Volume 5, Nº2
Junho 2021

REVISTA CIENTÍFICA
Hospital Santa Izabel

EDITORIAL
O Futuro da Revista Científica do Hospital Santa Izabel

ATUALIZAÇÃO DE TEMA
Dor no Paciente com Síndrome Pós-COVID-19

RELATO DE CASO
Carcinoma Medular Renal: Uma Entidade Rara que Representa um Desafio Diagnóstico e Terapêutico

RESUMO DE ARTIGO
Bridging Learning in Medicine and Citzenship During the COVID-19 Pandemic: A Telehealth-Based Case Study

PROTOCOLO ASSISTENCIAL
Prevenção da Infecção do Trato Respiratório

SantaCasaBA
Hospital
SANTA IZABEL

Volume 5, Nº 2 · Junho 2021

REVISTA CIENTÍFICA
Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos

SantaCasaBA
Hospital
SANTA IZABEL

Junho 2021
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR
José Antônio Rodrigues Alves

VICE-PROVEDOR
Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

ESCRIVÃ
Ana Paula Gordilho Pessoa

TESOUREIRO
Antoine Tawill

HOSPITAL SANTA IZABEL

DIRETOR CORPORATIVO DE SAÚDE
Robério Almeida

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES
Mônica Bezerra

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA
Gilson Soares Feitosa

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL
Ricardo Madureira

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

CANCEROLOGIA CLÍNICA
Supervisor: Dr. . Augusto Cesar de Andrade Mota

CARDIOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

CLÍNICA DOR
Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

CLÍNICA MÉDICA
Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
Supervisor:Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

MEDICINA INTENSIVA
Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

NEUROLOGIA
Supervisor:Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

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
Augusto César de Andrade Mota (Clínica Médica)
Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)
Cristiane Abbhusen 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
Clarissa Maria Cerqueira Mathias
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
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 e ISSN: 2357-7903. 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), 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

Capa: Tomografia computadorizada (corte coronal). Artigo: Carcinoma Medular Renal: Uma Entidade Rara que Representa um Desafio Diagnóstico e Terapêutico. André Bacellar Costa Lima et al. Rev. Cient. HSI 2021;Jun(5)2:87.

© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia
All rights reserved.

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 5 • Número 2 • Junho 2021 ISSN 2526-5563

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

54 O Futuro da Revista Cientifica do Hospital Santa Izabel
Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

56 Dor no Paciente com Síndrome Pós-COVID-19
Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro, Jedson dos Santos Nascimento, Mariana Camargo Palladini, Lia Rachel Chaves do amaral Pelloso, Marcio Henrique Lopes Barbosa

63 Desafios na Transposição dos Conhecimentos em Hipertensão Arterial para a Prática Médica
Gilson Feitosa, Isabela Pilar, Victor F. Seabra

73 Uso de Células Tronco Mesenquimais na Medicina Regenerativa e Rejuvenescimento
André Ney Menezes Freire, Mateus Dantas Moraes Freire, José Válber Meneses Lima, Roberto Jose Batista Dorea, Alex Guedes, Tercio Rocha, Maria Luiza Silva, Songeli Menezes Freire, Ricardo Ribeiro dos Santos

Relato de Caso

85 Carcinoma Medular Renal: Uma Entidade Rara que Representa um Desafio Diagnóstico e Terapêutico
André Bacellar Costa Lima, Ana Cristina Silva Bomfim, Camila Severiano Vasques, Sergiane Amaral Gadelha, Thereza Inês Barbosa Soares Flores, Thiago Kaique Nunes Monteiro, Thiago Santos Vieira, Nilo Jorge Leão, Eduardo José Bittencourt Studart, Clarissa Maria de Cerqueira Mathias

91 Linfadenectomia Pélvica de Resgate Radioguiada – Uma Nova Ferramenta para Detecção e Tratamento de Metástases no Câncer de Próstata Recorrente
Eduardo Café, Jailton Campos Araújo, Bruno Suffredini Figueiredo, Diana Solano de Freitas Souza, Adelina Sanches

97 Atualização na Fratura Cervical em Portadores de Espondilite Anquilosante
Rony Brito Fernandes, Maurício Santos Gusmão, Djalma Castro de Amorim Junior, Maurício Guimarães Pimentel, Tiago Argolo Bittencourt de Oliveira, Luis Fernando Weber Oliveira, Marcos Almeida Mattos

Resumo de Artigo

103 Therapeutic *versus* Prophylactic Anticoagulation for Patients Admitted to Hospital with COVID-19 and Elevated D-dimer Concentration (ACTION): An Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled Trial
Gilson Soares Feitosa-Filho, Gabriella S. Sodré, Juliane Penalva C. Serra, Rhanniel Theodorus-Villar, Tatiana Otero Mendelez, Gladistone Correia Messias, Cristiane Magalhães Oliveira de Carvalho, Gilson Soares Feitosa

109 Bridging Learning in Medicine and Citizenship During the COVID-19 Pandemic:A Telehealth-Based Case Study
Viviane Boaventura, Jedson dos Santos Nascimento

Protocolo Assistencial

112 Prevenção de Infecção do Trato Respiratório (ITR)
Soraia Accioly, Leila Azevedo, Jussara Oliveira Santini

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos

EDITORIAL

OPEN ACCESS

O Futuro da Revista Cientifica do Hospital Santa Izabel

The Future of the Hospital Santa Izabel Scientific Journal

Gilson Soares Feitosa[1*]

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

Já cumpridos alguns anos desde o seu lançamento, a Revista Científica do Hospital Santa Isabel (RCHSI) pode deitar um olhar complacente sobre sua realização.

Atentando-nos para os princípios que norteavam o seu lançamento em março de 2014, à época sob o nome de Revista de Saúde do Hospital Santa Isabel, apenas mudando para Revista Científica do Hospital Santa Isabel em 2017, pode confirmar-se que os seus propósitos foram cumpridos, ou seja: motivar a nossa massa crítica de profissionais de saúde altamente qualificada a documentar sua experiência sob a forma de artigos de atualização, relatos de caso, discussão de protocolos da prática médico-assistencial e divulgar os resumos de artigos publicados por nossos colaboradores em revistas indexadas. O espirito colaborativo dos médicos e profissionais de saúde do HSI, além da sua esmerada e crescente qualificação foram sobejamente constatados.

A hipótese levantada de que havia condições para fazê-lo se confirmou com a absoluta regularidade de números publicados trimestralmente, sendo apenas constatada uma única exceção, quando nos meses de setembro e dezembro de 2020 foram reunidos em um só número, por conta da pandemia da COVID-19.

Essa regularidade das publicações tem sido um dos pontos de destaque da revista.

Com o apoio, sempre oportuno e bem-vindo, da provedoria, chega o momento em que devemos avançar a nossa qualificação enquanto revista científica de saúde.

Já conquistamos há anos o ISSN para a revista. Há pouco tempo conseguimos o Digital Object Identifier (DOI)e CrossRef, sua indexação no Google Acadêmico, Latindex e Ex Libris Ulrich's Database (uma das bases de dados mais antiga do mundo), e, agora, procuraremos registrá-la em vários outros repositórios de indexação, nacional e internacional.

Vamos expandir o seu corpo do conselho editorial que embora ainda se fundamente nos que compõem o corpo de professores do programa de residência médica e multiprofissional do Hospital Santa Isabel, será extensivo a outros profissionais do hospital e fora dele.

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

Copyright
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Manteremos a prática do convite para atualização, porém vamos abrir decididamente a oportunidade de publicações de trabalhos originais de várias instituições envolvidas com a produção científica.

Esses trabalhos originais serão publicados em inglês de modo a garantir o seu desejado alcance internacional.

Nunca nos deitaremos no terreno das conquistas feitas, senão que sempre procuraremos avançar com bons propósitos!

