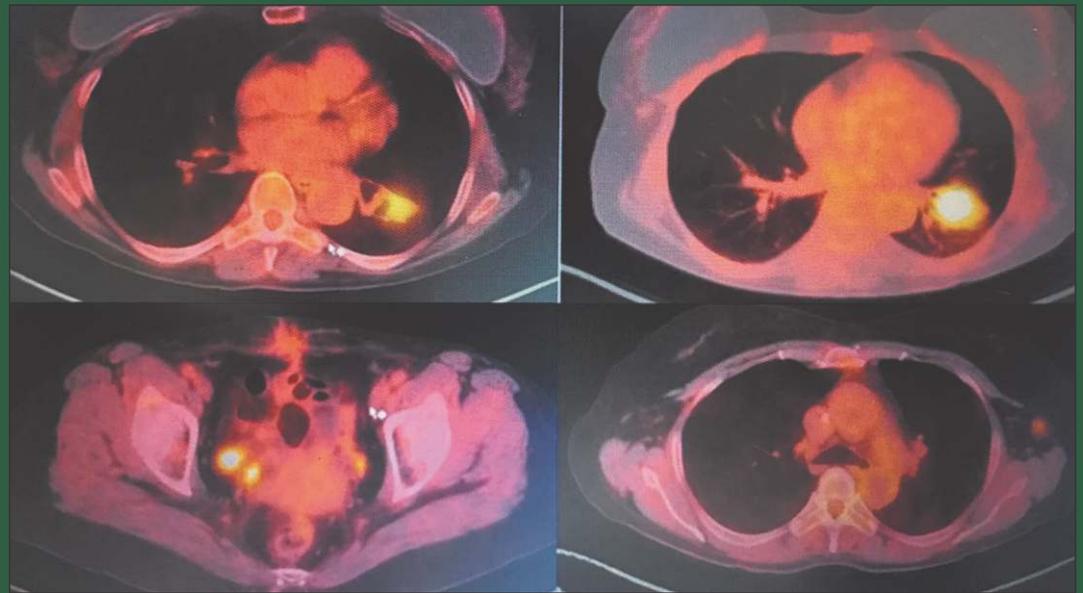


Volume 6, Nº2
Junho 2022

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



EDITORIAL

Medicina Baseada em Evidências: Como Proceder Quando Não Há Evidências Comprovadas?

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Pancreatite Necrosante: Atualização da Abordagem Intervencionista
Síndrome de Li-Fraumeni à Luz da Prática Clínica do Oncologista

RELATO DE CASO

Artropatia Neuropática de Charcot em Pacientes Portadores de
Insensibilidade Congênita à Dor com Anidrose (CIPA)

RESUMO DE ARTIGO

Análise do Escore InsCor como Preditor de Mortalidade em Pacientes
Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

PROTOCOLO CLÍNICO

Manejo da Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Volume 6, Nº 2 · Junho 2022

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Junho 2022
Impresso no Brasil

Volume 6, Nº 2 · Junho 2022

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Junho 2022
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

TESOUREIRO

Antoine Tawill

HOSPITAL SANTA IZABEL

DIRETOR CORPORATIVO DE SAÚDE

Robério Almeida

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Dra. Daniela Galvão Barros

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Clarissa Maria Cerqueira Mathias (Oncologia)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco

(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica /
Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

Alexandre Sá

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

André Ney Menezes Freire

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

Daniela Galvão Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marco Antônio Oliveira Lessa

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Mariana Lesquives Vieira

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Melba Moura Lobo Moreira

Mittermayer Barreto Santiago

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Pepita Bacelar Borges

Renato Ribeiro Gonçalves

Ricardo Eloy Pereira

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Sandra Oliveira

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Thiago Pereira

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Verusca de Matos Ferreira

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

Revista Científica Hospital Santa Isabel é uma publicação oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, publicada trimestralmente (Março - Junho - Setembro - Dezembro) em Português e trabalhos originais bilíngues (Inglês/Português). Esta publicação foi veiculada de 2014 a 2016 com o nome Revista de Saúde do Hospital Santa Isabel Santa Casa de Misericórdia da Bahia e ISSN: 2357-7908. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Isabel, com o novo ISSN 2526-5563, entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Isabel (HSI) é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

O escritório oficial da Revista está localizado no Hospital Santa Isabel, à Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 - Nazaré, Salvador - BA, CEP: 40.050-410, Brasil. Telefone: (+55 71) 2203-8214. Todos os manuscritos, ofícios e mensagens devem ser endereçadas a seu Editor-Chefe, Gilson Soares Feitosa, no endereço da Revista, pelo site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.org.br

Permissões

Copyright 2021 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de ser um jornal científico aberto (Open Access),

Capa: Figura 3. Exame de PET-TC, após quimioterapia com carboplatina+paclitaxel.. Síndrome de Li-Fraumeni à Luz da Prática Clínica do Oncologista. Ana Cristina Silva Bonfim e colaboradores. Rev. Cient. HSI 2022;Jun(6)2:79.

nenhuma parte da Revista pode ser reproduzida em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico ou mecânico, incluindo sistemas de armazenamento e recuperação de informações, sem a permissão por escrito do Editor-Chefe e/ou da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. A autorização para fotocopiar itens para uso interno ou pessoal, ou o uso externos é concedida pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia para bibliotecas e outros usuários. Este não é o caso de outros tipos de cópia, como cópia para distribuição geral, para fins publicitários, comerciais ou promocionais.

Anunciantes

A publicação de anúncios publicitários na Revista não implica o endosso de suas reivindicações pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia, pelos Editores ou demais colaboradores ou autores da Revista. A correspondência relativa à publicidade deve ser endereçada ao escritório da Revista.

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária
Patrícia Viana, Gerente de Edição
Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva
Luciana Bastianelli Knop, Indexação

DOI: 10.35753



© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia
All rights reserved.

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 6 • Número 2 • Junho 2022

ISSN 2526-5563 / e-ISSN 2764-2089

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 62** Medicina Baseada em Evidências: Como Proceder Quando Não Há Evidências Comprovadas?
Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

- 65** Pancreatite Necrosante: Atualização da Abordagem Intervencionista
Leonardo Landim Fernandes, Eduardo Silva Farias, Geisa Batista de S. Bastos, Stefanie Georgia Buarque, Gustavo Henrique M.R. Maia
- 73** Síndrome de Li-Fraumeni à Luz da Prática Clínica do Oncologista
Ana Cristina Silva Bomfim, Camila Severiano Vasques, Carolina Rocha Silva, Clara Santana Peixoto, Júlia de Castro de Souza, Sergiane Amaral Gadelha, Thereza Inês Barbosa Soares Flores, Thiago Kaique Nunes Monteiro, Thiago Santos Vieira, André Bacellar Costa Lima

Relato de Caso

- 86** Piomiosite Tropical
Filipe Quadros Costa, Mateus Santana do Rosário
- 90** Esporotricose Cutânea com Apresentação Clínica Atípica: Relato de Caso e Revisão de Literatura
Pâmella Martinelli, Cléa Garcia Cerdeira de Ataíde, Maria das Graças Simões Santana Araújo, Victor Luiz Correia Nunes, Jussamara Brito Santos

- 95** Artropatia Neuropática de Charcot em Pacientes Portadores de Insensibilidade Congênita à Dor com Anidrose (CIPA)
Marcos Almeida Matos, Angélica Maria Herrera Ibagos, Tharik Moreno Brandão, Mayana Rufino Lima

Resumo de Artigo

- 100** Intraobserver and Interobserver Reliability of the Lenke Classification Among Spine Surgeons
George Viturino Neves Silva, Maurício Santos Gusmão, Rony Brito Fernandes

Protocolo Assistencial

- 106** Manejo da Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST
Marcus Vinicius Matos, Paulo Barbosa, Joberto Sena

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos

Medicina Baseada em Evidências: Como Proceder Quando Não Há Evidências Comprovadas?

Evidence-Based Medicine: How to Conduct When There Is No Proven Evidence?

Gilson Soares Feitosa^{1*}

¹Diretor de Ensino e Pesquisa do Hospital Santa Izabel, Editor-Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil



Um notável avanço da medicina deu-se quando passou a ser científica. Isto é, quando a adoção de seus procedimentos preventivos, diagnósticos e terapêuticos passaram a ser submetidos à exigência da comprovação de sua veracidade.

Isso teve início em meados do século passado, com o surgimento dos estudos randomizados. Assim, diante de uma hipótese passou-se a exigir sua comprovação geralmente baseada em avaliação comparativa e aleatorizada, quando se tratava de um estudo de intervenção. Isso estendeu-se, a princípio, a outras observações com o propósito conservador-protetor de que o novo teria que ser demonstrado ou negado a partir de sua hipótese principal.

Por outro lado, verificava-se que pacientes com problemas semelhantes recebiam diferentes abordagens dependendo do médico, hospital ou local. Os Guidelines ou Diretrizes passaram então a oferecer a oportunidade de um manuseio mais uniforme e benéfico para todos, independentemente do local ou hospital. Além disso, promovem intervenções de benefício comprovado e desencorajam aqueles sem benefício e assim têm o potencial de reduzir morbidade, mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes ao menos para algumas condições.¹

As diretrizes médicas então se apossaram desse princípio de medicina baseada em evidências para as suas recomendações, que passaram a ser hierarquizadas e construídas levando-se em consideração que as mais fortes mereciam recomendação preferencial e eram feitas através de grandes estudos randomizados ou a partir de suas metanálises.

Tais evidências são chamadas de nível A, o que representa uma verdade estabelecida, ao menos por algum tempo. A Cardiologia tomou a dianteira na construção de suas diretrizes que passaram a ser cada vez mais abrangentes.

Correspondence addresses:

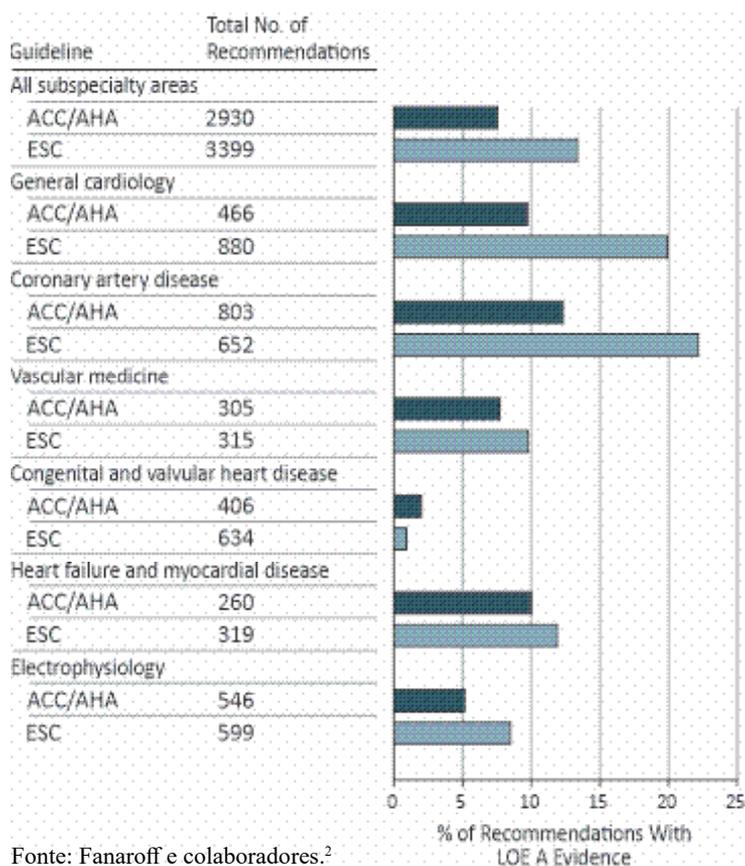
Dr. Gilson Soares Feitosa
gilson-feitosa@uol.com.br

Copyright

© 2022 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089
DOI:10.35753.

Uma análise recente, reunindo diretrizes do *American College of Cardiology*, conjuntamente com o *American Heart Association*, além das diretrizes oriundas da *European Society of Cardiology*, reconhecidamente as mais importantes associações médicas em cardiologia no mundo, revelou uma surpreendente baixa demonstração de nível A de evidência em suas recomendações. Nas diretrizes americanas de Cardiologia, em menos do que 10% das instâncias. Nas diretrizes europeias, em torno de 18%. Havendo, assim, uma variação de construção dessas evidências de acordo com a área que se considere: menos de 2% nas valvopatias e cardiopatias congênitas e um máximo em torno de 25% na doença arterial coronariana como um todo (Figura 1).² É notório observar que justamente onde não existem evidências de nível A que os médicos no dia a dia têm que tomar decisões.

Figura 1. Nível de evidências A de acordo com a área de atuação em Cardiologia.



A construção da evidência nos moldes atuais, baseada no emprego de recursos individuais de pessoas e pacientes com grande comprometimento de investigadores na busca prospectiva de detalhes de eventos, revela-se custoso, penoso e demorado. O que demonstra que há ainda um longo caminho a ser perseguido para a construção das melhores evidências em medicina.

Fica claro que o processo de sua construção terá que seguir modelos que não os atuais, devendo evoluir para os estudos ditos pragmáticos e os registros qualificados de grandes populações como começa a ser feito na Suécia.

Enquanto isso, na ausência de evidências cientificamente demonstradas, cabe ao médico zelar por sempre escolher opções que tenham o menor risco de causar danos aos pacientes. Para tanto, ele deve recorrer ao artifício da extrapolação de dados já demonstrados em outros experimentos ou recorrer a opiniões qualificadas interpares ou experiências pessoais. Ao tempo em que se deve ter o bom senso de saber que decisão sem evidência associa-se a risco não previsível.

Referências

1. Chassin MR, Brook RH, Park RE, Keeseey J, Fink A, Kosecoff J, et al. Variations in the use of medical and surgical services by the Medicare population. *N Engl J Med* 1986;314:285-90.
2. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321(11):1069-1080.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Pancreatite Necrosante: Atualização da Abordagem Intervencionista

Necrotizing Pancreatitis: Interventionist Approach Updating

Leonardo Landim Fernandes^{1*}, Eduardo Silva Farias², Geisa Batista de S. Bastos², Stefanie Georgia Buarque³, Gustavo Henrique M.R. Maia³

¹Titular do Colégio Brasileiro Cirurgia Digestiva (CBCD) e Coordenador do Programa de Residência de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Santa Izabel (HSI); ²Cirurgião e Membro do CBCD; ³Residente de Cirurgia Geral do HSI; Salvador, Bahia, Brasil

A pancreatite aguda é uma doença de grande relevância epidemiológica, levando a grande número de internações no Brasil e no mundo. Pode evoluir para quadro grave associado a complicação local, necrose pancreática, que eleva as taxas de morbimortalidade. O tratamento desta complicação vem em evolução ao longo dos anos com manejos que vão desde a necrosectomia aberta até as atuais técnicas minimamente invasivas. O presente artigo objetiva realizar uma revisão e atualização sobre as melhores condutas intervencionistas para tratamento da pancreatite com necrose infectada. Os resultados desta revisão identificaram menor morbidade associada ao tratamento com o manejo da abordagem *step-up*, mantendo a necrosectomia aberta como opção para tratamento de casos refratários ou desconexão total de ducto principal.

Palavras-chave: Pancreatite Necrosante Infectada; Necrosectomia Aberta; Necrosectomia Transgástrica Endoscópica; Drenagem Percutânea; Desbridamento Retroperitoneal Videoassistido.

Acute pancreatitis is a disease of great epidemiological relevance, leading to a large number of hospitalizations in Brazil and worldwide. It can progress to a severe condition associated with a local complication, pancreatic necrosis, which increases morbidity and mortality scores. Its treatment comes in evolution over the years with management that goes from open necrosectomy to the new minimally invasive techniques. This article aims to review and update the best interventional approaches for the treatment of pancreatitis with infected necrosis. It was identified less morbidity related to step-up approach management, maintaining open necrosectomy as an option for the treatment of refractory cases, or total disconnection of the main duct. **Keywords:** Infected Necrotizing Pancreatitis; Open Necrosectomy; Endoscopic Transgastric Necrosectomy; Percutaneous Drainage; Video-Assisted Retroperitoneal Debridement.

Correspondence addresses:

Dr. Leonardo Landim Fernandes
leonardolandimfernandes@gmail.com

Received: March 20, 2022

Revised: April 27, 2022

Accepted: May 12, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

Introdução

A pancreatite aguda (PA) é uma condição inflamatória do pâncreas e uma das doenças gastrointestinais mais comuns. A incidência de PA varia de 5 a 30 casos por 100.000 indivíduos com alta morbidade e uma taxa geral de letalidade de 5%. A maioria dos casos de PA (~80%) é leve, autolimitada e segue um curso sem complicações. No entanto, 10% a 20% dos casos

podem estar associados à necrose da glândula pancreática, tecido peripancreático ou ambos. Esse subgrupo de pacientes pode enfrentar um curso clínico complexo e prolongado, com mortalidade associada de até 20% a 30% se a necrose pancreática infectada se desenvolver. Ao longo da última década, as abordagens para o manejo da pancreatite necrosante (PN) evoluíram da cirurgia aberta para uma abordagem minimamente invasiva devido à eficácia e menores taxas de morbidade e mortalidade desta última técnica.¹

Na última análise feita pelo DATASUS, no Brasil, entre Fev/2016 a Fev/2017 foram registradas 30.032 internações relacionadas às doenças pancreáticas, que resultaram em 1.551 óbitos, representando um custo de aproximadamente R\$ 26 milhões aos cofres públicos brasileiros. A pancreatite aguda também representa um grande ônus de saúde pública no mundo, com mais de 300.000 internações/ano nos Estados Unidos, sendo responsável pelo segundo maior custo de internação (2,5 bilhões de dólares).² Fatores de estilo de vida provavelmente são responsáveis pelo aumento da incidência, podendo ser atribuída à dieta e cálculos biliares, consumo de álcool e tabagismo, diabetes mellitus e obesidade.³

A classificação de Atlanta de Pancreatite Aguda de 1992 foi revisada em 2012 e se distingue da seguinte forma: pancreatite aguda leve, definida como ausência falência de órgãos (como insuficiência renal ou pulmonar), ou complicações (como necrose ou pseudocistos); pancreatite aguda moderadamente grave (MSAP), definida por falência de órgãos com duração <48 h, ou por complicações locais; pancreatite aguda grave (PAS), reservada para casos em que a falência de órgãos com duração de > 48 h.⁴

O desenvolvimento de coleções necróticas agudas e necrose murada são complicações potenciais notáveis da pancreatite necrosante. Coleções necróticas agudas são definidas pela classificação de Atlanta revisada como coleções

de fluido associadas na presença de necrose com menos de 4 semanas após o início da pancreatite, e necrose murada que se desenvolve com mais de 4 semanas após o início.⁴

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda grave sofre de pancreatite necrosante, definida pela presença de necrose (peri) pancreática na tomografia computadorizada (TC). A necrose pancreática infectada está associada ao aumento do risco de mortalidade e exige principalmente intervenções invasivas. Uma estratégia de tratamento gradual deve ser implementada, na qual apenas pacientes com falha de tratamento após drenagem percutânea ou endoscópica devem ser considerados para desbridamento de tecido necrótico (necrosectomia). Todas as intervenções devem ser adiadas até 4 semanas de doença sempre que for possível.⁵

Diante da relevância da doença e ao grande volume de doentes que recebemos no Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil, no serviço de alta complexidade, com demanda espontânea de urgência e emergência, coube à equipe de Cirurgia do Aparelho Digestivo do serviço realizar uma revisão/atualização do tema relacionado aos tratamentos intervencionistas na pancreatite aguda grave necrosante.

Materiais e Métodos

Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos neste estudo artigos que descrevem tratamento intervencionista para pancreatite necrosante, independentemente da técnica utilizada. Procedimentos de drenagem e necrosectomia diante do quadro de pancreatite grave com necrose extensa foram os únicos critérios de inclusão utilizados no estudo.

Os critérios de exclusão foram: (1) relato de caso de amostra única; (2) ausência de análise de eficácia do procedimento; (3) expansão de uma série publicada anteriormente (apenas a série mais recente e expandida foi usada).

Pesquisa de Literatura, Seleção de Estudos e Extração de Dados

Uma pesquisa abrangente na literatura foi realizada para identificar artigos que examinaram a indicação e eficácia do tratamento intervencionista para pancreatite necrosante, independente da técnica utilizada.

As bases de dados MEDLINE/ PubMed foram sistematicamente pesquisadas usando os seguintes algoritmos de busca: “(“Necrotizing Pancreatitis”[All Fields] OR “Pancreatitis Necrotizing ”[All Fields] OR “Surgical Necrosectomy ”[All Fields] OR “Surgery Necrotizing Pancreatitis”[All Fields] OR “Necrosectomy Surgical ”[All Fields], de janeiro de 2017 a abril de 2022.

Na etapa de revisão de resumos, foi excluído qualquer artigo que fosse comentário a artigos anteriores ou que não demonstrasse indicação/ eficácia de tratamentos invasivos para pancreatite necrosante. Os artigos restantes foram recuperados em texto completo e selecionados de forma independente para elegibilidade.

Uma vez confirmada a elegibilidade, os dados foram extraídos de cada um dos estudos selecionados. Os seguintes parâmetros foram recuperados: método cirúrgico utilizado, características clínicas do paciente (extensão da necrose pancreática, quadro clínico, resposta a tratamentos conservadores anteriormente), critérios de gravidade utilizados para indicação do procedimento invasivo, características da técnica cirúrgica utilizada (ou seja, procedimentos únicos ou múltiplos, abordagem minimamente invasiva ou aberta, material/equipamento utilizado).

Resultados e Discussão (Figuras 1-4)

Foram selecionados 29 artigos entre estudos retrospectivos, metanálises e revisões sistemáticas que traziam dados de comparativos entre procedimentos minimamente invasivos e laparotômicos para tratamento cirúrgico da pancreatite necrosante.

As abordagens *step-ups* mostraram-se, inequivocamente, como as estratégias com maior probabilidade de serem seguras, apresentando menores taxas de complicações e mortalidade

A falência múltipla de órgãos associada à necessidade de desbridamento precoce configurou-se como o principal cenário para alta mortalidade do paciente com pancreatite grave.

Nos pacientes com pancreatite necrosante, a extensão da necrose (medida por tomografia computadorizada com contraste) foi correlacionada com aumento da morbidade, mortalidade, taxa de infecção, probabilidade de desbridamento e disfunção de múltiplos órgãos.

