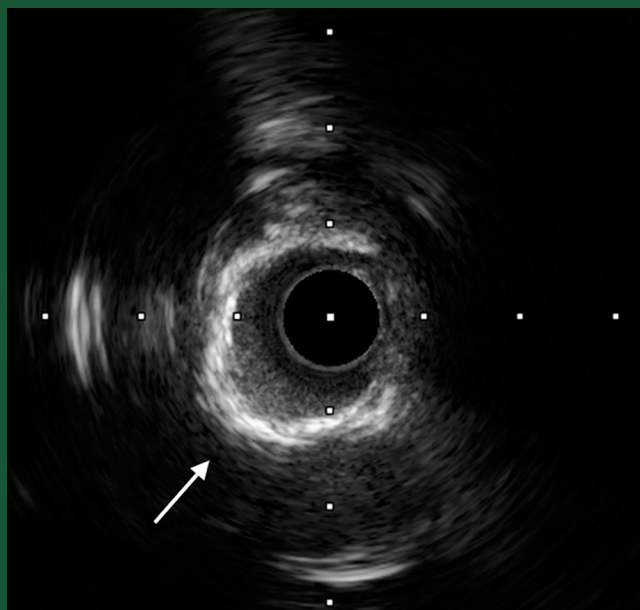


Volume 6, Nº4

Dezembro 2022

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



EDITORIAL

Point of Care Ultrasonography (POCUS): O Uso de Aparelho Portátil de Ultrassom Fora do Ambiente da Sala de Imagem

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Crioglobulinemia

Tratamento Regenerativo da Osteoartrite de Joelho – Uso de Células-Tronco Mesenquimais e Plasma Rico em Plaquetas

RELATO DE CASO

Revascularização Percutânea de Lesões Coronárias Severamente Calcificadas

RESUMO DE ARTIGO

Síndrome de Guillain-Barré e Síndrome de Miller Fisher em Associação com Epidemia de Arbovírus: Uma Série de Casos Brasileira



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

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



Hospital
SANTA IZABEL

Dezembro 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

SUPERINTENDENTE

Eduardo Queiroz

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

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 Izabel 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 Izabel Santa Casa de Misericórdia da Bahia e ISSN: 2357-7908. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Izabel, com o novo ISSN 2526-5563, entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Izabel (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 Izabel, 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 2. USIC da artéria descendente anterior demonstrando placa ateromatosa com calcificação circunferencial. A seta aponta para o correspondente ultrassonográfico da placa calcificada: arco hiperecogênico > 270 graus com sombra acústica posterior. Revascularização Percutânea de Lesões Coronárias Severamente Calcificadas – Relato de Caso e Revisão de Literatura by Joberto Sena et al. Rev. Cient. HSI 2022;Dez(6)4:209.

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 4 • Dezembro 2022

ISSN 2526-5563 / e-ISSN 2764-2089

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 183** *Point of Care Ultrasonography* (POCUS):
O Uso de Aparelho Portátil de Ultrassom
Fora do Ambiente da Sala de Imagem
Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

- 185** Novidades em Anticoagulação no Paciente
Oncológico
Patrícia Lima Junqueira
- 189** Crioglobulinemia
Adriane Souza da Paz, Mittermayer Barreto Santiago
- 194** Tratamento Regenerativo da Osteoartrite
de Joelho – Uso de Células-Tronco
Mesenquimais e Plasma Rico em Plaquetas
Roberto José Batista Dórea, Alex Guedes, Mateus
Dantas Moraes Freire, Maria Luiza Silva Casé, André
Luís Soares Guimarães, Tércio de Castro Rocha
Júnior, José Válber Lima Menezes, Songeli Menezes
Freire, André Ney Menezes Freire, Ricardo Ribeiro
dos Santos

Relato de Caso

- 202** Esquistossomose Pulmonar Aguda
Alana de Medeiros Nelli, André Bandeira de Melo
Jorge Montal, Ceila Beatriz Oliveira Menezes,
Ochadai Menezes, Juliane Penalva Costa Serra,
Bruna Melo Coelho Loureiro, Camila Melo Coelho
Loureiro, Marcos Vinicius Cardoso Pinheiro,
Jamocyr Moura Marinho

- 206** Revascularização Percutânea de Lesões
Coronárias Severamente Calcificadas –
Relato de Caso e Revisão de Literatura
José Carlos Brito, Ricardo Peixoto, Bruno Aguiar,
Marcelo Ferreira, Leandro Vladimir Cavalcanti,
Amanda Fraga, Joberto Sena, Heitor Carvalho

Resumo de Artigo

- 213** Síndrome de Guillain-Barré e Síndrome de
Miller Fisher em Associação com Epidemia
de Arbovírus: Uma Série de Casos Brasileira
Mateus Santana do Rosário
- 218** Fatores que Impactam a Decisão de Realizar
Ventriculografia Esquerda em Doença
Arterial Coronariana
Gilson Soares Feitosa-Filho
- 222** Impacto da Pandemia de COVID-19 nos
Departamentos de Radioterapia no Brasil
Arthur Accioly

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

Point of Care Ultrasonography (POCUS): O Uso de Aparelho Portátil de Ultrassom Fora do Ambiente da Sala de Imagem

Point of Care Ultrasonography (POCUS): The Use of a Portable Ultrasound Device Outside the Imaging Room Environment

Gilson Feitosa^{1*}

¹Editor Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel (RCHSI); Salvador, Bahia, Brasil



Point of Care Ultrasonography (POCUS) é uma ferramenta de grande relevância para dar informações rápidas e pouco acessíveis à propedêutica desarmada. Por exemplo, atingir um estado euvolêmico após insuficiência cardíaca é muito importante para o destino do paciente nos 3 meses seguintes após a alta. Clinicamente, apreciamos por estase de jugulares, crepitações pulmonares, derrame pleural, hepatomegalia ou ascite, ou edemas visíveis. Entretanto, essa apreciação pode falhar em medir com precisão o estado de volemia.

Biomarcadores como BNP ajudam mas não respondem com rapidez instantânea a essas variações. Assim como, a insonação, que se desenvolve cada vez mais, com informações sobre linhas B pulmonares, tamanho e comportamento da cava, o faz melhor.

Além disto, em um ambiente de UTI ou Emergência¹ o POCUS é imprescindível. Além da UTI, em que se necessita da informação mais rápida, na diálise, o princípio igualmente se aplica.

Eventual informação sobre tamanho cavitário cardíaco ou líquido no pericárdio podem dar rapidez ao atendimento de caso que enseja solução imediata. Assim, esta ferramenta está sendo bem vinda.

Cursos sobre o POCUS estão sendo desenvolvidos em profusão no mundo inteiro e sendo ministrados para intensivistas e emergencistas.

Todavia, convém lembrar de possíveis implicações para o seu uso em ambiente de menor urgência, quando a complementaridade de exames de imagem de muito melhor qualidade deve ser empregada para melhor elucidação.

Uma grande área possível de aplicação é a de verificação de líquido livre como no derrame pleural ou ascite.

Estudo muito recente e elucidativo neste sentido² mostra que médicos mais jovens, treinados em POCUS, utilizam-se com mais precisão do recurso, às vezes não realizando o próprio exame físico no paciente. Porém, o risco que se apresenta neste sentido é de um menosprezo por consagradas formas de

Correspondence addresses:

Dr. Gilson 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

obtenção de informações sobre o estado do paciente, com inspeção, percussão e palpação e forma adequada de encaminhamento para, quando necessário, exames auxiliares.

Em cardiologia, o saudoso Professor Armenio Guimarães era detalhista no emprego da propedêutica, com sucesso. De minha parte, destinei significativo tempo de minhas visitas à beira do leito, como ainda as faço, chamando a atenção dos residentes para certas maneiras de detecção de achados que estão ali diante de nós, bastando a capacidade para reconhecê-los. Afirmo, sem propósito de jactância, que muitos ex e atuais residentes haverão de se recordar de vários casos que assim foram esclarecidos à beira do leito.

A engenharia trouxe a informação de estetoscópios altamente sensíveis, com enorme ampliação de recursos auscultatórios. Eles não foram adiante já que os princípios físicos estabelecidos da condução do som em apropriadas colunas de dimensões, tamanho e membranas vibratórias simples, para o reconhecimento da variação de 20 a > 500 Hz, como se dá na maioria dos sons e sopros cardíacos, necessitam do ouvido humano bem treinado.

O que falta é treinamento! E, pior, nem mesmo os estetoscópios estão sendo utilizados. Registram-se nas nossas sessões de Cardiologia e de Clínica Médica no Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia, casos que chegam ao Serviço em que os médicos jamais puseram o estetoscópio no peito do paciente. E ainda assim chegam portando ECGs, Ecos e tomografias sofisticadas e indutoras de erros de diagnósticos e terapêutica subsequentes.

Creio firmemente que esses avanços diagnósticos são bem-vindos, no caso do POCUS, para situações de demanda de resposta urgente e ensinados a quem poderá utilizá-los com proveito.

Não deveriam na grade curricular obscurecer a propedêutica tão menosprezada nos dias atuais, pois, ao assim fazê-lo, reduz cada vez mais o médico a um profissional sem zelo, sem a arte de extrair da anamnese e da propedêutica desarmada a maioria das informações úteis de uma consulta. Além do risco de prescindir ocasionalmente de informações muito mais precisas e definidoras, tomadas em salas de imagem com recursos mais sofisticados e com profissionais com conhecimento refinado relacionado ao tema.

Referências

1. Rooney KD, Schilling UM. Point-of-care testing in the overcrowded emergency department--can it make a difference? *Crit Care* 2014;18:692.
2. Leidi A et al. Confidence and use of physical examination and point-of-care ultrasonography for detection of abdominal or pleural free fluid. A cross-sectional survey *Internal and Emergency Medicine* 2022;17:113–122.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Novidades em Anticoagulação no Paciente Oncológico

News in Anticoagulation in Oncologic Patients

Patrícia Lima Junqueira^{1*}

¹Hematologista, especializada em Hemostasia pelo HCFMUSP; Salvador, Bahia, Brasil

O tromboembolismo venoso representa importante causa de morbimortalidade na população oncológica, com maior risco de recorrência e sangramentos. Nos últimos 20 anos, ocorreram importantes avanços no tratamento da trombose associada ao câncer, desde a demonstração da superioridade da heparina de baixo peso molecular quando comparada ao tratamento anticoagulante com antagonista da vitamina K até a incorporação de anticoagulantes orais diretos (inibidores diretos do fator Xa) a partir de 2018. Entretanto, ainda que se tenha avançado nos últimos anos, o tratamento do tromboembolismo venoso na população oncológica ainda persiste com muitos desafios e lacunas a serem preenchidas.

Palavras-chave: Novidades; Tromboembolismo Venoso; Pacientes Oncológicos.

Correspondence addresses:

Dra. Patrícia Lima Junqueira
drapatriciajunqueira@gmail.com

Received: October 15, 2022

Revised: November 22, 2022

Accepted: December 15, 2022

Published: December 31, 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

Venous thromboembolism represents an important cause of morbidity and mortality in the cancer population, with a higher risk of recurrence and bleeding. In the last 20 years, the treatment of cancer-associated thrombosis has improved since the superiority of low molecular weight heparin compared to vitamin K antagonist until the incorporation of direct oral anticoagulants (direct factor Xa inhibitors). However, even though it has advanced in recent years, the treatment of cancer-associated thrombosis persists with many challenges and gaps to be filled.

Keywords: News; Venous Thromboembolism; Oncologic Patients.

A associação entre câncer e trombose surgiu no século XIX, tendo sido mais claramente descrita pelo médico francês Armand Trousseau em 1865.^{1,2} Desde então, os avanços no diagnóstico e tratamento antineoplásicos melhoraram, de forma significativa, a sobrevida dos pacientes oncológicos.

O tromboembolismo venoso (TEV) surge, então, como importante causa de morbimortalidade, representando a segunda causa de morte nessa população,^{3,4} sendo o tratamento anticoagulante um grande desafio, por toda complexidade relacionada ao uso de múltiplas medicações, necessidade de procedimentos invasivos, alterações do trato gastrointestinal, além dos episódios de plaquetopenia.

Em 2002, Prandoni e colaboradores demonstraram que a anticoagulação com heparina seguida por antagonista da vitamina K em pessoas com câncer, associou-se a um maior risco de recorrência, marcadamente nos primeiros 30 dias, além de maior taxa de sangramento quando comparadas à população não oncológica.⁵

A necessidade de otimizar a terapia anticoagulante nos pacientes com câncer conduziu o estudo CLOT, publicado em 2003, com os resultados de superioridade da dalteparina (heparina de baixo peso molecular) comparada ao tratamento com antagonista da vitamina K, nos primeiros 6 meses do tromboembolismo venoso, sem aumentar o risco de sangramento.⁶

Esse estudo, em conjunto com outros menores, reescreveram as diretrizes e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tornou-se, então, o padrão ouro para o tratamento da trombose associada ao câncer, nos primeiros 6 meses, devendo, a anticoagulação ser mantida enquanto houver doença em atividade e/ou terapia antineoplásica.⁷⁻¹²

Apesar do indiscutível avanço, as heparinas de baixo peso molecular apresentam algumas limitações, como a via parenteral para administração e o custo elevado.

A partir de 2009, os dados de não inferioridade dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) em relação ao antagonista da vitamina K no tratamento do TEV, na população em geral, motivou que fossem realizados estudos comparando essas medicações com a heparina de baixo peso molecular na população oncológica.¹³⁻¹⁶

Em 2018, é publicado o Hokusai VTE-Cancer que randomizou 1.050 pacientes com TEV e câncer para tratamento com dalteparina ou edoxabana, por um período de 6 e 12 meses, demonstrando não inferioridade da edoxabana quando comparada à HBPM, sem aumento de sangramento, exceto do trato gastrointestinal.¹⁷

Dados semelhantes foram encontrados no SELECT-D que comparou dalteparina e rivaroxabana, fazendo com que, ainda em 2018, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) publicasse a primeira diretriz recomendando, como primeira escolha, a edoxabana ou rivaroxabana para o tratamento nos primeiros 6 meses do TEV associado ao câncer, reservando-se a HBPM para os casos com alto risco hemorrágico, como tumores ativos ou alterações do trato gastrointestinal (TGI)

ou neoplasias do trato genitourinário, além de interações medicamentosas.^{18,19}

Posteriormente, a recomendação é encontrada em diferentes diretrizes,^{20,21} representando mais um importante avanço no tratamento da trombose associada ao câncer.

Em 2020, os resultados de não inferioridade entre apixabana e dalteparina, após randomização de 1.170 pacientes com câncer e TEV agudo para tratamento por 6 meses, sem aumentar risco de sangramento, nem mesmo de TGI, encontrados no estudo Caravaggio, incorporou mais um inibidor direto do Xa ao arsenal terapêutico.²²⁻²⁴

Ainda que tenhamos avançado frente a toda complexidade do paciente oncológico, algumas lacunas e desafios ainda se fazem presentes. Entre eles, encontra-se definir a melhor estratégia anticoagulante para pacientes com tumores intracranianos, do trato genitourinário e onco-hematológicos; o tratamento do TEV incidental, das trombozes arteriais, do paciente com plaquetopenia e com indicação de uso dos antiagregantes plaquetários.^{25,26}

O tratamento após 6 meses do TEV também precisa ser melhor definido. Recentemente, foram publicados dados do estudo CAT que sugere que a redução da dose da apixabana após 6 meses da trombose parece ser segura nos pacientes com câncer,²⁷ entretanto, fazem-se necessárias mais evidências.

Além dos atuais desafios e perguntas não respondidas, o futuro traz a expectativa de novos anticoagulantes orais eficazes, com mínimo risco hemorrágico e interação medicamentosa, além de melhores ferramentas para estratificação individual de risco.

Referências

1. Bouillad. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisie passive et general. Arch Gen Med 1823;1:188-204.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris 3, 1865. Paris, France:JB Balliere et Fils: p. 654-712.

3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-634.
4. Becattini C, Di Nisio M, Franco L, Lee A, Agnelli G, Mandalà M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: The dark side of the moon. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102190.
5. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-8.
6. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin *versus* oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;Jul 10;349(2):146-53.
7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;Aug 12-26;162(15):1729-35.
8. Wang TF, Li A, Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 May 1;2(3):429-438.
9. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, Barni S; working group AIOM. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;Sep;59(3):194-204.
10. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.
11. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):110S-112S. Erratum in: *Chest*. 2008 Aug;134(2):473.
12. Khorana AA. Cancer and thrombosis: Implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol*. 2009;20(10):1619-30.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;Dec10;361(24):2342-52.
14. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;Dec23;363(26):2499-510.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;Feb 21;368(8):699-708.
16. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwöcho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban *versus* warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;Oct10;369(15):1406-15.
17. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
18. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-2023.
19. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;Jun 16(6):1246-1249.
20. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Lancet Oncol*. 2019;Oct;20(10):e566-e581.
21. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;Feb 10;38(5):496-520.
22. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated

- with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.
23. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;Feb 23;5(4):927-974. Erratum in: *Blood Adv.* 2021 Apr 13;5(7):1953.
24. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, Fertrin KY, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Ibrahim I, Kraut E, Leavitt AD, Lee A, Lee JT, Lim M, Mann J, Martin K, McMahon B, Moriarty J, Morton C, Ortel TL, Paschal R, Schaefer J, Shattil S, Siddiqi T, Sudheendra D, Williams E, Hollinger L, Nguyen MQ. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;Oct 15;19(10):1181-1201.
25. Wang TF, Billett HH, Connors JM, Soff GA. Approach to cancer-associated thrombosis: Challenging situations and knowledge gaps. *Oncologist* 2021;Jan;26(1):e17-e23.
26. Falanga A, Le Gal G, Carrier M et al. Management of cancer-associated thrombosis: Unmet needs and future perspectives. *TH Open.* 2021;5(3):e376-e386.
27. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients – 30 months follow-up [published online ahead of print, 2022 Feb 3]. *J Thromb Haemost.* 2022;10.1111/jth.15666.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Crioglobulinemia

*Cryoglobulinemia*Adriane Souza da Paz^{1*}, Mittermayer Barreto Santiago¹¹Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Crioglobulinemia é a presença no soro de globulinas que se precipitam em temperaturas inferiores a 37°C. Na maioria das vezes é assintomática mas eventualmente pode estar associada a diversas manifestações clínicas. Brouet e colaboradores propuseram uma classificação dos tipos de crioglobulinemia há mais de 40 anos, mas que tem se mostrado útil até o presente momento. Assim, a crioglobulinemia pode ser do tipo I, representada por uma proteína monoclonal, geralmente IgM; tipo II, que é um complexo imune [fator reumatoide (FR)] composto de uma IgM monoclonal e uma IgG policlonal; e a tipo III, em que os dois componentes do FR (IgG e IgM) são policlonais. A crioglobulinemia tipo I quando sintomática pode se manifestar por acrocianose, isquemia digital e necrose de pele. As crioglobulinemias tipo II e III, também chamadas de mistas, podem se apresentar como uma clássica doença por complexo imune, com lesões cutâneas vasculíticas, artralguas, neuropatia periférica, glomerulonefrite, dentre outros sintomas. A detecção de crioglobulinas é feita de forma "artesanal", em que a coleta e o transporte da amostra de sangue devem ser feitos a 37°C e, posteriormente, o soro separado e armazenado por uma semana a 4°C. O conhecimento sobre a pesquisa de crioglobulinas e sobre a crioglobulinemia é pouco explorado, porém, de grande importância para a prática de médicos clínicos em geral. **Palavras-chave:** Crioproteínas; Crioglobulinas; Crioglobulinemia; Vasculites.