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

OPEN ACCESS

Dor no Paciente com Síndrome Pós-COVID-19

Pain in the Patient with Post-COVID-19 Syndrome

Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro[1*], Jedson dos Santos Nascimento[1], Mariana Camargo Palladini[1], Lia Rachel Chaves do amaral Pelloso[1], Marcio Henrique Lopes Barbosa[1]

[1]Anesthesiology Service of Santa Izabel Hospial; Salvador, Bahia, Brazil

A COVID-19 é uma doença infecciosa que afeta as pessoas de diferentes maneiras. A maioria dos infectados apresenta sintomas leves a moderados, de curta duração e não precisa ser hospitalizada. Entretanto, alguns indivíduos cursam com sintomas mais prolongados e desenvolvem a síndrome pós-COVID-19. Esta síndrome é representada por uma ampla gama de novas alterações de saúde, as quais são recorrentes ou contínuas em pessoas que foram infectadas com o vírus SARS-Cov-2. Há relatos de pessoas experimentando cansaço ou fadiga, desnutrição, dificuldade de concentração, anosmia ou ageusia, tontura, taquicardia, palpitação, dispneia, tosse, transtornos do humor, fibrose pulmonar, insuficiência renal crônica e dor. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre a dor no paciente portador de síndrome pós-COVID-19, discutindo acerca dos mecanismos envolvidos e do seu impacto na qualidade de vida do indivíduo. Pacientes com síndrome pós-COVID-19 podem apresentar dor, que parece ser mais prevalente naqueles indivíduos que estiveram internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Os pacientes neste contexto são submetidos a inúmeros fatores de risco, como: dor aguda mal tratada, insultos neurológicos, múltiplas comorbidades e alterações relacionadas à necessidade de ventilação prolongada, imobilização, bloqueio neuromuscular, posição pronada e sepse. Isolamento, internamento em UTI e o medo de morrer têm sido uma realidade para muitos pacientes, os quais apresentam sequelas psicológicas graves e grande morbidade. A condução do paciente e da dor na síndrome pós-COVID-19 deve ser multiprofissional. Só através da atuação de uma equipe formada por médicos de diferentes especialidades, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e fonoaudiólogos é possível atender à necessidade desses pacientes. O acompanhamento dos indivíduos portadores de síndrome pós-COVID-19 é essencial, não apenas para monitorar e tratar esses pacientes, mas também para compreender totalmente o impacto a longo prazo da infecção por SARS-Cov-2.

Palavras-chave: Síndrome Pós-COVID-19; Dor; Sintomas.

COVID-19 is an infectious disease that affects people in different ways. Most infected patients have mild to moderate symptoms that are short-lived and do not need hospitalization. However, some individuals have more prolonged symptoms and develop the post-COVID-19 syndrome. This syndrome presents a wide range of new health changes, which are recurrent or ongoing in people who had the disease. There are reports of people experiencing tiredness or fatigue, malnutrition, difficulty concentrating, anosmia or ageusia, dizziness, tachycardia, palpitation, dyspnea, cough, mood disorders, pulmonary fibrosis, chronic renal failure, and pain. This article aims to review pain in patients with post-COVID-19 syndrome, discussing the mechanisms involved and their impact on the quality of the person's life. Patients

Correspondence addresses:
Dr. Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro
anitaperpetuacrc@yahoo.com.br

Received: April 27, 2021

Revised: May 15, 2021

Accepted: June 1st, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

with the post-COVID-19 syndrome may experience pain, which seems to be more prevalent in those admitted to the ICU. In this context, patients are subjected to numerous risk factors, such as poorly treated acute pain, neurological insults, multiple comorbidities, and changes related to the need for prolonged ventilation, immobilization, neuromuscular block, prone position, and sepsis. Isolation, admission to ICU, and the fear of death are the reality for many patients who had severe psychological sequelae and morbidity. The management of the patient and pain in post-COVID-19 syndrome must be multi-professional. Only through the performance of a team formed by doctors from different specialties, physiotherapists, nutritionists, psychologists, and speech therapists is it possible to meet the needs of these patients. The follow-up of individuals with post-COVID-19 syndrome is essential to understand the long-term impact of SARS-Cov-2's infection and to monitor and treat these patients.
Keywords: Post-COVID-19 Syndrome; Pain; Symptoms.

Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa que afeta as pessoas de diferentes maneiras. A maioria dos pacientes infectados apresentam sintomas leves a moderados e não precisam ser hospitalizados. Dentre os sintomas mais comuns vivenciados na fase aguda encontram-se febre, tosse seca e cansaço, entretanto, alguns pacientes desenvolvem dor na garganta, diarreia, conjuntivite, dor de cabeça, perda de paladar ou olfato. Sintomas mais graves incluem dificuldade de respirar, compressão torácica e perda da fala ou do movimento. O SARS-Cov-2 é um vírus que tem como alvo principal o sistema respiratório humano e que os sintomas da infecção por este vírus geralmente aparecem após um período de incubação. Embora os principais sintomas durante a doença COVID-19 sejam agudos e a maioria dos pacientes se recupere totalmente, uma parcela destes experimentam danos mais persistentes,[1] o que a literatura tem denominado de síndrome pós-COVID-19. Esta é uma complicação decorrente da infecção pelo SARS-Cov-2, considerada como uma condição inflamatória difusa e multissistêmica.

A síndrome pós-COVID-19 é representada por uma ampla gama de novas alterações de saúde, as quais são recorrentes ou contínuas em pessoas que foram infectadas com o vírus SARS-Cov-2. Geralmente este quadro persiste por mais de quatro semanas após o evento inicial, mas podem estar presentes mesmo em pessoas que não apresentaram sintomas quando foram infectadas. A síndrome pós-COVID-19 pode ter diferentes tipos de combinações de problemas e se prolongar por longos períodos de tempo. Há relatos de pessoas experimentando cansaço ou fadiga, desnutrição, dificuldade de concentração ("névoa do cérebro"), anosmia ou ageusia, tontura, taquicardia, palpitação, dispneia, tosse, transtornos do humor como depressão e/ou ansiedade, fibrose pulmonar, insuficiência renal crônica e dor. Acredita-se que essa síndrome seja semelhante à encefalomielite miálgica (EM) e à síndrome da fadiga crônica (SFC), síndromes que ocorrem devido a desregulação do sistema imunológico e do sistema nervoso autônomo, caracterizadas por recaída significativa após esforço físico, cognitivo ou emocional de qualquer tipo, resultando em comprometimento funcional significativo acompanhado por um nível patológico de fadiga. As alterações metabólicas observadas incluem redução no suprimento de oxigênio muscular induzida por exercício físico, acidose no músculo esquelético ou desregulação de prótons, captação prejudicada de glicose e níveis reduzidos de trifosfato de adenosina nas células do músculo esquelético durante ou após o exercício. Outro elemento importante neste processo é a presença de autoanticorpos do receptor Beta-2-adrenérgico e do receptor da acetilcolina M3, uma vez que a remoção desses autoanticorpos por aférese de IgG leva a melhora da fadiga descrita. A fadiga mental e a dificuldade de concentração podem ser decorrentes da redução do fluxo sanguíneo cerebral secundária à vasoconstricção simpática excessiva na presença de receptores beta-2 disfuncionais.[2]

Pacientes com síndrome pós-COVID-19 referem dor articular, dor abdominal, dor no peito, dor de cabeça, dor muscular e dor de origem neuropática, sintomas que também pioram após atividades físicas ou mentais. Estes sintomas álgicos são mais comuns em pacientes que necessitaram de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI). Dados recentes do Reino Unido, colhidos entre fevereiro e abril de 2020, sugerem que 17% dos internados em unidades hospitalares requerem suporte avançado ou cuidados em UTI. Destes, mais de 50% necessitam de ventilação mecânica.[3] Não se tem dados específicos relacionados aos pacientes portadores de COVID-19 quanto à prevalência de dor crônica decorrente desta patologia, entretanto, acredita-se que os dados não sejam diferentes daqueles observados em pacientes com síndrome pós-cuidados intensivos. As estimativas da prevalência de dor crônica após internamento na UTI variam de 14% a 77%, dependendo da escala de tempo, método de medição e população.[4] É provável que aqueles pacientes que apresentaram a forma grave da COVID-19 tenham uma maior chance de desenvolver dor crônica.

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre a dor no paciente portador de síndrome pós-COVID-19, discutindo acerca dos mecanismos envolvidos e do seu impacto na qualidade de vida do indivíduo.

Por que a Dor faz Parte da Síndrome Pós-COVID-19?

Pacientes com síndrome pós-COVID-19 podem apresentar dor, a qual acredita-se ser mais prevalente naqueles indivíduos que estiveram internados em UTI. Os pacientes neste contexto são submetidos a inúmeros fatores de risco, como: dor aguda mal tratada, insultos neurológicos, múltiplas comorbidades e alterações relacionadas à necessidade de ventilação prolongada, imobilização, bloqueio neuromuscular, posição pronada e sepse.