A necrose menos extensa (menos de 30% do pâncreas) está associada a morbidade significativa (40%), mas mortalidade, infecção e taxas de falência de órgãos foram relatadas com taxas abaixo de 20%. Quando mais de 50% do pâncreas está necrótico (necrose extensa), a morbidade da doença se aproxima de 100%, neste cenário 50% dos pacientes desenvolverão infecção, 70% destes necessitarão de desbridamento, em torno de 65% desenvolveram disfunção de múltiplos órgãos com a taxa de mortalidade em torno de 40%.⁶

A infecção da necrose ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com pancreatite necrosante. Atualmente, o tratamento da pancreatite necrosante infectada permanece desafiador.⁵ Menos de 5% desses pacientes se recuperam apenas com tratamento conservador com antibioticoterapia, o que torna o quadro quase sempre indicativo de manejo intervencionista.⁷

A necrosectomia aberta é considerada o tratamento padrão há décadas. No entanto, abordagens minimamente invasivas têm sido cada vez mais utilizadas em todo o mundo, incluindo a drenagem percutânea por cateter, necrosectomia laparoscópica, necrosectomia endoscópica, desbridamento retroperitoneal videoassistido e necrosectomia pancreática retroperitoneal de acesso mínimo. As vantagens das abordagens minimamente invasivas incluem menos complicações sistêmicas após a

intervenção e um risco reduzido de desenvolver falência orgânica de início recente. Além disso, essas técnicas minimamente invasivas podem ser realizadas em uma abordagem escalonada: drenagem percutânea inicial por cateter seguida de desbridamento minimamente invasivo.⁸

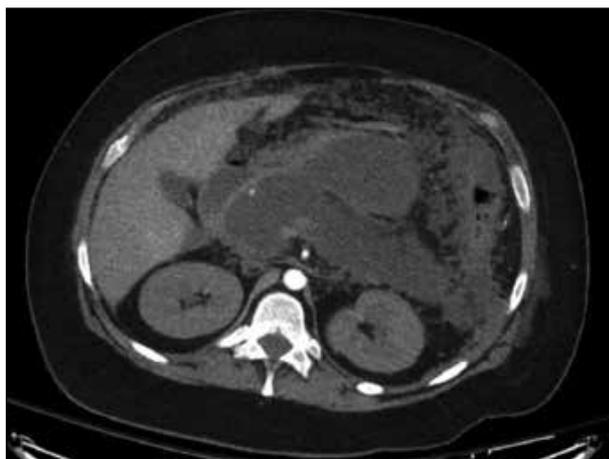
A aspiração de aliviar o estresse cirúrgico e minimizar a morbidade relacionada à necrosectomia aberta levou ao desenvolvimento de técnicas de desbridamento menos invasivas.⁵

Atualmente, diversos estudos apontam para benefício de uma abordagem de *step-*

up approach, que consiste em priorização de técnicas minimamente invasivas progredindo em escala para técnicas mais invasivas para controle da doença.⁹

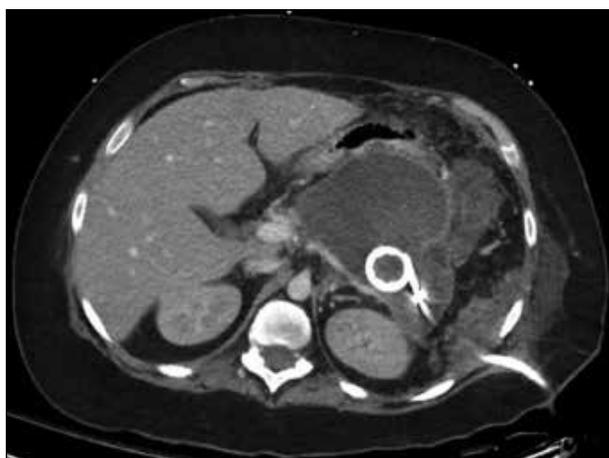
Nesta técnica, há interesse principal em controle infeccioso em vez de remoção de todo componente de necrose local. Por este motivo, o primeiro passo consiste na drenagem percutânea ou endoscópica transgástrica, seguido de observação a cada 72h, para ponderar necessidade de novo procedimento de drenagem, seguindo para possibilidade de desbridamento

Figura 1. TC demonstrando pancreatite necrosante com necrose murada. A imagem é de aproximadamente 3 semanas após a apresentação inicial.



Fonte: Leonard-Murali e colaboradores.²⁹

Figura 2. TC demonstrando dreno percutâneo colocado por radiologia intervencionista para o tratamento da necrose pancreática infectada. A trajetória foi escolhida para orientar futuras abordagens cirúrgicas minimamente invasivas.



Fonte: Leonard-Murali e colaboradores.²⁹

retroperitoneal videoassistido com lavagem pós-operatória (VARD), seguido de necrosectomia aberta.⁷

A abordagem endoscópica transgástrica consiste na drenagem guiada por USG na parede posterior do estômago ou duodeno, seguida de necrosectomia. Nessa abordagem, existe ainda a vantagem de não necessitar de anestesia geral, podendo ser realizada com paciente levemente sedado e possibilidade de nova drenagem pela mesma via. Tipicamente requer 3 a 6 sessões para completar o desbridamento.¹⁰

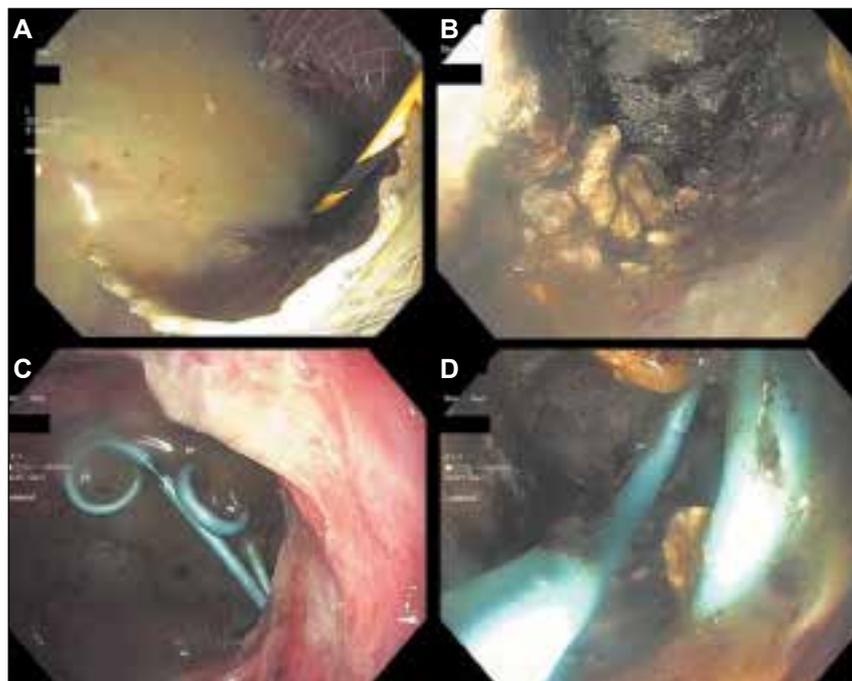
A primeira abordagem endoscópica, publicada em 1996, descrevia a drenagem sem desbridamento com taxa de 81% de sucesso, e após avanço com técnica de desbridamento local com endoscópio com auxílio de alça, rede ou cesta endoscópica, alcançou sucesso de 91%. Atualmente, ainda, o uso de *stents* metálicos maiores que permitem a criação de um conduto

permanente, facilitou o tratamento, e há estudos demonstrando que múltiplos sítios de drenagem podem estar associados a maior taxa de sucesso.¹¹

Um estudo de metanálise comparou as três técnicas (aberta x minimamente invasiva x *step-up approach*), identificando redução de complicações com o *step-up approach* como fístula pancreática com a drenagem endoscópica, fístula entero-cutânea, sangramento, insuficiência pancreática e menor tempo de internamento hospitalar, apesar de não mostrar diferença estatística com relação a complicações maiores e mortalidade.⁹

É importante atentar ainda para a possibilidade de desconexão ductal pancreática, que está associada à pancreatite recorrente e coleções refratárias, devem ser reconhecidos precocemente para tratamento. Desconexões parciais estão mais associadas com sucesso por tratamento via colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 3. Imagens de necrosectomia endoscópica para necrose pancreática infectada.



A. Secreção puruleta visualizada no estômago após implantação de *stent* transgástrico metálico. B. Necrose pancreática dentro do retroperitônio. C. Drenos transgástricos dentro do estômago. D. Drenos transgástricos visualizados no retroperitônio.

Fonte: Leonard-Murali e colaboradores.²⁹

(CPRE) com colocação de *stent* ductal pancreático, enquanto que na ruptura total há maior frequência o tratamento cirúrgico.¹¹

A intervenção nas primeiras semanas do início da PA é necessária quando se diagnostica uma coleção necrótica aguda infectada associada a um quadro de deterioração clínica e sinais de sepse. A falência de múltiplos órgãos e a cirurgia precoce estão associadas à alta morbimortalidade após necrosectomia aberta. Os dados são principalmente derivados de coortes históricas com necrosectomia precoce desprovida de implementação de algoritmo de tratamento *step-up approach*.^{5,12}

Anecrosectomia aberta fornece desbridamento completo em um único procedimento, o que pode ser vantajoso especialmente na necrose disseminada. Em pacientes que não melhoram ou sofrem complicações após o manejo minimamente invasivo da necrose, a necrosectomia aberta oferece uma opção de

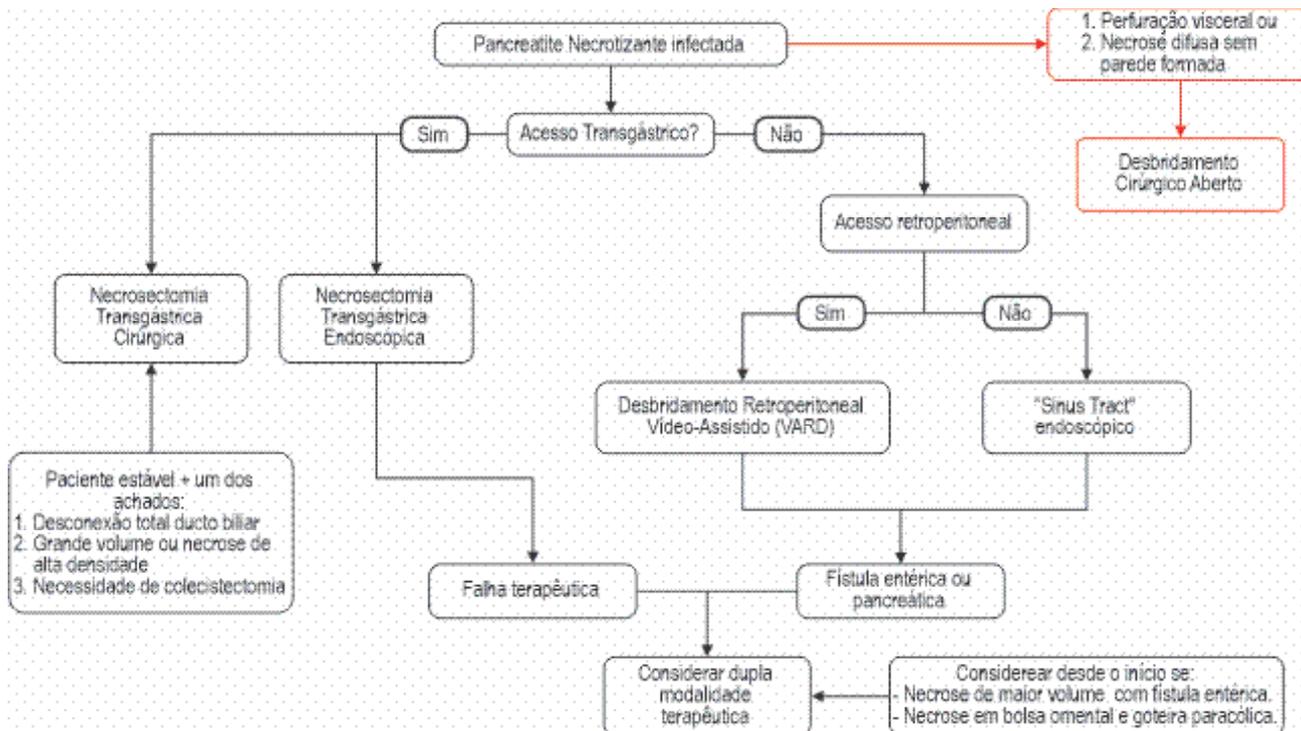
tratamento de resgate. Com base nas diretrizes recentemente publicadas da Sociedade Mundial de Cirurgia de Emergência para o manejo da pancreatite aguda grave, a necrosectomia aberta ainda é uma opção de tratamento válida para a necrose pancreática complicada após um esquema de tratamento *step-up approach*.

De acordo com as diretrizes de tratamento, a necrosectomia aberta deve ser adiada o máximo possível, pelo menos nas primeiras quatro semanas, se o paciente puder tolerar a pancreatite complicada. Se a falência de múltiplos órgãos prevalecer por semanas ou o paciente se deteriorar apesar dos cuidados de suporte intensivos, a mortalidade após a cirurgia aberta é alta.⁵

Conclusão

Todos os pacientes com pancreatite necrosante devem ser tratados usando os princípios do *step-up approach*, principalmente para evitar a cirurgia

Figura 4. Diagrama de fluxo ilustrando o processo de decisão envolvendo intervenção cirúrgica minimamente invasiva.



aberta. Quando a abordagem endoscópica está disponível e tecnicamente viável, deve ser considerada a primeira escolha, pois é capaz de garantir a menor taxa de morbidade, mortalidade e sequela tardia, e o menor tempo de internação. A abordagem *step-up* associada ao desbridamento cirúrgico pode ser considerada uma alternativa quando a abordagem endoscópica não é viável ou falhou.

Referências

1. Zhu Y, Ding L, Xia L, He W, Xiong H, et al. A novel strategy for transmural stent removal in necrotizing pancreatitis undergoing endoscopic transmural necrosectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2022 Jan 17;32(2):197-202. doi: 10.1097/SLE.0000000000001013. PMID: 35034066.
2. Roch AM, Maatman T, Carr RA, Easler JJ, Schmidt CM, et al. Evolving treatment of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 2018 Mar;215(3):526-529. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.11.020. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29167024.
3. Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 May;406(3):521-535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910276; PMCID: PMC8106572.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. Acute pancreatitis classification working group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.
5. Husu HL, Kuronen JA, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Open necrosectomy in acute pancreatitis--obsolete or still useful? *World J Emerg Surg.* 2020 Mar 17;15(1):21. doi: 10.1186/s13017-020-00300-9. PMID: 32183878; PMCID: PMC7079510.
6. Ricci C, Pagano N, Ingaldi C, Frazzoni L, Migliori M, et al. Treatment for infected pancreatic necrosis should be delayed, possibly avoiding an open surgical approach: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Surg.* 2021 Feb 1;273(2):251-257. doi: 10.1097/SLA.0000000000003767. PMID: 31972645.
7. Pinto S, Bellizzi S, Badas R, Canfora ML, Loddo E, et al. Direct endoscopic necrosectomy: Timing and technique. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 28;57(12):1305. doi: 10.3390/medicina57121305. PMID: 34946249; PMCID: PMC8707414.
8. Liu ZW, Yang SZ, Wang PF, Feng J, He L, et al. Minimal-access retroperitoneal pancreatic necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre study of a step-up approach. *Br J Surg.* 2020 Sep;107(10):1344-1353. doi: 10.1002/bjs.11619. Epub 2020 May 25. PMID: 32449154.
9. Xiao, Jianguo, Xiaojiao Quan, Fang Liu, Wen Li. Comparison of different surgical methods for necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Frontiers in Surgery* 2021;8:723605.
10. Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, Agarwal S, Ennis TM, et al. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Aug;83(2):316-327. doi: 10.1097/TA.0000000000001510. PMID: 28452889.
11. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing pancreatitis: Current management and therapies. *Clin Endosc.* 2017 Jul;50(4):357-365. doi: 10.5946/ce.2016.152. Epub 2017 May 16. PMID: 28516758; PMCID: PMC5565044.
12. Bugiantella W, Rondelli F, Boni M, Stella P, Polistena A, Sanguinetti A, Avenia N. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions. *Int J Surg.* 2016 Apr;28 Suppl 1:S163-71. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.038. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26708848.
13. Luckhurst CM, El Hechi M, Elsharkawy AE, Eid AI, Maurer LR, et al. Improved Mortality in Necrotizing Pancreatitis with a multidisciplinary minimally invasive step-up approach: Comparison with a modern open necrosectomy cohort. *J Am Coll Surg.* 2020 Jun;230(6):873-883. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.038. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251846.
14. van Grinsven J, van Dijk SM, Dijkgraaf MG, Boermeester MA, Bollen TL, et al. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019 Apr 25;20(1):239. doi: 10.1186/s13063-019-3315-6. PMID: 31023380; PMCID: PMC6482524.
15. Rozenko, O. V., D. N. Synepupov, and A. M. Sorokin. Comparative assessment of different methods of surgical treatment of nonbiliary necrotizing pancreatitis. *Zaporozhskii Meditsinskiĭ Zhurnal* 2 (2018): 167-71. Web.
16. Driedger M, Zyromski NJ, Visser BC, Jester A, Sutherland FR, et al. Surgical transgastric necrosectomy for necrotizing pancreatitis: A single-stage procedure for walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg.* 2020 Jan;271(1):163-168. doi: 10.1097/SLA.0000000000003048. PMID: 30216220.

17. Shilton H, Breen D, Gupta S, Evans P, Pilgrim C. Multiple interventions with prolonged length of stay are required for treatment of necrotizing pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2018 Mar;88(3):E162-E166. doi: 10.1111/ans.13883. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124490.
18. Wroński M, Cebulski W, Witkowski B, Jankowski M, Kluciński A, et al. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis. *J Surg Res.* 2017 Apr;210:22-31. doi: 10.1016/j.jss.2016.10.022. Epub 2016 Nov 2. PMID: 28457332.
19. Mohamadnejad M, Anushiravani A, Kasaeian A, Sorouri M, Djalalinia S, et al. Endoscopic or surgical treatment for necrotizing pancreatitis: Comprehensive systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2022 Apr 14;10(4):E420-E428. doi: 10.1055/a-1783-9229. PMID: 35433210; PMCID: PMC9010078.
20. Luo D, Liu X, Du J, Liu J, Chen X, et al. Endoscopic transgastric *versus* surgical approach for infected necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019 Jun;29(3):141-149. doi: 10.1097/SLE.0000000000000632. PMID: 30676541.
21. Aparna D, Kumar S, Kamalkumar S. Mortality and morbidity in necrotizing pancreatitis managed on principles of step-up approach: 7 years experience from a single surgical unit. *World J Gastrointest Surg.* 2017 Oct 27;9(10):200-208. doi: 10.4240/wjgs.v9.i10.200. PMID: 29109852; PMCID: PMC5661125.
22. Tong Z, Shen X, Ke L, Li G, Zhou J, et al. The effect of a novel minimally invasive strategy for infected necrotizing pancreatitis. *Surg Endosc.* 2017 Nov;31(11):4603-4616. doi: 10.1007/s00464-017-5522-0. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28411344.
23. Jones JD, Clark CJ, Dyer R, Case LD, Mishra G, Pawa R. Analysis of a step-up approach *versus* primary open surgical necrosectomy in the management of necrotizing pancreatitis: Experience in a cohort of patients at a US Academic Medical Center. *Pancreas* 2018 Nov/Dec;47(10):1317-1321. doi: 10.1097/MPA.0000000000001154. PMID: 30211807.
24. Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig Endosc.* 2020 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1111/den.13470. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31220368.
25. Lu J, Cao F, Zheng Z, Ding Y, Qu Y, et al. How to identify the indications for early intervention in acute necrotizing pancreatitis patients: A long-term follow-up study. *Front Surg.* 2022 Apr 6;9:842016. doi: 10.3389/fsurg.2022.842016. PMID: 35465437; PMCID: PMC9019048.
26. Rebhun J, Nassani N, Pan A, Hong M, Shuja A. Outcomes of open, laparoscopic, and percutaneous drainage of infected walled-off pancreatic necrosis: A nationwide inpatient sample study. *Cureus* 2021 Jan 28;13(1):e12972. doi: 10.7759/cureus.12972. PMID: 33654633; PMCID: PMC7913891.
27. Sorrentino L, Chiara O, Mutignani M, Sammartano F, Brioschi P, Cimbanassi S. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review. *World J Emerg Surg.* 2017 Mar 16;12:16. doi: 10.1186/s13017-017-0126-5. PMID: 28331537; PMCID: PMC5356234.
28. Klimov AE, Samara M, Persov MY, Kirtadze DG, Barhudarov AA. The surgical approach to acute necrotizing pancreatitis treatment. *Archives of Pharmacy Practice* 11.1 (2020): 140.
29. Leonard-Murali S, Lezotte J, Kalu R, Blyden DJ, Patton JH, Johnson JL, Gupta AH. Necrotizing pancreatitis: A review for the acute care surgeon. *Am J Surg.* 2021 May;221(5):927-934. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.027. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32878690; PMCID: PMC8650167.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Síndrome de Li-Fraumeni à Luz da Prática Clínica do Oncologista

Li-Fraumeni Syndrome under the Oncologist Clinical Practice

Ana Cristina Silva Bomfim¹, Camila Severiano Vasques¹, Carolina Rocha Silva¹, Clara Santana Peixoto¹, Júlia de Castro de Souza¹, Sergiane Amaral Gadelha¹, Thereza Inês Barbosa Soares Flores¹, Thiago Kaique Nunes Monteiro¹, Thiago Santos Vieira¹, André Bacellar Costa Lima^{1*}

¹Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) consiste em um distúrbio autossômico dominante, associado a mutações no gene da proteína tumoral p53. Apresenta uma maior expressão em mulheres jovens e está associada à ocorrência de determinados tipos de câncer, tais como sarcomas, leucemias, tumores cerebrais, câncer de mama e carcinomas adrenocorticais. Esta síndrome não apresenta quadro clínico ou fenótipo específico, suas manifestações clínicas estão em linha com o tipo de câncer apresentado e seu diagnóstico é baseado em critérios clínicos e confirmado por testes genéticos que analisam a mutação do gene p53. Dessa forma, a detecção precoce da mutação, a realização de testes de rastreamento e o aconselhamento genético podem ser capazes de alterar a história natural da doença e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade associada aos principais tipos de neoplasias associadas à síndrome. Assim como no quadro clínico, não há tratamento específico para tal diagnóstico. A abordagem oncológica será, portanto, de acordo com o tipo de câncer que o paciente desenvolve. Pacientes com SLF parecem apresentar uma maior sensibilidade para desenvolver neoplasias induzidas por radiação, devendo-se então, avaliar individualmente indicações de alguns exames diagnósticos de imagem e propostas terapêuticas envolvendo radiação. Diante do contexto de novas perspectivas diagnósticas, de rastreio e seguimento trazemos aqui uma atualização sobre a SLF, ilustrada sob o panorama de um caso clínico norteador.