Correspondence addresses:

Dr. Adriane Souza da Paz
asouzadapaz@gmail.com

Received: October 20, 2022

Revised: November 10, 2022

Accepted: December 11, 2022

Published: December 31, 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

Cryoglobulinemia is the presence of globulins in serum that precipitate at temperatures below 37°C. In most cases, it is asymptomatic, but occasionally it may be associated with several clinical manifestations. Brouet and colleagues proposed a classification of the types of cryoglobulinemia more than 40 years ago, which is still used to the present time. Thus, cryoglobulinemia can be type I, which represents a monoclonal protein, usually IgM, type II, which is an immune complex [rheumatoid factor (RF)] composed of a monoclonal IgM and a polyclonal IgG, and type III, in which the two FR components (IgG and IgM) are polyclonal. Type I cryoglobulinemia, when symptomatic, can be manifested by acrocyanosis, digital ischemia, and skin necrosis. Types II and III cryoglobulinemias (mixed) can present as a classic immune complex disease with vasculitic skin lesions, arthralgias, peripheral neuropathy, glomerulonephritis, among others. The detection of cryoglobulins is done in an "artisan" way, where the collection and transport of the blood sample must be done at 37°C and, subsequently, the serum separated and stored for one week at 4°C. Knowledge of cryoglobulin research and cryoglobulinemia is little explored. However, it is of great importance for the practice of clinical physicians in general.

Keywords: Cryoproteins; cryoglobulins; Cryoglobulinemia; Vasculitis.

Introdução

Crioproteínas são proteínas que se precipitam no plasma ou soro quando expostas à temperatura menor que 37°C e que voltam a se dissolver após o reaquecimento. Elas podem ser imunoglobulinas (crioglobulinas) ou outras proteínas como fibrinogênio (criofibrinogênio), fibronectina ou frações do complemento.

A presença de crioglobulinas no sangue pode ocorrer de forma assintomática ou, eventualmente, pode estar associada a diversas manifestações clínicas, caracterizando uma síndrome de crioglobulinemia.^o Assim, portadores de doenças infecciosas, em particular a hepatite vírus C (HCV), doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) e neoplasias hematológicas podem apresentar crioglobulinemia, e as manifestações clínicas dependem do tipo de crioglobulina envolvida.² A observação de um crioprecipitado no soro define a presença de crioglobulina e o tipo de crioglobulina é definido através do teste de imunifixação de proteínas do crioprecipitado.^{3,4}

O não seguimento das regras de coleta e manipulação das amostras é o responsável por um alto índice de testes falso-negativos na pesquisa de crioglobulinas, o que permite concluir que a prevalência de crioglobulinas deve estar subestimada nas diversas condições clínicas.^{5,6} Estima-se que cerca de 7 milhões de pessoas vivem com HCV nas Américas. No Brasil, essa população corresponde a 700.000 pessoas e uma das manifestações extrahepáticas mais comuns da infecção pelo HCV é a crioglobulinemia. Um estudo brasileiro revelou uma frequência de 48,5% de crioglobulinas em pacientes HCV positivos, corroborando achados de estudos anteriores.⁷ Por outro lado, apenas 5% deles desenvolvem a síndrome clínica de crioglobulinemia.⁸ Das doenças não HCV, as principais associadas à presença de crioglobulinas são “outras doenças infecciosas” (29% dos casos), mais frequentemente por causas bacterianas (55%), especialmente

endocardite (44%), do que causas virais (36%), neoplasias (12%) e DDTC (17%). A prevalência de crioglobulinemia observada em diversas DDTC é de 83,6% em síndrome de Sjogren (SS), 6,8% em lúpus eritematoso sistêmico (LES), 2,7% em esclerose sistêmica (ES) e 1,4% em artrite reumatoide (AR). Quando consideradas as causas neoplásicas, a maioria delas envolve sistema respiratório (38,5%), gastrointestinal (30,8%), urológico (23,1%) e melanoma (7,6%).^{9,10} Estudos de prevalência da presença de crioglobulinas nas diversas condições clínicas são de grande importância, porém, ainda são escassos, principalmente no Brasil.

Classificação das Crioglobulinemias

Brouet e colaboradores propuseram uma classificação dos tipos de crioglobulinemia há mais de 40 anos, mas que tem se mostrado útil até o presente.² Assim, a crioglobulinemia pode ser do tipo I, II ou III:

Tipo I: representa cerca de 15% do total das crioglobulinemias. A crioglobulina precipitada é uma proteína monoclonal, principalmente IgM ou IgG, originada de discrasias de células plasmáticas tais como macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiplo, linfomas de células B ou até gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI).⁶ Curiosamente, as manifestações de crioglobulinemia tipo I podem anteceder por muitos anos o aparecimento da neoplasia.¹¹

Os tipos descritos abaixo são definidos como tipos “mistos”:

Tipo II: é a forma mais frequente, representando 50% do total das crioglobulinemias.³ A crioglobulina precipitada é um complexo imune com atividade de fator reumatoide (FR), em que o componente IgM é uma proteína monoclonal e a IgG é policlonal. É desencadeada por infecções, sendo a mais comum a hepatite C, mas também hepatite B e HIV, e doenças autoimunes como SS e LES.^{2,7}

Tipo III: representa cerca de 35% do total das crioglobulinemias. A crioglobulina é também um complexo imune tipo FR mas tanto a IgM quanto a IgG são policlonais. Aparece em infecções, doenças autoimunes e mesmo em pessoas normais.²

Mais recentemente, tem-se descrito um tipo oligoclonal devido a presença de IgM simultaneamente monoclonal e policlonal e IgG policlonal. Esse tipo tem sido descrito como tipo II-III.⁷

Detecção das Crioglobulinas

A detecção de crioglobulinas é feita de maneira prática e simples, porém muita atenção deve ser dada à manipulação das amostras, pelo risco de resultados falso-negativos, o que representa a maior limitação da pesquisa das crioglobulinas.³ Do mesmo modo, em pacientes usando heparina, esta pode formar complexos com a fibronectina e gerar resultados falso-positivos.^{3,11}

Utilizando-se uma seringa pré-aquecida a 37°C, cerca de 10 mL de sangue deve ser coletado e colocado em tubo também pré-aquecido a 37°C, sem anticoagulante. Após retração do coágulo, a amostra é centrifugada em centrífuga a 37°C (2.500 rpm/10 minutos) e o soro colocado em um tubo, preferencialmente milimetrado (Wintrobe), e deixado em geladeira a 4°C por até uma semana. No final de uma semana, a leitura é feita pela simples observação de um sedimento no fundo do tubo (que pode ser branco, floculento, gelatinoso ou cristalino). Posteriormente, deve ser determinada a concentração de proteínas no crioprecipitado e a caracterização do tipo de crioglobulina é realizada através do método de imunofixação em gel de agarose a 37°C com anticorpos contra IgG, IgM, IgA e cadeias leves kappa e lambda.^{5-7,11-14} A concentração de crioglobulina detectada varia com o tipo da crioglobulinemia, sendo classicamente mais alta na crioglobulinemia tipo I e mais baixa na crioglobulinemia tipo III.

Sabendo-se que as “crioglobulinemias mistas”, ou seja, tipos II e III são compostas de FR e tal complexo imune consome complemento, na prática, costuma-se inferir a existência de crioglobulinemias mistas pela positividade do FR e diminuição de frações do complemento, particularmente a fração C4.^{2,11,15}

Outro dado curioso é que a presença de crioglobulinemia pode ser responsável por valores espúrios aumentados de leucócitos e plaquetas, quando avaliados por métodos automatizados. Outras características práticas que podem ocorrer devido à presença de crioglobulinas, particularmente na crioglobulinemia tipo I, são a gelificação do sangue durante a coleta e a presença de Rouleaux durante a realização de esfregaço de sangue periférico.⁷

Manifestações Clínicas das Crioglobulinemias

A crioglobulinemia, na maioria das vezes, é assintomática e, quando sintomática, as manifestações variam entre a crioglobulinemia tipo I e as crioglobulinemias mistas.⁷ Assim, na crioglobulinemia tipo I, fenômeno de cianose periférica ou até mesmo gangrena de extremidades e necrose de pele são as formas mais clássicas de manifestações e são decorrentes de fenômenos oclusivos não inflamatórios.² Em alguns casos, o paciente apresenta sintomas de hiperviscosidade tais como cefaleia, tontura, borramento de visão e sangramento nasal, mas tais sintomas podem também ocorrer em situações de hipergamaglobulinemia decorrentes da doença de base sem necessariamente ter a contribuição de crioglobulinas.⁷

No caso das crioglobulinemias mistas, as manifestações são principalmente decorrentes do fenômeno imunológico secundário à presença de complexos imunes, com ativação da cascata do complemento, dano endotelial e assim vasculite de pequenos vasos, que é predominantemente linfocítica (leucocitoclástica), glomerulonefrite (geralmente membranoproliferativa) às vezes com vasculite renal, neurite, mialgia, artralgia e

menos frequentemente, artrite.² A manifestação mais clássica é a presença de púrpura palpável, geralmente em membros inferiores, que por vezes coalescem e causam ulcerações cutâneas dolorosas. Outras manifestações cutâneas incluem livedo reticularis, isquemia digital, necrose extensa de pele, sendo que estas sejam vistas mais frequentemente na crioglobulinemia tipo I.⁷

Eventualmente, pacientes com crioglobulinemia, em geral do tipo I, podem apresentar urticária ao frio, que é não pruriginosa e pode ser provocada pela colocação de um cubo de gelo no antebraço por alguns minutos.²

Envolvimento de sistema nervoso central, tubo digestivo, miocárdio e pulmão é descrito raramente no contexto de crioglobulinemia. Porém, podem denotar um pior prognóstico.¹¹

Uma intrigante pergunta é por que órgãos internos como rins e nervos, que estão distantes da exposição ao frio podem também ser envolvidos. No caso dos rins, especula-se que alteração nas concentrações locais de cálcio e cloreto possa participar na agregação das crioglobulinas.^{3,7}

Tratamento das Crioglobulinemias

O tratamento da crioglobulinemia tipo I é direcionado para o controle da doença de base e inclui medicações como lenalidomida, agentes alquilantes, bortezomibe, assim como o transplante autólogo de células-tronco. Em GMSI IgG com crioglobulinemia sintomática pode ser utilizado o mesmo esquema de tratamento de mieloma múltiplo e nos casos de GMSI IgM o uso de rituximabe é preferido. Plasmaferese pode ser utilizada em situações mais graves tais como necrose de extremidades e de pele. Essa última situação tem sido conhecida como gamopatia monoclonal de significado cutâneo.^{7,16}

No caso das crioglobulinemias mistas sintomáticas, se for secundária ao HCV, atualmente utilizam-se as medicações antivirais de ação direta, que tem um alto índice de clareamento do vírus e melhora das vasculites

decorrentes da crioglobulinemia.⁶ Casos com manifestações graves e/ou ameaçadoras da vida do paciente, tais como disfunção renal, envolvimento gastrointestinal, necrose extensa de pele, isquemia digital, podem exigir a utilização de plasmaferese e pulsoterapia com corticosteroide, deixando-se o uso do antiviral para quando o paciente tiver condição clínica para a sua utilização. A plasmaferese pode ser realizada 3 vezes por semana por duas semanas preferencialmente com albumina, mas em casos com sangramento, como hemorragia alveolar, esta é realizada utilizando-se plasma. O procedimento deve ser em ambiente aquecido e o plasma ou albumina deve ser pré-aquecido a 37°C. Posteriormente, deve ser utilizado o rituximabe e secundariamente a ciclofosfamida.¹⁴

Vale ressaltar que alguns pacientes mesmo com a erradicação do HCV podem manter a crioglobulinemia e o quadro de vasculite cutânea. Se a crioglobulinemia mista for considerada “essencial”, o que ocorre em cerca de 10% dos casos atualmente, ou associada a doenças autoimunes, podem ser utilizados corticosteroide e imunossupressores para controle das manifestações. Do mesmo modo, em casos graves, plasmaferese, pulsoterapia com corticosteroide, rituximabe e ciclofosfamida são usados.^{7,14}

Referências

1. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947;21c(4):410-5.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57(5):775-88.
3. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55(1):4-13.
4. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1606-10.
5. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):119-25.

6. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2507-16.
7. Aguiar MF, Faria-Janes AL, Garcia-Brandes GI, Takemi-Emori C, Ferraz MLG, Andrade LEC, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):685-92.
8. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
9. Eble V, Legallicier B, Joly P, Vittecoq O, Caron F, Tamion F, et al. Long term outcome of patients with low level of cryoglobulin ($<0.05\text{g/L}$). *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):440-6.
10. Kosmas N, Kontos A, Panayiotakopoulos G, Dimitrakopoulos A, Kordossis T. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol.* 2006;78(10):1257-61.
11. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev.* 2018;17(5):457-64.
12. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2007;7(2):114-20.
13. Bambara LM, Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Pacor ML. Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9(1):96-7.
14. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007;39 Suppl 1:S13-21.
15. Shihabi ZK. Analysis and general classification of serum cryoglobulins by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis.* 1996;17(10):1607-12.
16. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1997;15(1):97-119.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Tratamento Regenerativo da Osteoartrite de Joelho – Uso de Células-Tronco Mesenquimais e Plasma Rico em Plaquetas

Regenerative of Knee Osteoarthritis - Mesenchymal Stem Cells and Platelet Rich Plasma Use

Roberto José Batista Dórea¹, Alex Guedes^{2,3*}, Mateus Dantas Moraes Freire⁴, Maria Luiza Silva Casé⁴, André Luís Soares Guimarães⁵, Tércio de Castro Rocha Júnior⁶, José Válber Lima Meneses^{7,8}, Songeli Menezes Freire⁹, André Ney Menezes Freire^{7,10}, Ricardo Ribeiro dos Santos^{11,12}

¹*Clinica de Terapia Articular*; ²*Grupo de Oncologia Ortopédica do Hospital Santa Izabel*, *Santa Casa de Misericórdia da Bahia*, ³*Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia*, ⁴*UNIFTC*, ⁵*Clinica André Guimarães*, ⁶*New Star Stem Cells Clinic Florianópolis*, ⁷*Departamento de Anestesiologia e Cirurgia, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia*, ⁸*Serviço de Cirurgia Plástica, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia*, ⁹*Departamento de Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia*, ¹⁰*Serviço de Cirurgia do Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia*, ¹¹*Instituto de Tecnologia em Saúde, SENAI/CIMATEC*, ¹²*Fundação Oswaldo Cruz; Salvador, Bahia, Brasil*

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: October 17, 2022

Revised: November 18, 2022

Accepted: December 12, 2022

Published: December 31, 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

A osteoartrite (OA) é uma doença articular muito comum. No Brasil, sua prevalência é de 16,9%, constituindo a causa de 30 a 40% dos atendimentos nos ambulatórios de Reumatologia e 7,5% de todos os afastamentos de trabalho, afetando 60% das pessoas com 65 anos ou mais e 80% daquelas com 75 anos ou mais, interferindo nas atividades da vida diária das pessoas acometidas. A OA do joelho afeta três compartimentos desta articulação (medial, lateral e anterior), levando de 10 a 15 anos para desenvolver-se. A artroplastia total do joelho (ATJ) representa o máximo na terapia da OA que afeta esta articulação, porém possui elevado custo financeiro direto que, somado à demora e custo da formação médica especializada, impedem que esse método seja usado em grande escala, penalizando grande parte dos pacientes, principalmente idosos. O propósito desta publicação é demonstrar a técnica alternativa terapêutica para a OA do joelho que, por apresentar reprodução simples, fácil e barata, permite alcançar o tratamento de número muito maior de pacientes ao método tradicional.

Palavras-chave: Células-Tronco; Medicina Regenerativa; Osteoartrite; Plasma Rico em Plaquetas.

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease. Brazil's prevalence is 16.9%, constituting the cause of 30% to 40% of visits in rheumatology outpatient clinics and 7.5% of all sick leave, affecting 60% of people aged 65 years or older and 80% of those aged 75 years or older. Knee OA affects the three compartments of this joint (medial, lateral, and anterior), taking 10 to 15 years to develop and interfering with activities of daily living. Total knee arthroplasty (TKA) represents the maximum OA therapy that affects this joint. However, it has a high direct financial cost that, in addition to the delay and cost of specialized medical training, prevents this method from being used on a large scale, harming most patients, especially the elderly.

This paper aims to demonstrate an alternative therapeutic technique for knee OA, which, because it presents simple, easy, and inexpensive reproduction, allows the treatment of a much larger number of patients.

Keywords: Stem Cells; Regenerative Medicine; Osteoarthritis; Platelet-Rich Plasma.

Introdução

A osteoartrite (OA), também conhecida como doença articular degenerativa, artrite de uso ou artrite relacionada à idade, é uma das principais causas de deficiência no mundo. Tradicionalmente, a OA era interpretada como "desgaste" da cartilagem articular apenas pelo envelhecimento, não tendo relação com processos inflamatórios - ainda hoje, sua fisiopatologia é pouco conhecida e está sob investigação -, mas aceita-se que a OA do joelho tenha origem multifatorial.¹

Fisiopatologia

A OA do joelho afeta os três compartimentos desta articulação (medial, lateral e anterior), levando de 10 a 15 anos para se desenvolver, interferindo nas atividades de vida diárias das pessoas acometidas.² É influenciada por uma combinação de fatores, incluindo histórico familiar, idade, obesidade, diabetes, sinovite, mediadores inflamatórios sistêmicos, imunidade inata, alinhamento de membros inferiores, formato articular, trauma e inflamação secundária às síndromes metabólicas.³⁻¹⁰ Independentemente do mecanismo subjacente, a OA implica em danos à cartilagem articular, formação de osteófitos e esclerose subcondral e, em casos avançados, cistos subcondrais podem se desenvolver.

Epidemiologia

A OA uma doença articular muito comum. No Brasil, sua prevalência é de 16,9%, constituindo uma causa de 30 a 40% das consultas em ambulatórios de reumatologia e respondendo por 7,5% de todas as licenças médicas, sendo a quarta doença a determinar a aposentadoria (6,2%).¹¹ Além disso, o número de pessoas afetadas com OA sintomática no joelho tende a aumentar

devido ao envelhecimento populacional e à obesidade epidêmica.¹² A incidência de OA aumenta significativamente entre a quarta e quinta décadas de vida (mulheres na menopausa e homens a partir dos 50 anos), afetando 60% das pessoas com 65 anos ou mais e 80% das com 75 anos ou mais.¹¹

Manifestações Clínicas

Os sintomas da OA do joelho variam a depender da etiologia. O sintoma mais comum é a dor, que ocorre ao redor da articulação, e pode ser caracterizada como maçante, aguda, constante ou intermitente, variando de leve a grave; além da diminuição da amplitude articular. Durante a marcha, o paciente pode ouvir guinchos ou crepitações e relatar fraqueza muscular. Edema, derrame articular e fraqueza são sintomas comuns. Esses achados, especialmente quando associados à dor, geralmente se manifestam por dificuldades em atividades cotidianas, como caminhar, subir escadas, sentar e realizar atividades domésticas, levando a impacto psicológico negativo e diminuição da qualidade de vida.¹³

A dor no joelho geralmente se desenvolve lentamente e piora com o tempo, mas também pode ter início repentino. Dor, após sentar-se ou em seguida a repouso prolongado, associada à rigidez matinal, são os sintomas mais comuns. A dor geralmente aumenta com atividades vigorosas, mas com o tempo, pode ocorrer com maior frequência, inclusive durante o repouso. Dor e rigidez após repouso prolongado ou depois de sentar-se, conhecido como *gelling*, geralmente desaparecem em menos de 30 minutos.¹

Diagnóstico

O diagnóstico da OA do joelho é definido por achados clínicos, radiográficos e laboratoriais.