O tratamento da dor na UTI é um desafio. Trabalhos demonstram que apesar da existência de inúmeros protocolos ainda é negligenciada e subtratada. Pacientes criticamente enfermos sofrem procedimentos de aspiração, mobilização, drenagens, punções arteriais, procedimentos estes que são potencialmente dolorosos.[5] No contexto da pandemia, observou-se uma sobrecarga de trabalho da equipe e uma indisponibilidade de analgésicos em alguns serviços. É provável que isto tenha se traduzido em uma maior exposição à dor.

Um número grande de sobreviventes de COVID-19 internados em UTI foi submetido à sedação, imobilização e ventilação por um período prolongado.[6] Além disto, fizeram uso de corticosteroides e de bloqueadores neuromusculares, elementos que representam fator de risco para o desenvolvimento de fraqueza muscular adquirida, miopatia e polineuropatia, quadros conhecidos como fraqueza adquirida após o internamento em UTI, miopatia do paciente crítico e polineuropatia do paciente crítico. Embora a dor não seja o sintoma principal destas condições clínicas, a fraqueza, a perda muscular e o comprometimento neurológico podem levar ao rápido descondicionamento físico, à dor articular, à síndrome dolorosa miofascial e à dor de origem neuropática.

Dor articular tem sido descrita em pacientes que apresentaram COVID-19. Sabe-se que a artrite reativa (AR) pode ocorrer após infecções virais e/ou bacterianas, sendo mais comum quatro semanas após o quadro inicial. O envolvimento articular pode ser mono ou poliarticular, mostrar-se com entesite e dactalite e acometer articulações localizadas nos membros superiores ou inferiores. É importante ressaltar que a AR tem inúmeros diagnóstico diferenciais como artrite gotosa, artrite séptica, artrite reumatoide e outras artropatias soronegativa, o que implica na necessidade de realização de testes específicos para melhor esclarecimento diagnóstico. Embora o número de casos descritos seja pequeno, é preciso

estar atento a esta possibilidade, pois isto pode impactar na utilização de estratégias específicas e em uma evolução mais favorável do paciente.[7]

A dor neuropática após infecção por COVID-19 é uma realidade e tem origem após acometimento do sistema nervoso central ou periférico. Pacientes infectados por SARS-Cov-2 apresentam este sintoma por diferentes mecanismos: efeito imunológico desencadeado pelo SARS-Cov-2, ação direta do vírus ou como consequência do tratamento da própria doença infecciosa. Pacientes com COVID-19 tem apresentado encefalite, encefalomielite, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracraniana e trombose venosa cerebral. Doenças do sistema nervoso periférico incluem síndrome de Guillain-Barre (SGB) e suas variantes. A SGB é uma polirradiculopatia aguda imunomediada com uma ampla gama de manifestações clínicas.

Insuficiência respiratória neuromuscular ocorre em até 30% dos pacientes, levando a ventilação mecânica e internamento em UTI, elementos que são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de dor crônica na síndrome pós-COVID-19. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não estão bem estabelecidos, mas acredita-se que assim como em outros quadros de paralisia parainfecciosa, este processo seja imunomediado, embora a possibilidade de um dano viral direto não tenha sido afastada, uma vez que há evidências de que o SARS-Cov-2 tenha características neurotrópicas e neuroinvasivas.[8]

Outras formas de neuropatia periférica também têm sido relatadas. Bahouth e colaboradores[9] descreveram um caso clínico de um paciente que desenvolveu doença neuromuscular na ausência de outro fator causal, caracterizada pela presença de redução da força muscular, parestesia em região posterior da nádega e em membro inferior esquerdo, até o pé. Ao exame físico este apresentava ausência de dorsoflexão ativa, flexão plantar, eversão ou inversão do tornozelo esquerdo, com amplitude de movimento ativa normal no tornozelo direito. Mantinha capacidade normal de flexionar e estender ambos os joelhos. Esta descrição não é compatível com SGB clássica ou suas variantes, o que fortalece a possibilidade de outra etiologia para o quadro descrito.

Um dos pilares do suporte respiratório durante a pandemia de COVID-19 é a posição pronada.[10] Este posicionamento pode implicar em comprometimento da função neural. Há descrições de lesões do plexo braquial, subluxações articulares e de síndrome dolorosa miofascial, condições estas que frequentemente estão associadas a presença de dor. Zhou e Siao,[11] em uma publicação recente, descreveram dois casos clínicos de pacientes que desenvolveram meralgia parestésica após a posição pronada para suporte ventilatório em pacientes com COVID-19. A meralgia parestésica é uma neuropatia causada por compressão do nervo cutâneo femoral lateral ao nível da espinha ilíaca antero-superior ou ligamento inguinal. Esta é comumente associada a diabetes mellitus, obesidade e uso de roupas justas, mas também pode ser iatrogênica, causada pelo posicionamento durante cirurgias de coluna. Geralmente os pacientes apresentam como sintomas clássicos dor, parestesia ou queimação e diminuição da sensibilidade tátil e dolorosa na face antero-lateral da coxa.

Impacto Psíquico Associado à Dor na Síndrome Pós-COVID-19

O impacto psicológico da dor, seja ela aguda ou crônica tem sido alvo de interesse crescente na prática clínica. Na pandemia de COVID-19 este interesse tem sido crescente. Mesmo em indivíduos saudáveis há uma recomendação por parte das instituições de saúde e instituições governamentais de isolamento social, além de uma preocupação quanto ao contágio, ao desenvolvimento da forma grave do COVID-19 e à possibilidade de morrer. Esta preocupação por si só causa adoecimento,

o qual é maior naqueles que perderam seus entes queridos ou que estiveram internados em UTI. Sequelas psicológicas graves têm sido relatadas em sobreviventes de UTI que desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo. Destes, 30% apresentaram transtorno de estresse pós-traumático.[12] Nos sobreviventes da COVID-19, acredita-se que este impacto seja ainda maior, uma vez que os pacientes internados na UTI durante a pandemia foram expostos à proibição do contato com a família, ao isolamento proporcionado pelos equipamentos de proteção individual e ao distanciamento da própria equipe de saúde. Li,[13] ao avaliar pacientes em reabilitação identificou, dentre outros sintomas, a presença de transtorno de ansiedade nesta população e ponderou a necessidade de um olhar mais cuidadoso para o adoecimento psíquico neste contexto. O que se observa é que a dor tem sido considerada como um elemento central na etiologia dos transtornos psíquicos relacionados ao COVID-19, sejam eles transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade ou depressão.

No momento, os recursos de saúde estão voltados para a vacinação contra o SARS-Cov-2 e para os atendimentos de linha de frente, entretanto, é importante lembrar que o controle adequado da dor e intervenções psíquicas precoces têm um impacto positivo na evolução dos pacientes.[3]

A Condução do Paciente e da Dor na Síndrome Pós-COVID-19

Pacientes com síndrome pós-COVID-19 devem ser abordados de forma multiprofissional. O primeiro passo é a realização de uma avaliação cuidadosa através de uma história clínica e exame físico detalhados, os quais são essenciais para a definição da melhor abordagem terapêutica a ser adotada. Comorbidades prévias como diabetes mellitus, hipertensão, doença renal ou doença cardíaca devem ser tratadas em conjunto com os sintomas de síndrome pós-COVID-19. Novos achados devem chamar a atenção para a possibilidade de desenvolvimento de novas patologias. A presença de sopros ou ritmo de galope ao exame físico pode sugerir envolvimento cardíaco, por exemplo. Testes neurológicos alterados podem indicar comprometimento cognitivo.[2] Naqueles pacientes com dor, é fundamental a utilização de questionários que possam identificar a presença de componente neuropático. No Brasil os instrumentos mais frequentemente aplicados são a escala de dor de LANNS ("*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*"), o questionário DN4 ("*Douleur Neuropathique 4 Questions*") e o "*Neuropathic Pain Symptom Inventory*", pois representam aqueles que primeiro foram traduzidos e validados para o português.