Palavras-chave: Síndrome de Li Fraumeni; p53; Diagnóstico; Tratamento; Seguimento.

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is an autosomal dominant disorder associated with mutations in the p53 tumor protein gene. It has a higher expression in young women and is related to specific types of cancer, such as sarcomas, leukemias, brain tumors, breast cancer, and adrenocortical carcinomas. This syndrome does not present a clear clinical picture or phenotype, its clinical manifestations are according to the cancer type, and its diagnosis is based on clinical criteria and confirmed by genetic tests that analyze the p53 gene mutation. Thus, early mutation detection, screening tests, and genetic counseling may be able to change the natural history of the disease and, consequently, reduce mortality associated with the main types of neoplasms associated with the syndrome. As in the clinical picture, there is no specific treatment for such a diagnosis. The oncological approach will therefore be according to the type of cancer.

Correspondence addresses:

Dr. André Bacellar Costa Lima
andrebccl@hotmail.com

Received: March 17, 2022

Revised: May 10, 2022

Accepted: May 31, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Patients with LFS seem sensitive to developing secondary neoplasia induced by radiation. So, the physicians should individually evaluate the indication of some diagnostic imaging tests and therapeutic proposals. Faced with the context of new diagnostic, screening, and follow-up perspectives, we bring here an update on LFS, illustrated under the panorama of a guiding clinical case.

Keywords: Li Fraumeni Syndrome; p53; Diagnosis; Treatment; Follow-up.

Introdução

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é definida como um distúrbio autossômico dominante de alta penetrância genética, associada a anormalidades no gene da proteína tumoral p53, que predispõe à ocorrência de uma variedade de tumores primários em idade precoce.¹ Estima-se que até os 70 anos de idade, a incidência geral cumulativa de câncer nesta população é de quase 100%.¹ A ocorrência é maior em mulheres, com risco durante a vida de 93% no sexo feminino e 68% no sexo masculino, principalmente devido ao câncer de mama.² As mulheres também têm idade média mais precoce ao primeiro diagnóstico oncológico.²

O espectro tumoral associado à síndrome inclui o câncer de mama, especialmente na pré-menopausa, sarcomas de tecidos moles e ósseos, leucemias, tumores cerebrais e carcinomas adrenocorticais.³ Os diferentes padrões são explicados, essencialmente, pelas classes de variantes germinativas do gene que codifica a proteína p53.⁴ Análises recentes sugerem que as estimativas de prevalência populacional de variantes de linhagem germinativa patogênica ou provavelmente patogênica, são maiores do que as relatadas anteriormente, mesmo quando consideradas estimativas conservadoras.^{5,6} No Brasil a mutação R337H é a mais prevalente, presente em 0.3% da população do Sul e Sudeste do país.⁷

Tanto a idade na primeira ocorrência quanto o tipo de neoplasia ao diagnóstico podem influenciar no risco de segunda neoplasia, sendo este risco mais alto naqueles portadores que desenvolveram o primeiro tumor nas primeiras duas décadas de vida ou tiveram rhabdomyosarcoma como doença inaugural.² Além do risco de múltiplos tumores associados, há descrição de antecipação

da sua ocorrência nas gerações sucessivas em famílias com a síndrome.

Dentre as proteínas supressoras tumorais já identificadas, poucas são tão versáteis e com funções tão variáveis quanto a p53, estando envolvida na sinalização oncogênica, estresse oxidativo, senescência celular e encurtamento telomérico, com capacidade reguladora partindo de múltiplas vias. Neste ponto, a função essencial do gene que codifica a proteína p53 (TP53), único comprovadamente relacionado, está em produzir este fator de transcrição implicado na proliferação celular, apoptose e estabilidade genômica.⁸ Trata-se de um gene de supressão tumoral que determina o que ocorre com células de DNA danificado. A presença da proteína gerada por tal gene tem a capacidade de desacelerar o ciclo celular, permitindo ações de reparo ou programando o início da morte celular. Na ausência desta proteína normal ativada, células contendo DNA alterado podem se proliferar, contribuindo para a ocorrência de neoplasias.¹

Grande parte do debate atual em torno do tema destaca a incidência excepcionalmente alta do desenvolvimento de tumores dentro dos campos de radioterapia em pacientes previamente tratados e, conseqüentemente, o papel da individualização terapêutica em busca de melhores resultados para esta população. Dados recentes destacam ainda que parece ser apropriado estratificar o manejo clínico de acordo as classes de mutação.⁹ Quanto menor o número de alterações graves correspondentes às mutações de perda de função, dos tipos sem sentido (*'nonsense'*), de mudança de quadro de leitura (*'frameshift'*) ou rearranjos genômicos, mais tardio o aparecimento do tumor.⁹

É neste cenário, de novas perspectivas, e da necessidade de solidificar a informação sobre o

tema, que trazemos aqui uma atualização sobre a SLF, ilustrada sob à luz de um caso clínico norteador.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A SLF não apresenta quadro clínico ou fenótipo específico. As manifestações são específicas de acordo com o tipo de câncer desenvolvido.¹⁰ Como o principal sinal de que uma pessoa possa ter a síndrome é o desenvolvimento de certos tipos de câncer, é importante saber quem deve ser testado para a alteração no gene TP53. Pode haver suspeita da SLF se o indivíduo tiver histórico pessoal ou familiar dos tipos de câncer relacionados à síndrome.¹¹

Como exemplo, a predisposição genética para o sarcoma de partes moles é ilustrada pelo risco elevado documentado em síndromes associadas com mutações germinativas de genes supressores de tumor, notadamente o NF1, o TP53 e o gene do retinoblastoma. A frequência de variantes germinativas patogênicas é muito maior quando estes tumores são diagnosticados na infância do que na idade adulta, estimando-se em 5-10% nos osteossarcomas e 6-23% nos rhabdomiossarcoma, comparados aos usuais <3% nos adultos com sarcomas. Em um estudo com crianças com rhabdomiossarcoma, inferiu-se que pacientes com SLF foram relatados como especialmente propensos a tumores primários subsequentes, principalmente sarcomas, por exemplo, no campo de radiação prévia.¹²

Vários cânceres associados às mutações patogênicas do TP53 têm uma história natural que inclui uma fase pré-sintomática que é potencialmente passível de detecção precoce, o que permitiria melhor eficácia do tratamento, com possível aumento na sobrevida.¹³ A identificação da síndrome, então, tem vital importância para o manejo e seguimento dos pacientes e seus familiares.

A SLF é diagnosticada com base em critérios clínicos e confirmada pelos testes genéticos para a mutação no gene TP53. O diagnóstico clínico

é definido a partir de história pessoal ou familiar de sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos), associado a um familiar de primeiro grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e a outro familiar de primeiro ou segundo grau que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade.^{11,12}

São critérios para testagem de TP53: familiar com tumor central TP53 (câncer de mama, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor do sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical) antes dos 46 anos e pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com tumor central antes dos 56 anos; ou probando com múltiplas neoplasias primárias, incluindo 2 tumores TP53, o primeiro dos quais ocorrendo antes dos 46 anos, independentemente da história familiar; ou paciente portador de tumores raros como carcinoma adrenocortical, carcinoma do plexo coroide ou rhabdomiossarcoma do subtipo anaplásico embrionário, independente de história familiar; ou ocorrência de câncer de mama de início muito precoce, antes dos 31 anos, independentemente do histórico familiar.^{11,14-16}

Após detecção da mutação, o exame deve ser oferecido aos familiares previamente submetidos à aconselhamento oncogenético. O sequenciamento do gene TP53 não é feito rotineiramente, sendo seu estudo oferecido em apenas alguns grandes centros de pesquisa, apesar da disponibilidade de técnicas mais modernas, como o sequenciamento de nova geração, estarem cada vez mais acessíveis.¹²

Os testes de rastreamento validados são capazes de reduzir a mortalidade associada ao câncer de mama e colorretal, embora essas estratégias de diagnóstico precoce não tenham sido realizadas especificamente nas populações de portadores da mutação TP53.¹³

Melhores resultados a partir de um diagnóstico precoce também foram demonstrados para outros cânceres comumente observados em pacientes com SLF. Por exemplo, o prognóstico de muitos subtipos de sarcoma é melhor em tumores de menor tamanho, sendo um preditor de recorrência

local, o que sugere fortemente de que a sua detecção precoce melhoraria a sobrevida global. Por outro lado, nenhum benefício foi relatado com a detecção precoce da leucemia, provavelmente devido ao rápido início dos sintomas e progressão após os resultados anatomopatológicos se tornarem diagnósticos.¹³ Vigilância das contagens de células sanguíneas para detectar precocemente leucemia pode ser considerada, embora a probabilidade de encontrar leucemia oculta seja pequena e os benefícios de sobrevida sejam incertos.¹⁰

Ainda, as implicações clínicas da detecção de tumores cerebrais primários assintomáticos não são claras embora a ressecção tumoral total, que é presumivelmente mais provável nos estágios iniciais da doença, confira um benefício de sobrevida nos gliomas, meduloblastomas e carcinomas do plexo coróide.¹³

Em relação ao câncer de mama, embora a eficácia da triagem para portadores de mutação no gene seja desconhecida, mamografia e exames clínicos das mamas a partir de início da idade adulta são consistentes com as atuais estratégias de gestão para os portadores das mutações BRCA1 e BRCA2.¹⁰ A triagem mamária baseada em ressonância magnética (RM) em mulheres com mutações germinativas em BRCA resultou na detecção de mais tumores neste órgão, geralmente em estágios mais precoces, do que a mamografia sozinha. No entanto, nenhum benefício de sobrevida foi associado a protocolos de rastreamento usando RM, presumivelmente devido aos períodos de acompanhamento relativamente curtos relatados nesses estudos em comparação com a história natural estendida do câncer de mama.¹⁵

Dada a preocupação adicional em relação ao aumento da sensibilidade dos portadores de mutações no TP53 à radiação ionizante, a RM de mama representa uma estratégia de rastreamento alternativa valiosa, quando disponível, embora a mamografia ainda seja uma alternativa razoável para aquelas mulheres sem acesso à RM.^{13,10,16} A mastectomia profilática pode ser indicada para mulheres portadoras da SLF e uma predisposição adicional para câncer.¹⁰

Teste de sangue oculto nas fezes e colonoscopia têm eficácia comprovada na redução da mortalidade associada ao câncer colorretal, mesmo na população geral e populações com risco moderado desta doença; assim, a triagem com esses métodos é uma estratégia razoável para vigilância em portadores da mutação TP53, que podem ser considerados de risco moderado de câncer colorretal (risco relativo de 2,8 em relação ao esperado na população geral).^{13,16}

Para o câncer gástrico, a maioria dos estudos se concentrou na eficácia da triagem endoscópica em populações com alto risco (por exemplo, homens do leste asiático têm uma incidência de câncer gástrico de 42 casos por 1.000 em comparação com 9 casos por 1.000 em homens na Europa Ocidental). Os resultados dessas investigações sugerem um possível papel para a triagem endoscópica em intervalos regulares em portadores de mutações TP53.¹³

Para a maior parte das malignidades centrais relacionadas às mutações germinativas em TP53, como sarcoma, tumor cerebral e carcinomas adrenocorticais, testes de rastreamento bem estabelecidos não existem, embora evidências sugiram que a vigilância clínica, laboratorial e ultrassonográfica para carcinomas adrenocorticais são eficazes na detecção precoce desse tipo de tumor e está associada a melhores resultados.¹³

A falta de testes de rastreamento estabelecidos para a maioria restante dos cânceres associados ao TP53 e a variedade de localizações anatômicas em risco tornam atraente uma abordagem de rastreamento de corpo inteiro. Nesse sentido, o PET CT é uma possível estratégia a ser mais bem estudada, embora alguns estudos pequenos apontaram taxas consideráveis de resultados falso positivos.¹⁷

A ressonância magnética de corpo inteiro é uma modalidade alternativa atraente que evita a exposição à radiação ionizante. No entanto, a sensibilidade e especificidade ainda incertas da RM de corpo inteiro em toda a gama de tumores observados em SLF, bem como o perfil de eventos adversos, aceitabilidade, custos e utilidade clínica

desta abordagem permanecem desconhecidos. Muitos estudos utilizando esta estratégia estão em andamento e seus resultados são ansiosamente esperados.¹³

Um estudo brasileiro avaliou a possibilidade de programa de triagem genética em recém-nascidos para uma das mutações do TP53, denominada R337H, de alta prevalência no Brasil, principalmente no Sul e Sudeste. Os pesquisadores desenvolveram um kit para a detecção mais rápida e prática dessa mutação. A ideia seria incorporá-lo ao teste do pezinho, que identifica mais de 30 doenças, mas o custo pode ser um fator limitador. A mutação R337H parece apresentar um risco de desenvolver câncer menor que aqueles portadores de SLF que não são brasileiros – algo que leva a comunidade científica a chamá-la de síndrome de Li-Fraumeni-like. Estudos de coorte no Brasil são importantes para entendermos o padrão do país, e alguns sugerem maior incidência de tumores não classicamente associados à SLF em nossa população, como os de tireóide, pulmão e rim. Embora existam pessoas com mutação R337H que não desenvolvem câncer ao longo da vida, observou-se que quem possui a mutação no gene XAF1 associada, apresenta um fenótipo bem mais agressivo da síndrome, mostrando que outras mutações podem ‘moldar’ o risco de câncer de determinado indivíduo.¹⁸

Testes moleculares em famílias portadoras da SLF levantam muitas questões éticas. A suspeita de hipersensibilidade de pacientes com SLF à carcinogênese induzida por radiação poderia justificar a triagem da mutação germinativa TP53 pelo menos em membros afetados dessas famílias para melhor definir, por exemplo, as restrições a propedêutica com radiação ionizante ou indicações e modalidades de radioterapia.¹⁹ É prudente que todos os membros da família afetada busquem um estilo de vida saudável e que seus médicos estejam atentos para os primeiros sinais de câncer. Existem evidências emergentes da utilidade de agentes quimiopreventivos para as populações geneticamente suscetíveis como as famílias SLF.¹⁰

Dada a raridade das mutações TP53, é necessário reunir esforços de pesquisa internacional colaborativa para dar aos estudos poder estatístico suficiente para alcançar conclusões significativas.¹³

Caso Clínico

Paciente feminina de 60 anos, apresentou-se com queixa de astenia e perda de peso e após investigação identificou-se diagnóstico de três tumores primários: pulmão, mama e ovário. Apresentava histórico familiar de 2 parentes de primeiro e segundo grau com sarcomas diagnosticados antes dos 50 anos. Portanto, tinha critérios para testagem de mutação germinativa do TP53 – que foi identificada pela análise por sequenciamento de nova geração (R337H). Não apresentava outras mutações que dirigissem alguma terapia alvo específica.

A Figura 1 mostra o PET-CT de estadiamento, que levantou a hipótese de múltiplos primários. Foi realizada biópsia dos múltiplos sítios, e a imuno-histoquímica confirmou a suspeita (Figura 2).

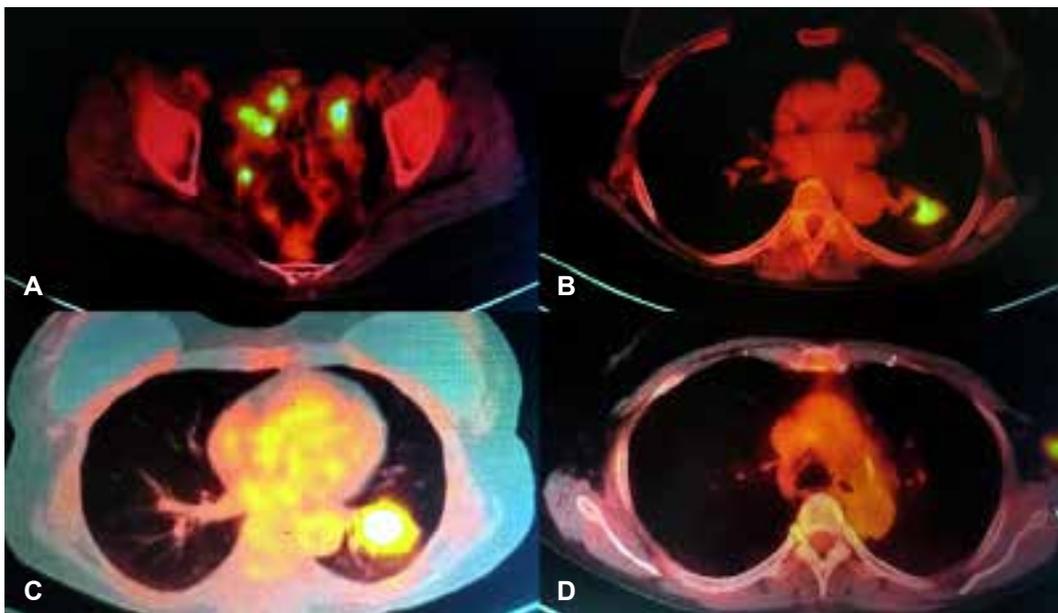
Foi optado por iniciar tratamento com quimioterapia sistêmica (esquema com carboplatina + paclitaxel), regime padrão para tratamento dos cânceres de ovário e pulmão. Apresentou resposta parcial na análise com PET-CT após 2 ciclos (Figuras 3 e 4). Foi então submetida à citorredução com histerectomia, omentectomia e linfadenectomia ilíaca, em mesmo tempo cirúrgico em que realizou ressecção segmentar do quadrante inferior lateral da mama esquerda e linfadenectomia axilar esquerda. Encontra-se em seguimento com doença estável no momento e foi encaminhada, juntamente com familiares, para aconselhamento genético.

Neoplasias Comumente Associadas

Mama

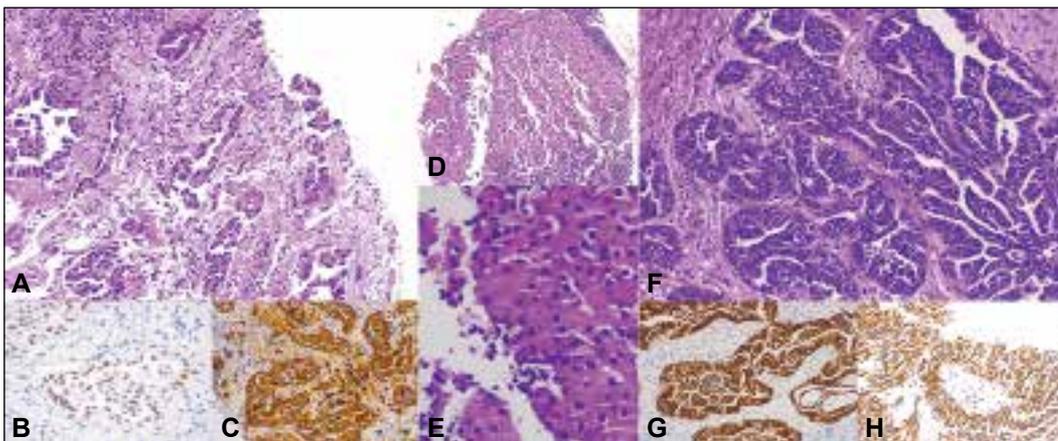
É notório que mulheres com SLF tenham maior chance de desenvolver neoplasia de

Figura 1. Em exames PET-TC de 07/01/2022, pré-quimioterapia.

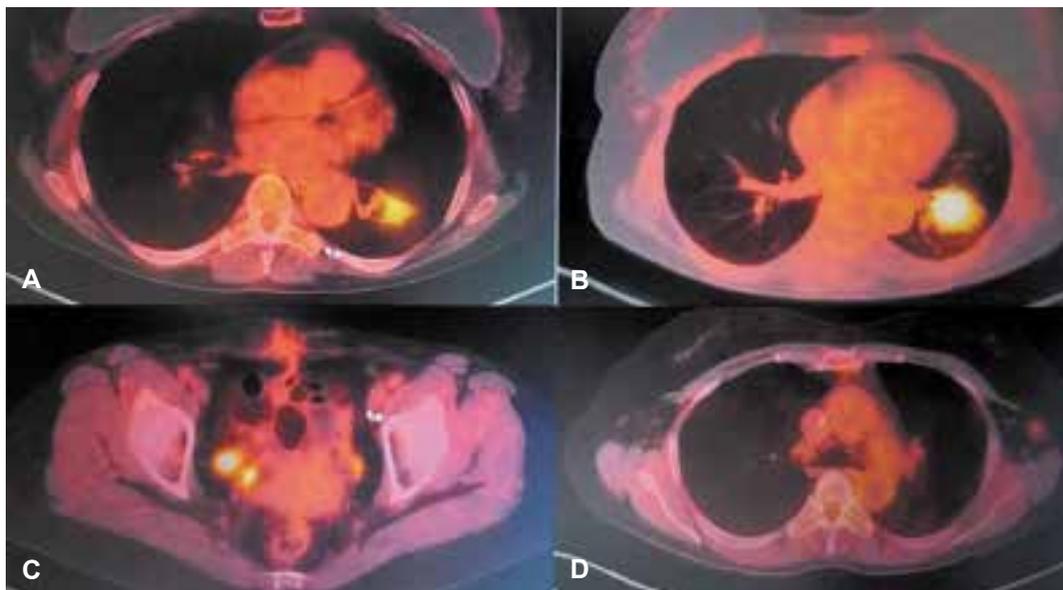


A. Ovários de dimensões aumentadas e múltiplas áreas hipodensas em permeio medindo cerca de 6,3cm à direita e 6,4cm à esquerda (SUVmax:8,5), determinando dilatação pielocalicinal bilateral. Pequena imagem grosseiramente nodular no espaço retrouterino à direita medindo 1,0cm (SUVmax: 3,4). **B.** Nódulo com densidade de partes moles e contornos finamente irregular situado no segmento basal posterior do lobo inferior direito medindo 1,0cm, de aspecto secundário (SUVmax:6,1). **C.** Área de pulmão com hipercaptação em formação expansiva, com densidade de partes moles, no segmento anterior do lobo inferior esquerdo, promovendo atelectasia/pequena redução volumétrica deste lobo, mantendo relação com a cissura e com brônquios segmentares, medindo 5,7 x 3,7 x 5,8 cm nos maiores eixos (SUVmax:10,0). **D.** Pequena formação nodular na mama esquerda, situada no quadrante ínfero lateral, anteriormente à prótese, medindo 0,9cm (SUVmax:1,8). Linfonodos/linfonomegalias axilares bilaterais, retropeitorias à direita e subcarinal, medindo até 1,2cm no menor eixo (SUVmax: 5,2).