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendou o uso de três sintomas (dor persistente, rigidez matinal limitada e função reduzida) e três sinais (crepitação, faixa restrita de movimento e aumento ósseo) para diagnosticar a OA do joelho. Quanto mais fatores apresentarem, maior a probabilidade de diagnóstico de OA. Quando os seis sintomas e sinais estão presentes, a probabilidade de identificar os achados de OA nas radiografias é de 99%.¹⁴

O *American College of Rheumatology* (ACR)^{15,16} elaborou método de diagnóstico utilizando alguns critérios:

1. Avaliação clínica: dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, além de pelo menos três dos seguintes achados clínicos: crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal com menos de 30 minutos de duração; idade acima de 50 anos; alargamento ósseo à palpação; sensibilidade à palpação óssea; sem calor palpável.
2. Avaliação clínica e radiográfica: dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, associada a evidências radiográficas de osteófitos nas margens das articulações, além de um dos seguintes achados clínicos, a crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal menor que 30 minutos de duração; idade superior a 50 anos.
3. Avaliação clínica mais laboratorial: dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, além de pelo menos cinco dos seguintes achados: crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal inferior a 30 minutos; idade acima de 50 anos; alargamento ósseo à palpação; sensibilidade à palpação óssea; sem calor palpável; velocidade de hemossedimentação (VHS) abaixo de 40 mm/h; fator reumatoide menor que 1:40; fluido sinovial consistente com OA ($< 2.000/\mu\text{L}$).

Tratamento

A artroplastia total do joelho (ATJ) representa o máximo na terapia da OA que afeta esta

articulação. No entanto, esse procedimento tem alto custo financeiro, além de apresentar dificuldades reprodutivas por diversos motivos. Outro aspecto importante é o atraso e o custo na formação médica especializada, que impedem que esse método seja utilizado em larga escala, prejudicando a maioria dos pacientes afetados por essa patologia.

Como alternativa à ATJ, outros tratamentos surgiram, mostrando-se eficazes no tratamento de OA e de outras artropatias que afetam o joelho. Entre esses tratamentos, temos o uso de células-tronco mesenquimais e o uso de plasma rico em plaquetas (PRP).

PRP contém alta concentração de plaquetas,¹⁷ com cerca de 0,7% de células-tronco em sua composição. O potencial terapêutico das plaquetas baseia-se em seu rico complemento de fatores de crescimento anabólico e citocinas anti-inflamatórias, que induzem à proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese e síntese de matriz extracelular.¹⁷ O efeito positivo na cicatrização tecidual é obtido com alto fornecimento de plaquetas e leucócitos em preparação.¹⁷ Plaquetas contêm três tipos de grânulos: grânulos α , grânulos densos e grânulos lisos; grânulos α são fonte de fatores de crescimento, incluindo *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e *transformative growth factor* (TGF).¹⁷ O principal papel dos fatores de crescimento contidos no PRP é recrutar e ativar outras células do sistema imunológico ou induzir inflamação de células endoteliais. Outros fatores presentes em α grânulos são quimiocinas e citocinas, como *platelet factor 4* (PF4), proteína pró-plaquetária and P-selectina, envolvidos na estimulação da quimiotaxia, proliferação e maturação celulares, bem como na modulação de moléculas inflamatórias. Grânulos densos contêm adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), serotonina, dopamina, polifosfatos, histamina e epinefrina, que modificam a ativação de plaquetas e a formação de trombos. Muitos destes elementos têm efeitos modificados

presentes nas células imunes. A histamina e a serotonina aumentam a permeabilidade dos capilares, permitindo a migração de células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, e estimulam fibroblastos, células-tronco mesenquimais e condrócitos autólogos. Os grânulos lisossomais contêm hidrolases, catepsina D e E, elastase, lisozima e muitas outras proteínas, cujo papel fisiológico não foi bem caracterizado até o momento.¹⁷

O Quadro 1 apresenta alguns pontos principais das etapas de cicatrização de feridas e fatores de crescimento associados, considerando reparação, substituição e regeneração.

O principal papel dos fatores e citocinas contidos em bioprodutos como PRP tem sido associado ao recrutamento e ativação de células do sistema de defesa, modulação da inflamação, interferência no tecido conjuntivo e células endoteliais. Os vários fatores de crescimento e citocinas produzidas em plaquetas e outras células foram recentemente revisados e sua aplicação na OA do joelho demonstrou achados positivos na modulação estrutural e efeito anti-inflamatório.¹⁷

Observa-se todos os fatores descritos acima

em um modelo de análise de reparação tecidual descrito por Krafts e colaboradores (2010).¹⁸ O Quadro 2 apresenta os vários fatores adicionais e citocinas produzidas por células presentes no PRP.

Células-tronco mesenquimais adultas multipotentes são encontradas em muitos tecidos, incluindo medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo. Sua função é reparar e substituir tecidos e apresentar limites em sua capacidade de diferenciação. Dependendo do estímulo, elas podem se diferenciar em múltiplos tecidos, como adiposo, osso e cartilaginoso, apresentando potencial para o tratamento de diversas doenças.¹⁹

Além disso, as células mesenquimais desempenham papel importante na homeostase, atuando diretamente na regeneração tecidual, cicatrização de feridas, comunicação intercelular e imunomodulação.²⁰ Elas foram amplamente estudadas devido à sua capacidade anti-inflamatória e de regeneração tecidual.²⁰

Técnica

A amostra de seleção de células-tronco pode seguir diferentes processos para seu uso: a coleta

Quadro 1. Principais passos na cicatrização de feridas e fatores de crescimento associados.

Passos e Fatores	EGF	FGF	KGF	PDGF	TGF- α	TGF- β	TNF	VEGF
Migração de Fibroblastos		x		x		x		
Proliferação de Fibroblastos	x	x		x	x		x	
Migração de Monócitos		x		x		x	x	
Ativação de Macrófagos							x	
Migração Eitelial	x	x	x		x			
Proliferação Eitelial	x	x	x		x			
Angiogênese		x		x	x		x	x
Síntese de Colágeno				x		x		
Síntese de Collagenase	x	x		x			x	x
Contração da Ferida		x		x				

EGF, *epidermal growth factor*; FGF, *fibroblast growth factor*; KGF, *keratinocyte growth factor*; PDGF, *platelet-derived growth factor*; TGF, *transforming growth factor*; TNF, *tumor necrosis factor*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*.¹⁸

Quadro 2. Fatores de crescimento plaquetário e suas origens.

TGF-β1	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos/monócitos, neutrófilos, matriz óssea extracelular, cartilagem, células TH1 ativadas e células <i>natural killer</i>
KGF	Fibroblastos, plaquetas
FGF-1	Macrófagos, plaquetas
FGF-2	Plaquetas, macrófagos, células mesenquimais, condrócitos, osteoblastos
VEGF/VEP	Plaquetas, células endoteliais
CTGF	Plaquetas, fibroblastos, células endoteliais, condrócitos, células de músculo liso
GM-CDF	Plaquetas, macrófagos, células T, mastócitos, células <i>natural killer</i> , células endoteliais, fibroblastos
TNF-α	Plaquetas, células inflamatórias
IGF	Plaquetas, osteoblastos, macrófagos, monócitos, condrócitos
IL-1β	Plaquetas ativadas por trombina, células do sistema imune inato tais como monócitos e macrófagos
IL-6	Plaquetas, osteoblastos, fibroblastos maduros e macrófagos
IL-8	Plaquetas, macrófagos e outros tipos celulares como células epiteliais, células de músculo liso nas vias aéreas e células endoteliais, monócitos, neutrófilos e fibroblastos
PDEGF	Plaquetas, macrófagos, monócitos
PDAF	Plaquetas, células endoteliais
PF4	Grânulos α de plaquetas ativadas

TGF-β1, *beta transformer growth factor*; KGF, *keratinocyte growth factor*; FGF-1, *growth factor of acid fibroblasts*; FGF-2, *basic fibroblast growth factor*; VEGF/VEP, *vascular endothelial growth factor*; CTGF, *connective tissue growth factor*; GM-CDF, *stimulator factor of granulocyte colonies/macrophages*; TNF-α, *tumor necrosis factor α*; IGF, *insulin-like growth factor*; IL-1β, *interleukin 1β*; IL-6, *interleukin 6*; IL-8, *interleukin 8*; PDEGF, *platelet-derived epidermal growth factor*; PDAF, *platelet-derived angiogenesis factor*; PF4, *platelet factor 4*.¹⁷

pode ser realizada por punção venosa, punção da medula óssea ou pela remoção de material rico em células mesenquimais do tecido adiposo (lipoaspiração).

O material pode ser injetado imediatamente ou transportado para o laboratório de um centro de processamento celular. Por razões de biossegurança, devem ser respeitados protocolos voltados à manutenção da qualidade e viabilidade celular, bem como a prevenção da contaminação amostral.

A amostra deve ser enviada ao centro a uma temperatura de 2-8°C e pode permanecer assim por até 48 horas após a colheita. O material deve ser embalado em papel esterilizado de grau cirúrgico, para manutenção de assepsia. Para manter a temperatura, o material deve ser transportado em caixas térmicas, além de ser colocado em conjunto com material refrigerado que ajuda na manutenção da temperatura, como um dispositivo de gelo artificial reutilizável. As amostras também devem ser embaladas com selo de segurança (envelope

externo e interno) e etiquetas de informações do produto. Se a embalagem estiver danificada, o material não poderá ser utilizado. As células devem ser enviadas para administração em uma seringa que não deve atingir sua capacidade máxima, permitindo ao profissional homogeneizar a solução misturando as células na solução utilizada.

Uso de PRP e Células Mesenquimais Locais

Quinze minutos antes do procedimento cirúrgico, 36 mL de sangue são coletados em um tubo contendo citrato como anticoagulante. Depois disso, o sangue é centrifugado a 1800 rpm por oito minutos, fazendo a separação das fases e o sobrenadante é coletado até a camada de leucócitos, o que nos dá o PRP. No momento da injeção, deve ser ativado por cloreto de cálcio a 10%, sendo 50 µL de cloreto de cálcio para cada mL de PRP.

Durante a artroscopia, a abrasão mecânica deve ser feita na área afetada até atingir a camada óssea. Depois disso, são realizadas microfraturas no local, permitindo a liberação de fluido de medula óssea através das lesões, o que traz consigo células-tronco mesenquimais. Isso se aplica ao PRP, que contém fatores de crescimento, estimulando as células a formar nova cartilagem e recuperar a lesão.

Procedimento Utilizado pelos Autores

O procedimento utilizado pelos autores vem passando por modificações há aproximadamente 16 anos, com o objetivo de melhorar os resultados. O uso de plasma rico em fibrina (PRF), além do aspirado de medula óssea obtido a partir do próprio joelho afetado, é um avanço técnico significativo nesta área.

Iniciamos com a artroscopia do joelho afetado, através de anestesia local nos portais de entrada e intrarticular com cloridrato de ropivacaína 2 mg/mL (20 mL), sem conservantes e sedação venosa. Após a inspeção da articulação, procedemos

como osteocondroplastia de abrasão, utilizando uma lâmina *abrader* e, ao mesmo tempo, são feitos "furos" no local, atingindo a medula óssea, visando que células-tronco e outros fatores de crescimento permeiem o segmento afetado. No mesmo ato cirúrgico, realizamos o aspirado de medula com uma agulha Jamshidi (Figura 1A), coletando 4 mL de aspirado do côndilo femoral e outros 4 mL do platô tibial (Figura 1B). A seleção do acesso à punção (medial ou lateral) dependerá do local da lesão. Após esvaziar o soro fisiológico da articulação, através da camisa do artroscópio, no local da lesão, é injetado PRF (Figura 1C), obtido mediante coleta de amostra de sangue e centrifugada 15 minutos antes do início da artroscopia. Depois disso, realizamos as suturas de pele, completando o procedimento.

Fração de Gordura Estromal

Em cerca de 100 mL de gordura obtida por lipoaspiração, adicionamos 10 mL de tripsina estéril (0,5%) e incubamos por 30 minutos em banho-maria a 37°C. Então, adicionamos 10 mL de plasma autólogo e centrifugamos a 800 G por 10 minutos. O sedimento consistirá de fração estromal de gordura (contendo cerca de 60% das células mesenquimais) e deve ser ressuspensão em 5 mL de PRP autólogo e colocado em uma seringa de 20 mL contendo 15 mL de ozônio medicinal. Posteriormente, deve ser mexido por três minutos e então esta mistura (fração estromal de gordura + PRP + ozônio medicinal) é injetada no joelho afetado.

Aspirado de Medula Óssea

Cerca de 4 mL de aspirado de medula óssea é obtido em uma seringa heparinizada. Estas células são misturadas e colocadas em um tubo de 10 mL contendo 0,9% de solução de cloreto de sódio. Em seguida, este material é centrifugado a 800 G por 10 minutos. Leucócitos são colhidos na interface do líquido com os eritrócitos. Estes são ressuspensos em PRP autólogo (5mL) e

Figura 1. A. Agulha de Jamshidi. B. Punção e aspiração da medula óssea. C. Injeção de PRF no local afetado.

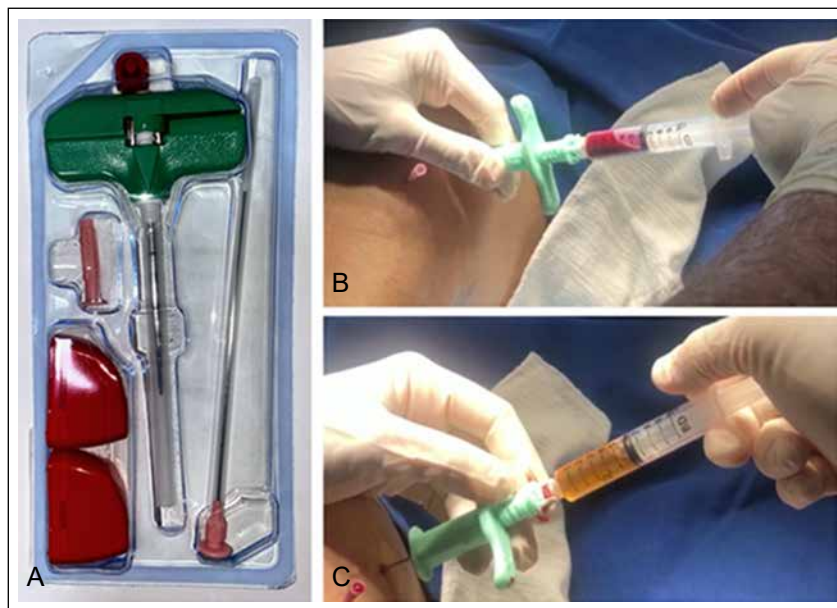
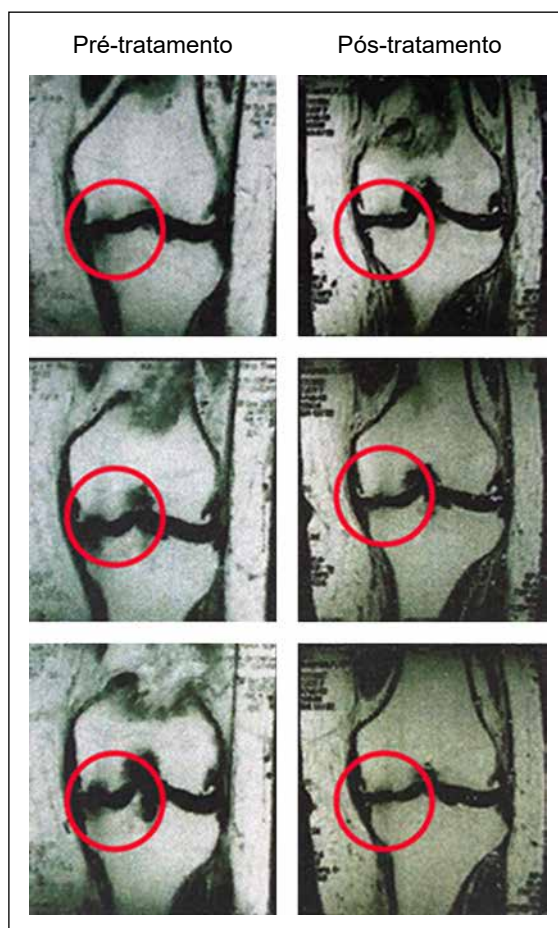


Figura 2. RM do joelho esquerdo realizadas antes e após seis meses do tratamento, demonstrando redução dos sinais de osteoartrite e redução da imagem de osteonecrose.



misturados em seringas de 20 mL (20 µg/mL). Em seguida, é realizada a injeção nas articulações afetadas.

Referências

1. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino AJ, Mont MA. Knee osteoarthritis: A primer. *Perm J*. 2017;21:16-183.
2. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):92-101.
3. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.
4. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1890-1896.
5. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1966-1971.
6. Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: Biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):21-26.
7. Orłowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: When our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol*. 2015;42(3):363-371.
8. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
9. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Jt Bone Spine*. 2013;80(6):568-573.
10. Varady NH, Grodzinsky AJ. Osteoarthritis year in review 2015: Mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):27-35.
11. Chacur EP, Limongi JE, Diniz FL, Figueiredo GLA, Neiva CM. Obesidade e osteoartrite de joelhos: Perfil epidemiológico de usuários do sistema único de saúde. *Encicl Biosf (Online)*. 2017; 14(25):1600-1612.
12. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*. 2011;2(2):205-212.
13. Mahir L, Belhaj K, Zahi S, Azanmasso H, Lmidmani F, El Fatimi A. Impact of knee osteoarthritis on the quality of life. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(Suppl):e159.
14. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483-489.
15. Wu CW, Morrell MR, Heinze E, Concoff AL, Wollaston SJ, Arnold EL et al. Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):197-201.
16. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-1049.
17. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny L, Zabrzynski J, Gagat M, Mobasher A et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5492.
18. Krafts KP. Tissue repair: The hidden drama. *Organogenesis*. 2010;6(4):225-233.
19. Riquier S, Mathieu M, Bessiere C, Boureux A, Ruffle F, Lemaitre JM et al. Long non-coding RNA exploration for mesenchymal stem cell characterisation. *BMC Genomics*. 2021;22:412.
20. Yu WD, Kim YJ, Cho MJ, Kim GJ, Kim SH, Kim MJ et al. MIT-001 restores human placenta-derived mesenchymal stem cells by enhancing mitochondrial quiescence and cytoskeletal organization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5062.

RELATO DE CASO



Esquistossomose Pulmonar Aguda

Acute Pulmonary Schistosomiasis

Alana de Medeiros Nelli^{1*}, André Bandeira de Melo Jorge Montal¹, Ceila Beatriz Oliveira Menezes¹, Ochadai Menezes¹, Juliane Penalva Costa Serra¹, Bruna Melo Coelho Loureiro¹, Camila Melo Coelho Loureiro¹, Marcos Vinicius Cardoso Pinheiro¹, Jamocyr Moura Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Esquistossomose é uma das doenças infecciosas mais prevalentes do mundo. As etapas de migração do helminto no organismo definem as fases da doença. Na fase aguda, a dispneia e tosse estão habitualmente associadas a opacidades em vidro fosco e consolidações nodulares. Na crônica, as manifestações pulmonares mais frequentes decorrem de hipertensão pulmonar e cor pulmonale. Relatamos um caso de esquistossomose pulmonar com apresentação nodular migratória. Palavras-chave: Esquistossomose; Nódulos Pulmonares Múltiplos; Eosinofilia.