A fadiga e a falta de ar podem ser multifatoriais e ter em comum algumas características da síndrome da fadiga crônica descrita após outras infecções graves. Deve-se solicitar hemograma completo, exames radiológicos de tórax e/ou teste de função pulmonar para descartar anemia e doença pulmonar residual. Para indivíduos com dor torácica indica-se a medição da taxa de hemossedimentação, dosagem sérica de proteína C reativa e de troponina, juntamente com exames cardiológicos específicos, os quais irão afastar miopericardite ou síndrome coronariana aguda. Níveis elevados de ferritina podem indicar inflamação e um estado protrombótico continuado. Se o paciente foi diagnosticado com um evento trombótico, como uma embolia pulmonar, a anticoagulação deve ser continuada de acordo com as diretrizes atuais.[2] Sintomas respiratórios, cardiológicos, psicológicos, neurológicos ou que envolvam o trato gastrointestinal persistentes devem implicar no encaminhamento ao especialista apropriado, seja ele pneumologista, cardiologista, psiquiatra, gastroenterogista, especialista em doenças infecciosas, neurologista ou nefrologista.

A dor crônica pós-COVID-19 pode afetar pacientes de qualquer idade, mas parece ser

mais comum em pacientes mais velhos.[3] Este dado é preocupante pois os sintomas álgicos aumentam o impacto psicossocial da síndrome pós-COVID-19. Neste contexto, deve-se buscar o tratamento adequado da dor, seja ela aguda ou crônica, através da utilização de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Orienta-se seguir as recomendações da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde, a qual diz que a dor leve deve ser tratada através da utilização de analgésico comum; a dor moderada através da aplicação de analgésico opioide fraco e a dor forte com o uso de analgésico opioide forte. Sempre que possível recomenda-se a associação de adjuvantes, os quais tem por objetivo otimizar a analgesia e/ou a prevenção e tratamento dos efeitos colaterais dos medicamentos principais. Pacientes portadores de dor neuropática necessitam de uma abordagem diferente. Neste caso, encontra-se indicado o uso de analgésicos antidepressivos, fármacos gabapentinoides e/ou anestésicos locais.

É importante observar que o processo de reabilitação deve envolver a participação de fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e fonoaudiólogos, dentre outros profissionais que venham a compor a equipe multiprofissional. Pacientes com fadiga secundária à deficiência física podem se beneficiar com programas de exercícios de flexibilidade, exercícios aeróbicos e exercícios destinados a melhorar a marcha e o equilíbrio.[14] Sintomas respiratórios significativos podem ser abordados através de programas de reabilitação pulmonar. Pacientes com sarcopenia e desnutrição beneficiam-se de uma avaliação e orientação nutricional. Dado o impacto psicológico do COVID-19 e o impacto socioeconômico de uma pandemia, é necessária uma avaliação psicológica completa. Os pacientes devem ser rastreados para complicações psiquiátricas agudas, como suicídio, bem como insônia, ansiedade, depressão e delírio.

Conclusão

Embora os efeitos agudos da COVID-19 tenham sido amplamente descritos, os efeitos em longo prazo são menos compreendidos. Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 enfrentam sintomas inesperados, os quais estão associados a grande impacto na sua qualidade de vida. A este fenômeno chama-se síndrome pós-COVID-19. O acompanhamento dos indivíduos portadores de síndrome dor pós-COVID-19 é essencial, não apenas para monitorar e tratar esses pacientes, mas também para compreender totalmente o impacto a longo prazo da infecção por SARS-Cov-2.

Referências

1. Max A, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID síndrome in non-hospitalised patientes with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. The Lancet Regional Health 2021.
2. Scordo KA, Richmond MM, Munro N. Post-COVID-19 syndrome: theoretical basis, identification and management. AACN Adv Crit Care 2021;32(2):188-194.
3. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. Br J Anaesth 2020;125(4):436-440.
4. Kemp HI, Laycock H, Costello A, Brett SJ. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. Br J Anaesth. 2019;123:e372-e384.
5. Puntillo K.A., Max A., Timsit J.F. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit: the Europain® study. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:39–47.
6. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8:475–481.
7. J Ibtisam. Reactive arthritis after COVID-19. Cureus 2020;12(11):e11761.
8. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, Guarrera GM, Giometto B. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. Neurol Sci 2020;41(6):1351-1354.

9. Bahouth S, Chuang K, Olson L, Rosenthal D. COVID-19 related muscle denervation atrophy. Sleletal Radiol 2021;50(8):1717-1721.
10. Phua J, Weng L, Ling L. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020;8:506-517.
11. Zhou Lan, Siao Peter. Lateral femoral cutaneous neuropathy caused by prone positioning to treat COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. Muscle & Nerv 2021;1-3.
12. Nikayin S, Rabiee A, Hashem M. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2016;43:23–29.
13. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID-19. Lessons learned from the first experiences in China. Eur J Phys Rehabil Med 2020;56(3):335-338.
14. Candan SA, Elibol N, Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. Physiother Theory Pract 2020;36(6):663-668.

OPEN ACCESS

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Desafios na Transposição dos Conhecimentos em Hipertensão Arterial para a Prática Médica

The Challenges in Conveying Hypertension Knowledge to Clinical Practice

Gilson Feitosa[1,2*], Isabela Pilar[2], Victor F. Seabra[3]

[1]Escola Bahiana de Medicina e Saude Pública; [2]Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia; [3]Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, São Paulo, Brazil

A despeito do volume de conhecimentos adquiridos sobre a hipertensão arterial com a descoberta de seus determinantes e desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas eficazes, permanece ainda um grande desafio transportar para a prática diária tais conhecimentos. A prevenção da hipertensão arterial depende de intensa atividade educacional dirigida à população. Os recursos farmacológicos permitem o controle adequado da imensa maioria dos casos. No entanto, casos de difícil controle são consequência de uma ampla gama de possibilidades de ordem comportamental e estrutural. E os casos verdadeiramente resistentes poderão ser objeto de recursos auxiliares com dispositivos com atenção voltada para a desnervação renal.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial; Hipertensão Arterial Resistente;Hipertensão Arterial Refratária; Tratamento Farmacológico; Desnervação Renal.

The adequate control of blood pressure is still a challenge, despite a large amount of knowledge about hypertension, the determinants and the development of preventive resources, and the efficacy of pharmacologic treatment. Educational programs directed to the general population are essential for hypertension prevention. Pharmacologic resources are capable of achieving adequate control on the majority of cases. However, behavioral and structural problems result in cases of difficulty management. And Truly resistant cases may be the object of interventional therapies, especially those involving renal denervation procedures.

Keywords: High Blood Pressure; Resistant Hypertension; Refractory Hypertension; Pharmacologic Treatment; Renal Denervation.

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

Received: April 8, 2021

Revised: May 21, 2021

Accepted: June 14, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Introdução

A despeito dos avanços do conhecimento em hipertensão arterial desde o final do século XVIII, com as experiências cruentas de medidas da pressão arterial de forma direta, passaram-se mais de 100 anos para que se desenvolvessem recursos para aferição de forma indireta da medida da pressão arterial por método auscultatório, ou oscilométrico.[1] E, quando foi possível aferir esta variável de forma disseminada na prática clínica, muito se acumulou de conhecimento em torno desta entidade nosológica nos últimos anos e, principalmente, a partir de meados do século 20.

Foi então observado que indivíduos que mantivessem cifras pressóricas acima de 140 por 90 mmHg apresentavam risco elevado ao longo da vida para o desenvolvimento de manifestações cardiovasculares tais como: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral entre outras patologias.