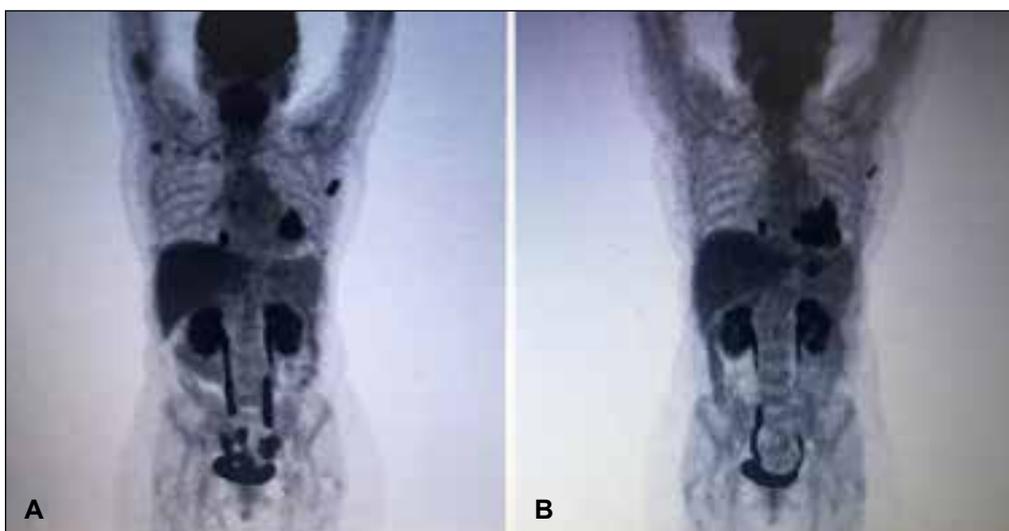
Figura 2. Análise anatomopatológica e imuno-histoquímica do caso clínico demonstrando múltiplos primários.



A. Adenocarcinoma bem diferenciado infiltrando o parênquima pulmonar (H & 200 x). **B e C.** Reação imunohistoquímica demonstrando sitio primário em pulmão. **D e E.** Neoplasia metastática em linfonodo axilar (H & 200 & 400 x). **F.** Carcinoma seroso de alto grau em ovário (H&200x). **G e H.** Reação de imunohistoquímica demonstrando origem em trato genital feminino (Pax 8 positivo e com evidencia de mutação p53 expresso forte e difusa).

Figura 3. Exame de PET-TC, após quimioterapia com carboplatina+paclitaxel.

A. Redução parcial do metabolismo e das dimensões do nódulo com densidade de partes moles e contornos finamente irregular situado no segmento basal posterior do lobo inferior direito medindo 1,2 cm (média 1,6cm), SUVmax: 4,3 (SUVmax:6,1), de aspecto neoplásico. Não mais se observam ovários de dimensões aumentadas e múltiplas áreas hipodensas em permeio. **B.** Houve redução das dimensões e do metabolismo da formação expansiva, com densidade de partes moles, no segmento anterior do lobo inferior esquerdo, promovendo atelectasia/pequena redução volumétrica deste lobo, mantendo relação com a cissura e com brônquios segmentares, medindo 2,7 x 2,7 cm (media 5,7 x 3,7 x 5,8cm), SUVmax: 5,9 (SUVprévio:10,0), de aspecto neoplásico. **C.** Não mais se observa a pequena imagem grosseiramente nodular no espaço retrouterino à direita. Houve redução do metabolismo e das dimensões do linfonodo axilar à esquerda, medindo 0,5 cm (média 1,1cm), SUVmax: 2,8 (SUVprévio:5,2), suspeito para acometimento neoplásico secundário. **D.** Não mais se observam linfonodos/linfonodomegalias axilares à direita, retropeitorias à direita e subcarinal. Não mais se observa pequena formação nodular na mama esquerda.

Figura 4. Imagem de coronal de corpo de PET-TC.

A. Pré quimioterapia de pulmão. **B.** Pós quimioterapia.

mama na pré-menopausa. Em um estudo brasileiro, aproximadamente 75% dos cânceres ocorreram entre os 26 e 50 anos. A idade média do acometimento nas portadoras da mutação R337H foi de 42,8 anos. Já em 93 portadoras de outras mutações no TP53, a média de idade ao diagnóstico foi 37 anos.²⁰ O comportamento do câncer no paciente sem a mutação é equivalente ao do paciente mutado. A contribuição do conhecimento genético se dá na prevenção e seguimento mais frequente da paciente portadora da síndrome, além de decisões acerca de mastectomia profilática. Por exemplo, pacientes portadoras de mutação no TP53 possuem maior probabilidade de apresentar câncer em mama contralateral, quando comparada a portadoras de mutação em BRCA.²¹

Carcinomas Adrenocorticais

Os carcinomas adrenocorticais são tumores raros. Porém, nota-se uma alta prevalência em pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni. Nesses pacientes, os carcinomas adrenocorticais são mais comumente evidenciados do que na população sem mutação e em geral ocorre com mais frequência na infância (46-93%), mas também no adulto (4-14%).¹⁸ Em pacientes da América do Norte e no Sul do Brasil, diagnosticados com carcinoma adrenocortical, a mutação na linhagem germinativa da TP53 (R337H) foi evidenciada com elevada taxa de porcentagem.²²

Sarcomas

Basicamente todos os tipos de sarcomas, sejam eles os de tecidos moles ou ossos, podem ser encontrados em famílias com SLF, com exceção do sarcoma de Ewing. Os sarcomas costumam surgir com uma média de idade de 15 anos, porém podem ocorrer em qualquer faixa etária. Em todas as faixas etárias, os osteossarcomas são mais frequentes naqueles pacientes com variantes patogênicas germinativas, quando em comparação com aqueles que desenvolveram

sarcomas esporádicos. Os rhabdomyosarcomas do subtipo embrionário-anaplásico ocorrem mais frequentemente na faixa etária < 5 anos e apresentam uma alta probabilidade de ter uma variante germinativa TP53.²⁰

Tumores Cerebrais

Sabe-se que a descoberta original da SLF surgiu de uma coorte de pacientes com rhabdomyosarcoma, porém foi reconhecido precocemente que os tumores cerebrais também eram frequentes nessas coortes familiares. Cerca de 40% das famílias SLF têm pelo menos um membro com tumor cerebral.²³

Dentre os tipos histológicos de tumores cerebrais na SLF podemos citar como mais importantes o astrocitoma, o meduloblastoma e tumores de plexo coróide.²⁰

O astrocitoma infiltrativo é o tipo mais comum de tumor cerebral associado à SLF. Já o meduloblastoma (MB) é o tumor cerebral maligno primário mais comum em crianças, representando aproximadamente 20% dos cânceres cerebrais infantis. Embora os meduloblastomas surjam em um subconjunto de famílias com tumores cerebrais, a proporção de meduloblastomas que surgem no cenário clínico de SLF é menos clara e provavelmente muito baixa. Aproximadamente 5-10% dos MBs abrigam mutações TP53, mas a maioria será representada por mutações somáticas.²³

Já em relação aos carcinomas de plexo coróide (CPC), a sua associação com mutações TP53 foi registrada em 1990, quando foi identificado um paciente com CPC em uma família com SLF. Em torno de 50% dos CPCs há mutações TP53 e 44% dos CPCs abrigam mutações germinativas TP53.²⁰

Análise Genética da Linhagem Germinativa

Como dito anteriormente, as mutações germinativas TP53 resultam nesta condição hereditária rara conhecida como Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). O gene TP53 codifica

a proteína supressora de tumor p53, que foi designada guardiã do genoma. Ele é responsável por grande parte da compreensão moderna da função supressora de tumor.²⁴

Critérios utilizados para triar os candidatos à testagem molecular da linhagem germinativa TP53 foram detalhados no tópico de "Quadro Clínico e Diagnóstico", incluindo o atualizado critério de Chompret. O Quadro 1 apresenta as indicações gerais para aconselhamento genético e testagem para mutações do P53.

O teste germinativo para o TP53 tem grandes implicações para o atendimento clínico. Advertências específicas incluem:

- Todos os resultados devem ser revisados para garantir dados de sequência mais precisos e interpretação antes que as implicações sejam revisadas com o indivíduo testado, uma vez que as consequências potenciais de um resultado positivo ou negativo impactam significativamente os desfechos clínicos.

- Todo o gene TP53 deve ser sequenciado, em vez de testar variantes selecionadas. Às vezes, o sequenciamento de regiões de codificação pode ser adequado; em outras vezes, o sequenciamento de regiões codificantes e não codificantes pode ser necessário;
- Técnicas sensíveis devem ser usadas para testar variantes do número de cópias, pois também ocorrem deleções de um e vários éxons;
- Uma exceção é uma variante de doença familiar conhecida; parentes em risco podem ser testados exclusivamente para a variante específica.²⁵

As variantes somáticas de TP53 são comuns em muitos tipos de tumores sólidos, pois o supressor de tumor p53 desempenha um papel importante no acoplamento de danos ao DNA com atraso do ciclo celular e apoptose. Variantes somáticas de TP53 frequentemente surgem na

Quadro 1. indicações para realização de aconselhamento genético e teste de variante patogênica TP53.

Pacientes de alto risco para SLF	Pessoas que preenchem os critérios para SLF ou que têm combinações de câncer e história familiar que os colocam em risco para a SLF, mas nos quais não há variante patogênica conhecida na família. Resultados negativos não descartam o diagnóstico de SLF nesses casos.
	Mulheres com câncer de mama precoce (antes dos 31 anos de idade) e sem mutação no BRCA-1 ou 2. Um teste negativo, nessa situação, não exclui a SLF.
	Indivíduos com carcinoma adrenocortical, carcinoma do plexo coroide ou sarcoma infantil (exceto sarcoma de Ewing), independentemente da idade ou história familiar.
Pacientes com histórico familiar de uma variante patogênica TP53	Indivíduos de uma família com uma variante patogênica TP53 conhecida, podendo nesse caso testar apenas essa variante específica. Um teste negativo exclui efetivamente a SLF nesse cenário.
Teste pré-natal	Gestações de risco em situações em que uma variante patogênica específica do TP53 foi identificada.

medula óssea, especialmente em indivíduos mais velhos e podem levar à hematopoese clonal. A hematopoese clonal de potencial indeterminado (CHIP) pode produzir frequências alélicas de até 50 por cento em linfócitos. Se a primeira identificação de uma variante for de tecido tumoral ou CHIP, pelo menos dois tecidos precisam ser testados para estabelecer se existe uma variante germinativa. Variantes germinativas de TP53 de novo e mosaicismos também podem ocorrer, enfatizando ainda mais a necessidade de avaliação cuidadosa por um especialista.²⁶

Variantes patogênicas (VP) e prováveis variantes patogênicas (PVP) refletem >90% de confiança na associação da doença PVP e são tratados da mesma forma que VP. VP e PVP devem ser rigorosamente avaliados de acordo com os critérios do American College of Medical Genetics (ACMG) e os critérios da ACMG/Association for Molecular Pathology (AMP), para não diagnosticar erroneamente uma síndrome TP53.²⁷

Mutações dominante-negativas podem ter fenótipos mais graves do que variantes que não bloqueiam a função normal do p53. Variantes de significância incerta (VUS) carecem de evidências suficientes para determinar a causa da doença. A VUS pode ser reclassificada como patogênica ou benigna à medida que os estudos de família e pesquisas de bancada se acumulam. Gradações em TP53 VUS têm grandes implicações para o risco. De acordo com os critérios da ACMG/AMP, vários fatores podem ser revisados, incluindo estudos de segregação, estudos funcionais e análises *in silico*. Um painel de especialistas em curadoria de variantes ClinGenTP53 publicou orientações sobre como aplicar os critérios.

Benigno e Provavelmente Benigno

Variantes benignas e provavelmente benignas carregam alta confiança de nenhuma associação de doença. Estes normalmente não são relatados (ou são relatados como negativos).

Associações de Doenças

Germline VP e PVP em TP53 estão associados a um risco aumentado de vários tipos de câncer, incluindo: sarcomas de tecidos moles; osteossarcomas; carcinomas adrenocorticais; tumores do sistema nervoso central (principalmente glial, plexo coróide e meduloblastoma); câncer de mama em mulheres jovens (≤ 30 anos); leucemias agudas ou síndromes mielodisplásicas (SMD), muitas vezes após o tratamento de um dos tumores sólidos acima.⁶

Os indivíduos afetados são heterozigotos para um VP ou PVP em TP53. Os tumores geralmente apresentam perda somática ou mutação do segundo alelo (normal); outras alterações, incluindo a perda da linha germinativa PV, podem ocorrer.¹⁶ Antes da ampla disponibilidade de testes genéticos, os critérios clássicos da síndrome de Li-Fraumeni (LFS) incluíam uma síndrome de câncer autossômico dominante com sarcoma antes dos 45 anos no probando. Os critérios de Chompret são mais amplos, mas perdem alguns indivíduos com VP ou PVP da linhagem germinativa em TP53.¹⁵

Manejo e Seguimento

Não há tratamento específico ou cura para a Síndrome de Li-Fraumeni. Geralmente, a abordagem oncológica é semelhante a pessoas sem a síndrome, com tratamento específico de acordo com o tipo de câncer.

Para mulheres com diagnóstico de câncer de mama, a mastectomia é preferida em relação a mastectomia seguida de radioterapia devido aos riscos de um segundo câncer de mama entre outras neoplasias induzidas por radiação.^{10,12,17}

Paciente com SLF parecem ter uma maior sensibilidade para desenvolver neoplasias secundárias induzidas por radiação. Por isso, a radioterapia deve ser discutida de forma individual. Os métodos diagnósticos que utilizem radiação ionizante, como a mamografia e tomografia computadorizada (TC), também

devem ser limitados às investigações necessárias para decisões relacionadas ao tratamento.²⁸

O acompanhamento de famílias com suspeita de SLF ou com a síndrome confirmada deve ser realizado e se destina à detecção precoce de neoplasias.¹² Deve-se inicialmente coletar uma história familiar completa para construção de heredograma e comprovar o tipo de tumor do paciente e dos seus familiares por meio do estudo da anatomia patológica. Em seguida, é importante desenvolver um plano de acompanhamento e rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau, mesmo que estejam assintomáticos, com atenção não apenas para as recidivas, mas também para novos tumores primários.²⁹

Dessa forma, para indivíduos com diagnóstico ou suspeita de SLF, é importante o aconselhamento

genético, seguindo as recomendações de triagem em famílias com casos positivos para a síndrome. O teste para variantes patogênicas no gene da proteína tumoral p53 (TP53) faz parte da abordagem inicial diante do diagnóstico, podendo fornecer informações importantes para o indivíduo testado e para os demais familiares.

São indicações para realização de teste de variante patogênica TP53: paciente com alto risco para SLF, história familiar de uma variante patogênica TP53 e como teste pré-natal nas gestações de risco para tal evento. O Quadro 2 apresenta as indicações mais bem detalhadas.

Além disso, em famílias em que a síndrome está presente, há recomendações também de triagem com realização de exame físico e exames de imagem periodicamente.^{15,26,30}

Quadro 2. Recomendações internacionais de triagem em portadores da mutação TP53 (adaptado).¹³

Estados Unidos	Austrália	França
Exame clínico anual da mama e mamografia	RM de mama anual aos 20-25 anos	Exame físico anual
Autoexame da mama a partir dos 18 anos e avaliação de MRR	Considerar USG de mama em gestantes e lactantes	RM de mama anual a partir dos 20 anos
Exame médico anual	Considerar MRR bilateral seguida de autovigilância da área operada	Evitar radioterapia
Colonoscopias a cada 2-5 anos	Considerar medicação de redução de risco (moduladores seletivos do receptor de estrogênio)	Recomenda-se discussão do diagnóstico pré-natal
Outra vigilância tumoral direcionada com base no histórico familiar de câncer	Colonoscopias: a cada 5 anos (se história familiar desconhecida); a cada 2-5 anos a partir dos 25 anos ou 10 anos antes do início mais jovem de CCR na família	
	Qualquer outra modalidade de triagem deve ser oferecida apenas no contexto de ensaio clínico	
	Evitar exposição à radiação para fins propedêuticos ou terapêuticos, se possível	

Para crianças, do nascimento até 18 anos, recomenda-se exame físico completo a cada 3-4 meses, incluindo medidas antropométricas, com atenção ao rápido aumento do peso ou altura ou sinais de virilização; exames laboratoriais e ultrassom do abdome total a cada 3-4 meses em casos de carcinoma adrenocortical; ressonância magnética (RM) de crânio anual em casos de neoplasias do sistema nervoso central; e RM de corpo inteiro quando há história de sarcoma de partes moles e ossos.^{15,28,30}

Já para adultos, a recomendação é exame físico completo a cada 6 meses; em casos de câncer de mama, exame clínico das mamas duas vezes por ano e, após os 20 anos, RM de mama anual alternando com RM de corpo inteiro a cada 6 meses; RM de crânio, primeira com contraste e depois sem contraste se RM anterior normal para neoplasias do sistema nervoso central; nos sarcomas de partes moles e ossos, RM de corpo inteiro e ultrassom de abdome total anuais; endoscopia digestiva alta e colonoscopia a cada 2-5 anos em casos de câncer gastrointestinal; e no melanoma, exame dermatológico anual.^{15,28,30}

Atualmente, temos evidências de que o conhecimento sobre variantes patogênicas do TP53 pode alterar a história natural das neoplasias associados à síndrome de Li-Fraumeni, e o teste na infância pode ser considerado. Porém, as diretrizes da *European Reference Network* (ERN) e da *Genetic Tumor Risk Syndromes* (GENTURIS) não defendem o rastreamento na infância, exceto nos casos em que a variante patogênica TP53 esteja associada a um risco de câncer infantil ou em adultos jovens.

Agradecimentos

Nossos agradecimentos à Dra. Clarissa Maria de Cerqueira Mathias, do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel, ao Dr. Marcos Vinicius Cardoso Pinheiro, do Departamento de Radiologia do Hospital Santa Izabel, e à Dra. Adelina Sanches, do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel.

Referências

1. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2:475-484.
2. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23:6445-6470.
3. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Savage SA. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. 2016;122(23), 3673–3681.
4. Park KJ, Choi HJ, Suh SP, Ki CS, Kim JW. Germline TP53 mutation and clinical characteristics of Korean patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Ann Lab Med*. 2016;36(5):463–468.
5. Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, McFarland R, Dalton E, Thompson J, Garber JE. Differences in TP53 Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):863–870.
6. de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, et al. Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis. *Hum Mutat*. 2019;40:97.
7. Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol*. 2009;10:920-5.
8. Reinhardt HC, Schumacher B. The p53 network: Cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet* 2012;28:128-136.
9. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345.
10. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:606.
11. Síndrome de Li-Fraumeni. Grupo Oncoclínicas. Disponível em: <https://grupooncoclinicas.com/tudo-sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/sindrome-de-li-fraumeni/>.
12. Cohen RJ, Curtis RE, Inskip PD, Fraumeni JF Jr. The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005;103:2391.
13. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:260.
14. Ashton-Prolla P, Vargas FR, Achatz MI. Tratado de oncologia. São Paulo, SP: Atheneu, 2013;83:98.
15. Frebourg T, Lagercrantz SB, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1379.

16. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. Li-Fraumeni syndrome. *Gene Reviews* 1999 [Updated 2021].
17. Masciari S, Van Den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Scheneider K, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315–1319.
18. Formiga MNCF, Nobrega AF, Santiago KM, Achatz MIW. Molecular and clinical profile of Li-Fraumeni Syndrome in a Brazilian cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15_suppl, e12533-e12533.
19. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer* 2001;96:238.
20. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003; 63:6643.
21. Hyder Z, Harkness EF, Woodward ER, et al. Risk of Contralateral Breast Cancer in Women with and without Pathogenic Variants in BRCA1, BRCA2, and TP53 Genes in Women with Very Early-Onset (<36 Years) Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12.
22. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4970.
23. Orr BA, Clay MR, Pinto EM, et al. Uma atualização sobre as manifestações do sistema nervoso central da síndrome de Li-Fraumeni. *Acta Neuropathol* 139, 669-687 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02055-3>.
24. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15.
25. Batalini F, Peacock EG, Stobie L, et al. Li-Fraumeni syndrome: not a straightforward diagnosis anymore—the interpretation of pathogenic variants of low allele frequency and the differences between germline PVs, mosaicism, and clonal hematopoiesis. *Breast Cancer Res.* 2019; 21:107.
26. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, et al. As variantes somáticas do TP53 frequentemente confundem os resultados dos testes de linha germinativa. *Genet Med.* 2018; 20:809.
27. Evans DG, Turnbull C, Woodward ER. Concern regarding classification of germline TP53 variants as likely pathogenic. *Hum Mutat.* 2019;40:828.
28. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* 2017;23(11):e38–e45.
29. Hoff PA, Katz G, Chammas A, et al. *Tratado de Oncologia*. São Paulo, SP: Atheneu, 2013:92-93
30. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011;12:559.

RELATO DE CASO



Piomiosite Tropical – Relato de Caso

Tropical Pyomyositis – Case Report

Filipe Quadros Costa¹, Mateus Santana do Rosário^{1,2*}

¹Residência de Clínica Médica, Hospital Santa Izabel; ²Universidade do Estado da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A piomiosite tropical é uma doença rara decorrente de infecção muscular por via hematogênica ou contiguidade, que tem como principal patógeno o *Staphylococcus aureus* e, caracteristicamente, evolui com formação de abscesso. O diagnóstico é clínico com o auxílio de exames de laboratório e de imagem. A terapêutica é baseada na drenagem do abscesso e antibioticoterapia, sendo o diagnóstico precoce, fator importante para um melhor desfecho. No presente artigo, é relatado o caso de um paciente com piomiosite da parede abdominal anterolateral direita evidenciada por tomografia computadorizada, com resolução completa do quadro após drenagem e antibioticoterapia.