Correspondence addresses:

Dra. Alana de Medeiros Nelli
medeirosnelli@gmail

Received: October 18, 2022

Revised: November 26, 2022

Accepted: December 13, 2022

Published: December 31, 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

Schistosomiasis is one of the most prevalent infectious diseases in the world. The stages of migration of the helminth in the body define the stages of the disease. Dyspnea and cough are usually associated with ground-glass opacities and nodular consolidations in the acute phase. The most frequent pulmonary manifestations in chronic cases result from pulmonary hypertension and cor pulmonale. We report a case of pulmonary schistosomiasis with a migratory nodular presentation.

Keywords: Schistosomiasis; Multiple Pulmonary Nodules; Eosinophilia.

Introdução

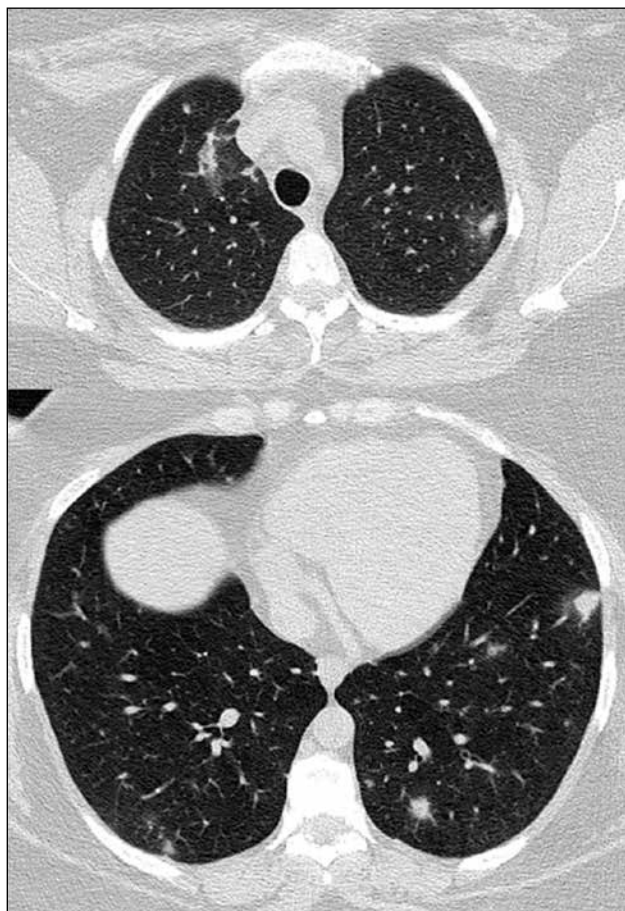
A esquistossomose é uma das doenças infecciosas mais prevalentes do mundo, distribuída preferencialmente em regiões tropicais e subtropicais.^{1,2} Existem diversas espécies do mesmo parasita, sendo que três delas têm o homem como hospedeiro principal: *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum*. Dentre as nações sulamericanas, o Brasil desponta com o maior número de casos com o subtipo mais comum, o *Schistosoma mansoni*.² A infecção em humanos advém do contato com reservatórios de água contaminada com os ovos do parasita, os quais são carregados pelo sistema venoso esplâncnico, passíveis de embolização para o fígado, pulmões, baço, cérebro ou medula espinhal.³ Relatamos um caso de esquistossomose pulmonar com apresentação nodular migratória.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 42 anos, obesa, pré-diabética e etilista com história de COVID-19 leve há 5 meses. Admitida com tosse seca, febre, mialgia,

odinofagia e cefaleia. Relatou banhos de rio há 1 ano e consumo de água não tratada. Negou exposições ocupacionais e tabagismo. Exame físico sem achados relevantes. Hemograma com eosinofilia (24%). RT-PCR para SARS-CoV-2 negativo. Tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou opacidades multifocais bilaterais, várias grosseiramente nodulares e, por vezes, com sinal do halo (Figura 1). Parasitológico de fezes, sorologias e autoanticorpos negativos. Lavado broncoalveolar não foi representativo. Utilizou prednisona 80 mg/dia e antiparasitários empiricamente, cursando com melhora clínica.

Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax evidencia opacidades pulmonares multifocais e bilaterais, várias com aspecto nodular (círculos), algumas com discreto vidro fosco circunjacente, configurando o sinal do halo (setas curvas).



Readmitida por recorrência dos sintomas 18 dias após a alta, ainda em desmame do corticoide. Nova TC de tórax reexibiu as lesões nodulares de comportamento migratório (Figura 2). Foi submetida a biópsia pulmonar cirúrgica, cujo anatomopatológico mostrou processo inflamatório misto rico em eosinófilos, áreas de consolidação com microabscessos e granuloma com ovo viável de *Shistosoma* sp. (Figura 3). Diagnosticada com esquistossomose pulmonar, foi iniciado o Praziquantel associado à prednisona, com resolução completa dos achados pulmonares e melhora da eosinofilia periférica.

Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax subsequente evidencia involução das opacidades pulmonares previamente observadas, com surgimento DDe várias outras, com características semelhantes, embora em diferentes localizações (círculos), demonstrando o padrão migratório dos achados.

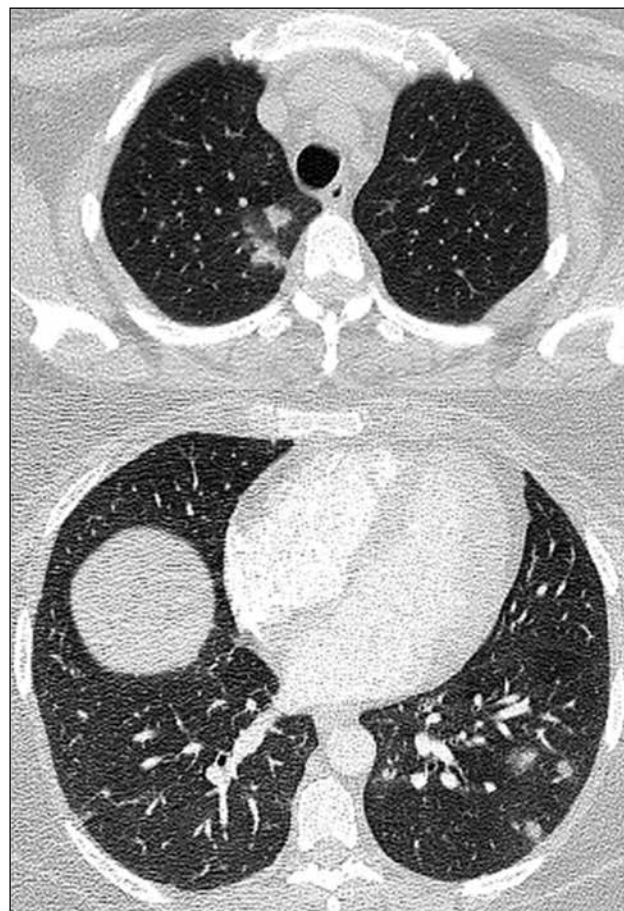
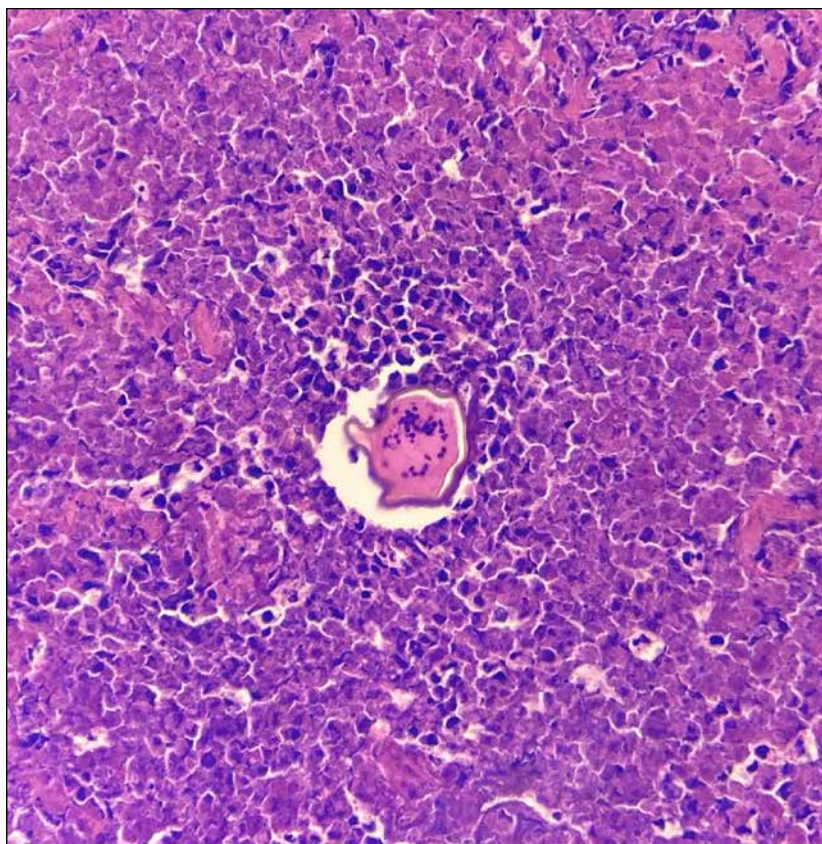


Figura 3. Parênquima pulmonar substituído por processo inflamatório misto rico em eosinófilos, áreas de consolidação com microabscessos e granuloma com ovo viável de *Shistosoma* sp.



Discussão

Há cerca de 200 milhões de pessoas infectadas pelo *Schistosoma* no mundo e a maioria dos casos de acometimento pulmonar relaciona-se ao *S. mansoni*.³ As etapas de migração do helminto no organismo definem as fases da doença.² Inicialmente, ocorre uma dermatite alérgica, seguida pela forma aguda resultante da hipersensibilidade induzida pela oviposição, e finda com a geração de granulomas ao redor dos ovos (forma crônica).⁴

As manifestações pulmonares da fase aguda são decorrentes da presença dos esquistossômulos, formas jovens do parasita, na circulação pulmonar, induzindo uma reação de hipersensibilidade.¹ Classicamente, além da eosinofilia sistêmica, estão aumentados os níveis de imunocomplexos,

citocinas do tipo 1 como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon.³⁻⁵

Pesquisas mais recentes apontam, contudo, para o papel desempenhado pela resposta imune Th2 em linfonodos torácicos.⁴ Os sintomas mais comuns são dispneia e tosse com expectoração mucoide ou hemoptoica. O aparecimento de febre e urticária, conhecida como febre de Katayama, pode anteceder os sintomas respiratórios em alguns dias.^{2,4,5} Radiologicamente, a migração larvar pode resultar em opacidades em vidro fosco, bem como consolidações nodulares multifocais, migratórias e transitórias, por vezes com sinal do halo ou mesmo assumindo distribuição miliar.^{3,5}

A doença crônica provém da passagem de ovos do parasita pelos shunts intra-hepáticos,

atingindo a vasculatura pulmonar onde geram arteriolite necrotizante com destruição da camada íntima e obliteração vascular.^{1,6,7} As manifestações pulmonares crônicas mais frequentes são decorrentes de hipertensão pulmonar (HP), sendo responsáveis por cerca de 6% dos casos, e cor pulmonale.^{7,8} O quadro clínico é então caracterizado por dispneia aos esforços ou repouso e retenção hídrica evidenciada por edema de membros inferiores e ascite.

A mortalidade dos pacientes com HP secundária à esquistossomose é similar à dos pacientes com HP idiopática. Outras formas raras de acometimento incluem apresentação miliar crônica, forma pseudoneoplásica e pseudotuberculose.²

Ainda não há evidências de que a infecção pela COVID-19 possa ser um gatilho para a resposta imune a uma infecção crônica pelo *Schistosoma* até então indolente ou se contribui para o aumento da morbimortalidade dos indivíduos expostos ao parasita.⁹

Faz-se o diagnóstico pelo achado dos ovos na urina ou fezes pelo Kato-Katz ou em amostra tecidual.^{1,2} Os pilares do tratamento consistem em controlar precocemente a doença independente de seu estágio, evitar complicações relacionadas à forma crônica e prevenir neuroesquistossomose. A terapia envolve o uso precoce de corticosteroides nas formas agudas e Praziquantel, objetivando a interrupção da oviposição e progressão da infecção.³ O seguimento baseia-se no monitoramento das manifestações clínicas, contagem de eosinófilos e presença de ovos nas fezes ou urina.

O caso relatado reforça a importância da inclusão da esquistossomose pulmonar no diagnóstico diferencial das síndromes eosinofílicas em pacientes com epidemiologia positiva.

Conclusão

Apesar da alta prevalência, a esquistossomose persiste como doença tropical negligenciada. Em ambas as formas, aguda ou crônica, o acometimento pulmonar pode implicar gravidade e desfechos desfavoráveis. O entendimento vinculado ao padrão de resposta imune tem se mostrado, atualmente, como estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e redução do número de complicações.

Referências

1. Rodrigues GC, Lacerda DC, Gusmão ES, Colares FA, Mota VT. Forma pseudoneoplásica de esquistossomose pulmonar crônica sem hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol. 2009;5(5):484-488.
2. Bastos AL, Brito ILA. Esquistossomíase pulmonar aguda: achados na TCAR e apresentação clínica. J Bras Pneumol. 2011;37(6):823-825.
3. Niemann T, Marti HP, Duhnsen SH, Bongartz G. Pulmonary Schistosomiasis. Radiology Case. 2010 Sep; 4(9):37-43.
4. Houlder EL, Costain AH, Cook PC, MacDonald AS. Schistosomes in the Lung: Immunobiology and Opportunity. Front. Immunol. 2021;12:635513.
5. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. Clin Chest Med. 2002; 23:433-443.
6. Andrade ZA, Andrade SG. Pathogenesis of schistosomal pulmonary arteritis. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(2):305-10.
7. Papamtheakis DG, Mocumbi AO, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2014; 4(4):596-611.
8. Hoepfer MM et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016; 4(4):306-22.
9. Laveaux S, Vandecasteele S, Moortele KV. Chronis Schistosomiasis presenting with migrating pulmonary manifestation after recent COVID-19 infection: HCTR findings. Journal of Belgian Society of Radiology 2022;106(1):21,1-3.

RELATO DE CASO



Revascularização Percutânea de Lesões Coronárias Severamente Calcificadas – Relato de Caso e Revisão de Literatura

Percutaneous Revascularization of Severely Calcified Coronary Lesions – Case Report and Literature Review

José Carlos Brito¹, Ricardo Peixoto¹, Bruno Aguiar¹, Marcelo Ferreira¹, Leandro Vladimir Cavalcanti¹, Amanda Fraga¹, Joberto Sena^{1*}, Heitor Carvalho¹
¹Serviço de Cardiologia Intervencionista da Santa Casa da Bahia – Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Joberto Sena
jobertosena@cardiol.br

Received: October 28, 2022

Revised: November 25, 2022

Accepted: December 17, 2022

Published: December 31, 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

O tratamento percutâneo da doença arterial coronariana tem avançado substancialmente nas últimas décadas, representando, nos dias atuais, a principal modalidade de revascularização. O envelhecimento populacional e comorbidades associadas, como tabagismo, diabetes mellitus, obesidade e insuficiência renal crônica, estão relacionados com o aumento da prevalência de lesões coronárias severamente calcificadas. Tal situação exige um diagnóstico refinado e planejamento apurado para o tratamento percutâneo, tendo em vista a relação de tais lesões com dificuldades para implante de *stents*, insucesso e maus resultados a longo prazo. Descrevemos aqui um relato de caso e revisão de literatura da abordagem percutânea de lesões coronárias severamente calcificadas.

Palavras-chave: Doença Arterial Coronária; Intervenção Coronária Percutânea (ICP); Lesão Coronária Severamente Calcificada (LCSC).

Treatment of coronary heart disease has advanced continuously over the last years, representing the primary mode of revascularization. Aging and comorbidities, such as smoking and diabetes, have been related to the increased prevalence of severely calcified coronary lesions. This situation requires a refined diagnosis and precise planning because of the relation of these lesions with difficulties of stent implantation, complications during the intervention, and long-term failure devices. We described a case report and literature review of the approach to severely calcified coronary lesions. **Keywords:** Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention (PCI); Severely Calcified Coronary Lesion (SCCL).

Introdução

A doença arterial coronária encontra-se entre as principais causas de morbimortalidade no mundo.¹ Está relacionada a diversos fatores de risco, que podem ser modificáveis, como hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, ou não modificáveis, como idade e herança familiar.¹ O avanço das técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) a posicionaram como principal estratégia de revascularização, incluindo diversos cenários

complexos. Discutiremos, através deste relato de caso, o tratamento percutâneo de lesão coronária severamente calcificada (LCSC).

Relato de Caso

Trata-se de paciente do sexo masculino, 62 anos, hipertenso e dislipidêmico, aposentado, natural e procedente de Salvador, praticante de atividade física regular, com angina do peito aos grandes esforços, encaminhado para coronariografia pelo médico assistente após avaliação cardiológica. Em uso de drogas anti-hipertensivas e hipolipemiantes, apresentava os seguintes dados laboratoriais: colesterol total de 211mg/dL; HDL colesterol 42mg/dL; LDL colesterol 141mg/dL; triglicerídeos 139mg/dL; Hemoglobina glicada 5,2%; Hemograma e função renal normais. Nos demais exames, eletrocardiograma: normal; ecocardiograma bidimensional: fração de ejeção normal, disfunção diastólica tipo alteração do relaxamento, esclerose valvar aórtica. À angiotomografia de coronárias apresentou: tronco da coronária esquerda (TCE) sem redução luminal; descendente anterior (DA) de grande expressão anatômica, apresentando placas ateromatosas severamente calcificadas, determinando obstrução luminal importante (70-90%), envolvendo segmentos proximal e médio; grande ramo diagonal (DG) exibindo lesões de 25% e 90% ostial e segmento médio; circunflexa (CX) exibindo ateromatose e calcificação leve a moderada com lesões de 25-50%; coronária direita (CD) com origem no seio de Valsalva esquerdo, apresentando placas severamente calcificadas, determinando obstrução luminal importante (70-90%) no segmento médio. Escore de cálcio: 1501 Agatston; TCE: 54; DA: 843; CX:138; CD:465. Encaminhado ao Serviço Cardiologia Intervencionista para realização de cinecoronariografia (Figura 1), evidenciou-se doença biarterial grave com lesões severamente calcificadas. Opções para tratamentos clínico,

percutâneo ou cirúrgico foram discutidas pelo médico assistente e o próprio paciente, sendo optado por ICP.

O procedimento foi programado para ser guiado por imagem intravascular, no caso o ultrassom intracoronário (USIC) e, em havendo indicação, aterectomia rotacional (AR) para preparo de lesões para implante de *stents* farmacológicos (Figura 2).