Por exemplo, sabe-se que a hipertensão arterial está presente na história de metade dos pacientes que sofrem infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, e cerca de 70% dos pacientes que têm acidente vascular cerebral, o que denota a sua importância para a Medicina e saúde púbica.[2]

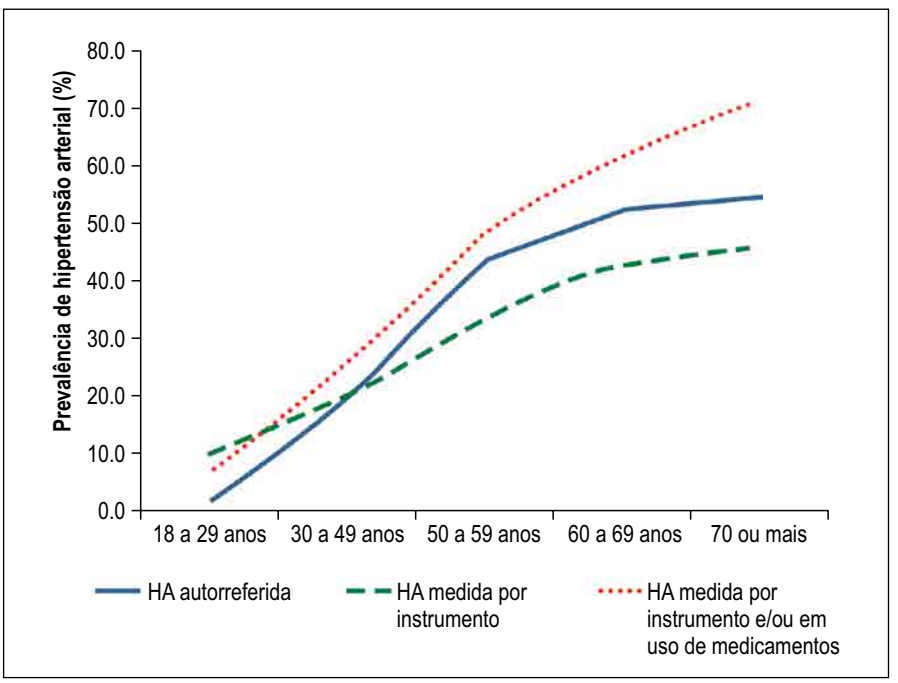
Como desde meados do século 20 passou-se a reconhecer as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte, houve uma intensa concentração de interesse em se conhecer mecanismos de determinação da hipertensão arterial e, principalmente, em executar adequadamente sua prevenção e seu tratamento. Desde então, acumulam-se os conhecimentos em torno desta entidade nosológica em várias partes do mundo sob a forma de livros e periódicos, com milhares de artigos publicados a respeito.

Afora isso, a prevalência da hipertensão arterial é reconhecidamente muito elevada nas distintas populações do mundo. Na população adulta brasileira,[3] observa-se uma prevalência que é crescente com o aumento da faixa etária, atingindo proporções muito significativas em indivíduos acima dos 50 a 60 anos, podendo ser observada em até 40 a 50% dos indivíduos além dessa idade (Figura 1).

Desta forma, o aumento da hipertensão arterial com o avanço da idade é um dos principais motivos para o interesse desenvolvido pelas entidades científicas e sanitárias observada em distintas partes do mundo.

Esse aumento progressivo da prevalência da hipertensão arterial com o crescimento da faixa etária dá-nos uma ideia clara de que a hipertensão tem uma incidência crescente com o passar da idade, o que é comprovado com uma interessante observação feita no estudo Framingham (Quadro 1),[4] em que indivíduos entre os 35 e 64 anos de

Figura 1. Prevalência da hipertensão arterial na população brasileira.



HA autorreferida = conforme o conhecimento do paciente. HA medida por instrumento = PA > 140/90 mmHg. HA medida por instrumento e/ou em uso de medicamentos = PA > 140/90 mmHg, ou PA≤ 140/90 mmHg com uso de medicação anti-hipertensiva.

idade, vistos 4 anos depois de uma observação inicial, têm uma chance de desenvolvimento de hipertensão de 5,3%, 17,6%, ou 37,3% se apresentavam inicialmente uma cifra pressórica que era considerada ótima (abaixo de 120/80 mmHg), normal (de 121 a 129 mmHg para a sistólica ou de 80 a 84 mmHg para a diastólica), ou pré-hipertensão (entre 130 e 139 mmHg para a sistólica e 85 a 89 mmHg para a diastólica), respectivamente. Sendo que esses números eram ainda mais elevados, da ordem de 16%, 25,6% e 49,5%, para aqueles indivíduos que inicialmente tivessem sido vistos com a idade entre 65 e 94 anos. Isto dá uma ideia muito clara da perspectiva de desenvolvimento de hipertensão arterial, principalmente naqueles indivíduos que se apresentam com cifras consideradas como de pré-hipertensão.

O Primeiro Desafio: A Prevenção da Hipertensão Arterial

Dessa forma, delineia-se o primeiro grande desafio, qual seja, o de prevenir o surgimento de hipertensão arterial.

Medidas comportamentais e dietéticas podem desempenhar um importante papel nesse contexto.[5] Por exemplo, o controle do peso está entre as medidas mais efetivas para este propósito havendo uma estimativa de que, em indivíduos com sobrepeso, possa haver redução de 1 mmHg de pressão sistólica para cada quilograma de peso reduzido. Já na prevenção primária da hipertensão arterial esse controle de peso, na prática, associa-se a uma redução em torno de 2 a 3 mmHg da pressão arterial sistólica.

A adoção de uma dieta saudável, rica em frutas, vegetais e grãos, e com baixo teor de gordura, principalmente com redução de gordura saturada e redução de ácidos graxos trans, tem a perspectiva de, em prevenção primária, diminuir a pressão arterial em cerca de 3 mmHg.

O estabelecimento de uma dieta hipossódica, considerando-se uma redução da ingestão de sódio aquém de 2 g por dia, associa-se a uma redução de pressão arterial sistólica de 2 a 3 mmHg.

Por outro lado, um aumento da ingestão de potássio na dieta, da ordem de 3 a 5 gramas por dia, reduz a pressão arterial em prevenção primária em torno de 2 mmHg.

Quadro 1. Incidência de hipertensão arterial em 4 anos.

Categoria da PA Basal	Incidência % (IC de 95%)	
	Idade 35 – 64 anos	Idade 65 – 94 anos
Ótima (PAS< 120 mmHg e PAD < 80 mmHg)	5,3 (4,4 – 6,3)	16,0 (12,0 – 20,9)
Normal (PAS de 120 a 129 mmHg e PAD de 80 a 84 mmHg)	17,6 (17,2 – 20,3)	25,5 (20,4 – 31,4)
Pré-hipertensão (PAS de 130 a 139 mmHg e PAD 85 a 89 mmHg	37,3 (33,3 – 41,5)	49,5 (42,6-56,4)

(IC= intervalo de confiança).* Taxas são por 100, e foram ajustados por sexo, idade, índice de massa corpórea; PA sistólica e diastólica no basal.

A atividade física é vista como importante para auxiliar na prevenção primária de hipertensão arterial, contribuindo para isso formas de exercício de resistência dinâmica assim como de atividade aeróbica. Quando convenientemente executados, estima-se que exercícios físicos reduzam a pressão em 5 a 7 mmHg.[6]

O consumo de álcool também reduz a pressão arterial desde que feito de maneira moderada, o que significa menos de 2 drinques por dia para homens, e menos de um drinque por dia para mulheres. Consumido dessa maneira, associa-se a uma redução de até 4 a 5 mmHg.