Palavras-chave: Piomiosite. Infecção; Abscesso Muscular; *Staphylococcus aureus*; Tomografia Computadorizada.

Correspondence addresses:

Dr. Mateus Santana do Rosário
msrosario@uneb.br

Received: March 17, 2022

Revised: April 18, 2022

Accepted: May 12, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Tropical pyomyositis is a rare disease resulting from muscle infection by a hematogenous or contiguous route, whose primary pathogen is *Staphylococcus aureus*, and characteristically evolves with abscess formation. The diagnosis is clinical with the aid of laboratory and imaging tests. Abscess drainage and antibiotic therapy are mandatory in the disease treatment, and early diagnosis is an essential factor for a better outcome. The present article reports the case of a patient with pyomyositis of the right anterolateral abdominal wall evidenced by computed tomography, resolved with abscess drainage and antibiotic therapy.

Keywords: Pyomyositis; Infection; Muscle Abscess; *Staphylococcus aureus*; Computed Tomography.

Introdução

A piomiosite é uma infecção purulenta rara do músculo esquelético, que ocorre através da disseminação hematogênica de foco a distância ou por contiguidade, frequentemente evoluindo com formação de abscesso.¹ É classicamente uma infecção dos trópicos, no entanto, é crescente o número de casos em regiões com climas temperados. Há associação, por vezes, com comorbidades como diabetes mellitus e imunodeficiências.² Apresenta-se aqui um caso de piomiosite tropical em paciente diabético acompanhado pela equipe da residência de clínica médica do hospital Santa Izabel.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 80 anos, afro-descendente, foi admitido no hospital Santa Izabel no dia 16/03/2022 com queixa de “dor abdominal

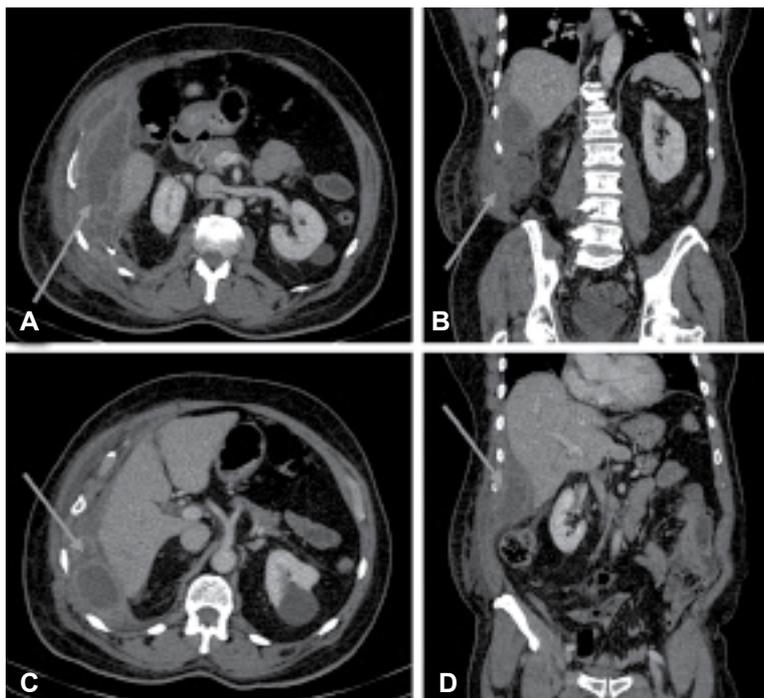
há 04 meses”, associada a fadiga e mal-estar, piores nas últimas 48h, de início insidioso, de moderada intensidade (6/10), constante, localizada em quadrante superior direito do abdome. Piorava ao tossir, inspirar profundamente ou ao fazer grandes esforços. Negou febre. Fazia uso frequente de dimeticona 40mg, sem alívio. De antecedentes, era ex-tabagista (cessado há 40 anos), sedentário e com sobrepeso, diabetes mellitus há 9 anos, em uso de insulina há 4 anos, com dislipidemia. Informou que usava insulina irregularmente e demorava até 30 dias para trocar a seringa de aplicação, por não receber quantidade satisfatória da Unidade Básica de Saúde.

Ao exame apresentava pressão arterial 121 x 99mmHg, frequência cardíaca 110bpm, frequência respiratória 24 incursões por minuto, afebril, lúcido e orientado, em bom estado geral. Abdome endurecido em hipocôndrio direito, com aspecto de infiltrado em pele, subcutâneo e musculatura, de consistência “lenhosa”, maciço a percussão,

com dor a palpação superficial e profunda, sem irritação peritoneal ou sinais de Murphy ou Torres Homem presentes. Exame físico segmentar de outros aparelhos sem alterações.

Exames laboratoriais: hemograma - Hb 10,6, VCM 75,5, HCM 26, leucócitos 10.850 céls/mm³ (bastões 6%, neutrófilos 88%, linfócitos típicos 3%, linfócitos atípicos 0%, monócitos 3%), PCR 26,68 mg/dL, ALT 63,1 U/L, Na 127 mmol/L, glicose 446mg/mL, HbA1c 10,9%, sorologias e demais exames laboratoriais sem alterações. Tomografia computadorizada (TC) de abdome (16/03/2022) evidenciou coleções líquidas loculadas/agrupadas no flanco direito, situadas posteriormente à fáscia pararrenal posterior, localizando-se posteriormente ao rim direito, assim como situadas lateralmente à fáscia lateroconal, localizando-se lateralmente à borda inferior hepática, relacionando-se intimamente com a musculatura da parede abdominal anterolateral (Figura 1).

Figura 1. Tomografia computadorizada do abdôme.



Setas indicam coleções líquidas loculadas/agrupadas no flanco direito, situadas posteriormente à fáscia pararrenal posterior, localizando-se posteriormente ao rim direito, assim como situadas lateralmente à fáscia lateroconal, localizando-se lateralmente à borda inferior hepática, relacionando-se intimamente com a musculatura da parede abdominal anterolateral A e C. Cortes axiais; B e D cortes coronais.

Iniciada antibioticoterapia com ceftriaxona 1g 12/12h via endovenosa (15 dias) e metronidazol 400mg 12/12h via oral (11 dias), além de drenagem percutânea do abscesso e colocação de dreno de Pigtail, com volume de 180mL, de coloração amarelo escuro, com cultura de secreção abdominal negativa. Paciente evoluiu com melhora clínica significativa, com queda das provas inflamatórias e TC de abdome de controle mostrando importante redução das dimensões das coleções líquidas agrupadas no flanco direito. Dessa forma, o dreno de Pigtail foi retirado após 12 dias, com a evidência de drenagem menor que 20mL/dia. Recebeu alta médica clinicamente estável e sem queixas, com prescrição de clindamicina 600mg 8/8h via oral, a ser utilizada por 07 dias adicionais.

Discussão

Apiomiosite tropical possui predominância por duas faixas etárias: crianças (2 a 5 anos) e adultos (20 a 45 anos),³ Em revisão de literatura com 676 pacientes entre 2 meses e 82 anos, a idade média foi de 28,1 anos, sendo mais comum no sexo masculino.⁴ São fatores de risco: imunodeficiência (incluindo portadores de diabetes mellitus), trauma, uso de drogas injetáveis, infecção concomitante e desnutrição.^{2,3} Nos quadros típicos, apresenta três estágios clínicos: o primeiro caracterizado por sintomas leves, como dor local, inchaço e febre baixa, além de enrijecimento da musculatura, com textura “lenhosa” à palpação, sem formação de abscesso; no segundo, que ocorre de 10 a 21 dias posteriores ao início dos sintomas, é formado abscesso intramuscular, associado a febre, sensibilidade intensa, além de edema. Laboratorialmente, a leucocitose se destaca.¹ Mais de 90% dos pacientes são diagnosticadas nesse estágio, já supurativo; no terceiro, mais grave, o paciente tipicamente apresenta febre alta, dor significativa e flutuação do músculo acometido, exibindo quadro de toxicidade sistêmica.

O *Staphylococcus aureus* é o patógeno predominante, presente em até 90% dos casos,

seguido do Streptococo beta-hemolítico do grupo A.³ Complicações como choque séptico, endocardite, êmbolos sépticos, pneumonia, pericardite, artrite séptica, abscesso cerebral, insuficiência renal aguda e rabdomiólise são descritos na literatura. O diagnóstico é realizado pelo quadro clínico e exames complementares. Leucocitose com desvio á esquerda, além de provas inflamatórias elevadas são comuns, porém possuem baixa sensibilidade na confirmação diagnóstica. A hemocultura é positiva em 16 a 38% dos casos e a cultura do líquido drenado em 21 a 41% das análises. Os métodos de imagem são importantes ferramentas para o diagnóstico: o ultrassom pode evidenciar coleção hipoeoica intramuscular; a tomografia computadorizada demonstra aumento do volume muscular, com áreas de hipotenuação; a ressonância nuclear magnética possui a maior acurácia diagnóstica, conseguindo detectar inflamação difusa da musculatura em estágios iniciais.⁵ O tratamento com drenagem do abscesso e antibioticoterapia adequada é fundamental para o sucesso terapêutico.

No caso apresentado, o paciente era idoso, portador de diabetes mellitus, condição que predispõe a imunodeficiência secundária, cursando com quadro clínico insidioso e sem febre em nenhum momento da evolução, com resposta adequada a drenagem do abscesso e antibioticoterapia contra Gram-positivos, na vigência da negatividade da cultura de secreção e hemocultura, cenário presente na maioria dos casos. Com a informação de uso prolongado da mesma agulha de insulina e armazenamento inadequado, a via cutânea foi levantada como principal hipótese para inoculação do germe. O relato de apresentações incomuns consolida a importância de manter uma visão ampla sobre os pacientes com sinais clínicos que possam se enquadrar no espectro da piomiosite tropical, mesmo com evoluções atípicas, com idade fora da principal faixa etária acometida, quadro clínico arrastado e sem febre. Sendo assim, o diagnóstico precoce, com tratamento oportuno, é crucial no sucesso terapêutico dos pacientes.

Referências

1. Gonçalves A de O, Fernandes NC. Piomiosite tropical. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2005;80(4):413-414. doi:10.1590/S0365-05962005000400012.
2. Belsky DS, Teates CD, Hartman ML. Case report: Diabetes mellitus as a predisposing factor in the development of pyomyositis. *American Journal of the Medical Sciences* 1994;308(4):251-254. doi:10.1097/00000441-199430840-00008.
3. Chauhan S, Jain S, Varma S, Chauhan SS. Tropical pyomyositis (myositis tropicans): Current perspective. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80(943):267-270. doi:10.1136/pgmj.2003.009274.
4. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, Wientroub S. Primary pyomyositis. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2002;84(12):2277-2286. doi:10.2106/00004623-200212000-00024.
5. Taguchi BB, Francisco J de A, Campos PTR de, Teixeira CO, Teixeira MAB. Piomiosite tropical: correlação anatomoclínica: relato de caso TT - Tropical pyomyositis: an anatomoclinical correlation: case report. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2013;11(2):194-196. <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n2/a3575.pdf>.

RELATO DE CASO



Esporotricose Cutânea com Apresentação Clínica Atípica: Relato de Caso e Revisão de Literatura

Fixed Cutaneous Sporotrichosis with an Unusual Clinical Presentation: A Case Report and Literature Review

Pâmella Martinelli¹, Cléa Garcia Cerdeira de Ataíde², Maria das Graças Simões Santana Araújo³, Victor Luiz Correia Nunes⁴, Jussamara Brito Santos^{5*}

¹Médica Especializanda do Serviço de Dermatologia. Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ²Médica Infectologista do Hospital Santa Izabel; ³Micologista do Laboratório Sabin; ⁴Médico Patologista do Laboratório Studart; ⁵Coordenadora do Serviço de Dermatologia Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix*, cuja transmissão em geral ocorre por inoculação traumática do fungo na pele. Dentre as suas formas clínicas, a cutânea localizada é a segunda mais comum e geralmente se caracteriza por lesão única papulosa ou nodular, com ou sem ulceração. Descrevemos um caso de esporotricose cutânea fixa com apresentação clínica incomum. Tratava-se de paciente de 69 anos, do sexo feminino, com história de lesões dolorosas e pruriginosas no couro cabeludo. Ao exame físico, havia uma placa eritematosa com múltiplas pústulas sobrepostas localizada na região frontal de couro cabeludo e na frente. O exame histopatológico e a cultura da lesão conduziram ao diagnóstico final. Este caso demonstra que a esporotricose é uma doença multifacetada, podendo mimetizar outras dermatoses e chama atenção para a sua ocorrência urbana.

Palavras-chave: Esporotricose; Esporotricose Cutânea Localizada; Micose Subcutânea; Itraconazol.

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by thermomorphing fungi of the *Sporothrix* complex. The transmission to humans usually occurs by traumatic inoculation. The second most common clinical form is the fixed cutaneous form, represented as a single papular or nodular lesion, with or without ulceration. We described a case of fixed cutaneous sporotrichosis with an unusual clinical presentation: a case report of a 69-year-old female patient with a history of painful and pruritic lesions on the scalp. On physical assessment, there was an erythematous plaque with multiple pustules located on the frontal region of the scalp and forehead. Histopathological examination and culture of the lesion led to the final diagnosis. This case demonstrates that sporotrichosis is a multifaceted disease that can mimic other dermatoses and highlight its urban occurrence. **Keywords:** Sporotrichosis; Fixed Cutaneous Sporotrichosis; Subcutaneous Mycosis; Itraconazole.

Correspondence addresses:

Dra. Jussara Brito Santos
jussamarabrito@gmail.com

Received: March 18, 2021

Revised: April 26, 2022

Accepted: May 13, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução

A esporotricose é uma micose subcutânea de caráter subagudo ou crônico causada por fungos do gênero *Sporothrix*. A transmissão ocorre usualmente

por inoculação traumática, seja por meio do solo contaminado ou através de acidentes com animais contaminados, tendo os felinos um papel de destaque.¹ Mais raramente, a infecção pode ocorrer através da inalação de propágulos do *Sporothrix*, levando à forma sistêmica pulmonar primária.²

Atualmente, a esporotricose é a micose subcutânea mais prevalente na América Latina.² No Brasil, o Estado do Rio de Janeiro apresenta um elevado número de casos desde a década de 1990, uma hiperendemia de longa duração associada à transmissão felina.³

As espécies patogênicas mais relevantes são *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana*,⁴ sendo a *S. schenckii* a espécie mais prevalente na América do Sul.⁵

Existem quatro formas clínicas: a cutâneo-linfática que representa cerca de 80% dos casos, a cutânea localizada, a forma disseminada, que pode ser cutânea ou sistêmica e a extracutânea, que pode cursar com acometimento ósseo-articular, ocular e visceral.² A forma cutâneo-linfática acomete mais os membros superiores de adultos, caracteriza-se por lesão pápulo-nodular no local de inoculação do fungo na pele acompanhada de cordão endurecido no trajeto da drenagem linfática regional. A forma cutânea localizada tem predileção pela face e, em geral, se apresenta como lesão única papulosa, papulotuberosa ou verrucosa com ou sem ulceração.

A forma disseminada cutânea caracteriza-se por múltiplas lesões papulosas e/ou crostosas distribuídas pelo tegumento, já a forma disseminada sistêmica acomete dois ou mais sistemas e está relacionada à imunossupressão.⁶

A forma mais rara, a extracutânea, é adquirida por inalação de esporos ou por disseminação hematogênica, sendo o sistema osteoarticular mais comumente comprometido.²

A apresentação clínica clássica da esporotricose cutâneo-linfática representa a maior parte dos casos, mas um crescente número de casos com manifestações cutâneas atípicas tem sido relatado na literatura.¹

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 69 anos, natural e procedente de Salvador, Bahia, enfermeira, referia vesículas no couro cabeludo que se estendem para a frente há 15 dias. As lesões eram dolorosas e pruriginosas. Foi admitida no hospital com a suspeita clínica de herpes-zóster e iniciado tratamento com aciclovir intravenoso. A paciente evoluiu sem melhora clínica; foi solicitada uma avaliação da dermatologia.

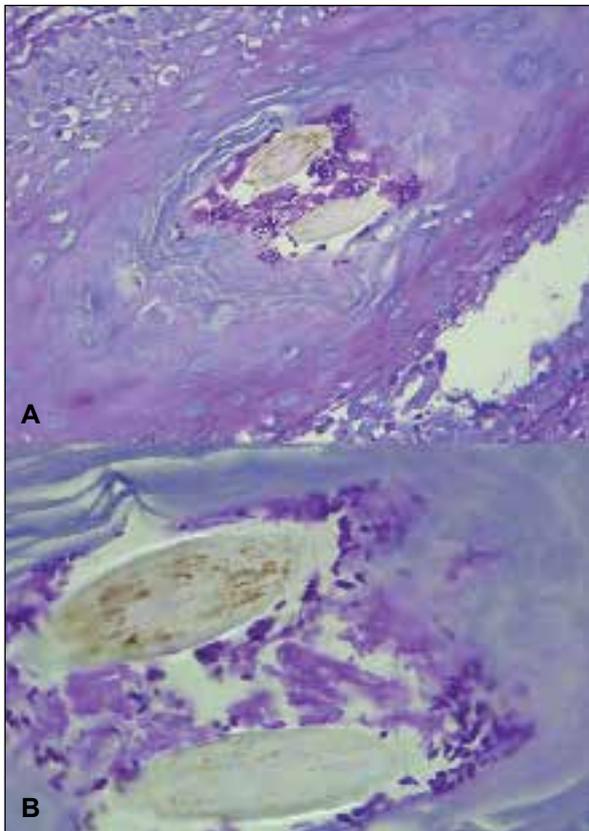
Ao exame dermatológico, apresentava uma placa infiltrada, eritematosa, com múltiplas pústulas sobrepostas e algumas crostas melicéricas (Figura 1), localizada na região frontal de couro cabeludo e se estendia para a região superior da frente.

Foi realizada biópsia de pele que evidenciou na derme moderado infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, com formação de granulomas permeados por neutrófilos e eventuais eosinófilos. As colorações de Grocott e PAS revelaram a presença de estruturas leveduriformes na camada córnea e, mais raramente, em meio ao infiltrado (Figura 2). O exame micológico direto foi negativo.

Figura 1. Placa eritematosa infiltrada com pústulas e algumas crostas melicéricas sobrepostas.



Figura 2. **A.** Numerosas leveduras no folículo piloso (PAS, 400x); **B.** Detalhe da imagem A (PAS, 1.000x).



Na cultura em ágar-Sabouraud, houve crescimento de colônia brancacenta com o centro mais escurecido e a micromorfologia revelou finas hifas hialinas septadas e ramificadas que originam conidióforos que emitem conídios arredondados que assumem um aspecto floral se assemelhando a uma margarida (Figura 3).

Estabelecido o diagnóstico de esporotricose cutânea localizada, tratamento com itraconazol na dose de 200 mg por dia foi instituído. Desde então a paciente evolui com melhora progressiva (Figura 4). Após o diagnóstico, a paciente revelou que havia sido arranhada pelo seu gato de estimação 1 mês antes de a lesão surgir.

Discussão

Historicamente, a transmissão da esporotricose sempre esteve mais associada ao contato com a terra contaminada, atingindo principalmente agricultores e jardineiros.² Nos últimos anos, no entanto, tem sido observado um aumento do número de casos da doença em centros urbanos relacionados à transmissão por felinos. Na cidade do Rio de Janeiro, onde se estabeleceu

Figura 3. **A.** Macromorfologia de cultura em ágar-Sabouraud mostrando crescimento de colônia brancacenta com o centro mais escurecido. **B.** Micromorfologia mostrando finas hifas hialinas septadas e ramificadas com conidióforos que emitem conídios arredondados, assumindo aspecto de “margarida”.

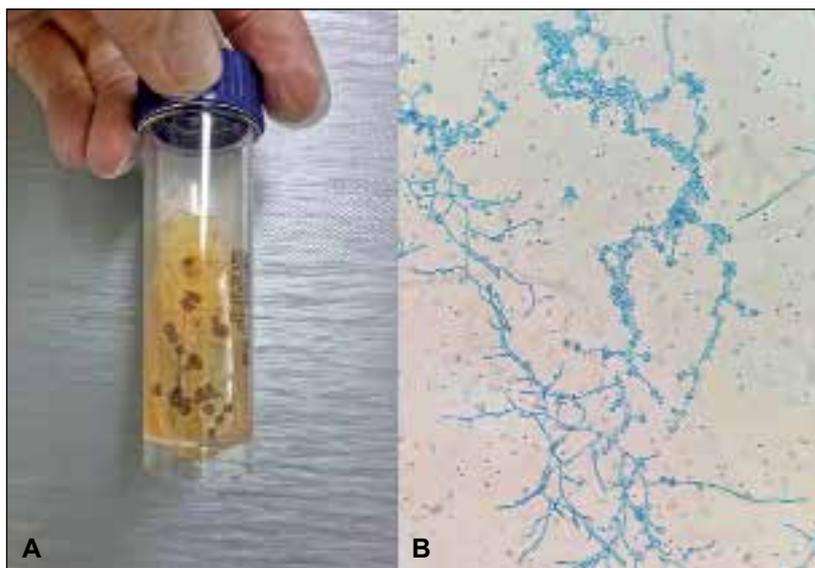


Figura 4. Aspecto clínico da lesão da paciente após 2 meses de tratamento com Itraconazol 200 mg/dia.



uma epidemia, a esporotricose passou a ser uma doença de notificação compulsória desde 2013.⁷

Um estudo da distribuição socioespacial da esporotricose humana em pacientes atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro mostrou que a doença ocorre predominantemente em mulheres (66,9%) que permanecem no domicílio por um período prolongado e a maioria dos casos ocorre após trauma com animal (78,1% relacionado a gatos).⁸ Na Bahia, a cidade de Camaçari tem registrado um elevado número de casos de esporotricose relacionada também à transmissão felina.⁹

A forma clínica apresentada, cutânea localizada, acomete mais indivíduos imunocompetentes e atinge mais os membros superiores nos adultos e a face nas crianças. O quadro clínico, em geral, é caracterizado por lesão única no ponto de inoculação do fungo na pele, que pode ser acompanhada de pequenas lesões satélites, em geral, sem linfadenopatia regional.¹ Classicamente, a lesão inicial é uma pápula ou placa infiltrada que evolui para um nódulo que se torna ulcerado. Lesão verrucosa, ulcerovegetante, papulopustulosa, ectimatoide, furunculoide, lupóide e sarcoidea podem ocorrer mais raramente.¹⁰ A diversidade de lesões que pode ocorrer nessa forma clínica, além da raridade, podem retardar o diagnóstico.