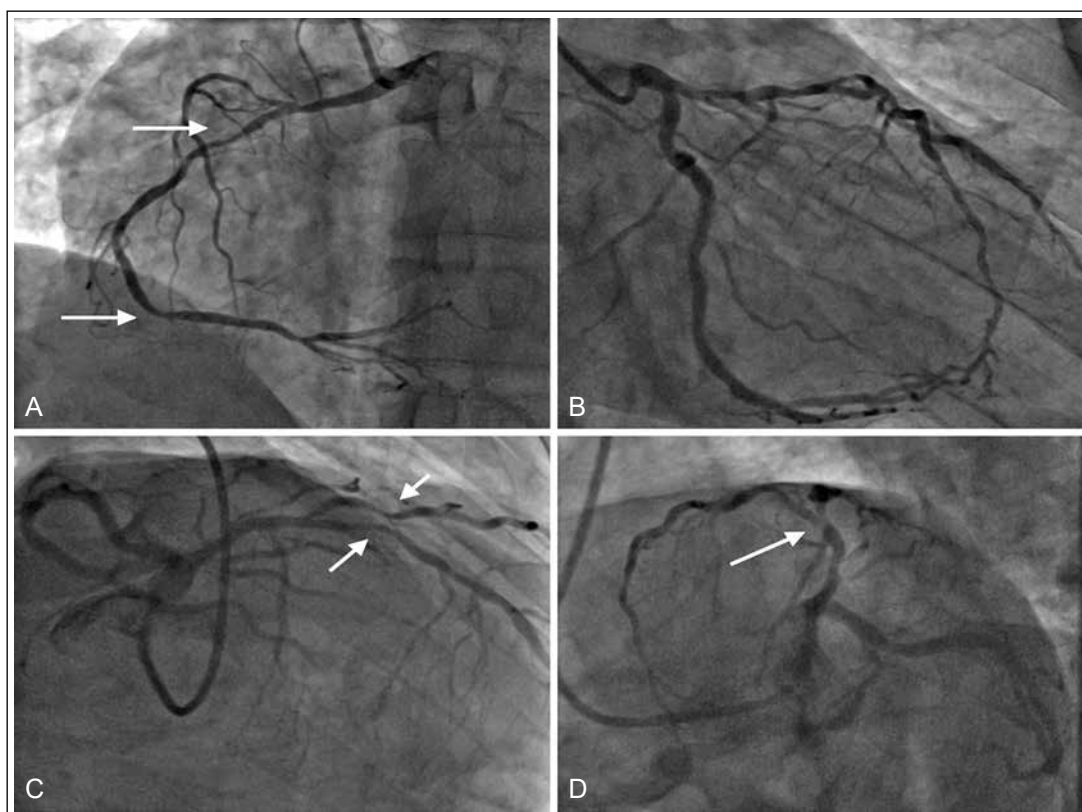
A intervenção foi iniciada com realização de USIC que mostrou grave calcificação nos segmentos proximal e médio da DA (Figura 3), sendo identificado importante nódulo de cálcio no segmento médio da artéria. Optado inicialmente por implante de *stent* no grande ramo DG e posteriormente realização de AR na DA. Confirmando-se a modificação do nódulo de cálcio através do USIC, foram implantados 2 *stents* farmacológicos eluidores de Everolimus, cobrindo parte do segmento médio e proximal da DA com sucesso. USIC de controle mostrou *stents* bem apostos e com boas áreas.

Quarenta e oito horas após, a CD foi abordada também através da artéria radial direita, necessitando de cateter extensor. Decidido pela realização de AR seguida de angioplastia com cateter-balão lâmina (*cutting-balloon*), USIC mostrou satisfatória modificação da placa, permitindo o implante de dois longos *stents* farmacológicos de hastes ultrafinas, eluidores de Sirolimus. USIC pós-implante, mostrou *stents* bem apostos e com boas áreas (Figura 3).

Evolução pós-intervenção com discreta elevação de troponina I; ECG sem alterações, o paciente teve alta hospitalar após 48 horas do segundo procedimento, assintomático, em uso de Aspirina, Ticagrelor, Atorvastatina e Olmesartana.

Discussão

A prevalência de lesões coronárias severamente calcificadas (LCSC) tratadas por intervenção percutânea varia de 18 a 24%.² Idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo,

Figura 1. Coronariografia.

A. Coronária direita exibe lesão segmentar severamente calcificada envolvendo os segmentos proximal e médio. B. Coronariografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita caudal evidencia circunflexa isenta de ateromatose significativa. C. Coronariografia em projeção OAD alongada demonstrando lesão segmentar em descendente anterior e ramo diagonal (a lesão da descendente anterior é severamente calcificada). D. Projeção oblíqua anterior esquerda caudal (*spider*) demonstrando estenose envolvendo bifurcação com ramo diagonal.

dislipidemia grave, obesidade, história familiar de calcificação das artérias coronárias e insuficiência renal crônica constituem fatores de risco associados à LCSC. Em pessoas com mais de 70 anos, mais de 90% dos homens e 67% das mulheres apresentam calcificações das artérias coronárias.² A raça branca é mais prevalente do que outras raças.

As LCSC representam um desafio e constituem importante limitação para o sucesso da ICP, sendo um preditor de pior prognóstico, associado a eventos cardíacos maiores (ECM). As LCSC impõem dificuldade para navegabilidade de dispositivos, cruzamento e dilatação de lesões, subexpansão de *stents*, que se associam a trombose e reestenose e a complicações intraprocedimento, tais como dissecação coronária, perfuração

coronária, ruptura do balão e infarto, levando a maior morbimortalidade.²

Ao analisar de 7 estudos com 6.296 pacientes submetidos a ICP com implante de *stents* farmacológicos, realizada na Erasmus University Rotterdam, Holanda, a presença de calcificação severa, identificada angiograficamente correspondeu a 20% da população estudada. Em três anos de evolução, a ocorrência de eventos incluindo mortalidade por todas as causas, morte cardíaca e infarto agudo do miocárdio e desfecho composto de morte, infarto e nova revascularização, foram significativamente mais frequentes em pacientes com LCSC.³⁻⁵

A análise de LCSC através de imagem intravascular, seja pelo USIC ou pela tomografia de coerência ótica (OCT), é indispensável para

Figura 2. USIC da artéria descendente anterior demonstrando placa ateromatosa com calcificação circunferencial. A seta aponta para o correspondente ultrassonográfico da placa calcificada: arco hiperecogênico > 270 graus com sombra acústica posterior.

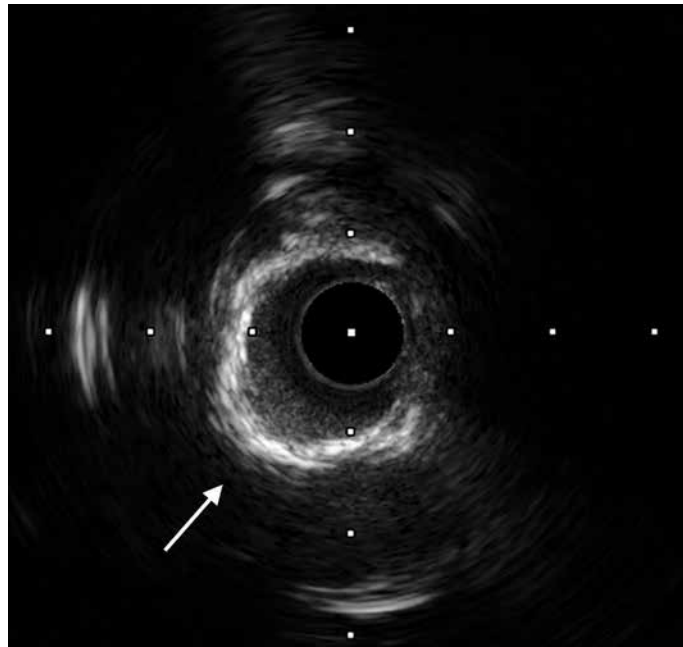
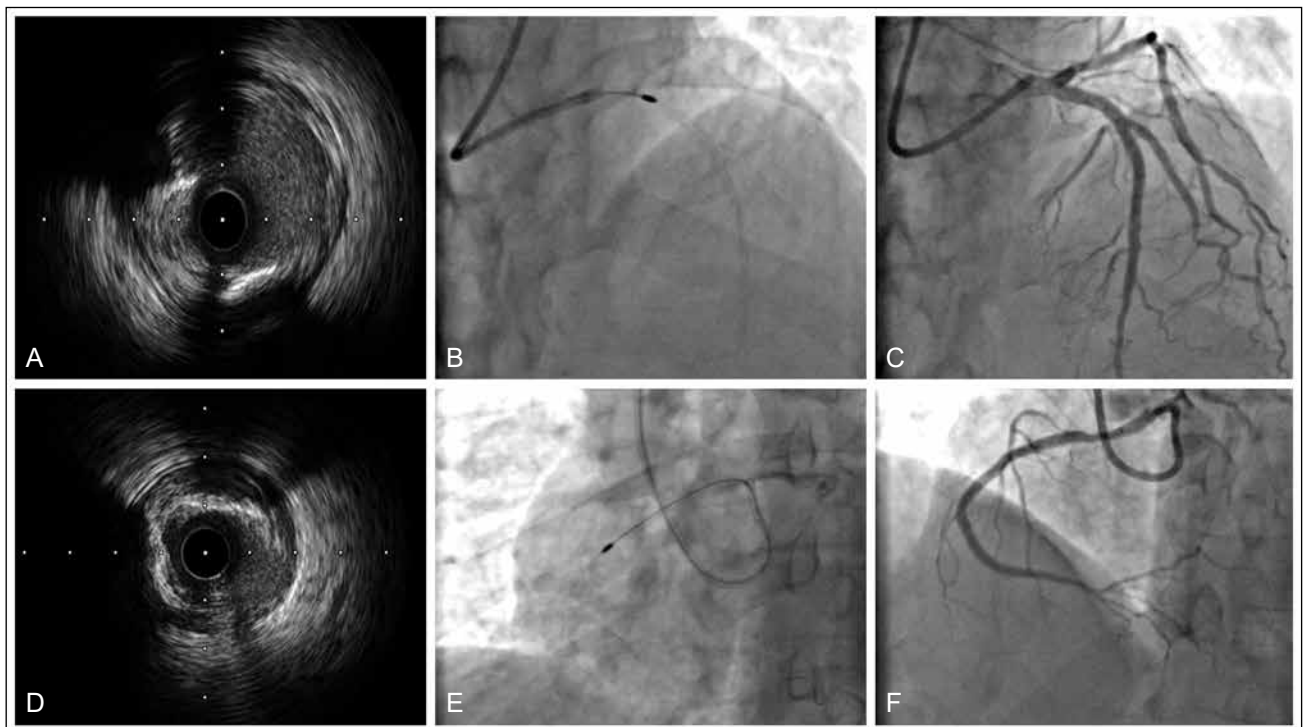


Figura 3. A e D – USIC intracoronariana mostrando lesões severamente calcificadas, com nódulo de cálcio (A) e calcificação circunferencial (D). B e C – AR e resultado angiográfico da angioplastia de descendente anterior e ramo diagonal – tratamento de bifurcação com técnica de duplo stent. E e F – AR rotacional e resultado angiográfico de angioplastia da coronária direita.



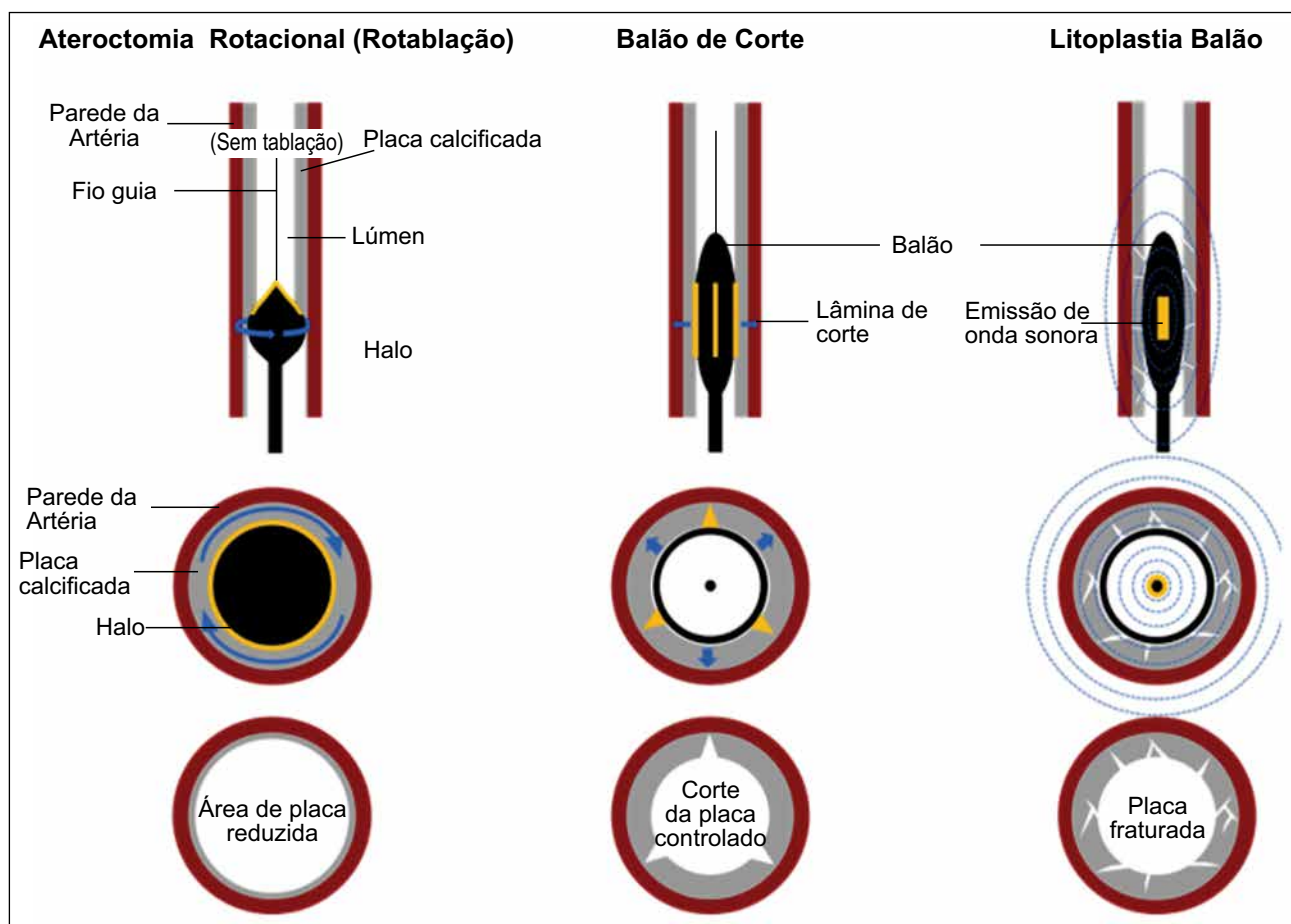
o seu correto manuseio. Tanto o USIC quanto a OCT podem identificar, localizar e quantificar o cálcio na artéria coronária, informações importantíssimas para a estratégia de preparo da lesão. Três parâmetros de OCT de calcificação coronária previram a subexpansão de *stent*: arco de cálcio de 180°, comprimento do cálcio > 5mm e espessura do cálcio $\geq 0,5$ mm. O USIC permite a visualização completa da parede da artéria coronária, permitindo uma avaliação detalhada de lesões severamente calcificadas e depósitos de cálcio nas camadas mais profundas. No USIC, o comprimento do cálcio superficial > 270°, cálcio circunferencial de 360° e nódulo de cálcio previram subexpansão de *stent*. Existem scores validados para estimativa de subexpansão de *stent* e necessidade de modificação de placa.^{4,5}

As diretrizes de 2021 do *American College of Cardiology/American Heart Association /Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (ACC/AHA/SCAI) recomendam o uso de imagem em casos complexos (recomendação de Classe 2a, nível de evidência B).⁶

Existem várias ferramentas utilizadas para modificação de placas severamente calcificadas: cateter-balão não complacente (BNC), balões de alta-pressão (HPB), cateter-balão com lâminas “*cutting-balloon*” (CB), aterectomia rotacional (AR), aterectomia orbital (AO), aterectomia a laser (AL) e mais recentemente a litotripsia intravascular coronária (IVL) (Figura 4).

O cateter-balão NC suporta alta pressão sem alterar o seu diâmetro, geralmente é eficaz em placas com calcificação leve e moderada,

Figura 4. Ferramentas disponíveis para modificação de placa calcificada.



Fonte: <https://www.emjreviews.com/interventional-cardiology/symposium/contemporary-techniques-to-treatcoronary-calcification-s091021/>

entretanto, em LCSC pode haver expansão não uniforme do balão causando complicações como dissecção e perfuração coronária. Sua utilização como complemento antes ou após AR é preconizada para garantir que a modificação adequada da placa tenha sido alcançada.

A AR é o método mais difundido para ablação de LCSC, antes do implante de *stent*. Tamanhos de olivas variam comumente entre 1,25 a 2 mm e fornecem preparação adequada. Marca-passo profilático pode ser usado em razão do risco de bradiarritmia observada durante o procedimento, principalmente na CD, sendo que alguns operadores usam atropina IV para minimizar a bradicardia, deixando o marca-passo de “*stand by*”. Tal fenômeno ocorre em decorrência de microembolização de partículas de cálcio. Contraindicações aceitas incluem angulação de entrada ou saída de lesão, intensa tortuosidade, trombo e dissecção visível.

Adaptada da litotripsia para tratamento da litíase renal, a litotripsia intravascular coronária (“*shockwave*”) é o mais recente método utilizado para modificação de LCSC. Procedimento muito mais simples do que a AR, sem necessidade de corda-guia especial, o dispositivo é composto de um cateter-balão conectado a um emissor de ondas de choque acústicas, cuja energia mecânica é distribuída uniformemente nas camadas superficial e profunda do vaso, promovendo a fissura do cálcio e modificação da placa.⁸ Outras vantagens da IVL em relação a AR é o acesso a vasos tortuosos e a vasos angulados, situações que normalmente contraindicam a realização da AR e a inexistência de embolização de micropartículas de cálcio que podem reduzir o fluxo coronário (“*slow-flow*”), agravando a função ventricular esquerda. Recentes observações sugerem que a litotripsia intravascular (IVL) é um método seguro, permitindo adequada preparação da lesão, antes do implante do *stent*. Uma análise agrupada dos estudos DISRUPT CAD I a IV,⁹⁻¹¹ incluindo 628 pacientes, 72 centros em 12 países, mostrou um desfecho primário de segurança (livre de MACE em 30 dias) de 92,7% e um desfecho de

eficácia (sucesso do procedimento definido como entrega do *stent*, com estenose residual < 30% por angiografia coronária quantitativa sem MACE hospitalar de 92,4%). Tal metodologia tem como principal limitação o perfil do dispositivo, não cruzando determinadas lesões^{9,10,13}.

Conclusão

O tratamento de LCSC é desafiador e tem se tornado cada vez mais frequente nas intervenções coronárias percutâneas. Nesse relato de caso, paciente com LCSC e anatomia complexa, foi tratado com sucesso por ICP. A avaliação adequada através de imagem intravascular (USIC) e preparo das lesões, foi de fundamental importância para o sucesso do procedimento. A AR e CB, dispositivos utilizados para o preparo das lesões, foram de fácil manuseio, alcançando-se plena cobertura das lesões e expansão dos *stents*.

