para prevenir cefaléia pós-punção. Todas as revisões sistemáticas concluem que não há evidência de que repouso no leito após punção lombar ou cervical seja melhor do que atividade imediata na redução da incidência de cefaléia (Evans et al., 2000; Sudlow; Warlow, 2002; Thoenissen et al., 2001).

Respondendo às questões do caso clínico, a recomendação do repouso poderá ser feita apenas se forem desconsideradas todas as evidências disponíveis, inclusive as revisões sistemáticas publicadas no *Canadian Medical Association Journal* e na *Cochrane Library*, ambas de 2001. Para os familiares, dever-se-ia explicar que, de acordo com os dados atuais da literatura médica, o paciente, após a punção, não necessitará ficar restrito ao leito e terá o atendimento necessário se apresentar qualquer sintoma relacionado ou não à punção. É importante explicar que a ocorrência da cefaléia pós-punção independe dessas medidas (ou seja, o paciente poderá ter cefaléia com ou sem repouso), mas está um pouco mais relacionada com o calibre da agulha utilizada no procedimento (com as mais finas, é menor a ocorrência de cefaléia) (nível de evidência I e II) (Evans et al., 2000). Para o paciente, além de fornecer esse esclarecimento, pode-se ainda explicar que o repouso prolongado no leito, segundo as evidências atuais, aumenta as chances de piorar sintomas lombares, talvez explicando o desconforto que ele relata nessa condição. Pode-se sugerir uma avaliação posterior deste problema (dependendo da intensidade, da condição em investigação no momento, etc.). Em resumo, não há evidência que sustente a recomendação de repouso no leito para prevenir a cefaléia pós-punção.

Considerações finais

A combinação do método clínico com as ferramentas da MBE constitui o processo diagnóstico mais abrangente e atualizado em qualquer especialidade clínica. A aplicação da junção desses métodos na prática da neurologia torna-a uma especialidade dinâmica e mais simples de ser seguida.

Referências

Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):909-14.

Guyatt G, Rennie D, editors. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press; 2002.

Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology [on-line]. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005 [capturado em 23 fev. 2008]. Disponível em: URL: <http://www.accessmedicine.com>.

Serpell MG, Haldane GJ, Jamieson DR, Carson D. Prevention of headache after lumbar puncture: questionnaire survey of neurologists and neurosurgeons in United Kingdom. *BMJ*. 1998 Jun 6;316(7146):1709-10.

Sudlow C, Warlow C. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001790.

Thoenissen J, Herkner H, Lang W, Domanovits H, Laggner AN, Müllner M. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2001 Nov 13;165(10):1311-6.

Sites recomendados

<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>

<http://jama.ama-assn.org/>

<http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=54>

<http://www.emedicine.com/>

<http://www.harrisonsonline.com/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

<http://www.ovid.com/site/catalog/Book/867.jsp?top=2&mid=3&bottom=7&subsection=11>

<http://www.uptodate.com/>