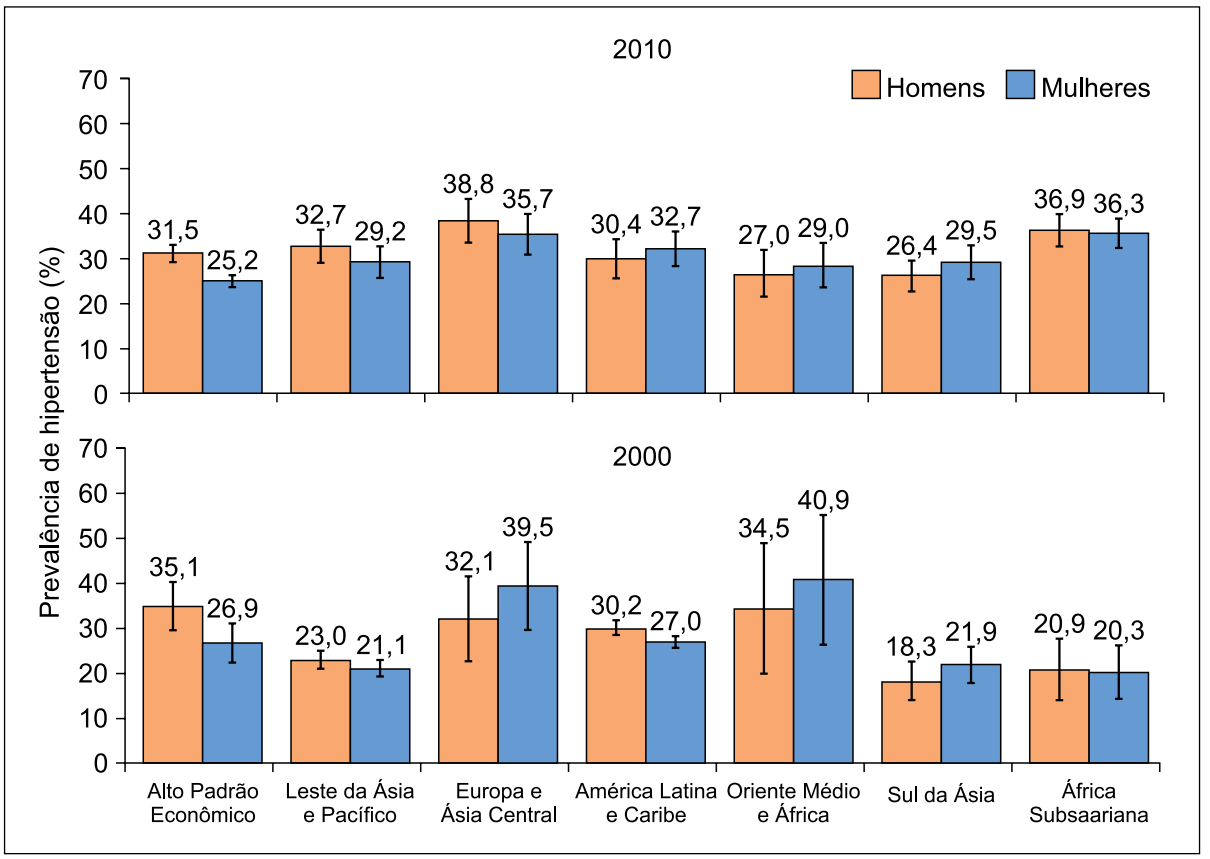
Diante de todo esse conhecimento qual tem sido o resultado da aplicação dessas medidas não farmacológicas na prática?

Tal conhecimento não tem sido absorvido adequadamente pelas populações (Figura 2).[6]

Por exemplo, comparando-se dois períodos de observação: o período do ano 2000 e o período do ano 2010, verificou-se um aumento na prevalência de hipertensão arterial na população na maioria das regiões do mundo, principalmente nos países menos desenvolvidos. Em países de alto poder econômico e consequentemente nível educacional mais elevado, registou-se um leve decréscimo da prevalência de hipertensão arterial, tanto para homens como para mulheres, da ordem de 3,6 e 1,7%, respectivamente. Na maioria das demais regiões do mundo, o que se observou foi um aumento da prevalência de hipertensão arterial. O que nos leva a querer entender em sua essência quais são verdadeiramente os determinantes da hipertensão arterial sistêmica.

Sabe-se que os fatores determinantes de hipertensão arterial[7] podem ser vistos de três naturezas distintas:

Figura 2. Prevalência de hipertensão arterial em diferentes regiões do mundo em 2 períodos distintos: 2000 e 2010.



a) Os determinantes sociais;
b) Os determinantes ambientais;
c) Os determinantes genéticos e epigenéticos

Os determinantes genéticos e epigenéticos têm sido motivo de muitos estudos que levam à conclusão de que são múltiplos os alelos que interagem de modo a determinar a hipertensão, mas, individualmente, cada um tem pequena força de expressão.

Ultimamente, presta-se muita atenção a fenômenos epigenéticos que modificam a constituição genética inicial do indivíduo, sob a influência de fatores ambientais. Defeitos monogênicos que levam à hipertensão arterial na realidade são raros.

Entende-se que a interação entre fatores ambientais relacionados ao sedentarismo, uma dieta com excesso de sal, o aparecimento de obesidade e fatores sociais, como baixo nível de educação, dificuldade de acesso a sistemas de saúde, além de pobreza, são determinantes mais importantes, ensejando essa prevalência tão alta de hipertensão arterial no mundo, principalmente nos países pobres.

Até esse momento, as estratégias desenvolvidas para prevenir a hipertensão arterial encontram-se sob duas vertentes: a mais utilizada é a de uma atenção individual em que se procura identificar os indivíduos de maior risco, que são os pré-hipertensos, e neles concentrar esforços no sentido de educação, de modo a implementar a correção de desvios de fatores que levam a esta condição. Uma outra vertente é a de dirigir os esforços para o controle em âmbito populacional. Sabe se que esta é a mais efetiva.Por exemplo, se houver na população em geral uma redução da pressão arterial diastólica de 2 mmHg, estima-se que isso está associada a uma diminuição de 17% na incidência de hipertensão arterial sistêmica.[8] Ocorre que as medidas gerais dirigidas à população têm sido difíceis de serem implementadas, mas certamente são um alvo de interesse da saúde pública.

O Segundo Desafio: O Controle da Pressão Arterial no Paciente Hipertenso

O outro grande desafio no campo da hipertensão arterial é o de garantir o seu controle uma vez que a hipertensão arterial já esteja presente.

Nesse sentido, grande tem sido o investimento na identificação de recursos farmacológicos que ajudem na redução e controle da pressão arterial. O que tem sido alcançado com muito sucesso.

Uma intensa procura desses recursos farmacológicos que procura aliar eficácia anti-hipertensiva a uma tolerabilidade aceitável inicia-se desde os anos 50 do século passado e progressivamente um grande número de medicamentos foram surgindo que podem fundamentalmente ser identificados como pertencentes a quatro ou cinco grupos: os diuréticos, destacando-se aqui os tiazídicos, os beta-bloqueadores, os antagonistas de canais de cálcio, os atenuadores do sistema renina angiotensina, a saber, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina 2 (Quadro 2).

Esses medicamentos utilizados isoladamente, ou em combinação, são capazes de controlar a imensa maioria de casos de hipertensão arterial, atingindo as metas pressóricas que sejam estabelecidas.

Eles são amplamente disponíveis e geralmente bem tolerados.

Dessa forma é surpreendente o que se observa de real controle de hipertensão arterial para as metas pré-estabelecidas na população de hipertensos.

Em ensaios clínicos, em que há todo o suporte de cuidados oferecidos aos pacientes, ainda assim verifica-se a falta de sucesso no controle de metas pressóricas, variando de 18 a 55% (Figura 3).

No Serviço do Hospital Santa Isabel (Salvador, Bahia, Brasil), realizou-se um projeto de verificação do uso do pedômetro no auxílio ao estímulo da atividade física entre pacientes hipertensos.[9] Entre outras demandas, tal projeto

Quadro 2. Evolução farmacológica no tratamento da hipertensão arterial.

TRATAMENTO DE H.A.S.					
1940-50	**1950-60**	**1960-70**	**1970-80**	**1980-90**	**1990-...**
DIETA RED. NA	DIETA RED. NA	DIETA RED. NA	DIETA RED. NA	DIETA RED. NA	
SIMPATECTOMIA CIRÚRGICA	SIMPATECTOMIA CIRÚRGICA	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
	BLOQUEADORES GANGLIONARES	BLOQUEADORES GANGLIONARES	XXXXXX	XXXXXX	
	RESERPINA	RESERPINA	RESERPINA	XXXXXX	
	HIDRALAZINA	HIDRALAZINA	HIDRALAZINA	HIDRALAZINA	
	GUANETIDINA	GUANETIDINA	GUANETIDINA	GUANETIDINA	
	TIAZÍDICOS	TIAZÍDICOS	TIAZÍDICOS	TIAZÍDICOS	
		ESFIRONOLACTONA	ESFIRONOLACTONA	ESFIRONOLACTONA	
		ALFAMETILDOPA	ALFAMETILDOPA	ALFAMETILDOPA	
		FUROSEMIDA	FUROSEMIDA	FUROSEMIDA	
			DIAZOXIDE	DIAZOXIDE	
			MINOXIDIL	MINOXIDIL	
			PRAZOSIN	PRAZOSIN	
			BETABLOQUEADOR	BETABLOQUEADOR	
				ANTAG. CA I. ECA.	AAII

Antag. Ca= antagonistas de canais de cálcio; I.ECA= inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AAII= antagonistas dos receptores da angiotensina II (ou BRA= bloqueador do receptor da angiotensina II).

serviu para mostrar que mesmo no ambulatório especializado de hipertensão arterial, 25% dos pacientes não atingiram o adequado controle, rotulados, pois, como pacientes de difícil controle da hipertensão arterial.