Referências

1. World Health Association (WHO). The top 10 causes of death. Genève: WHO; 2016 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top10-causes-of-death>.
2. Madhavan MV. Coronary artery calcification. Pathogenesis and prognostic implications. Am Coll Cardiol. 2014;63:1703-1714.
3. Bourantas CV. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary disease treated by percutaneous coronary intervention: A patient-level pooled analysis of 7 contemporary *stent* trials. Heart 2014;100:1158-1164.
4. Natthapon Angsubhakorn et al. Contemporary management of severely calcified coronary lesions. J Pers Med. 2022;12(10):1638.
5. Copeland – Halperin. Prevalence correlates and impact of coronary calcification on adverse event following PCI with new generation DES: Findings from a large multiethnic registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91:859-866.
6. Lawton J, Tamis-Holland J et al. Diretriz ACC/AHA/SCAI 2021 para Revascularização da Artéria Coronária. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(2):e21–e129. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>.
7. Huisman J. Two year outcome after treatment of severely calcified lesions with newer-generation drug-

- eluting stents in acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2017;69:660-665.
8. High-speed rotational atherectomy *versus* modified balloons prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:007415.
 9. Al ZA. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses. The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e008436.
 10. Hill JM. Intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2635-2646.
 11. Saito S. Intravascular lithotripsy for vessel preparation in severely calcified coronary arteries prior to stent placement. Primary Outcomes From de Japanese Disrupt CAD IV. *Circ J.* 2021;8:826-833.
 12. Shah M, Najam O, Bhindi R, de Silva K. Calcium modification techniques in complex percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14:e009870. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009870.
 13. Maehara A, Matsumura M, Ali ZA, Mintz GS, Stone GW. IVUS-guided *versus* OCT-guided coronary stent implantation: A critical appraisal. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017;10:1487–1503. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.008.
 14. Dean JK. Intravascular lithotripsy for treatment of calcified coronary artery disease. *Interv Cardiol Clin.* 2019;Oct 11(4):393-404.
 15. Brinton TJ. Feasibility of shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses. *Circulation* 2019;139:834-836.
 16. Zhang M. Intravascular ultrasound derived calcium score to predict stent expansion in severely calcified lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14:e010296
 17. Fujino A. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention* 2018;13:e2182-e2189.



RESUMO DE ARTIGO

Síndrome de Guillain-Barré e Síndrome de Miller Fisher em Associação com Epidemia de Arbovírus: Uma Série de Casos Brasileira

Guillain-Barré Syndrome and Miller Fisher Syndrome in Association with an Arboviral Outbreak: A Brazilian Case Series

Mateus Santana do Rosário^{1*}

¹Serviço de Clínica Médica – Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A associação entre síndrome Guillain-Barré (SGB) e infecção por arbovírus (zika, chikungunya e dengue) já foi documentada anteriormente; entretanto, é incomum encontrarmos relatos associando tais infecções a outros subtipos dessa doença, como a síndrome de Miller Fisher (MFS). Este artigo apresenta uma série de casos de SGB e MFS que foram seguidos durante o surto do vírus Zika em Salvador, Brasil (2015-2016). Apresentam-se 14 pacientes, 10 com diagnóstico de SGB, incluindo três subtipos de SGB (dois casos de fraqueza bifacial com parestesia e um caso de SGB paraparética) e quatro como MFS. Setenta e oito por cento (78,6%) dos pacientes apresentaram IgM positivo contra um ou mais de três arbovírus: 8 com anti-Zika IgM (57%), 3 (21%) com anti-Chikungunya IgM e 1 (7%) com anti-Dengue. Um único caso foi positivo tanto para o anti-Dengue IgM quanto para o anti-Chikungunya IgM, sugerindo co-infecção. O EMG revelou um padrão polineuropatia desmielinizante aguda em todos os pacientes analisados. Destaca-se a importância de reconhecer os arbovírus no diagnóstico do SGB e seus subtipos. **Palavras-chave:** Guillain-Barré; Miller Fisher; Arbovírus; Chikungunya; Zika; Dengue.

The association between Guillain-Barré syndrome (GBS) and arbovirus infection (zika, chikungunya, and dengue) has been previously documented. However, it is unusual to find reports associating such infections with other subtypes of this disease, such as Miller-Fisher syndrome (MFS). This article presents a case series of GBS and MFS that were followed during the Zika virus outbreak in Salvador, Brazil (2015-2016). We present 14 patients, 10 with a diagnosis of GBS, including three subtypes of GBS (two cases of bifacial weakness with paresthesia and one case of paralytic GBS), and four with MFS. Seventy-eight percent (78.6%) of the patients had IgM against one or more of the three arboviruses: anti-Zika IgM positivity in eight (57%), anti-Chikungunya IgM in three (21%) and anti-Dengue in one (7%) individual. A single case was positive for anti-Dengue IgM and anti-Chikungunya IgM, suggesting co-infection. EMG revealed an acute demyelinating polyneuropathy pattern in all nine patients analyzed. The importance of recognizing arboviruses in diagnosing GBS and its subtypes is highlighted.

Keywords: Guillain-Barré; Miller Fisher; Arbovirus; Chikungunya; Zika; Dengue.

Correspondence addresses:

Dr. Mateus Santana do Rosário
msrosario@uneb.br

Received: October 23, 2022

Revised: November 25, 2022

Accepted: December 18, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

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

Funding: This work was the result of author's 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

Resumo de Artigo: do Rosário MS, de Jesus PAP, Farias DS, Novaes MAC, Francisco MVLO, Santos CS, Moura D, Lima FWM, Alcantara LCJ, de Siqueira IC. Guillain-Barré Syndrome and Miller Fisher Syndrome in Association With an Arboviral Outbreak: A Brazilian Case Series. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 28;9:911175. doi: 10.3389/fmed.2022.911175. PMID: 35836942; PMCID: PMC9274265.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada aguda que ocorre tipicamente 2 a 8 semanas após infecção viral ou bacteriana. Usualmente há fraqueza muscular, de início distal e com progressão proximal em um período de até 4 semanas. Arreflexia, distúrbios sensitivos e envolvimento de nervos cranianos também podem ocorrer. Diversos subtipos clínicos com diferentes características neurológicas têm sido relatados, como síndrome de Miller Fisher (MFS), síndrome de Bickerstaff dentre outros.¹

Cerca de dois terços dos pacientes com SGB relatam um episódio anterior de doença infecciosa aguda. Numerosos agentes infecciosos são associados à SGB, mais comumente *Campylobacter jejuni*, bem como citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus varicela-zoster e *Mycoplasma pneumoniae*.^{2,3} Em áreas geográficas com histórico de epidemia por arbovírus, há evidência de aumento de número de casos de SGB após o início desse fenômeno.^{4,5}

Neste artigo apresentamos uma série de casos de pacientes com diagnóstico de SGB e seus subtipos, incluindo MFS. Foi realizado um estudo de vigilância hospitalar, com amostra por conveniência em hospitais terciários em Salvador, Bahia, Brasil, desde maio de 2015 até abril de 2016. Os pacientes foram examinados por neurologista quando da chegada na unidade de emergência dos hospitais e o diagnóstico clínico foi realizado com base em protocolos específicos.¹ A escala de incapacidade da síndrome de Guillain-Barré (SGB-DS) foi usada para avaliar o comprometimento do paciente e a gravidade dos sintomas neurológicos. As pontuações nessa escala variam de 0 a 6, sendo que valores mais altos correspondem a maior grau de disfunção neurológica.⁶ Foram coletadas amostras biológicas: soro e líquido para análise sorológica e molecular para os arbovírus supracitados (sorologia IgM e IgG para zika, chikungunya e dengue e PCR ZDC – zika, chikungunya e dengue). As análises laboratoriais foram realizadas pelo Instituto Gonçalo Moniz (IGM/Fiocruz-BA)

conforme protocolos previamente padronizados.⁷ Foram realizadas eletroneuromiografias, conforme protocolo eletrodiagnóstico específico, executadas por neurologista especialista.

Durante o período de estudo foram diagnosticados 14 pacientes com SGB. Todos, exceto um paciente, moravam em Salvador. A mediana de idade dos pacientes foi de 40,5 anos, com uma prevalência de mulheres (57%). Noventa e dois por cento (92%) dos pacientes referiram sintomas de infecção viral prévia. Os sintomas mais prevalentes foram polimialgia, rash cutâneo, artralgia e prurido (57%), além de cefaleia e febre (42%). Muitos pacientes referiram parestesias acrais durante a fase aguda da doença infecciosa (57%) (Tabela 1).

Dez pacientes tiveram o diagnóstico de SGB, a maioria com apresentação clássica (70%), dois com apresentação de diplegia facial com parestesias e uma com a forma paraparética isolada. A maioria dos casos apresentaram sintomas compatíveis com polineuropatia (hipoestesia em padrão de botas e luvas, fraqueza muscular, arreflexia/hiporreflexia) em 90%, e 80% apresentaram paralisia facial. Outras manifestações clínicas incluíam disartria, disfagia e ataxia. Quatro pacientes apresentaram-se com o diagnóstico de MFS, sendo uma da forma clássica e os outros 3 com a forma atáxica isolada. Todos tiveram sintomas de parestesias em mãos e pés e outros distúrbios sensitivos. O padrão cervico-faringo-braquial foi visto em 2 pacientes. Apenas um dos pacientes apresentou alteração motora leve. Nenhum teve incapacidade para andar ou paralisia facial (Tabela 2).

Sorologia IgM para arbovírus (contra um dos 3 vírus) foi presente em 11 dos 14 pacientes (76,8%), 8 (57%) desses para zika, 1 (7%) dengue e 3 (21%) para chikungunya. Apenas um dos casos teve positividade tanto para dengue quanto para chikungunya, sugerindo caso de co-infecção (Tabela 2). Todas as outras sorologias virais foram negativas. A análise de biologia molecular não conseguiu identificar material genético para os vírus supracitados. A eletroneuromiografia foi realizada para 9/14 pacientes (64%) e todos

Tabela 1. Sintomas neurológicos e características clínicas de 14 pacientes com Síndrome de Guillain-Barré ou Síndrome de Miller Fisher em Salvador, Brasil.

	Síndrome de Guillain-Barré (n=10) n (%)	Síndrome de Miller Fisher (n=4) n (%)
Sintomas na admissão		
• Parestesia	9 (90)	4 (100)
• Alteração sensitiva	9 (90)	3 (75)
• Fraqueza muscular	9 (90)	2 (50)
• Arreflexia/hiporreflexia	9 (90)	1 (25)
• Paralisia do nervo facial	8 (80)	0
• Disartria	7 (70)	0
• Incapacidade de andar	5 (50)	0
• Disfagia	5 (50)	1 (25)
• Anormalidade ocular	0	1 (25)
• Ataxia	3 (30)	4 (100)
Análise do LCR		
• Leucócitos/mm ³ (DP médio)±	1021±	3042±
• Albumina mg/dL (DP médio)	11777±	217 284±
• Proteína aumentada (>40mg/dL)	9 (90)	3 (75)
SGB-DS (0-2) – doença leve	3 (30)	3 (75)
SGB-DS (3-5) – doença grave	7 (70)	1 (25)
HBS (1-3)- paralisia facial leve	0	0
HBS (4-6)- paralisia facial grave	7 (70)	0
Tratamento com IGIV	8 (80)	0
Dias entre a admissão e o IGIV*	3 (1-10)	N/A
Dias entre os sintomas neurológicos e IGIV *	9 (1-25)	N/A
Admissão na UTI	7 (70)	3 (75)
Necessidade de intubação orotraqueal	0	0
Morte	0	0
Tempo mediano de internação*	9 (5-18,5)	7 (3-15,5)

* Mediana (IQR 25%-75%); SGB = síndrome de Guillain-Barré; MFS = Síndrome de Miller Fisher; SGB-DS=Escala de incapacidade da síndrome de Guillain-Barré; HBS=House-Brackman escala; IGIV= imunoglobulina intravenosa; UTI=Unidade de Terapia Intensiva; N/A = não aplicável.

Tabela 2. Perfil diagnóstico de síndrome neurológica e arbovirose em 14 pacientes com SGB ou seus subtipos; Salvador, Brasil, 2015-2016.

Nº Identi- ficação	Síndrome Neurológica	Anti-DENV IgM	Anti-CHIKV IgM	Anti-ZIKV IgM	ZDC Multiplex PCR
1	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
2	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
3	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
4	SGB clássico	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
6	SGB clássico	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	SGB clássico	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
8	Diplegia facial e parestesia SGB	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
9	Fraqueza bifacial e parestesia SGB	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
10	SGB paraparético	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
12	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
13	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
14	MFS - fraqueza faríngea-cervical- braquial	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo

SGB=Síndrome de Guillain-Barré; MFS= Síndrome de Miller-Fisher; ZDC=Zika, Dengue e Chikungunya; ZIKV- zika vírus; CHIKV – vírus chikungunya; DENV – vírus da dengue.

tiveram o padrão elétrico de polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP).

A maioria dos pacientes com SGB (70%) apresentou pontuação entre 3-5 no SGB-DS, denotando maior gravidade da doença. Apenas um dos casos de MFS apresentou doença grave (SGB-DS >2). Ao todo, 10/14 (71%) foram internados em unidade de terapia intensiva, mas nenhum necessitou de suporte ventilatório mecânico ou morreu. O tempo médio de internação foi de 11

dias para pacientes com SGB *versus* 12 dias para aqueles com MFS. Dez pacientes (71%) foram reavaliados 30 dias após a alta (8 SGB, 2 casos MFS). Todos os pacientes exibiram escores SGB-DS <2. A média geral do SGB-DS na admissão foi de 2,87 em comparação com 0,25 na reavaliação; observou-se queda de 2 pontos ($p = 0,0001$).

Infecção prévia por ZIKV foi inferida pela presença de anticorpos anti-ZIKV IgM na maioria dos casos aqui relatados. Muitos estudos sugerem

que a SGB e outras síndromes neurológicas estão fortemente associadas à infecção pelo ZIKV. Embora este estudo tenha sido realizado durante o surto de ZIKV em nossa região, nem todos os casos podem ser definitivamente atribuídos ao ZIKV. Três (21%) pacientes apresentaram positividade para anti-CHIKV IgM e um (7%) para anti-Dengue IgM. Este achado era esperado, uma vez que os outros arbovírus cocirculantes (CHIKV e DENV) nesta área também têm sido associados a distúrbios neurológicos, incluindo SGB.

As avaliações de gravidade com o escore SGB-DS são relatadas em outras coortes de SGB associadas à infecção por arbovírus.⁸⁻¹¹ Os pacientes com MFS apresentaram doença mais leve, com predominância de escores SGB-DS <3 (75%). Apesar da apresentação grave de SGB-DS na hospitalização e alta frequência de internação na UTI nesses pacientes, todos os casos se recuperaram. Todos os pacientes reavaliados 30 dias após a alta hospitalar apresentaram sintomas neurológicos acentuadamente menos graves (SGB-DS <2). Isso contrasta com outros estudos de SGB, indicando que pacientes com pontuações mais altas nessas escalas tendem a exibir baixas taxas de recuperação.

O conceito de que o SGB clássico poderia estar associado a arbovírus emergentes está bem estabelecido. No entanto, o diagnóstico de MFS e outros subtipos de SGB ainda apresenta desafios significativos, consequentemente levando a erros de diagnóstico ou subnotificação de casos de SGB.

Nossa série de casos oferece informações adicionais sobre apresentação clínica e acompanhamento de SGB associada a arbovírus e seus subtipos e serve como um alerta para médicos e outros profissionais de saúde em regiões afetadas por surtos de arbovírus. O reconhecimento de SGB e seus subtipos é essencial para o fornecimento de tratamento imediato e cuidados de suporte para os pacientes, a fim de prevenir a mortalidade e sequelas de longo prazo. Assim, gostaríamos de enfatizar

a necessidade de realizar o diagnóstico de arboviroses em pacientes com SGB e seus subtipos, incluindo a MFS.

Referências

1. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671-683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.
2. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352(9128):635-641. Doi:10.1016/S0140-6736(97)12308-X.
3. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 2021;397(10280):1214-1228. doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
4. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue. *Journal of Neurological Sciences Published online* 2014. Doi:10.1016/j.j.tmaid.2014.02.002.
5. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT, Soares CN. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(11):937-943. Doi:10.1590/0004-282X20160138.
6. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *The Lancet* 1978;312(8093):750-753. doi:10.1016/S0140-6736(78)92644-2.
7. CDC. Zika MAC-ELISA. Accessed September 3, 2017. <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/non-eua-zika-mac-elisa-protocol.pdf>.
8. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *The Lancet*. Published online March 2016. Doi:10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
9. Lima ME de S, Bachur TPR, Aragão GF. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop*. 2019;197. Doi:10.1016/J.ACTATROPICA.2019.105064.
10. Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmun*. 2017;77:123-138. Doi:10.1016/j.jaut.2016.12.007.
11. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469-482. Doi:10.1038/nrneurol.2014.121.

RESUMO DE ARTIGO



Fatores que Impactam a Decisão de Realizar Ventriculografia Esquerda em Doença Arterial Coronariana

Factors that Impact the Decision to Perform Left Ventriculography in Coronary Artery Disease

Gilson Soares Feitosa-Filho^{1,2*}

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia; ²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho
gilsonfeitosafilho@yahoo.com.br

Received: October 15, 2022

Revised: November 22, 2022

Accepted: December 20, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

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

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

Competing interests: The authors 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

Background: Left ventriculography is an invasive method for assessment of left ventricular systolic function. Since the advent of noninvasive methods, its use has been questioned, as it carries some risk to the patient. **Objective:** To assess which factors are independently associated with the decision to perform ventriculography in patients with coronary artery disease. **Methods:** Analytical, retrospective, database review study of electronic medical records comparing 21 predefined variables of interest among patients undergoing coronary angiography. **P-values** <0.05 were considered significant. **Results:** We evaluated 600 consecutive patients undergoing coronary angiography. Left ventriculography was performed in the majority of cases (54%). After multivariate analysis, patients with chronic coronary syndrome (OR 1.72; 95% CI: 1.20–2.46; $p < 0.01$) were more likely to undergo the procedure. Patients with known ventricular function (OR 0.58; 95% CI: 0.40–0.85; $p < 0.01$); those with a history of CABG (OR 0.31; 95% CI: 0.14–0.69; $p < 0.01$) or hypertension (OR 0.58; 95% CI: 0.36–0.94; $p = 0.02$); and those with higher creatinine levels (OR 0.42; 95% CI: 0.26–0.69; $p < 0.01$) had greater odds of not undergoing ventriculography. **Conclusions:** In patients undergoing coronary angiography, a diagnosis of chronic coronary syndrome was independently associated with greater likelihood of left ventriculography, while having previously determined ventricular function, a history of hypertension or CABG, and higher creatinine levels were associated with a decreased likelihood of undergoing this procedure.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Coronary Artery Disease; Ventricular Function, Left; Ventriculography/methods; Coronary Angiography/ Methods; Hypertension; Myocardial Revascularization/Surgery.

Fundamento: A ventriculografia esquerda é um método invasivo para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Depois do advento de métodos não invasivos, o seu uso tem sido questionado por resultar em algum risco para o paciente. **Objetivo:** Avaliar quais fatores associam-se independentemente com a decisão de realizar ventriculografia em pacientes com doença arterial coronariana. **Métodos:** Tratou-se de um estudo analítico, retrospectivo, avaliando prontuários eletrônicos e banco de dados

Resumo de Artigo: Factors That Impact the Decision to Perform Left Ventriculography in Coronary Artery Disease. Santos CCL, Oliveira RP, Sena J, Oliveira AD, Ferreira MG, Santos Filho A, Guissoni H, Brito JC, Feitosa GS, Feitosa-Filho GS. Arq Bras Cardiol. 2022 Mar;118(3):607-613. doi:10.36660/abc.20200217. PMID: 35319611.

e comparando 21 variáveis de interesse pré-definidas entre pacientes submetidos a cineangiocoronariografia. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Resultados: Avaliamos 600 pacientes consecutivos, e a ventriculografia esquerda foi realizada na maioria dos pacientes submetidos a uma cineangiocoronariografia (54%). Depois da análise multivariada, os pacientes com síndromes coronarianas crônicas (odds ratio [OR] 1,72; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,20–2,46; $p < 0,01$) tiveram maior chance de serem submetidos ao procedimento. Os pacientes com função ventricular conhecida (OR = 0,58; IC 95%: 0,40–0,85; $p < 0,01$), os revascularizados (OR 0,31; IC 95% 0,14–0,69; $p < 0,01$), os hipertensos (OR 0,58; IC 95%: 0,36–0,94; $p = 0,02$) e aqueles com maiores valores de creatinina (OR 0,42; IC 95% 0,26–0,69; $p < 0,01$) tiveram maior chance de não realizar ventriculografia. Conclusões: Nos pacientes submetidos a cineangiocoronariografia, o diagnóstico de síndrome coronariana crônica associou-se de modo independente com uma maior realização da técnica, enquanto ter a função ventricular previamente conhecida, ser hipertenso, ter sido submetido a revascularização cirúrgica prévia e ter valores de creatinina mais elevados associaram-se a uma maior chance de não realizar o método.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Doença Arterial Coronariana; Função Ventricular Esquerda; Ventriculografia/ Métodos; Angiografia Coronária/Métodos; Hipertensão; Revascularização do Miocárdio/Cirurgia.