O achado das estruturas leveduriformes no exame histopatológico, que raramente são visualizadas nesse exame),¹¹ foi decisivo para o diagnóstico. A cultura de espécime da lesão possui alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da esporotricose, mas não identifica a espécie.¹

Existem diversas espécies de *Sporothrix*, sendo *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana* as mais associadas a infecções no ser humano. *S. brasiliensis* é a espécie mais virulenta, com maior potencial de disseminação sistêmica e maiores taxas de mortalidade. Essa espécie tem sido mais relacionada a apresentações atípicas, acometimento de mucosas e reações de hipersensibilidade. *S. schenckii* é a espécie mais prevalente no homem e apresenta diferentes níveis de virulência.¹² *S. globosa* mostrou-se de baixa virulência.¹³ Neste caso, não foi possível a identificação da espécie de *Sporothrix* porque os testes moleculares para este fim ainda não estão disponíveis na Bahia. Como o tratamento da esporotricose não depende da identificação da espécie, o tratamento com itraconazol (200mg/dia) foi instituído. Itraconazol é a medicação de escolha; a dose terapêutica varia de 100 a 400mg/dia por um período de 3 a 6 meses, até a cura clínica. Iodeto de potássio, pelo baixo custo, ainda é de grande valia em áreas endêmicas de países em desenvolvimento.¹ A terbinafina pode ser indicada para formas cutâneas não responsivas ao itraconazol, diante de intolerância ou contra-indicação.¹⁴ Anfotericina B na dose de 0,5 a 1mg/kg/dia é reservada para quadros graves, como na esporotricose disseminada, pulmonar, meníngea, esporotricose osteoarticular extensa e pacientes imunocomprometidos.¹⁵

Conclusão

A importância deste caso é chamar atenção para a ocorrência de esporotricose em residentes de área urbana e mostrar que a forma clínica localizada da doença pode simular outras dermatoses. Essa característica dificulta a suspeição diagnóstica baseada na clínica, como na forma cutânea-

linfática, levando a diagnósticos mais tardios e aumento da morbidade.

Referências

1. Schechtman RC, Falcão EMM, Carard M, García MSC, Mercado DS, Hay RJ. Sporotrichosis: hyperendemic by zoonotic transmission, with atypical presentations, hypersensitivity reactions and greater severity. *An Bras Dermatol.* 2022 Jan-Feb;97(1):1-13.
2. Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol.* 2017 Sep-Oct;92(5):606-620.
3. Silva MB, Costa MM, Torres CC, Galhardo MC, Valle AC, Magalhães Mde A, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil/ Urban sporotrichosis: a neglected epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2012;28:1867-80.
4. Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa* and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3198-206.
5. Conti Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathologia.* 1989;108:113-6.
6. Schechtman RC. Sporotrichosis: Part I. *Skinmed.* 2010;8:216-20.
7. saude.rj.gov [Internet]. Rio de Janeiro: Secretaria Estadual de Saúde do estado do Rio de Janeiro. Resolução Nº 674. 12 de Julho de 2013. Disponível em:<<http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4364979/4115670/ResolucaoSESN674DE12.07.2013.pdf>>.
8. Silva MBT. Distribuição socioespacial da esporotricose humana de pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, no período de 1997 a 2007, residentes no Estado do Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
9. Falcão EMM, Filho JBL, Campos DP, Valle AC, Galhardo MC, Freitas DF. Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). *Cadernos de Saúde Pública.*2019; 35(4):1-7.
10. Belda Junior W, Chiacchio N di, Criado PR. *Tratado de dermatologia.* 2018.
11. Reis BD, Cobucci FO, Zacaron LH, D'Acari AM, Lima RB, Martins CJ. Esporotricose em localização incomum: relato de um caso. *An Bras Dermatol.* 2015;90 (3 Supl 1):S83-6.
12. Almeida-Paes R, de Oliveira LC, Oliveira MM, Gutierrez-Galhardo MC, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Phenotypic characteristics associated with virulence of clinical isolates from the *Sporothrix* complex. *Biomed Res Int.* 2015;2015:212308.
13. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Maríné M, Gené J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:651-5.
14. Heidrich D, Stopiglia CD, Senter L, Vetoratto G, Valente P, Scroferneker ML. Successful treatment of terbinafine in a case of sporotrichosis *An Bras Dermatol.* 2011;86:S182-5.
15. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1255-65.



RELATO DE CASO

Artropatia Neuropática de Charcot em Pacientes Portadores de Insensibilidade Congênita à Dor com Anidrose (CIPA)

Neuropathic Arthropathy in Patients with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA)

Marcos Almeida Matos^{1*}, Angélica Maria Herrera Ibagos², Tharik Moreno Brandão¹, Mayana Rufino Lima²

¹Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Santa Izabel; ²Residentes de Ortopedia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*) é uma doença rara causada por mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase1 (NTRK1). O presente estudo apresenta os casos de dois irmãos acometidos por esta doença com ênfase no quadro osteoarticular. Ambos tiveram lesões em pés, sendo que um iniciou com fratura do hálux e o outro apresentou úlcera plantar no retropé (mal perforante plantar). As radiografias convencionais demonstraram haver falha de consolidação, lesões antigas em vários estágios de reparação, fragmentação óssea, osteopenia associada a osteoporose, e destruição articular compatível com artropatia neuropática do tipo Charcot. Os dois casos evoluíram para recorrência da infecção após tratamento inicial, sendo que uma das crianças necessitou amputação do hálux. Estes dois casos evidenciam a necessidade de conhecer melhor o prognóstico das lesões osteoarticulares na CIPA e exemplificam a gravidade esperada para as lesões ósseas nesta rara doença.

Palavras-chave: CIPA; Lesões; Tratamento.

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) is a rare disease caused by a mutation in a gene that encodes the neurotropic receptor tyrosine kinase1 (NTRK1). The present study presents the cases of two brothers affected by this disease, focused on the osteoarticular condition. Both had foot injuries, one of which started with a fracture of the hallux, and the other had a plantar ulcer in the hindfoot (plantar perforator malformation). Conventional radiographs demonstrate the failure of union, old lesions in various stages of repair, bone fragmentation, osteopenia associated with osteoporosis, and joint destruction consistent with Charcot-type neuropathic arthropathy. Both cases progressed to recurrence of the infection after initial treatment, and one of the children required amputation of the hallux. These two cases highlight the need to understand the prognosis of osteoarticular lesions in CIPA and exemplify the expected severity of bone lesions in this rare disease.

Keywords: CIPA; Injuries; Treatment.

Correspondence addresses:
Dr. Marcos Almeida Matos
marcos.almeida@hotmail.com

Received: March 18, 2021

Revised: April 25, 2022

Accepted: May 17, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:
All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright
© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução

Insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*) ou ainda conhecida como neuropatia sensória e

autonômica hereditária tipo IV é uma condição autossômica recessiva rara.¹ A mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase1 (NTRK1) é responsável pela totalidade dos casos.² Até agora, apenas poucas centenas de pacientes foram relatados com a doença, sendo sua prevalência estimada em cerca de 1 para cada milhão de indivíduos.³

Esta desordem cursa com insensibilidade à dor e ao estímulo térmico, associada à anidrose (redução da sudorese), com episódios eventuais de febre. Além disto, o quadro clínico se compõe de deficiência intelectual e comportamento automutilante.¹ Nesta rara desordem, múltiplas fraturas são comuns e muitas não consolidam adequadamente. Apenas dois estudos prévios relataram fraturas recorrentes com destruição articular, características da artropatia de Charcot.^{1,4}

No presente artigo, descrevemos os casos de dois irmãos atendidos e tratados no nosso serviço, afetados por CIPA, que evoluíram com osteomielite multifocal e artropatia de Charcot grave em pés.

Relato dos Casos

Caso 1

Paciente de 4 anos, portador de CIPA, com história de trauma há 6 meses em pé direito, cursando com fratura fechada do primeiro metatarsiano. Foi optado por tratamento conservador na cidade de origem (Irecê-Ba), mas evoluiu com ferimento em hálux direito, acompanhado de drenagem de secreção purulenta, havendo piora progressiva do quadro. Foi internado na unidade de origem com suspeita de infecção da ferida e celulite na área afetada, sendo tratado com antibiótico endovenoso por 10 dias (amoxicilina) por suspeita de osteomielite.

Ingressou em nosso serviço no dia 22/02/2016 depois de apresentar quadro de quatro dias de febre e piora da lesão no pé. No Hospital Santa Izabel foram solicitados exames laboratoriais e estudos de imagem pertinentes. A avaliação laboratorial revelou contagem de 12.480 leucócitos com

33% de neutrófilo, PCR de 0,6 mg/L e VHS de 120mm. A ressonância magnética e radiografias do pé direito revelaram acentuado espessamento de aspecto inflamatório/infeccioso das partes moles em torno da extremidade distal do hálux, associado a alteração de sinal que favorecia processo infeccioso por contiguidade da extremidade da falange distal e metatarsiano do primeiro raio, caracterizando osteomielite (Figura 1). Foi optado por tratamento cirúrgico ortopédico para limpeza, descompressão e osteotomia do metatarso direito, além da realização de culturas que se revelaram negativas.

Durante o período de internação foi utilizado antibiótico endovenoso (oxacilina) e a alta ocorreu após nove dias. Ingressou novamente no nosso serviço por apresentar piora do quadro clínico, picos febris repetidos, acompanhados de edema, secreção purulenta na ferida operatória, leucometria de 14.400 (51% de neutrófilos), PCR de 9,96 mg/L e VHS de 167mm. Por este motivo, foi novamente submetido a procedimento cirúrgico para limpeza e desbridamento. As novas culturas foram também negativas. Recebeu alta após trinta dias para acompanhamento ambulatorial.

O paciente teve novo agravamento do quadro infeccioso depois de cerca de 60 dias, com inviabilidade funcional do hálux direito e, desta vez, optou-se por amputação, limpeza e desbridamento. A cultura evidenciou presença de infecção por *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella* multissensível. Depois da alta, completou antibioticoterapia por 6 meses em homecare (clavulin + unacyn), não apresentando mais novos internamentos pela parte da ortopedia por este mesmo motivo.

Caso 2

Paciente de 7 anos ingressa no nosso serviço acompanhado de sua mãe e irmão, igualmente portadores de CIPA. Apresenta úlcera plantar no pé esquerdo, sem data exata de aparição. Refere piora da ferida apesar de manejo adequado em posto de saúde com curativos diários. Há três dias

Figura 1. Radiografias em ântero-posterior e lateral do pé direito. Há fratura do hálux sem consolidação (pseudartrose), associada à esclerose e osteopenia óssea em metatarsianos, navicular, tálus e calcâneo; fragmentação óssea do primeiro metatarsiano e possivelmente do primeiro cuneiforme com destruição articular das articulações do primeiro raio.



havia iniciada drenagem de secreção purulenta e sinais flogísticos em região calcânhar, o que levou à indicação do internamento para melhor avaliação. Além da úlcera plantar, o paciente também apresentava intenso aumento de volume no tornozelo esquerdo sem características inflamatórias. A leucometria mostrou 10.380 células com 45% de neutrófilos, PCR de 2,41 mg/L e VHS de 40mm. Radiografia e ressonância do pé esquerdo evidenciaram aumento de partes moles e adensamento adjacente a região posterior de calcâneo, soluções de continuidade/irregularidades ósseas com esclerose marginal em tuberosidade de calcâneo. Também havia sinais de osteomielite da região metaepifisiária distal da tibia com acometimento da fise correspondente e remanescente do talus, inferindo artrite infecciosa. Além disso, havia envolvimento de algumas interlinhas do retrope com possível acometimento infeccioso agudo do calcâneo e navicular (Figura 2). Estes achados foram considerados compatíveis com osteomielite aguda do calcâneo e infecção crônica do tornozelo. Por conseguinte, foi decidido realizar abordagem cirúrgica para drenagem, descompressão, desbridamento e

realização de culturas. Os resultados de culturas e hemoculturas foram negativos. Paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial, tendo alta cerca de dois meses após o tratamento cirúrgico. Seguiu em acompanhamento ambulatorial usando meropenem em homecare, sem recidiva do quadro.

Discussão

Os dois irmãos do presente estudo apresentavam Insensibilidade congênita à dor com anidrose, CIPA (*Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis*). O quadro clínico era compatível com o diagnóstico, tendo em vista que os dois pacientes apresentavam distúrbio do comportamento, história de múltiplas automutilações, inclusive com perda de ponta de dedos. Havia ferimentos múltiplos nos membros e nenhuma queixa de dor por parte das duas crianças. A pele era globalmente seca e um tanto friável, com fácil descamação.

O diagnóstico também foi confirmado por sequenciamento de DNA por PCR em tempo real.

Os exames de imagem demonstravam edema intenso de partes moles com ossos

Figura 2. Radiografia em ântero-posterior e perfil do tornozelo e pé esquerdo, evidenciando destruição articular do tornozelo com fragmentação da tibia distal e osteólise de tálus e tibia distal, associada à reação periosteal em calcâneo, além de osteopenia difusa dos ossos do pé.



acometidos apresentando padrão de mosaico (escleros associada a rarefação), deformidades grosseiras, reabsorção de tecido ósseo, associada a fragmentação. o acometimento também incluía múltiplos sítios nos pés e tornozelos, com padrão de luxação e perda do alinhamento osteoarticular normal. Estes padrões são compatíveis com o diagnóstico de artropatia neuropática do tipo Charcot.

CIPA é uma doença rara causada em sua totalidade por mutação do gene que codifica o receptor neurotrópico de tirosina cinase1 (NTRK1) e que foi descrita pela primeira vez por Dearborn em 1932.² A doença é normalmente diagnosticada na infância devido à perda de sensibilidade à dor e tendência à automutilação, podendo haver vários fenótipos, incluindo-se associação com anidrose, pirexia recorrente, lacrimejamento deficiente e distúrbios alimentares. Segundo a classificação proposta por Dick em 1984, existem cinco fenótipos distintos, sendo todos autossômicos recessivos, excetuando-se apenas o tipo 1 que é autossômico dominante.⁵ O tipo IV coincide com os casos relatados no presente estudo, por apresentarem disfunção autonômica (caracterizada por anidrose), pirexia recorrente e deficiência intelectual marcante.⁵

O acometimento musculoesquelético na CIPA caracteriza-se por fraturas com trauma de baixa energia que normalmente falham na consolidação e podem evoluir para destruição articular progressiva.⁶ Quatro relatos prévios de artropatia de Charcot já foram descritos, sendo esta condição possivelmente secundária à neuropatia sensitiva.^{1,7} O prognóstico desta condição normalmente é grave e muitas vezes evolui para infecção osteoarticular recorrente e necessidade de cirurgia ortopédica, mas muitas vezes há necessidade de amputação parcial ou completa da região afetada.^{1,7} Ambos os casos do presente estudo tiveram osteomielite recorrente, sendo um caso clássico de mal perfurante plantar e outro cuja amputação foi inevitável. Apesar do controle inicial da doença, sabe-se que para ambos o prognóstico é ruim tanto da artropatia como da infecção.

Estes dois casos raros demonstram a necessidade de estar atento para as implicações osteoarticulares da CIPA, tendo sempre em mente o prognóstico desfavorável de todas as lesões osteoarticulares que seguramente podem evoluir para falha de consolidação, destruição articular, infecção, artropatia de Charcot ou mesmo uma combinação de todas as condições anteriores.

Referências

1. Gucev Z, Tasic V, Bogevska I, et al. Heterotopic ossifications and Charcot joints: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) and a novel NTRK1 gene mutation. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103613.
2. Wang WB, Cao YJ, Lyu SS, Zuo RT, Zhang ZL, Kang QL. Identification of a novel mutation of the NTRK1 gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA). *Gene* 2018;679:253–259.
3. Haga N, Kubota M, Miwa Z. Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. *Am J Med Genet.* 2013;161(4):871–874.
4. Jung CL, Ki CS, Kim BJ, et al. Atypical hereditary and autonomic sensory neuropathy type IV with neither mental retardation nor pain insensitivity. *J Child Neurol.* 2013;28(12):1668–1672.
5. Dyck P. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1984. p. 1557-1599.
6. Indo Y. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds.), *Gene Reviews®* 2008 [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2018. Aug 5 [updated 2014 Apr 17].
7. Kayani B, Sewell MD, Platinum J. Orthopaedic manifestations of congenital indifference to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(2):318–326.

RESUMO DE ARTIGO



Intraobserver and Interobserver Reliability of the Lenke Classification Among Spine Surgeons

Confiabilidade de Intraobservador e Interobservador na Classificação de Lenke entre Cirurgiões de Coluna

George Viturino Neves Silva^{1,2}, Maurício Santos Gusmão^{1,2}, Rony Brito Fernandes^{1,2*}

¹Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ²Hospital Geral do Estado da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Objective: The objective of this study was to analyze the intraobserver and interobserver reliability of the Lenke classification among spine surgeons from the city of Salvador, Bahia. **Methods:** Preoperative imaging (front, profile and lateral inclinations) examinations of 20 patients at the Outpatient Clinic of the of Santa Isabel Hospital Orthopedic Department, Salvador, Bahia, who had been diagnosed with adolescent idiopathic scoliosis, were selected to be evaluated by 15 spine surgeons two times at an interval of 30 days, for analysis of the intraobserver and interobserver reliability of the Lenke classification. The project was first submitted for ethical analysis to the Institutional Review Board of the Santa Isabel Hospital - Santa Casa de Misericórdia da Bahia / Prof. Dr. Celso Figueirôa and approved with voucher number 002650/2019. All the participants signed the Informed Consent Form (ICF). **Results:** Analyzing the concordance using the Kappa index, interobserver reproducibilities of 0.755, 0.525 and 0.840 were obtained for the type of curve and the lumbar and sagittal modifiers, respectively, while the intraobserver reliabilities for the same parameters were 0.921, 0.370 and 0.929. **Conclusion:** For the study population, the reliability of Lenke's classification was moderate to almost perfect. Level of evidence III; **Interobserver and intraobserver reliability.**

Keywords: Scoliosis; Classification; Reproducibility of Results; Observer Variation.

Objetivo: O objetivo do presente trabalho consiste em analisar a confiabilidade intraobservador e interobservador da classificação de Lenke entre cirurgiões de coluna da cidade de Salvador, Bahia. **Métodos:** Foram selecionados exames de imagem pré-operatórios (frente, perfil e inclinações laterais) de 20 pacientes acompanhados no Ambulatório de Coluna do Departamento de Ortopedia do Hospital Santa Isabel, Salvador, Bahia, com diagnóstico de escoliose idiopática do adolescente, para serem avaliados por 15 cirurgiões de coluna, em dois momentos, com intervalo de 30 dias, para análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da Classificação de Lenke. O projeto foi, antes de tudo, submetido a análise de ética no CEP Hospital Santa Isabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Prof. Dr. Celso Figueirôa e aprovado com número de comprovante 002650/2019. Todos os participantes assinaram o Termo

Resumo de Artigo: George Viturino Neves Silva, Maurício Santos Gusmão, Rony Brito Fernandes. Study conducted at the Spine Clinic of the Orthopedics Department of the Hospital Santa Isabel, Salvador, BA, Brazil. *Columna*. 2020;19(1):22-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-185120201901221295>.

Correspondence addresses:

Dr. Rony Brito
ronybritoferndes@hotmail.com

Received: March 23, 2021

Revised: April 25, 2022

Accepted: May 18, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

de Livre Consentimento Esclarecido (TCLE). Resultados: Analisando-se a concordância por meio do índice Kappa, obteve-se uma reprodutibilidade interobservador de 0,755, 0,525 e 0,840, respectivamente, para o tipo de curva, modificador lombar e sagital, já a confiabilidade intraobservador é de 0,921, 0,370 e 0,929, respectivamente para o tipo de curva, modificador lombar e modificador sagital. Conclusão: Para a população em estudo, a confiabilidade da classificação de Lenke é de moderada a quase perfeita. Nível de evidência III; Reprodutibilidade interobservador e intraobservador.

Palavras-chave: Escoliose; Classificação; Reprodutibilidade dos Resultados; Variações Dependentes do Observador.

Introdução

Escoliose idiopática é a principal causa de deformidade espinhal. Trata-se de uma deformidade tridimensional da coluna vertebral, em que há deformidade no plano coronal maior que 10° , hipo-hipercifose torácica no plano sagital e rotação no plano axial. Cerca de 80% de todos os casos de escoliose são idiopáticas. Entre adolescentes, a prevalência é menor que 3% para curvas próximo de 10° ; esta prevalência decresce conforme aumenta a magnitude das curvas, sendo cerca de 0,5% para curvas de 20° , e 0,1% a 0,3% para curvas maiores ou iguais a 40° . A prevalência de curvas menores é semelhante entre os sexos, porém curvas maiores que 10° são mais comuns entre garotas, com razão de 4:1.

Apensar de ter sido descrita por Hipócrates, foi Galeno que cunhou o termo escoliose (juntamente com cifose e lordose), e o primeiro sistema de classificação descrito foi feito por J. R. Cobb em seu artigo “Outline for the Study of Scoliosis”, de 1948. Com a descoberta do raio-X, os sistemas de classificação foram ficando cada vez mais qualitativos, com o melhor entendimento da geometria da deformidade espinhal. A descrição de Cobb sobre conceitos de curvas maior, menor e estruturais continuam a influenciar cirurgiões até a presente data. Em 1983, H. A. King, desenvolveu um método de classificação, dividindo as curvas escolióticas em cinco tipos (I a V), sendo o primeiro sistema de classificação a permitir o planejamento cirúrgico. King também foi o primeiro a descrever o conceito de vértebra estável, sendo a vértebra melhor bissectada pela linha sacral central.

Estudos posteriores ao trabalho de King identificaram que o seu sistema de classificação não tinha boa reprodutibilidade entre cirurgiões,

não levava em consideração o plano sagital e não considerava todos os padrões de curva, por exemplo, deixando de fora as curvas duplas maiores e triplas maiores.¹⁻⁴ Visando solucionar este problema, Lenke desenvolveu um sistema de classificação prático, bidimensional e que considera o plano sagital. A classificação de Lenke considera não apenas as curvas torácicas, como a classificação de King, mas também as curvas toracolombares/lombares, permitindo uma análise mais objetiva da deformidade, inclusive, capaz de orientar melhor o tratamento.