Que Razões Existiriam para Tal?

Os anti-hipertensivos são muito semelhantes no que diz respeito à sua eficácia anti-hipertensiva, à exceção dos beta-bloqueadores que, em relação aos demais, têm comprovadamente uma eficácia menor.

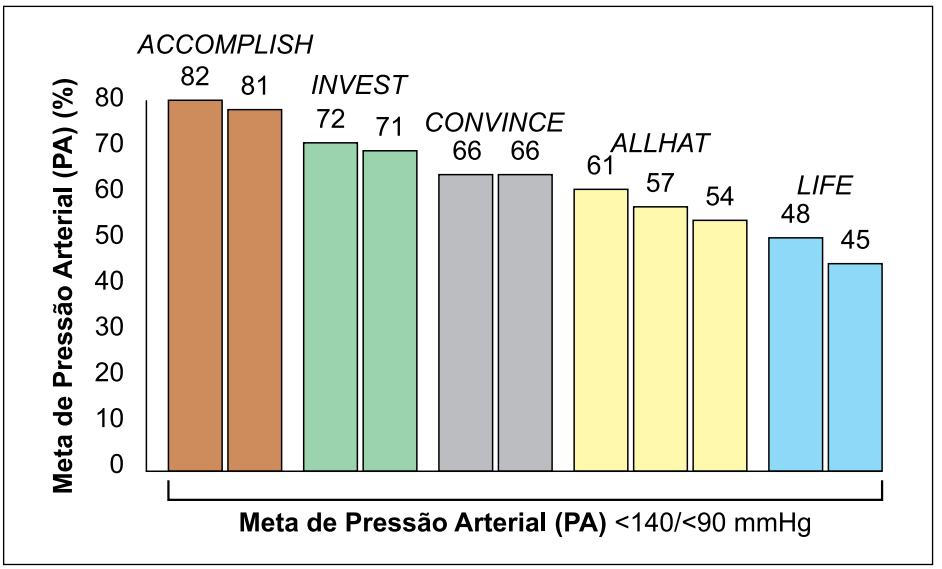
Houve por um tempo a observação de que os diuréticos seriam capazes de induzir o surgimento subsequente de diabetes mellitus. A rigor, não se confirma que isso seja necessariamente relevante e, na realidade, os benefícios alcançados com o emprego do anti-hipertensivo depende muito mais do grau de controle atingido do que com o seu tipo farmacológico específico.[10] O que de fato os distingue de alguma forma é uma melhor tolerabilidade ao uso dos inibidores de ECA e os BRAs, notadamente estes últimos.[11] Isto tem feito com que no processo inicial de escolha de um anti-hipertensivo eles venham ganhando maior espaço.

Há, no entanto, em algumas partes do mundo as limitações relacionadas ao custo dos medicamentos, sendo aqui os diuréticos os medicamentos mais acessíveis.

Mas, a rigor, suas diferenças em termos de eficácia e benefícios são muito pequenas, de modo que o melhor anti-hipertensivo é, como diria o hipertensólogo Décio Mion, aquele que o paciente possa usar.

Em pacientes que não atingem a meta de controle pressórico existem várias razões possíveis para tal dificuldade. Incluem-se entre elas: pseudo resistência ao tratamento, a falta de aderência às medicações prescritas assim como a falta de

Figura 3. Sucesso de alcance da meta pressórica em ensaios clínicos.



Ensaios Clínicos: ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* / Evitando Eventos Cardiovasculares por Meio de Terapia Combinada em Pacientes com Hipertensão Sistólica): amlodipine + benazepril *versus* benazepril + hidroclorotiazida; INVEST (*International Verapamil-Trandolapril Study* / Estudo Internacional Verapamil-Trandolapril): verapamil *versus* atenolol; CONVINCE (*Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points* / Investigação Inicial Controlada com Verapamil sobre Desfechos Finais Cardiovasculares): verapamil *versus* atenolol (57); ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* / Ensaio Clínico de Tratamento Anti-Hipertensivo e Hipolipemiante para Prevenir Ataques Cardíacos): clortalidona *versus* lisinopril *versus* amlodipine; and LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* / Participação da Losartana para Redução de Desfechos Finais em Estudo de Hipertensão): losartana *versus* atenolol.

aderência à dieta recomendada. Mas, em especial, ressalta-se a inércia do médico em ajustar as doses do medicamento.

Embora isto pareça muito simples, em um estudo realizado em cinco países europeus como França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido, verificou-se que diante da constatação da cifra pressórica acima da meta em 7.246 pacientes hipertensos, os médicos mantiveram a prescrição em 84% dos casos. Esse aspecto de educação médica é, portanto, de interesse no tratamento de hipertensos.

Diante de casos de hipertensão de difícil controle há de se considerar formas resistentes de hipertensão cuja definição é: "Manutenção das cifras pressóricas acima das metas de controle mesmo que em uso adequado de medicações de 3 classes distintas de anti-hipertensivos, idealmente incluindo um diurético."[12]

Em casos assim há de se insistir sempre em excluir uma pseudo resistência por conta de transgressões dietéticas ou do uso dos medicamentos, além de se procurar outros fatores que concorram para esta resistência como os ligados a idade mais avançada, obesidade, síndrome da apneia obstrutiva do sono, entre outros. Há de se considerar o uso de outras medicações concomitantes e que possam dificultar o controle da pressão arterial como por exemplo o uso de descongestionantes nasais, corticosteroides e outras medicações utilizadas em condições específicas, como ciclosporina, eritropoietina,

entre outras. No grupo de pacientes definidos como portadores de hipertensão arterial resistente, a prevalência de formas secundárias de hipertensão é maior e estas devem ser procuradas.

Em estudo realizado com o propósito de definir qual é realmente a incidência de casos de hipertensão arterial existente entre novos casos de hipertensos, chegou-se à conclusão de que a hipertensão arterial verdadeiramente resistente encontra-se em torno de 2% dos casos quando todas essas outras condições abordáveis são excluídas.[13] Já em um estudo populacional brasileiro sua prevalência foi de 11%.[14]

Ainda assim, reconhece-se sua importância posto que tais pacientes reservam um pior prognóstico sendo demonstrada uma incidência de eventos cardiovasculares nestes pacientes de cerca de 48% dos casos em 3,8 anos.[13]

A Quarta Droga no Tratamento da Hipertensão Resistente

Em pacientes com hipertensão arterial resistente, duas medicações têm merecido destaque especial, a saber: a espironolactona e a clonidina.

Em estudo realizado no Brasil[14] com participação do Serviço de Hipertensão Arterial do Hospital Santa Isabel (estudo REHOT), foi possível fazer uma comparação entre essas duas medicações, demonstrando-se que ambas auxiliam no controle da pressão arterial de casos resistentes, sendo, no entanto, a espironolactona mais efetiva.

Vários outros estudos corroboram essa observação e tem-se bem assentado então que a espironolactona deva ser a quarta droga no esquema de tratamento.

Eventualmente, há necessidade do acréscimo de uma quinta ou até mais drogas.

Recursos Não-Farmacológicos para o Tratamento da Hipertensão Arterial Refratária

No paciente que não se obtém o controle da cifra pressórica com cinco ou mais drogas distintas, tem-se o diagnóstico de hipertensão arterial refratária.

Para esse tipo de paciente há uma busca intensa de novos recursos que ajudem na obtenção do controle dessa hipertensão arterial e que são ainda considerados como estudos experimentais.

Dentre esses destacam-se a estimulação do seio carotídeo, a desnervação renal, o uso de fistulas arteriovenosas, entre outros.

De todos esses, o método que está mais avançado é o da desnervação renal.

O interesse em torno dessa estratégia já existe há algum tempo consistindo basicamente da tentativa de promover uma desnervação da artéria renal por meio de um processo endovascular ablativo obtido por diferentes métodos tais como por radiofrequência, por meio de um cateterismo seletivo de artérias renais. Estabeleceu-se uma série de estudos dentro de um programa que foi chamado de Simplicity[15] e que demonstrou que a ablação por rádiofrequência era capaz de reduzir tanto a pressão arterial sistólica como a pressão arterial diastólica de pacientes com hipertensão arterial resistente. À medida em que o grau de exigência da comprovação de sua eficácia foi crescendo, tornou-se necessária que esta experimentação fosse comparada a um procedimento *sham*. Isto é, um procedimento real foi comparado de maneira randomizada a procedimento simulado com o desconhecimento da natureza do mesmo por parte do paciente.