Motivação e Racional para o Estudo

O que leva médicos a desejarem ou não realizar a ventriculografia durante o cateterismo cardíaco na prática clínica?

A dúvida é muito pertinente, visto que as condutas não são homogêneas e não há uma recomendação formal para a realização de ventriculografia invasiva em diretrizes. Ao longo do tempo, foi visto grande desenvolvimento de técnicas não-invasivas que, com grande precisão, podem estimar adequadamente a função ventricular de pacientes. Além disso, o uso de volume extra de contraste para a realização da ventriculografia durante o cateterismo, pode acarretar em maior risco de desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste, maior tempo de execução de exame e, consequentemente, de irradiação, além de outros riscos muito raros mas não inexistentes como arritmias, embolização e tamponamento.

Por outro lado, a realização de ventriculografia durante o cateterismo é entendido como o padrão-ouro e, na fase aguda da síndrome coronária aguda, permite imediata avaliação da função ventricular, o que pode justificar adoção de condutas precoces e, mais raramente, dirimir dúvidas a respeito do vaso responsável pelo acometimento agudo.

Os poucos estudos na literatura apontam para um excesso da indicação do método, com frequências de uso variando bastante conforme regiões e serviços.

Para tentar entender quais fatores estão associados à decisão de realizar ventriculografia esquerda em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) submetidos à cineangiocoronariografia, realizamos esta análise a partir do banco de dados do Serviço de Hemodinâmica do Hospital Santa Izabel.

Realização do Estudo

Foi realizado estudo retrospectivo, em que dados de 600 pacientes consecutivos foram levantados. Os exames foram realizados no laboratório de hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia/Hospital Santa Izabel, no período de 1º de janeiro de 2017 a 31 de janeiro de 2018. Consultamos, ainda, o banco de dados disponível no serviço e o sistema de laudos do setor de imagem para complementar as informações ausentes em prontuário. Como o banco de dados disponível no serviço (CoreHemo) contempla apenas pacientes submetidos a angioplastia, avaliamos apenas aqueles cuja cineangiocoronariografia resultou em posterior angioplastia.

Os pacientes eram adultos atendidos de maneira eletiva ou em caráter de urgência com suspeita de doença coronariana. Este estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia/Hospital Santa Izabel, sendo aprovado com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) no 92940318.1.0000.5520 e parecer no 2.793.589.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: submetidos à ventriculografia e não submetidos ao exame. Foram coletadas diversas variáveis candidatas à predição de indicação de ventriculografia, as quais foram selecionadas com base em estudos prévios e em nosso julgamento da plausibilidade de interferir na decisão de realizar o exame. Selecionamos variáveis relacionadas com características sociodemográficas, como sexo (feminino/ masculino); idade (em anos completos); etnia (branco/ não branco); índice de massa corporal (IMC); entidade financiadora do exame (se foi pública, categorizamos em Sistema Único de Saúde [SUS]; se foi particular ou convênio privado, em não SUS); história médica, como diabetes; uso de metformina; hipertensão; relato de infarto agudo do miocárdio (IAM); angioplastia coronária; e revascularização miocárdica cirúrgica e insuficiência cardíaca (ICC) prévias. Incluímos, ainda, variáveis relacionadas com a situação clínica atual e com a realização do exame, a exemplo de turno (diurno/noturno); volume de contraste (em mL); diagnóstico da admissão (síndrome coronariana crônica ou síndrome coronariana aguda); presença de instabilidade hemodinâmica; se a função ventricular esquerda era conhecida previamente por exame de imagem; qual hemodinamicista realizou a técnica; valor basal de creatinina; presença de complicações mecânicas e de DAC grave (definida neste estudo como sendo doença triarterial ou lesão de tronco de coronária esquerda). O tamanho amostral necessário calculado foi de 544 pacientes. Como medida de segurança, planejamos incluir 600 pacientes.

Na busca de variáveis preditoras de ventriculografia, realizamos uma análise univariada por intermédio dos seguintes testes: as variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste de qui quadrado de Pearson; as contínuas com distribuição normal, utilizando o teste t de Student para amostras independentes; e as contínuas com distribuição anormal, com o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis que obtiveram $p < 0,05$ nesses testes foram elegíveis para o modelo de regressão logística multivariada visando identificar as variáveis com associação independente depois do ajuste pelas demais.

Resultados

Na análise das características sociodemográficas dos 600 pacientes, 365 (60,8%) eram do sexo masculino; 479 (79,8%) se autodeclararam não brancos; 324 (54,0%) eram provenientes do SUS; a média de idade foi de $65,5 \pm 11,0$ anos; e a mediana (IIQ) do IMC, de 26,0 (24,0-29,0).

Em relação às comorbidades, 248 (41,3%) dos pacientes eram diabéticos; 106 (17,7%) relataram uso de metformina; 505 (84,2%) eram portadores de hipertensão arterial; 145 (24,2%) tiveram IAM prévio; 84 (14,0%) haviam sido submetidos a angioplastia prévia; 35 (5,8%) tinham histórico de revascularização cirúrgica; e 38 (6,3%) informaram ter diagnóstico de ICC.

No tocante às variáveis relacionadas ao quadro clínico e ao procedimento, 539 (89,8%) realizaram o exame no período diurno; 202 (33,7%) pacientes tinham função ventricular conhecida; 283 (47,2%) tinham síndrome coronariana crônica; 18 (3,0%) apresentavam instabilidade hemodinâmica no momento do exame; e 54 (9%) tinham DAC grave. A mediana de uso de contraste foi 80 mL (60-100), e a de creatinina basal, 0,8 mg/dL (0,6-1,0). Não houve casos de complicações mecânicas nessa amostra.

Dos 600 pacientes avaliados, 324 pacientes (54%) foram submetidos à ventriculografia. Identificamos nove variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) no modelo univariado para predição de realização da ventriculografia: convênio, idade, hipertensão arterial, revascularização cirúrgica prévia, função ventricular esquerda conhecida, diagnóstico de admissão, instabilidade hemodinâmica, creatinina basal e hemodinamicista, as quais foram incluídas no modelo de regressão logística.

Depois da análise multivariada, os pacientes com síndromes coronarianas crônicas (odds ratio [OR] 1,72; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,20–2,46; $p < 0,01$) tiveram maior chance de serem submetidos ao procedimento. Os pacientes com função ventricular conhecida (OR = 0,58; IC 95%: 0,40–0,85; $p < 0,01$), os revascularizados (OR 0,31; IC 95% 0,14–0,69; $p < 0,01$), os hipertensos (OR

0,58; IC 95%: 0,36–0,94; $p = 0,02$) e aqueles com maiores valores de creatinina (OR 0,42; IC 95% 0,26–0,69; $p < 0,01$) tiveram maior chance de não realizar a ventriculografia (Tabela 1).

Interpretação e Discussão

Os resultados deste estudo sugerem alguns fatores que podem influenciar a decisão de realizar a ventriculografia esquerda. O paciente com diagnóstico de síndrome coronariana crônica associou-se, de maneira independente, com maior chance de realizar o método. Ter a função ventricular esquerda conhecida, ser hipertenso, ter sido submetido à revascularização cirúrgica prévia e apresentar valores aumentados de creatinina associaram-se com maior chance de não realizar a técnica. Os poucos estudos similares encontrados na literatura também observaram fatores que se correlacionaram ao uso da técnica, porém com grande variação. Parece haver, no entanto, uma tendência a se realizar o método em pacientes mais estáveis e evitá-lo naqueles com insuficiência renal e/ou com função ventricular conhecida. Essa parece ser uma decisão baseada na racionalidade, possivelmente com o objetivo de poupar o paciente de um procedimento desnecessário ou um maior volume de contraste.

Por outro lado, algumas variáveis não têm uma explicação tão intuitiva. Em nosso estudo, a ventriculografia foi mais utilizada em pacientes com síndromes coronarianas crônicas do que

naqueles com síndromes coronarianas agudas, que, em teoria, poderiam precisar de uma avaliação mais imediata. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de muitos pacientes estáveis realizarem o exame de maneira eletiva, trazendo consigo exames de imagem feitos fora do serviço, por vezes com dados incompletos ou qualidade questionável.

Concluimos que, em pacientes com DAC submetidos à cineangiocoronariografia, o diagnóstico de síndrome coronariana crônica associou-se, de modo independente, a uma decisão mais frequente de realizar ventriculografia esquerda. Ter a função ventricular esquerda previamente conhecida por outro método, ser hipertenso, ter sido submetido à revascularização coronariana prévia e apresentar valores aumentados de creatinina associaram-se a uma maior decisão de não realizar a técnica.

Importância do Estudo

Este estudo trouxe informações relevantes sobre aspectos que podem influenciar a decisão do médico-assistente ou hemodinamicista na realização de ventriculografia durante o cateterismo, a partir de dados de nossa instituição, o Hospital Santa Izabel.

Discussões e recomendações mais assertivas sobre o assunto serão importantes para tentar diminuir o possível “overuse” da técnica, e artigo como este é uma das importantes bases para a construção desta discussão mais ampla.

Tabela 1. Regressão logística ajustada pelas variáveis com $p < 0,05$ na análise multivariada.

Variáveis	OR (IC95%)	Valor de p
Função ventricular conhecida	0,58 (0,40-0,85)	<0,01
Diagnóstico de síndrome coronariana crônica	1,72 (1,20-2,46)	<0,01
Revascularização cirúrgica prévia	0,31 (0,14-0,69)	<0,01
Hipertensão arterial	0,58 (0,36-0,94)	0,02
Creatinina basal (mg/dL)	0,42 (0,26-0,69)	<0,01

RESUMO DE ARTIGO



Impacto da Pandemia de COVID-19 nos Departamentos de Radioterapia no Brasil

Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiotherapy Departments in Brazil

Arthur Accioly^{1*}

¹Departamento de Radioterapia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Purpose: The COVID-19 pandemic brought several challenges to cancer practice, especially in ensuring continuity of treatment during this period while minimizing the risks of transmission to a vulnerable population. For radiation oncology departments in Brazil, this contingency has become even more complex owing to the significant effect observed in different sectors of society and the large number of COVID-19 cases and deaths. This study estimated the effect of the COVID-19 pandemic on Brazilian radiation oncology departments and the coping measures used in the country. **Methods and Materials:** The Brazilian Radiotherapy Society developed a questionnaire, with 14 questions, that were sent to all heads of radiation oncology departments in the country between May and June 2020. These data were evaluated regarding cases confirmed and deaths by COVID-19 in epidemiologic week 28, on July 11, 2020. **Results:** One hundred twenty-six questionnaires from different regions were answered, representing 44% of the country's services. A drop in the number of patients was observed in 61% of services. This drop was observed both in patients from the public and supplementary private health insurance systems. Regarding patients and employees with COVID-19, we observed that services that primarily treat Unified Health System patients reported significantly fewer cases of the disease. About half of the services had collaborators and patients during radiation therapy with a positive diagnosis of COVID-19. Among the coping measures, the services used intensified hygiene and cleanliness practices, interpersonal distancing, restrictions on access to companions, and other changes in daily practice. **Conclusions:** Thus, there was an important drop in the number of radiation therapy patients in the country during the pandemic, and this effect was similar among the services, regardless of the characteristics of the patients and the departments' coping measures adopted during the pandemic.

Objetivo: A pandemia de COVID-19 trouxe diversos desafios para a prática oncológica, principalmente em garantir a continuidade do tratamento nesse período e minimizar os riscos de transmissão a uma população vulnerável. Para os serviços de oncologia de radiação no Brasil, essa contingência se tornou ainda mais complexa devido ao efeito significativo observado em diferentes setores da sociedade e ao grande número de casos

Correspondence addresses:

Dr. Arthur Accioly
arthur.rosa@terra.com.br

Received: October 15, 2022

Revised: November 22, 2022

Accepted: December 20, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

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

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

Competing interests: The authors 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

Resumo de Artigo: Oliveira HF, Yoshinari GH Jr, Veras IM, de Almeida WJ Jr, Freitas NMA, Castilho MS, Pellizzon ACA, Erlich F, Affonso RJ Jr, de Carvalho ÍT, Leite ACC, Kuhnen FQ, Najas RMXF, Rosa AA. Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiation Oncology Departments in Brazil. Adv Radiat Oncol. 2022 Sep-Oct;7(5):100667. doi: 10.1016/j.adro.2021.100667. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33585726; PMCID: PMC7866893.

e mortes por COVID-19. Este estudo estimou o efeito da pandemia de COVID-19 nos departamentos brasileiros de oncologia por radiação e as medidas de enfrentamento utilizadas no país. Métodos e Materiais: A Sociedade Brasileira de Radioterapia desenvolveu um questionário, com 14 perguntas, que foi enviado a todos os chefes de serviços de oncologia de radiação do país entre maio e junho de 2020. Esses dados foram avaliados em casos confirmados e óbitos por COVID-19 em estudos epidemiológicos semana 28, em 11 de julho de 2020. Resultados: Foram respondidos 126 questionários de diferentes regiões, representando 44% dos serviços do país. A queda no número de pacientes foi observada em 61% dos serviços. Essa queda foi observada tanto em pacientes da rede pública quanto de planos de saúde privados na rede suplementar. Em relação aos pacientes e funcionários com COVID-19, observamos que os serviços que atendem prioritariamente pacientes do Sistema Único de Saúde relataram significativamente menos casos da doença. Cerca de metade dos serviços possuíam colaboradores e pacientes em radioterapia com diagnóstico positivo de COVID-19. Dentre as medidas de enfrentamento, os serviços utilizaram práticas intensificadas de higiene e limpeza, distanciamento interpessoal, restrição de acesso a acompanhantes e outras mudanças na prática diária. Conclusões: Assim, houve uma queda importante no número de pacientes em radioterapia no país durante a pandemia, e esse efeito foi semelhante entre os serviços, independentemente das características dos pacientes e das medidas de enfrentamento dos setores adotadas durante a pandemia.

Introdução

A COVID-19 foi declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) por conta do aumento exponencial de incidência da doença e de suas repercussões complexas observadas em diferentes ambientes sociais ao redor do mundo, necessitando cuidado compreensivo da população, especialmente em grupos mais vulneráveis com comorbidades clínicas. Nesse contexto, pacientes com câncer tem um risco aumentado para infecções e mortalidade, especialmente durante seu tratamento. Os grupos COVID-19 and Cancer Consortium e Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration conduziram estudos em pacientes com COVID-19. Eles identificaram que pacientes com idade avançada, gênero masculino, estado funcional comprometido e comorbidades clínicas associadas como hipertensão, diabetes, doença pulmonar crônica e aqueles com câncer ativo em tratamento são os que tem maior risco de morbidade e mortalidade.²⁻

Para minimizar o efeito de uma demanda desproporcional de serviços de saúde provocados pelo aumento no número de contaminados, acima da capacidade instalada, diversas medidas de contingência foram propostas para garantir o acesso dos pacientes com síndrome de angústia respiratória induzida por COVID (SARS-CoV-2). Nesse contexto, cuidados médicos

considerados eletivos e aqueles considerados de baixa complexidade ou de baixo risco de agravamento foram suspensos em quase todos os serviços de saúde do Brasil. Dentre esses, mesmos pacientes com elevada suspeição de câncer tiveram retardados o diagnóstico e o tratamento.

O acesso universal e compreensivo de saúde é garantido no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Independente disso o país enfrenta restrição de acesso para saúde pública devido a recursos e infraestrutura insuficientes para as necessidades da população. Essa deficiência estrutural constituiu um desafio ainda maior para o enfrentamento da pandemia e dificultou a manutenção de programas essenciais de saúde como o cuidado oncológico. Os 22% da população com acesso a saúde suplementar também foram afetados com o volume de casos de COVID-19 que promoveram a suspensão ou adiamento forçado de procedimentos eletivos, comprometendo o diagnóstico e tratamento de outras doenças.

Os serviços de radioterapia têm uma sensibilidade e uma dependência relacionada ao diagnóstico e ao encaminhamento para indicação terapêutica. Foi entendido como necessário uma avaliação dos impactos causados pelas medidas de isolamento e suspensão de serviços eletivos.

A Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) organizou uma série de recomendações

para enfrentamento da pandemia, que incluíam distanciamento interpessoal, restrição de acesso, protocolos de higiene pessoal, rotinas de limpeza de equipamentos de uso comum e reorganização de fluxo assistencial para casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 sem possibilidade de interrupção de tratamento.

A SBRT buscou estimar o impacto da pandemia nos serviços de radioterapia brasileiros considerando a deficiência no acesso ao cuidado do paciente com câncer, agravado com a pandemia de COVID-19, pela restrição de acesso ao diagnóstico e aos serviços especializados de tratamento.

Materiais e Metodos

A SBRT organizou um comitê de crise em abril de 2020 para elaborar recomendações de enfrentamento a pandemia, dentro da realidade da radioterapia. Dentro desse comitê, um questionário de 14 questões de múltipla escolha foi preparado e distribuído entre os 284 serviços de radioterapia cadastrados na Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Essas questões englobavam aspectos do perfil assistencial do serviço e ações tomadas para enfrentamento da COVID-19. O perfil do serviço foi abordado quanto ao número médio de visitas mensais, a cobertura assistencial dos pacientes entre SUS e/ou saúde suplementar, o impacto na redução de tratamentos pela COVID-19 e causas dessa redução. A frequência e ações tomadas com pacientes e colaboradores contaminados e as medidas preventivas adotadas também foram abordadas no questionário.

A análise dos dados foi feita usando o software estatístico MedCalc versão 16.4.3 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Os dados numéricos foram reportados com percentual ou mediana com intervalos em quartis. Variáveis categóricas foram comparadas usando teste χ^2 ou correção Yates. A análise de dados foi feita em 11/07/2020, correspondendo à semana epidemiológica 28. Significância estatística foi considerada como bicaudal com $p < .05$.

Resultados

Um total de 126 respostas foram recebidas, de 24 unidades federativas nas 5 regiões brasileiras. Isso representou 44,4% dos 284 serviços de radioterapia registrados na CNEN. A maioria das respostas veio dos estados de São Paulo (37; 29,4%), Rio Grande do Sul (21; 16,6%), Minas Gerais (17; 13,4%), Rio de Janeiro (11; 8,7%), Bahia (5; 4%), Goiás, Ceará e Paraná (4; 3,2%). O restante das respostas veio de 13 outras unidades federativas e do Distrito Federal. Não houve respostas do estado de Rondônia que possui três serviços e dos estados do Amapá e de Roraima que não têm serviços de radioterapia funcionando. Considerando as regiões brasileiras, as respostas vieram de serviços do Sudeste (66; 52,4%), Sul (26; 20,6%), Nordeste (20; 15,9%), Centro-Oeste e Distrito Federal (9; 7,1%) e Norte (5; 4,1%). A Figura 1 apresenta as respostas de acordo com a origem dos pacientes e o volume de pacientes tratados.