Segundo Lenke, todo paciente com escoliose tem 3 curvas: torácica proximal, torácica principal e toracolombar/lombar. A curva com maior ângulo de Cobb é chamada curva maior e obrigatoriamente rígida. As duas outras curvas menores podem ser flexíveis ou rígidas, dependendo do grau de correção nas inclinações laterais: as curvas que corrijam para um valor menor que 25° são flexíveis e as que corrigem para um valor maior que 25° são rígidas. As curvas torácica proximal, torácica principal e toracolombar/lombar se distribuem em seis tipos de curvas, tipos 1 a 6 (Figura 1).

Além do tipo de curva, a classificação de Lenke conta com modificador lombar e modificador sagital torácico. Para definir o modificador lombar, é necessário corrigir a obliquidade pélvica e traçar a linha vertical central do sacro, na radiografia coronal; caso essa linha passe entre os pedículos da vértebra apical lombar, recebe o modificador A, caso apenas tangencie os pedículos, recebe o modificador B e, caso passe lateral ao pedículo da vértebra lombar apical, recebe o modificador C. O modificador sagital torácico é calculado de acordo com o valor da cifose ente T5 e T12: modificador -, se valor $< 10^\circ$; modificador N, se entre 10° e 40° ; e +, se maior que 40° (Figura 1).

Figura 1. Tipo de curva e modificações da coluna vertebral.

Tipo de Curva

Tipo	Torácica Proximal	Torácica Principal	Toracolumbar/Lombar	Tipo de Curva
1	Não-estrutural	Estrutural (principal)	Não-estrutural	Torácica principal (TP)
2	Estrutural	Estrutural (principal)	Não-estrutural	Torácica dupla (TD)
3	Não-estrutural	Estrutural (principal)	Estrutural	Principal dupla (PD)
4	Estrutural	Estrutural (principal)	Estrutural	Principal tripla (PT)
5	Não-estrutural	Não-estrutural	Estrutural (principal)	Toracolumbar/Lombar -(TL/L)
6	Não-estrutural	Estrutural	Estrutural (principal)	Toracolumbar/Lombar (TL/L) MT(TL/L-MT) (Curva lombar > torácica em ≥10°)

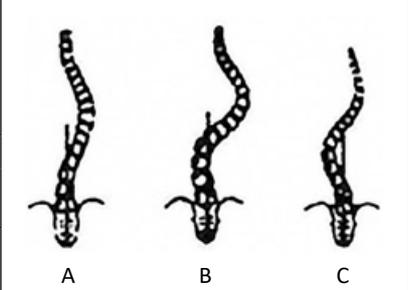
CRITÉRIOS ESTRUTURAIS

- Torácica Proximal - Inclinação lateral, Cobb ≥ +25°
- Cifose T2 - T5 ≥ +20°
- Torácica Principal - Inclinação lateral, Cobb ≥ +25°
- Cifose T10 - L2 ≥ +25°
- Toracolumbar/Lombar - Inclinação lateral, Cobb ≥ +25°
- Cifose T10 - L2 ≥ +20°

LOCALIZAÇÃO DO ÁPICE

- CURVA ÁPICE
- TORÁCICA DISCO T2 - T11-12
- TORACOLOMBAR T12 - L1
- LOMBAR DISCO L1-2 - L4

Modificadores

Modificador da Coluna vertebral Lombar	LVSC até Ápice Lombar		Perfil Sagital Torácico T5 - T12	
A	LVSC entre pedículos	A	- (Hipo)	<10°
B	LVSC toca o corpo (ou corpos) apical	B	N (Normal)	10° - 40°
C	LVSC completamente medial	C	+ (Hiper)	>40°

Curva do Tipo (1-6) + Modificador da Coluna Vertebral Lombar (A, B, OU C) + Modificador Sagital Torácio (-, N, ou +)

Lenke demonstrou em seu trabalho uma excelente confiabilidade do seu sistema de classificação, onde foi observado valores interobservadores e intraobservadores de Kappa para o tipo de curva foram 0.740 e 0.893, para um grupo independente de sete cirurgiões de coluna.¹ Ainda segundo o mesmo autor, a confiabilidade intraobservador entre cirurgiões de coluna, usando a classificação de King, o valor médio de Kappa estimado foi 0.62, e a confiabilidade interobservador obteve valor Kappa de 0.49¹. Desta forma, conclui-se que a classificação de Lenke é melhor reprodutível e mais confiável que a classificação de King.

O objetivo deste trabalho é avaliar a confiabilidade intraobservador e interobservador

da classificação de Lenke entre cirurgiões de coluna da cidade de Salvador.

Materiais e Métodos

Foram selecionados exames de imagem pré-operatórios (frente, perfil e inclinações laterais) de 20 pacientes acompanhados no ambulatório de coluna do Departamento de Ortopedia do Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, com diagnóstico de Escoliose Idiopática do Adolescente. Os critérios de inclusão no trabalho foram de pacientes com indicação de tratamento cirúrgico cujas radiografias eram de boa qualidade, em que os cirurgiões pudessem calcular o ângulo de Cobb

e outras linhas de referência para classificar. Participaram deste estudo 15 cirurgiões de coluna, que atuam na cidade de Salvador-BA, e que avaliaram as radiografias em dois momentos, com intervalo de 30 dias. O estudo foi realizado entre 29/01/2019 e 13/03/2019 e os dados foram analisados estatisticamente por meio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 13.0 para Windows. As respostas foram utilizadas para calcular a confiabilidade intraobservador e interobservador, utilizando o índice Kappa. Foram considerados significantes os resultados com $P < 0.05$. Para interpretação do índice de Kappa, foram considerados os valores entre 0.81 e 1.0 como concordância quase perfeita; valores entre 0.61 e 0.8, concordância forte; entre 0.41 e 0.6, moderada; entre 0.21 e 0.4, razoável; entre 0 e 0.2, fraca; e menor que zero, insignificante.⁵ O projeto foi, antes de tudo, submetido a análise de ética no CEP Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Prof Dr Celso Figueirôa e aprovado com número de comprovante 002650/2019. Todos os participantes assinaram o Termo de Livre Consentimento Esclarecido (TCLE).

Resultados

Foi obtido 46% de retorno das respostas (N= 7 de 15) até o prazo estipulado pelo pesquisador. Foram realizadas estimativas dos valores de Kappa para concordância intraobservador

e interobservador para cada tipo de curva, modificadores lombar e sagital.

Para o tipo de curva, a estatística de Kappa global estimada foi igual a 0.75, entre os observadores. Pode-se considerar que houve forte confiabilidade entre os entrevistados. O intervalo estimado com 95% de confiança é dado por 0.79917012 a 0.71111392. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 0,05 ($p < 0,0001$). Isto significa a existência de concordância entre os avaliadores (Tabela 1). A confiabilidade intraobservador para o tipo de curva da classificação de Lenke foi de 0.921, altamente significativo.

Para o modificador lombar, a estatística de Kappa estimada foi igual a 0.525, para a confiabilidade interobservador. Considera-se esse valor representativo de uma moderada concordância entre os observadores (Tabela 2). O intervalo estimado com 95% de confiança é dado por 0,59204116 a 0,45849977. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 0,05 ($p < 0,0001$). Isto caracterizou a existência de concordância entre os avaliadores. Para a variação intraobservador, houve um valor médio de 0.370 de concordância, sendo estatisticamente razoável.

Para o modificador sagital torácico, a estatística de geral de Kappa estimada para confiabilidade interobservador foi igual a 0.840. Considera-se esse valor representativo de uma concordância quase perfeita entre os observadores (Tabela 3). O

Tabela 1. Confiabilidade interobservador da classificação de Lenke para o tipo de curva.

Tipo de curva	Kappa	Valor de p	Grau de concordância
1	0,875274	< 0,0001	Quase perfeita
2	0,642914	< 0,0001	Forte
3	0,623655	< 0,0001	Forte
4	0,638242	< 0,0001	Forte
5	0,844444	< 0,0001	Quase perfeita
6	0,665798	< 0,0001	Forte

Tabela 2. Confiabilidade interobservador da classificação de Lenke para o modificador lombar.

Modificador	Kappa	Valor de p	Grau de concordância
A	0,523809	< 0,0005	Moderada
B	0,281838	0,0345	Razoável
C	0,694677	< 0,0005	Forte

Tabela 3. Confiabilidade interobservador da classificação de Lenke para o modificador sagital.

Modificador	Kappa	Valor de p	Grau de concordância
-	-0,007194	0,9694	Insignificante
N	0,839040	0,0048	Quase perfeita
+	0,871666	< 0,0001	Quase perfeita

intervalo estimado com 95% de confiança é dado por 0,93426984 a 0,74695321. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 0,05 ($p < 0,0001$). Para a confiabilidade intraobservador, o valor estimado de Kappa foi de 0.929, significando concordância quase perfeita entre os observadores.

Discussão

A classificação de Lenke é, atualmente, o modelo com melhor reprodutibilidade e o que melhor auxilia no planejamento do tratamento cirúrgico da escoliose. Isto acontece devido a um melhor entendimento da curva escoliótica, considerando-a uma deformidade bidimensional. A classificação de King levava em consideração apenas o plano coronal e apenas a curva torácica. Lenke percebeu que os critérios estabelecidos por King eram insuficientes para um bom planejamento cirúrgico, sugerindo que o desconhecimento dos modificadores lombar e sagital eram a principal causa de descompensação pós-operatória, quando se utilizava a classificação de King.

Em seu artigo original, Lenke e colaboradores¹ publicaram valores interobservadores e intraobservadores de Kappa para o tipo de curva,

respectivamente, de 0.92 e 0.83 para os cinco desenvolvedores da classificação e 0.740 e 0.893, para um grupo independente de sete cirurgiões de coluna. No grupo independente, os valores médios interobservadores e interobservadores de Kappa foram, respectivamente, 0.80 e 0.84, para o modificador lombar e 0.93 e 0.97, para o modificador sagital. Estes modificadores estavam todos com intervalo acima de 0.75, exceto para confiabilidade interobservadores do grupo independente, cujo valor de Kappa caiu abaixo deste nível (Kappa = 0.74).

Após a publicação de Lenke e colaboradores¹, estudos posteriores demonstraram uma boa confiabilidade intraobservador e interobservador do novo sistema de classificação. Ogon e colaboradores,² reportaram valores médios de Kappa para a confiabilidade interobservador e intraobservador, respectivamente de 0.62 e 0.73, concluindo que a classificação de Lenke é mais confiável do que a classificação de King, mais antiga. Além disso, Niemeyer e colaboradores³ concluíram que quanto maior é a experiência e o nível de treinamento ortopédico, melhor é a confiabilidade interobservador e intraobservador.

Desta forma, presume-se que a maioria dos estudos indique uma boa confiabilidade e

reprodutibilidade para a classificação de Lenke, de forma que cirurgiões de coluna possam descrever os diversos tipos de padrões de curva e trocar informações usando uma mesma linguagem.

O objetivo deste trabalho foi analisar se há também boa confiabilidade da classificação de Lenke em determinada amostra de cirurgiões de coluna da cidade de Salvador-BA. Na população investigada neste trabalho, foi obtido valores de confiabilidade interobservador para o tipo de curva, modificador lombar e modificador sagital, respectivamente, de 0.755, 0.525 e 0.840. Considera-se como referência um valor de Kappa entre 0.525 a 0.755 como de moderada a forte concordância. Os valores de Kappa obtidos para confiabilidade intraboservador foram de concordância quase perfeita para o tipo de curva e modificador sagital (respectivamente, 0.921 e 0.929), apenas o modificador lombar teve moderada concordância (Kappa = 0.370).

De forma geral, os valores médios de Kappa obtidos neste trabalho são próximos dos valores encontrados nos demais estudos publicados até então. Isto sugere que para a população em estudo, a classificação de Lenke é um instrumento

confiável e reprodutível de comunicação entre os profissionais envolvidos no tratamento da Escoliose Idiopática do Adolescente.

Referências

1. Lenke LG, Betz RR, Harms J, Bridwell KH, Clements DH, Lowe TG, Blanke K. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A(8):1169-81.
2. Ogon M, Giesinger K, Behensky H, Wimmer C, Nogler M, Bach CM, Krismer M. Interobserver and intraobserver reliability of Lenke's new scoliosis classification system. *Spine.* 2002;27(8):858-62.
3. Niemeier T, Wolf A, Kluba S, Halm HF, Dietz K, Kluba T. Interobserver and intraobserver agreement of Lenke and King classifications for idiopathic scoliosis and the influence of level of professional training. *Spine* 2006;2103-2107; discussion 2108.
4. Richards BS, Sucato DJ, Konigsberg DE, Ouellet JA. Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. *Spine.* 2003;28(11):1148-56; discussion 1156-7.
5. Landis JR, Koch, GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-174.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL



PROTOCOLO CLÍNICO

MANEJO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRA DE ST

Denominação: PRC.INST.0001/05.2022 - Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST

Elaborado por: Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto), Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO) e Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)

Validado por: Dra. Andrea Karoline (Gerente Técnica Assistencial) e Soraia Accioly (Gerente de Qualidade)

Aprovado por: Dr. Ricardo Madureira (Diretor Técnico Assistencial) **Em:** 07/04/2022

Vigência: A partir de 05 de Maio de 2022

Abrangência da Aplicação: Institucional

Nível de Confidencialidade: Público Interno e Liderança

OBJETIVO

Correspondence addresses:

Dra. Soraya T.A. Accioly
soraia.accioly@santacasaba.org.br

Received: March 15, 2021

Revised: April 22, 2022

Accepted: May 20, 2022

Published: June 30, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Oferecer aos pacientes que procuram o serviço de emergência de adulto do Hospital Santa Izabel com Síndrome Coronariana Aguda um atendimento rápido, organizado e tratamento adequado baseado em diretrizes atuais.

SIGLAS

HSI – Hospital Isabel Izabel

UCO – Unidade Coronariana

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IAM SST – Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

ICPP – Intervenção Coronária Percutânea Primária

ECG – Eletrocardiograma

PAAD – Pronto Atendimento Adulto

AAS – Ácido acetilsalicílico

BRA – Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Em paciente que apresenta dor torácica isquêmica ou com sintomas sugestivos de equivalente isquêmico deverá ser realizado eletrocardiograma nos primeiros 10 minutos.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



Todos os pacientes com supra de ST nas derivações da parede inferior deverão realizar o registro das derivações precordiais direitas, notadamente a derivação V4R. Pacientes com dor persistente sem critérios eletrocardiográficos definidos e naqueles com infra de ST em V1 e V2, devem fazer o registro das derivações posteriores (V7, V8 e V9).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Paciente que apresenta dor torácica suspeita de isquemia miocárdica com duração > 20 minutos ou com equivalentes isquêmicos (dispneia, mal-estar, confusão mental, síncope ou edema pulmonar) na presença de supradesnívelamento de ST em duas derivações contíguas de uma mesma parede ou de um BRE ou BRD novos ou presumivelmente novos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Paciente com idade inferior a 15 anos.

CASOS ESPECIAIS

Pacientes Diretamente Atendidos pela Emergência do HSI

Os pacientes que procurem diretamente o Serviço de Emergência do HSI com diagnóstico de SCA com supra de ST, definido a partir do critério de sintoma e dos achados do ECG, dentro de uma janela de tempo de até 24 horas, deverão ser encaminhados para estratégia de angioplastia primária. Pacientes com janela de apresentação superior a 24 horas e/ou com sinais de disfunção ventricular esquerda devem ser encaminhados para tentativa de angioplastia.

Em situações excepcionais, em que não seja possível realizar a angioplastia primária, dentro de uma janela de até 12 horas de início dos sintomas, deve-se utilizar a terapia trombolítica. Os casos com janela de apresentação clínica entre 12 e 24 horas, quando não houver disponibilidade da angioplastia primária, e o paciente apresente dor persistente e supradesnível de ST, pode-se ainda optar pela terapia trombolítica.

Observação: Quanto mais precoce a reperfusão, maiores são os benefícios clínicos. Assim, todos os processos precisam ser ágeis a fim de evitar perdas desnecessárias de tempo.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamista)



Pacientes Submetidos à Terapia Fibrinolítica – Terapia Fármaco-Invasiva

Pacientes que fizeram uso da terapia trombolítica no pré-hospitalar ou em outras unidades de saúde, que tiveram aparente sucesso na reperfusão (alívio da dor e redução > 50% do supra de ST), devem ser elegíveis para a rotada Terapia Fármaco-Invasiva. Esta estratégia consiste na realização de um cateterismo cardíaco, no período entre 2 e 24 horas após trombólise, seguido de angioplastia, caso esta esteja indicada.

Pacientes Submetidos à Fibrinolítica sem Sucesso – Angioplastia de Regaste

Paciente que fizeram uso de trombolítico e não tiveram critérios de reperfusão devem ser encaminhados para Angioplastia de Resgate, o mais cedo possível. Esta estratégia consiste na realização de angioplastia nos pacientes que receberam trombolítico como estratégia de reperfusão inicial e que, decorridos 60 e 90 minutos, persistem com dor importante, instabilidade hemodinâmica e/ou com supra de ST sem redução superior a 50% em relação ao padrão inicial.

Pacientes Oriundos de Transferência Externa – Sem Terapia de Reperusão

Pacientes admitidos no HSI fora da janela de reperfusão e que não fizeram uso prévio de trombolítico, deverão, preferencialmente, realizar um cateterismo para fins de estratificação. Nos pacientes com sinais de insuficiência cardíaca, instabilidade hemodinâmica ou recorrência espontânea de isquemia deverão ser submetidos ao exame em caráter de urgência. Pacientes que evoluam sem complicações poderão fazer o exame durante qualquer período da internação hospitalar.

Estratificação Seletiva Invasiva

Pacientes que não realizaram angioplastia primária nem terapia fármaco-invasivo, que evoluíram sem insuficiência cardíaca, sem arritmias ventriculares graves, sem recorrência espontânea de isquemia poderão ser estratificados, antes da alta, quanto ao seu risco de futuros eventos através de testes funcionais (TE, ECO estresse ou cintilografia miocárdica). Esta estratégia de estratificação será utilizada apenas quando for a opção do médico assistente e/ou do paciente.

TRATAMENTO

Tratamento Inicial (Antes da Terapia de Reperusão)

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamista)



Antiplaquetários

AAS (Ácido acetilsalicílico)

Dose inicial: 200mg mastigado ou macerado;

Dose de manutenção: 100mg/dia.

Contraindicação ao uso do AAS:

Alergia e úlcera péptica ativa.

No caso de alergia a AAS, utilizar dose de ataque do Ticagrelor ou Prasugrel e na hemodinâmica a administração de inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa será avaliado. Para pacientes que receberão terapia fibrinolítica a recomendação é que seja utilizado o Clopidogrel.

O paciente deverá ser submetido a protocolo de dessensibilização ao AAS na unidade de cuidados intensivos.

Segundo Antiplaquetário em Associação ao AAS

Inibidores dos Receptores P2Y₁₂ plaquetários.

No momento utilizamos uma das três drogas em associação ao AAS no infarto com supra de ST: Clopidogrel, Prasugrel ou Ticagrelor.

Observação: Salientamos que no contexto da utilização de trombolíticos a escolha recairá sobre o Clopidogrel.

Clopidogrel

Na angioplastia primária:

Dose inicial: 600mg (08 comprimidos) por via oral;

Dose de manutenção: 75mg ao dia, por via oral.

Observação: Para os pacientes submetidos à terapia fibrinolítica ou não reperfundidos: Idade \leq 75 anos dose de ataque 300mg, seguido de dose manutenção 75mg.

Idade $>$ 75 anos: administrar somente 75mg e manutenção 75mg.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



PROTOCOLO CLÍNICO

MANEJO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRA DE ST

Ticagrelor

Dose inicial: 180mg (02 comprimidos) por via oral;

Dose de manutenção: 90mg de 12/ 12 h.

Observação: Não utilizar em pacientes submetidos a trombolíticos e pacientes com insuficiência hepática severa.

Prasugrel

Dose inicial: Dose de ataque 60mg (06 comprimidos) por via oral;

Dose de manutenção: 10mg de 1 x ao dia;

Observação: Não recomendamos o uso do Prasugrel em pacientes com idade ≥ 75 anos, peso corpóreo < 60 Kg, em pacientes que utilizaram trombolíticos, pacientes com história conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral, e em pacientes com Insuficiência hepática grave.

Oxigênio

Indicado somente para pacientes com hipoxemia arterial (saturação abaixo de 90 %), dispneia e insuficiência cardíaca congestiva aguda.

Nitrato/ Nitroglicerina

Dose inicial: Dinitrato de Isossorbida, 5mg sublingual a cada 5 minutos, em três oportunidades se necessário.

Dose de manutenção: Nitroglicerina IV, 5 a 10 mcg/ min. em infusão contínua, podendo-se aumentar a dose em 10mcg/min a cada 10 minutos até o alívio do sintoma ou o aparecimento de efeitos adversos (cefaléia, hipotensão arterial PAS < 90 mmHg e/ou aumento da frequência cardíaca para $> 10\%$ do basal).

Observação: Indicado a todos os pacientes sintomáticos e naqueles com episódios recorrentes de angina, nas últimas 24 horas. Evitar no infarto de parede inferior.

Contraindicação ao Uso do Nitrato:

Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg);

Bradycardia (FC < 50 bpm);

Uso de inibidores da fosfodiesterase (sildenafil ou análogos) nas últimas 24h;

Estenose aórtica grave.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamista)



Morfina

Dose inicial: 1 a 5 mg, por via intravenosa.

Observação: Indicada para pacientes que persistam com sintomas de dor. Morfina deve ser empregada na dose de 1 a 5 mg, podendo repetida a cada 5 ou 30 minutos se for necessário.

Exames Complementares na Admissão Hospitalar:

Exames Laboratoriais: Os pacientes devem ser submetidos a coleta de sangue na admissão, antes da reperfusão, para realizar os seguintes exames: hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, HDL, triglicérides e troponina. Vale ressaltar que não se deve aguardar resultados de exames laboratoriais para a implementação das medidas terapêuticas iniciais, para a realização da angioplastia primária ou trombólise química. Estes exames servirão como um parâmetro laboratorial basal no acompanhamento do paciente.

Tratamento Farmacológico Adjuvante

Heparina – Enoxaparina

Uso: Não administramos aos pacientes que vão para angioplastia primária.

Para pacientes que fizeram trombólise com Alteplase (tPA) e Tenecteplase (TNK- tPA);

Tratamento Anticoagulante;

Idade menor que 75 anos;

Dose inicial: 30 mg em bolus IV, seguido após 15 minutos de 1 mg/kg SC de 12x12 horas,

Observação: Dose não excedendo 100mg na mesma aplicação. Idade maior que 75 anos

Prescrição: Não realizar dose inicial em bolus. Dose de manutenção de 0,75 mg/kg SC de 12x12 horas.

Observação: Dose não excedendo 75mg na mesma aplicação.

Em pacientes com GFR entre 30 e 15 ml/min/1.73m², recomendamos administração subcutânea a cada 24 horas. Naqueles com GRF 15 ml/min/1.73m² ou em Terapia Renal Substitutiva, recomendamos o uso de heparina não fracionada por via intravenosa contínua.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



PROTOCOLO CLÍNICO

MANEJO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRA DE ST

Betabloqueador

Deve ser iniciado por via oral nas primeiras 24 horas, exceto em pacientes com sinais de IC aguda, sinais de baixo débito, risco aumentado para choque cardiogênico (infarto muito extenso ou sinais de disfunção de VE ao exame clínico ou RX de tórax), ou ainda naqueles de contraindicações (bloqueio AV de 1º grau com PR > 240 mseg, BAV de II ou III grau sem uso de MP, história de asma ou reatividade brônquica).

Metoprolol

Prescrição: 25 a 200 mg/dia de acordo com a frequência cardíaca e a pressão arterial.

Esmolol

Pode ser uma opção naquelas situações em se deseje início de ação rápido, e/ou reversão rápida do betabloqueio após a interrupção da droga.

Prescrição: 1 ampola de Brevbloc (2500mg) em 250 ml de SG a 5% (concentração de 10 mg/mL) e adose varia de 50 a 200 mcg/kg/min (0,05 a 0,2 mg/kg/min).

IECA/ Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA)

Inibidores da ECA devem ser iniciados nas primeiras 24 horas de evolução do IAM desde que não existam contraindicação e a PA permita. Os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) devem ser reservados para pacientes com história de intolerância a IECA.

Captopril

Prescrição: 12,5 a 50 mg a cada 8 horas;

Dose Alvo: 150 mg/dia,

Enalapril

Prescrição: 5 a 10 mg a cada 12 horas;

Dose Alvo: 20 a 40 mg/dia,

Ramipril

Prescrição: 2,5 a 10 mg a cada 12 horas;

Dose Alvo: 20 mg/dia,

Valsartana

Prescrição: 80 a 160 mg a cada 12 horas;

Dose Alvo: 320 mg/dia,

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



Losartana Potássica

Prescrição: 50mg a cada 12/12 h;

Dose Alvo: 150 mg/dia,

Espironolactona

Indicação: Pacientes com IC ou pós IAM com FE < 40% e em uso de betabloqueador e IECA,

Prescrição: 25 mg/ 1 x ao dia,

Contraindicação: Pacientes com disfunção renal significativa (creatinina > 2,5 mg / dl em homens ou > 2,0 mg / dL em mulheres) ou hipercalemia (K > 5,0 mEq / L).

Estatina

Prescrição: 80 mg/dia de atorvastatina ou 40 mg de rosuvastatina, por via oral, deve ser administrada a partir das primeiras 24 horas a todos os pacientes.

Estratificação de Risco de Eventos Clínicos:

Os pacientes internados com SCA com supra de ST deverão ter estimado o seu risco de mortalidade hospitalar e de morte aos 6 meses, 1 e 3 anos, utilizando o escore GRACE VERSÃO 2.0. Este escore inclui características clínicas, eletrocardiográficas, elevação dos marcadores de necrose miocárdicas, função renal e variáveis hemodinâmicas. Para calcular o escore GRACE, existem vários aplicativos para smartphones com a calculadora inclusa, mas também pode-se utilizar a calculadora online no <https://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-mortality-calculator>, ou ainda a calculadora no próprio MV. A partir da soma de pontos obtida, os pacientes têm sido separados em três estratos de risco:

Baixo Risco: Até 108 pts. (mortalidade hospitalar < 1%);

Risco Intermediário: De 109 a 140 pts. (mortalidade hospitalar entre 1 e 3%);

Alto Risco: \geq 140 pts. (mortalidade hospitalar > 3%).

Estratificação de Risco de Sangramento

Para fins de estimativa do risco de sangramento maior durante a internação hospitalar, os pacientes internados com SCA com supra de ST devem ter calculado o seu escore CRUSADE. Este escore está presente em vários aplicativos de cardiologia, também pode ser acessada a calculadora online

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



no endereço <https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mi-bleeding-risk>, ou ainda na calculadora disponível no MV. Estas calculadoras já trazem a estimativa de risco de sangramento maior durante a hospitalização.

MONITORIZAÇÃO

O paciente com SCA e supra de ST deverá ser colocado pulseira de identificação no membro superior esquerdo, monitorizado, punção venosa no membro superior esquerdo, tricotomizado na região inguinal bilateral e membro superior direito. O paciente será encaminhado para a hemodinâmica monitorizado com o Monitor Cárdiodesfibrilador portátil no intervalo de tempo no máximo até 25 minutos, acompanhado por médico plantonista, enfermeiro e auxiliar de transporte.

INDICADORES

ECG em 10 minutos;
Tempo porta-cruzamento da guia ≤ 70 minutos;
Percentual de angioplastia primária;
Percentual de pacientes que apresenta disfunção do ventrículo esquerdo antes da alta;
Percentual de pacientes que saíram de alta com:
Aspirina e/ou inibidores P2Y12 em dupla antiagregação;
Mediana do tempo de permanência hospitalar;
Taxa de letalidade;
Taxa de readmissão: Em 30 dias;
Taxa de mortalidade: Em 30 dias; 180 dias; 360 dias.

RESPONSABILIDADES

Enfermagem

Realizar ECG em 10 min. e registrar derivações V3r, V4r e V7, V8 e V9;
Marcar na pele os locais das derivações precordiais;
Monitorizar o paciente;
Colocar pulseira de identificação do paciente no membro superior esquerdo;
Realizar punção venosa no membro superior esquerdo;

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



Coletar sangue para os exames de laboratório admissionais;
Tricotomizar se necessário no membro superior direito e região inguinal bilateral;
Encaminhar e acompanhar o paciente para a hemodinâmica (enfermeira) monitorizado com o monitor Cárdiodesfibrilador portátil no intervalo de tempo no máximo até 25 minutos;
Realizar novo ECG no retorno da hemodinâmica (UCO/ UTI);
Monitorar o introdutor arterial e/ou curativo compressivo (UCO/UTI);
Monitorar sítio de punção (UCO/UTI);
Monitorar hidratação e diurese (UCO/UTI).

Médico

Realizar anamnese e exame físico direcionado ao sistema respiratório e cardiovascular e palpação dos pulsos nos 4 membros com especial atenção à assimetria de pulsos e sopro diastólico em foco aórtico, principalmente naqueles pacientes com dor torácica e cifras pressóricas elevadas, pois estes achados podem sinalizar o diagnóstico de uma síndrome aórtica aguda;
Perguntar se o paciente fez uso de Sildenafil ou similares;
Acionar os médicos hemodinamicista e anestesista de sobreaviso (acessar a escala de sobreaviso);
Realizar prescrição médica;
Solicitar exame laboratorial;
Solicitar internação aos cuidados do cardiologista de sobreaviso ou assistente quando houver;
Orientar a família e paciente a respeito da terapia definida;
Encaminhar e acompanhar o paciente para a hemodinâmica monitorizado com o monitor Cardio-Desfibrilador portátil no intervalo de tempo no máximo até 25 minutos;
Calcular o escore GRACE 2.0 (UCO / UTI);
Calcular o escore CRUSADE (UCO /UTI).

Auxiliar Administrativo

Abrir ficha de atendimento e internamento do paciente.

Auxiliar de Transporte

Transportar paciente para hemodinâmica.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)

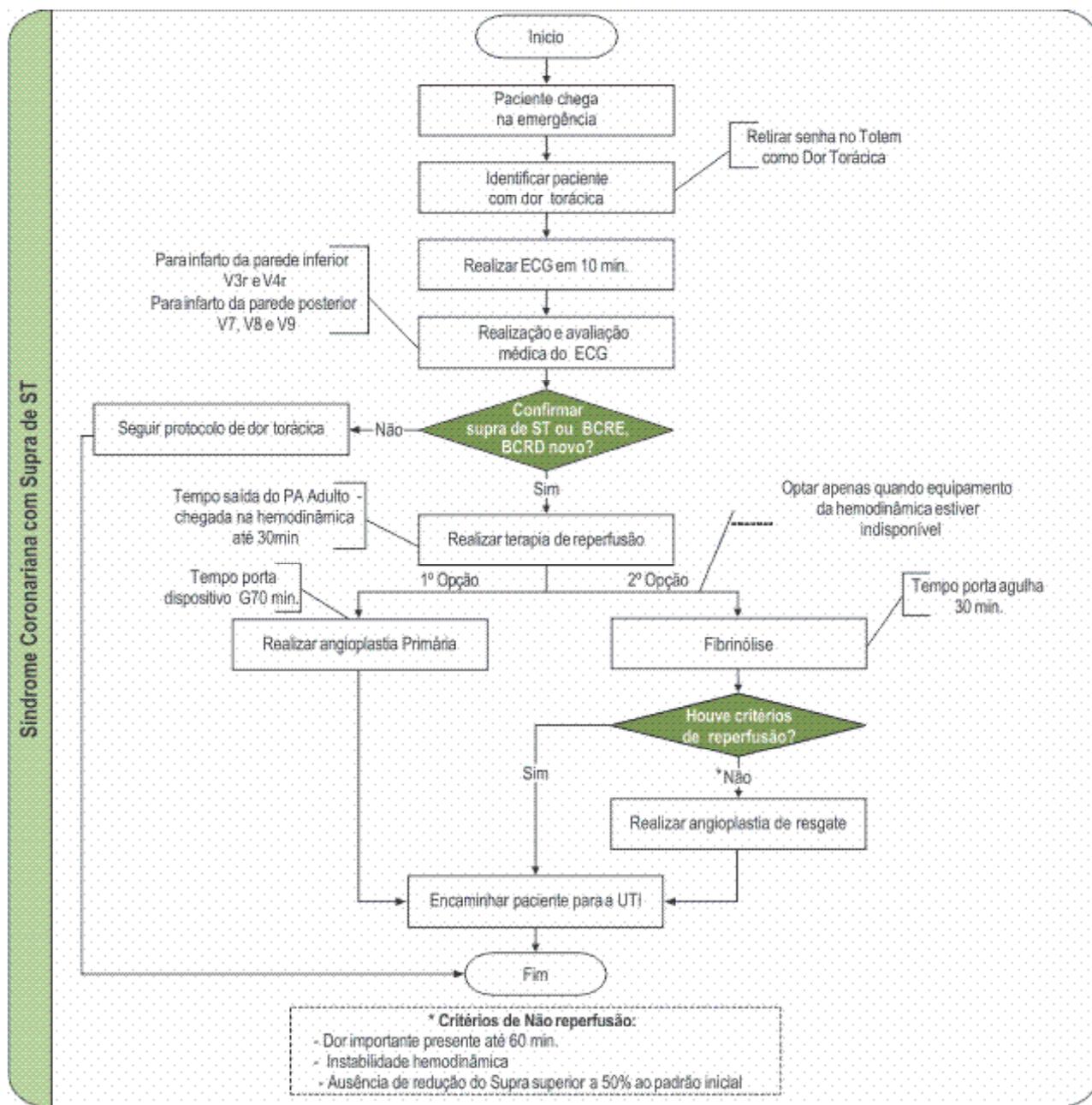


Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA

PROTOCOLO CLÍNICO

MANEJO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRA DE ST

FLUXOGRAMA



ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Joberto Sena (Médico Hemodinamicista)



REFERÊNCIA NORMATIVA

Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; Third universal definition of myocardial infarction, *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567; Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation, ESC Clinical Practice Guidelines, *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66 doi:10.1093/eurheartj/ehx393 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non–ST-Elevation.

ELABORADO POR:

Dr. Marcus Vinicius Matos (Coordenador Médico do PA Adulto)

Dr. Paulo Barbosa (Coordenador Médico da UCO)

Dr. Roberto Sena (Médico Hemodinamista)

Instruções para Autores

Os autores devem encaminhar o manuscrito em Português com abstract em Inglês, salvo artigos originais que devem ser encaminhados tanto em Português como em Inglês. O manuscrito deve conter uma carta de apresentação para o Editor-Chefe da revista, com todos os dados do autor correspondente, como filiação (e coautores), endereço, número de telefone e e-mail. Os artigos devem ser submetidos pelo autor correspondente através de e-mail rchsi@santacasaba.org.br ou do site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br. Juntamente com a carta de apresentação, o autor correspondente deverá encaminhar uma declaração assinada, confirmando que o conteúdo do manuscrito representa a opinião dele e dos coautores, assim como não há conflito de interesses, além da informação de que o manuscrito não foi nem está sendo submetido ou sobreposto/duplicado em outra revista. Os manuscritos que obrigatoriamente necessitaram de uma aprovação do Comitê de Ética, deve apresentar o ofício e o número; assim como, manuscritos que obtiveram fundos de financiamento, devem indicá-los.

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

- Investigação básica ou clínica original (artigos originais sobre temas de amplo interesse no campo da medicina). Congratulamo-nos com trabalhos que discutem aspectos epidemiológicos da saúde, ensaios clínicos e relatórios de investigações de laboratório.

- Apresentação e discussão de casos (os relatos de caso devem ser cuidadosamente documentados e devem ser importantes porque ilustram ou descrevem características incomuns ou têm implicações práticas importantes).
- Briefs de novos métodos ou observações.
- Resumos de artigos (artigos já publicados, sumarizados, com uma nova abordagem crítica).
- Atualização de tema ou revisões de última geração (revisões sobre tópicos importantes para leitores em diferentes áreas geográficas).
- Artigos multiprofissionais (artigos que apresentem a importância da interdisciplinaridade na área de saúde).
- Cartas ao editor ou editoriais referentes a publicações anteriores ou contendo breves relatos de descobertas incomuns ou preliminares.
- Estado de arte, contendo ideias, hipóteses e comentários (artigos que avançam para hipóteses ou representam uma opinião relacionada a um tópico de interesse atual).

Os autores devem fazer o checklist do manuscrito antes de enviá-lo à Revista.

Os suplementos da Revista incluem artigos sob um tema unificador, como aqueles que resumem apresentações de simpósios ou se concentram em um assunto específico. Estes serão adicionados à publicação periódica e serão revisados da mesma maneira que os manuscritos submetidos.

Política Editorial

Os editores da Revista reservam o direito de editar os manuscritos submetidos em relação à clareza, gramática e estilo. Os autores terão a oportunidade de revisar essas alterações na prova final, antes da impressão do manuscrito. Alterações e revisões no conteúdo apenas serão aceitas para impressão após as provas finais serem assinadas pelo autor, com anuência dos coautores.

A Revista Científica Hospital Santa Izabel não aceita artigos duplicados, sobrepostos ou que estejam sendo submetidos em outro Jornal.

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

Editor-Chefe, ou enviados a especialistas *ad hoc* para revisão por pares. Entretanto, é o Editor-Chefe que toma a decisão final de aceitar, rejeitar ou solicitar revisão do manuscrito. Um pedido de revisão não garante a aceitação do manuscrito revisado.

Os manuscritos também podem ser enviados para revisão estatística ou revisores *ad hoc*. O tempo médio da submissão até a primeira decisão é de três semanas.

Revisões

Manuscritos devem ser reenviados pelos autores após a revisão, quando necessária, até quinze dias após a solicitação. O texto revisado deve incluir resposta ponto a ponto e deve indicar quaisquer alterações adicionais feitas pelo autor. Qualquer alteração na autoria, incluindo uma mudança na ordem dos autores, deve ser acordada por todos os autores, e uma declaração assinada por todos deve ser submetida à redação.

Estilo

Os manuscritos podem ser submetidos em formato eletrônico pelo site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.com.br. Cada manuscrito terá um número de registro. O arquivo deve ser enviado em Word ou no arquivo de formato de documento RTF para textos e JPG (300dpi) para figuras.

Os autores devem ser indicados em uma carta de apresentação com endereço, número de telefone e e-mail do autor correspondente. O autor correspondente será convidado a fazer uma declaração confirmando que o conteúdo do manuscrito representa a opinião dos coautores e que nem o autor correspondente nem os coautores têm manuscritos submetidos/sobrepostos ou duplicados em outros jornais.

Os textos dos manuscritos devem conter: título, resumo, corpo do texto (com subtópicos, como Introdução, Objetivo, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão; ou outros

subtópicos que não de artigos originais), agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas. O running title não deve ultrapassar 40 caracteres e devem estar no topo de cada página, assim como a paginação. As referências devem seguir o “Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas” ou “Estilo de Citação Vancouver” (vide American Medical Association Manual of Style: a guide for authors and editors). Títulos de periódicos não listados no Index Medicus devem ser escritos por extenso.

Aprovação do Comitê de Ética

Artigos que necessitem de aprovação em Comitê de Ética devem encaminhar ofício de aprovação com número específico (número de protocolo e / ou certificação de aprovação deve ser enviada após as referências). O número do protocolo deve ser incluído no final da seção Introdução do artigo.

Ética

Falsificação ou fabricação de dados, plágio, incluindo publicação duplicada do trabalho dos próprios autores sem a devida citação e apropriação indébita do trabalho são práticas inaceitáveis. Quaisquer casos de má conduta ética serão tratados com rigor de acordo com as leis vigentes.

Conflitos de Interesse

No momento da submissão, cada autor deve revelar qualquer interesse financeiro ou afim, direta ou indiretamente, ou outras situações que possam levantar a questão do viés no trabalho apresentado ou as conclusões, implicações ou opiniões declaradas - incluindo fontes pertinentes comerciais ou outras de financiamento para o(s) autor(es) individual(is) ou para o(s) departamento (s) ou organização(ões) associada(s) e relações pessoais. Existe um potencial conflito de interesses quando alguém envolvido no

processo de publicação possui interesse financeiro ou de outra ordem nos produtos ou conceitos mencionados em um manuscrito submetido ou em produtos concorrentes que possam influenciar seu julgamento.

Isenção de Responsabilidade Material

As opiniões expressas na Revista são as dos autores e colaboradores e não necessariamente reflete aquelas da Revista, dos editores,

revisores ou do conselho editorial da Revista, isentando-a de responsabilidades cíveis e criminais.

Declaração de Privacidade

Os nomes e endereços de e-mail inseridos nesta Revista serão utilizados para o propósito deste periódico e não serão disponibilizados para qualquer outra finalidade ou qualquer outra parte.

Políticas de Estilo (Resumo)

Artigo	Original	Revisão/ Atualização de Tema	Resumo de Artigo	Relato de Caso	Editorial; Carta ao Editor	Multi-profissional	Estado da Arte
Idioma	Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Título - Inglês	Português + Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês
Fonte (tipo)	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial
Número de Palavras – Título	120	90	95	85	70	60	120
Número de Palavras – Cabeçalho	40	40	40	40	40	40	40
Tamanho da Fonte / Título	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14
Tamanho da Fonte / Espaço Texto	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo
Tamanho da Fonte / Espaço Resumos, Palavras-chave e Abreviaturas	10; espaço simples	10; espaço simples	10; espaço simples	10; espaço simples	-	-	10; espaço simples
Número de Palavras – Resumo/Palavras-chave	300/5	300/5	200/5	250/5	-	-	300/5
Número de Palavras – Texto (com espaço)	5.000	5.500	2.500	1.000	1.000	2.000	2.000
Número de Figuras	8	3	2	4	-	3	2
Número de Tabelas/Gráficos	7	4	2	2	-	3	7
Número de Autores e Coautores	15	10	5	10	3	5	10
Referências (número, tamanho da fonte e espaçamento)	20 10 (espaço simples)	30 10 (espaço simples)	15 10 (espaço simples)	10 10 (espaço simples)	5 10 (espaço simples)	5 10 (espaço simples)	20 10 (espaço simples)

Autor correspondente deve ser identificado com um asterisco sobrescrito.

CHECKLIST

- Por favor, forneça uma carta de apresentação com o envio do seu artigo, especificando o autor correspondente, bem como endereço, número de telefone e e-mail. Não se esqueça de encaminhar juntamente a declaração de conflito de interesses, número/protocolo do Comitê de Ética (se for o caso), se houve auxílio de instituições de fomento, e de que o artigo está sendo submetido apenas à Revista Científica Santa Izabel.
- Envie seu artigo usando nosso site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.org.br. Use Word Perfect / Word para Windows, e figuras em JPG (300 dpi).
- Todo o manuscrito (incluindo tabelas e referências) deve ser digitado de acordo com as diretrizes da Revista (Sistema Vancouver), ou seja, as referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto, de forma sobrescrita. Ex: “Segundo Santo e colaboradores (2019)¹”; ou..... “nos estudos sobre doenças coronarianas.¹ - as referências devem vir após vírgula, ponto, dois pontos e ponto-e-vírgula; entretanto, quando se tratar da referência explicitada de autor ou estudo, deve vir logo em seguida.
- A ordem de aparição do material em todos os manuscritos deve ser a seguinte: página de título, resumos, texto, agradecimentos, referências, tabelas, legendas de figuras/tabelas/gráficos, figuras/tabelas/gráficos.
- O título do manuscrito não deve possuir mais do que três linhas impressas, autores com titulação e afiliação completas, nome e endereço completo para o qual as solicitações de correspondência e reimpressão devem ser enviadas, e notas de rodapé indicando as fontes de apoio financeiro e as mudanças de endereço.
- Agradecimentos a pessoas que ajudaram os autores devem ser incluídos na página anterior às referências.
- As citações de referência devem seguir o formato estabelecido pelo "Estilo de Citação de Vancouver".
- Se você citar um trabalho próprio ainda não publicado (ou seja, um artigo "in press") no manuscrito que está enviando, você deve anexar um arquivo do artigo "in press".
- Se você citar um trabalho da internet, deverá seguir as exigências do Estilo Vancouver. Informar dia de acesso.
- Se você citar dados não publicados que não é seu, deverá fornecer uma carta de permissão ao autor dessa publicação.
- Por favor, forneça figuras de alta qualidade (mínimo de 300 dpi: JPG ou TIF). As figuras devem vir em um arquivo separado.
- Fornecer legenda de figuras/tabelas/gráficos para cada um deles.
- Se o estudo receber um apoio, o nome dos patrocinadores deve ser incluído no texto, depois das afiliações do autor.