A queda percentual de pacientes motivada pela pandemia foi perguntada no questionário (Figura 2). Considerando a queda, cerca de 59% dos serviços relataram redução maior que 20% nos atendimentos. Destes, 14% indicaram uma redução de mais de 50% de pacientes submetidos à radioterapia (Tabela 1).

A redução foi proporcionalmente similar de acordo com a origem dos pacientes, com uma queda tanto em pacientes do SUS como de saúde suplementar (Tabela 2).

De acordo com o diagnóstico de COVID-19, foi perguntado se a radioterapia era administrada em casos positivos e 52% dos respondedores pontuaram atendimento a pacientes com a doença. No mesmo racional foi perguntado se os serviços detetaram colaboradores com a doença e 68 respondedores (54%) indicaram funcionários que testaram positivo para a doença.

Dos pacientes com COVID-19, 39 (34,5%) descontinuaram o tratamento e 30 (26%) mantiveram a radioterapia com sessões no final do expediente para isolar os infectados.

Figura 1. Características dos serviços respondedores. (A) Origem dos pacientes (SUS ou Saúde Suplementar). (B) Capacidade do serviço de radioterapia e no número de pacientes tratados por dia.

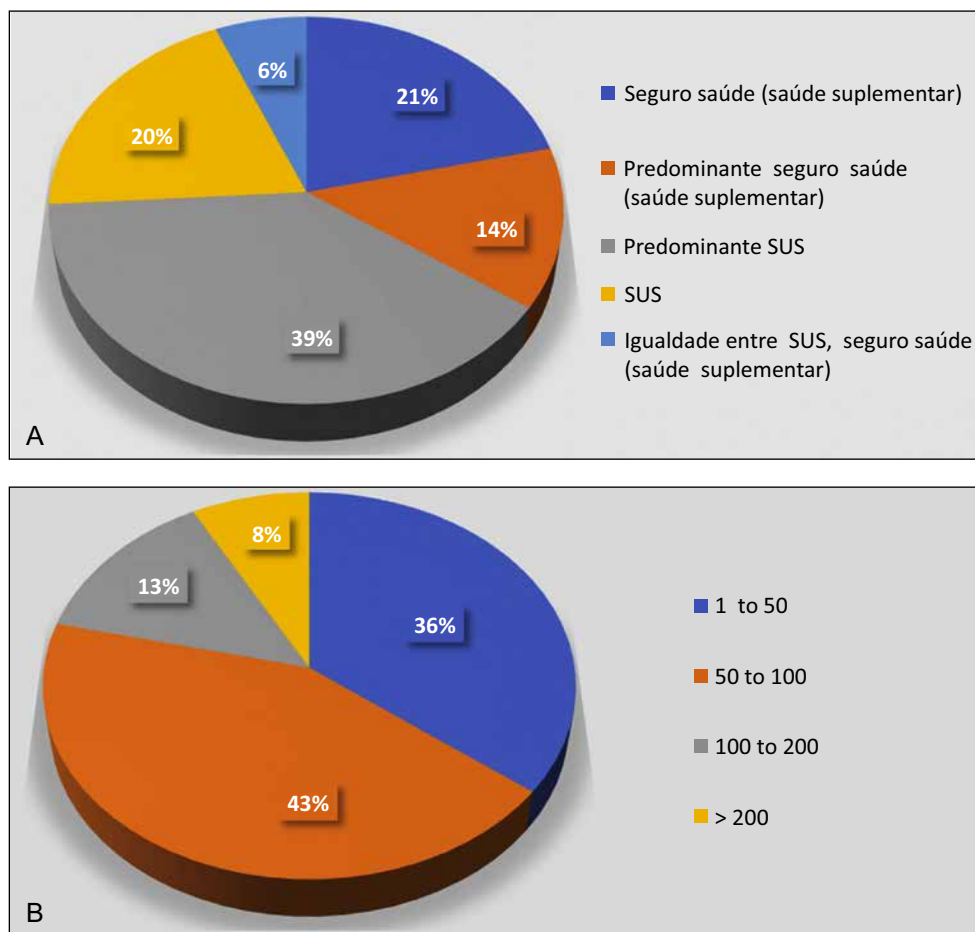


Tabela 1. Queda percentual no cuidado de pacientes nos departamentos de radioterapia no Brasil durante a pandemia de COVID-19.

Queda (percentual)	No.	%
<20%	34	27,04
20%-50%	59	46,8
>50%	18	14,3
Sem queda	15	11,9
Total	126	100,0

Tabela 2. Distribuição dos serviços estudados quanto à queda de atendimentos de radioterapia durante a pandemia de COVID de acordo com o perfil assistencial.

Fonte	No.	%
Planos de saúde (saúde suplementar)	27	28,4
Predominantemente planos de saúde (saúde suplementar)	15	15,8
Predominantemente SUS	18	18,9
SUS	27	28,4
SUS, Planos de saúde (saúde suplementar) (proporções iguais)	8	8,4
Total	95	100,0

As principais medidas para prevenir a infecção de SARS-COV-2 foram a intensificação de medidas de limpeza e higiene em 126 serviços, estratégias de distanciamento usadas em 123 serviços, o uso de equipamentos de proteção individual por funcionários instituído em 122 serviços e a restrição do acesso de acompanhantes de pacientes sadios em 117 departamentos de radioterapia. Entre as medidas menos usadas foi reportada a suspensão de revisões semanais em 67 serviços, o adiamento do início de radioterapia em 65 departamentos, e a testagem periódica de pacientes e funcionários em 33 dos respondedores. A Tabela 3 apresenta as condutas relacionadas às medidas de prevenção de contaminação contra a COVID-19.

Foi adotada uma prática de rodízio de *staff* durante o período da pandemia para garantir equipe assistencial disponível. Questionados sobre essa prática, 44 serviços (34,9%) informaram a adoção dessa estratégia. A Tabela 4 mostra os testes de associação χ^2 para as diferentes repostas obtidas no questionário. Os serviços que apresentaram pacientes e colaboradores com COVID-19 tiveram distribuição similar entre as regiões do país e as características dos serviços. Entretanto, observamos que serviços do SUS registraram significativamente menos casos entre pacientes e funcionários do que os vinculados à saúde suplementar. O tamanho do departamento, origem dos pacientes e o número de pacientes e funcionários infectados tiveram correlação com uma queda de mais de 50% no volume de tratamentos e no turnover de funcionários.

Discussão

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi registrado em 25 de fevereiro de 2020. A partir dessa data o país registrou 1.839.850 casos e 71.469 mortes, com o segundo maior número de casos confirmados e mortes. No mundo, 12.476.028 casos de COVID-19 foram confirmados até o momento desta análise. Os Estados Unidos da América (EUA) é o país com o maior número

de casos (3.184.633), seguido por Brasil, Índia (820.916), Rússia (713.936) e Peru (319.646). No que diz respeito à mortalidade, 559.998 mortes foram confirmadas mundialmente, com os EUA tendo o maior número absoluto (134.097), seguido pelo Brasil (71.469), Reino Unido (44.650), Itália (34.938) e México (34.191). Até o momento o Brasil apresenta uma taxa de mortalidade de 340 mortes por milhão de habitantes (12º no mundo). As características demográficas do país, o vasto território e as ações para redução de contaminação promoveram uma estabilidade no número de mortes diárias ao redor de 1.000, com mudanças epidemiológicas nas cidades do interior e regiões Sul e Centro-Oeste.

Desde o início da pandemia, a SBRT organizou diversas ações e recomendações para os serviços de radioterapia do país, como um subsídio para um enfrentamento adequado e uma redução dos riscos de contaminação entre pacientes e colaboradores. Essas medidas buscaram a manutenção da assistência, o relaxamento de medidas regulatórias da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e a segurança do ambiente e das pessoas envolvidas na radioterapia. Dessa forma, esse estudo busca identificar quais medidas foram adotadas pelos serviços e seu efeito na rotina do cuidado dos pacientes. Os dados aqui apresentados representam a situação observada pelos departamentos de radioterapia durante a pandemia de COVID-19 em um corte no mês de junho de 2020, devido à dinâmica e à variabilidade observadas nos padrões de transmissão da doença.

Cerca de 72% das respostas se originaram de serviços das regiões Sul e Sudeste, mantendo a proporção de distribuição nacional dos serviços no Brasil. As características como o perfil de pacientes e o número de pacientes tratados por mês também seguiram uma proporção relativa aos dados nacionais.

As Sociedades Brasileiras de Patologia e de Cirurgia Oncológica reportaram que cerca de 50.000 brasileiros não tiveram seus cânceres diagnosticados. Milhares de pacientes

Tabela 3. Conduta adotada em pacientes com COVID-19 e medidas de contenção de contágio durante a pandemia nos serviços de radioterapia brasileiros.

Condutas ao paciente com COVID-19	No	%
Interrupção do tratamento radioterápico e isolamento	39	34,5
Pacientes não positivos	37	32,7
Sessão de radioterapia ao final do dia	30	26,5
Outras condutas não mencionadas acima	7	6,2
Total	113	100,0
Medidas de prevenção para a transmissão do SRAS-COV-2	No.	%
Intensificação da higiene e limpeza do serviço	126	15,2
Medidas de distanciamento	123	14,9
Uso de EPI pelos empregados	122	14,7
Restrição de acompanhantes para os pacientes saudáveis	117	14,1
Mudança nas práticas e rotinas (intercalação)	90	10,9
Monitoramento de acesso (uso de termômetro na entrada dos serviços)	85	10,3
Suspensão temporária das revisões semanais	67	8,1
Prorrogação do início da radioterapia	65	7,9
Testagem em pacientes e empregados	33	4,0
Total	828	100,0

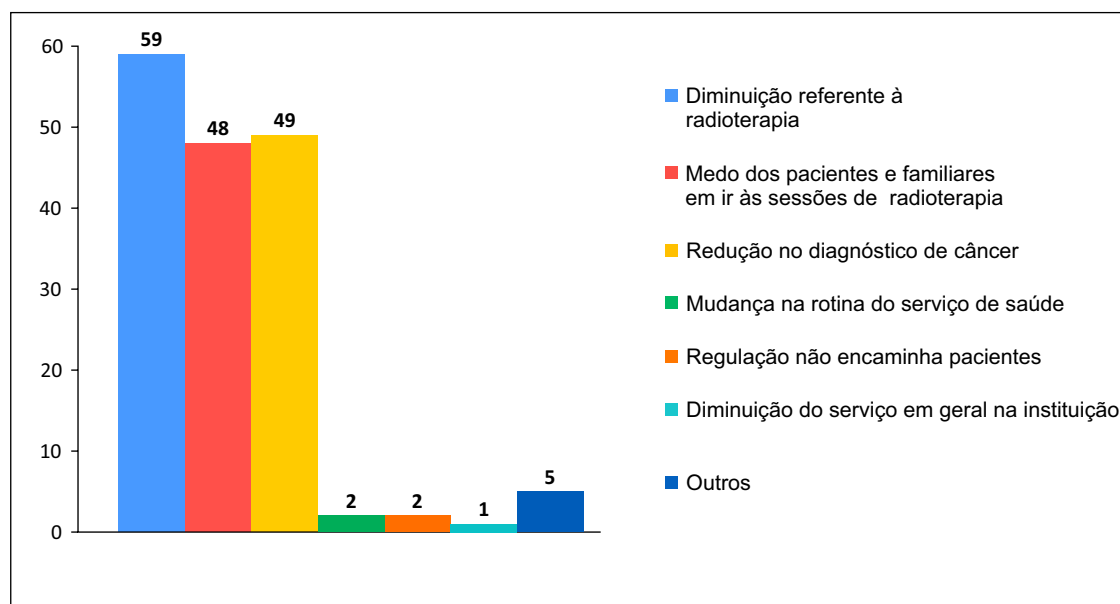
Figura 2. Causas da queda no cuidado de pacientes de radioterapia durante a pandemia.

Tabela 4. Análise Chi-quadrado com correção de Yates para variáveis categóricas.

Categorização	Frequência		X ²	Valor de p	Contingência
	Paciente com COVID-19	Paciente sem COVID-19			
<100 novos /mês	50 (50,5)	49 (49,5)			
100 novos casos ou mais/mês	16 (59,3)	11 (40,7)			
Total	66 (52,4)	60 (47,6)	0,348	.555	0,052
	Paciente com COVID-19	Paciente sem COVID-19			
Não predominante do SUS	34 (65,4)	18 (34,6)			
Predominante do SUS	32 (43,2)	42 (56,8)			
Total	60 (52,4)	60 (47,6)	5,147	.023	0,198
	Empregados com COVID-19	Empregados sem COVID-19			
<100 novos /mês	51 (51,5)	48 (48,5)			
100 novos casos ou mais/mês	16 (59,3)	11 (40,7)			
Total	67 (53,2)	59 (46,8)	0,247	.619	0,044
	Empregados com COVID-19	Empregados sem COVID-19			
Não predominante do SUS	34 (65,4)	18 (34,6)			
Predominante do SUS	33 (44,6)	41 (55,4)			
Total	67 (53,2)	59 (46,8)	4,499	.023	0,186
	Queda no atendimento >20%	Sem queda no atendimento >20%			
<100 novos /mês	63 (63,6)	36 (36,4)			
100 novos casos ou mais/mês	14 (51,9)	13 (48,1)			
Total	77 (61,1)	49 (38,9)	0,793	.373	0,079
	Queda no atendimento >20%	em queda no atendimento >20%			
Não predominante do SUS	32 (61,5)	20 (38,5)			
Predominante do SUS	45 (60,8)	29 (39,2)			
Total	77 (61,1)	49 (38,9)	0,010	.917	0,009
	Indicação de fracionamento	Sem indicação de fracionamento			
<100 novos /mês	78 (78,8)	21 (21,2)			
100 novos casos ou mais/mês	20 (74,1)	7 (25,9)			
Total	98 (77,8)	28 (22,2)	0,068	.794	0,023
	Indicação de fracionamento	Sem indicação de fracionamento			
Não predominante do SUS	43 (82,7)	9 (17,3)			
Predominante do SUS	55 (74,3)	19 (25,7)			
Total	98 (77,8)	28 (22,2)	0,800	.370	0,079
	Revezamento da equipe	Sem revezamentoda equipe			
<100 novos /mês	36 (36,4)	63 (63,6)			
100 novos casos ou mais/mês	8 (29,6)	18 (70,4)			
Total	44 (34,9)	85 (65,1)	0,179	.672	0,037
	Revezamento da equipe	Sem revezamentoda equipe			
Não predominante do SUS	20 (38,5)	32 (61,5)			
Predominante do SUS	24 (32,4)	50 (67,6)			
Total	44 (34,9)	82 (65,1)	0,259	.610	0,045

já diagnosticados com câncer tiveram seus tratamentos ou suspensos ou adiados. Durante o mês de abril exclusivamente, estima-se que 5.940 exames histopatológicos foram realizados na rede pública de São Paulo, com 22.680 biópsias relacionadas no mesmo período em 2019. Isso representa uma redução comparativa de 70%.

Na pesquisa conduzida pela SBRT, cerca de 61% dos serviços registraram uma redução no atendimento superior a 20%. Destes, 14% tiveram redução de mais de 50% nos pacientes submetidos a radioterapia. Em questionários conduzidos na Europa pela Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia (ESTRO), a redução observada foi de 60% no número de pacientes, similar aos achados brasileiros. Destes, também 14% indicaram uma redução acima de 50%.

As principais causas foram a redução nos encaminhamentos, o adiamento de tratamentos em casos de baixo risco e a falta de pessoal.

Os serviços que tiveram pacientes e colaboradores positivos para COVID-19 apresentaram uma distribuição similar entre as regiões. Não houve diferença estatística no número de serviços com funcionários e pacientes infectados, bem como quanto à origem dos pacientes. Serviços que tratam pacientes do SUS apresentaram menores taxas de infecção por COVID-19 entre pacientes e funcionários. Não foi possível estabelecer precisamente por que essa diferença foi encontrada. Uma explicação pode ser que à época da aplicação do questionário o acesso aos testes de COVID-19 ainda era difícil. Não houve diferença estatística na associação do número de serviços com funcionários infectados e o tamanho do serviço. No questionário da ESTRO, cerca de 57% dos serviços tiveram funcionários também afastados para cuidar de familiares ou mesmo deslocados para outros setores do hospital, além do diagnóstico de COVID-19 em 26% destes, alcançando 75% na Espanha e no Reino Unido.

Os dados do questionário dos serviços de radioterapia na pandemia de COVID-19

mostram uma redução de 61% no número de pacientes no Brasil. Essa redução ocorreu sem distinção entre serviços do SUS ou da saúde suplementar e também não foi relacionada ao tamanho do departamento. Cerca de metade dos serviços tiveram pacientes e funcionários infectados, com redução da capacidade assistencial. Cerca de um terço dos serviços interromperam tratamentos em pacientes com COVID-19 e um quarto deles mantiveram os tratamentos em horários alternativos, com cuidados específicos. Medidas preventivas foram adotadas com a intensificação de limpeza e higiene dos serviços, uso de equipamentos de proteção individual, restrição de acesso de acompanhantes para pacientes hígidos, além de mudanças em práticas e rotinas (ex.: incremento de estratégias de hipofracionamento).

Esse estudo apresenta uma visão global dos serviços de radioterapia no Brasil na pandemia de COVID-19 no mês de junho de 2020. As recomendações e procedimentos variaram de acordo com a incidência, mortalidade, infraestrutura regional e a atualização dos estudos preliminares sobre o tratamento da COVID-19. É fundamental entender as diferenças regionais do país, como a distribuição heterogênea dos departamentos de radioterapia e a disseminação da COVID-19 no momento da análise do questionário.

Conclusão

A COVID-19 promoveu uma queda na demanda e na capacidade assistencial dos departamentos de radioterapia no Brasil. No que diz respeito a pacientes e funcionários, observou-se que serviços que tratam primariamente pacientes do SUS tiveram significativamente menos casos de infectados. Apesar da dinâmica epidemiológica entre as regiões (iniciando no Norte/Nordeste e movendo-se para o Centro/Sul), o efeito e as estratégias adotadas foram similares entre os serviços estudados.

Agradecimento

A Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) agradece aos serviços de radioterapia do Brasil por manter os departamentos abertos aos pacientes durante a pandemia de COVID-19.

Referências

1. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198.
2. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): A cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907-1918.
3. Whisenant JG, Trama A, Torri V et al. TERA-VOLT: Thoracic Cancers International COVID-19 collaboration. *Cancer Cell* 2020; 37:742-745.
4. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK. The COVID-19 and Cancer Consortium: A collaborative effort to understand the effects of COVID-19 on patients with cancer. *Cancer Cell* 2020;37:738-741.
5. Fontenelle LF, Camargo MJB de, Bertoldi AD, Gonçalves H, Maciel ELN, Barros AJD. Cobertura por plano de saúde ou cartão de desconto: inquérito domiciliar na área de abrangência da Estratégia Saúde da Família. *Cad Saude Publica* 2017;33, e00141515.
6. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial - Situação Epidemiológica Da COVID-19. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accessed September 21, 2020.
7. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-173. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333298>. Accessed September 21, 2020.
8. Sociedades médicas apontam redução de 70% das cirurgias e que 50 mil brasileiros não receberam diagnóstico de câncer - SBCO. Available at: <https://sbco.org.br/2020/05/14/sociedades-medicas-apontam-reducao-de-70-das-cirurgias-e-que-50-mil-brasileiros-nao-receberam-diagnostico-de-cancer/>. Accessed October 5, 2020.
9. Slotman BJ, Lievens Y, Poortmans P et al. Effect of COVID-19 pandemic on practice in European radiation oncology centers. *Radiother Oncol*. 2020;150:40-42.

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 sobre 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/sobrepuestos 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.