Este estudo chamou-se Simplicity3[16] e, surpreendentemente, revelou que os resultados de redução da pressão arterial observados ao longo do tempo foram semelhantes no grupo que fez o procedimento e no grupo que fez o simulacro do procedimento, pondo dúvidas sobre a real aplicação desse método. Isso interrompeu temporariamente o grande entusiasmo que se iniciava em torno dessa técnica inclusive com a apresentação de dezenas de sistemas já sendo estudados para promover tal ablação.

Uma análise crítica do que foi feito,[17] inclusive no estudo Simplicity 3, deixa dúvidas quanto à técnica de obtenção do resultado proposto, de

modo que outros investigadores se puseram em campo explorando outras opções. Foram então apresentados recentemente resultados com o sistema de desnervação renal a base de ultrassom.

O mais recente desses estudos foi o estudo intitulado Radiance - HTN Trio[18] que partiu do princípio da termogênese gerada pelo recurso ultrassônico, e que em modelos experimentais parece proporcionar uma desnervação mais consistente. Este foi um estudo muito cuidadoso também controlado por um grupo *sham*. Houve o cuidado de uma verificação da aderência às medicações em ambos os grupos, pela medida de excreção urinária das medicações que estiveram em uso (Figura 4).

Dessa forma, confirmou-se uma eficácia de redução em dois meses da pressão arterial sistólica e diastólica como vistas pela monitorização ambulatorial de pressão arterial.

A isto somaram-se outras evidências recentes a partir de uma metodologia semelhante porém com novos catéteres em espiral como parte dos programas *Spiral Hypertension*,[19] mostrando eficácia quando comparada a um procedimento *sham*.

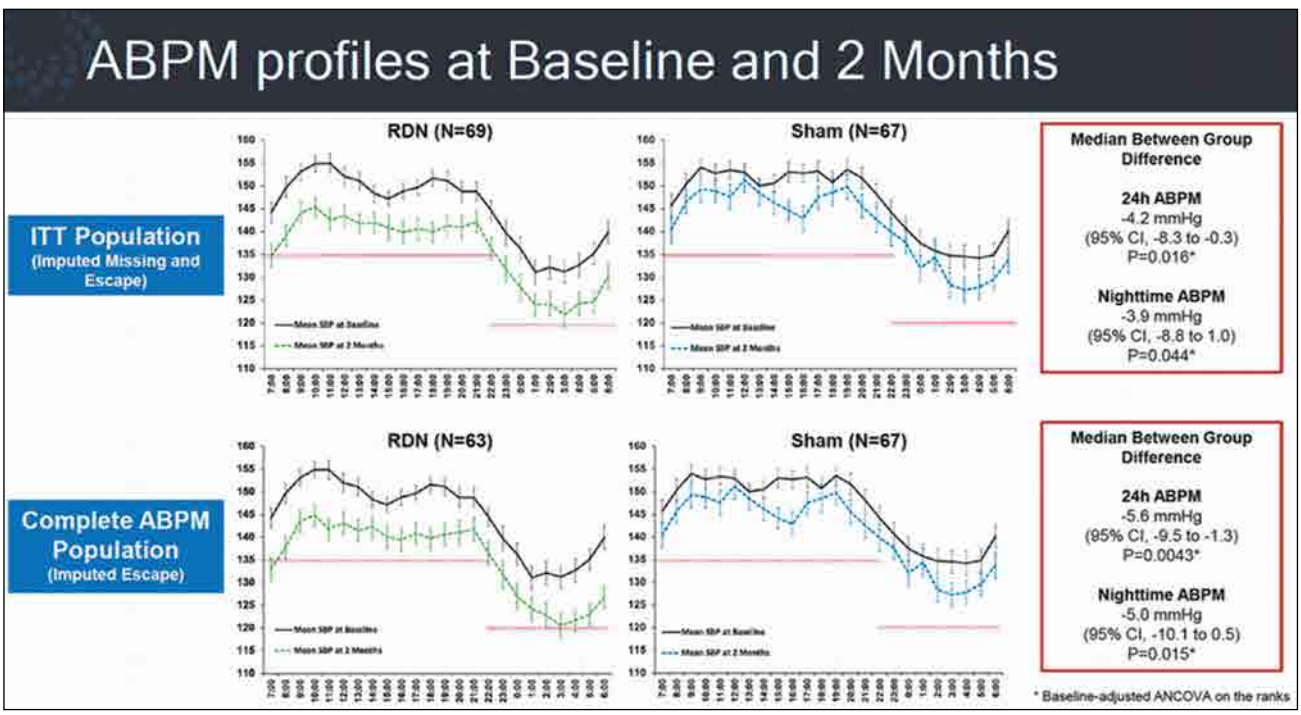
Dessa forma, restabelece-se então o interesse continuado no desenvolvimento futuro próximo de técnicas auxiliares não-farmacológicas, aplicáveis de início para aqueles pacientes com hipertensão arterial refratária.

Conclusão

Há uma considerável dificuldade de implementação real de recursos já disponíveis e que comprovadamente levam a um controle mais eficaz da pressão arterial na população em geral e no indivíduo hipertenso.

Do ponto de vista populacional, ações informativas promovidas pelas autoridades sanitárias e sociedades científicas constituem-se por certo na medida esperada a contribuir para uma redução mais abrangente, lembrando que fatores sociais desempenham um importante papel na determinação de hipertensão arterial tais como educação e acesso a serviços de saúde.

Figura 4. Resultado do estudo RADIANCE-HTN Trio.



Apresentação durante o ACC 2021.[18]

Do ponto de vista individual, novamente, a educação do paciente e o apoio multiprofissional são necessários para se obter uma melhor eficácia anti-hipertensiva.

Para os casos de hipertensão comprovada já se dispõem de excelentes recursos farmacológicos que garantam o seu controle, mas naqueles que se mostram refratários começam a surgir recursos adicionais que poderão ser implantados no futuro próximo e dentre eles a expectativa maior é o da desnervação renal.

Referências

1. Introcaso L. História da medida da pressão arterial. HiperAtivo 1998;5:79-82.
2. Whelton P. Epidemiology of hypertension. Lancet 1994;344:101-6.
3. Malta DC GR, Machado IE, Freitas MIF, r Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev bras epidemiol 2018;21.
4. Vasan RS LM, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001;358:1682-6.
5. Carey RM et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2018;72:e53–e90.
6. Mills KT BJ, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation 2016;134:441-450.
7. Carey RM MP, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension. JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2199-269.
8. Cook NR CJ, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med 1995;155:701–9.
9. Souza IPMAd, Sampaio J, Vieira ML, Viana PA, Feitosa GF and Feitosa GS. The use of pedometer as a stimulus to the physical activity in the hypertensive patients with difficult-to-control hypertension: A controlled randomized study. Revista Científica Hospital Santa Izabel 2019;3:3-8.
10. Law M R MJK, Wald N J. BMJ 2009;2;338.
11. Bloom B. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther 1998;20:671-81.
12. Calhoun D JD, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RG al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and Treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510–e526.
13. Daugherty SL PJ, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012;125:1635-1642.
14. Krieger EM DL, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone *versus* Clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: The ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension 2018;71:681-90.
15. Esler MD KH, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376.
16. Bhatt DL KD, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension-SYMPLICITY HTN-3 N Engl J Med 2014;370:1393-1401.
17. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2019;73.
18. Azizi MKS, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): A randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet 2021;397:2476-2486.
19. Kandzari DB, Mahfoud F et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet 2018;391:2346-2355.

OPEN ACCESS

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Uso de Células Tronco Mesenquimais na Medicina Regenerativa e Rejuvenescimento

Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine and Rejuvenation

André Ney Menezes Freire[1,2*], Mateus Dantas Moraes Freire[3], José Válber Meneses Lima[1], Roberto Jose Batista Dorea[4], Alex Guedes[2,5], Tercio Rocha[6], Maria Luiza Silva[3], Songeli Menezes Freire[7], Ricardo Ribeiro dos Santos[8]

[1]Professor Titular da UFBA; [2]Médico do Hospital Santa Izabel; [3]Acadêmico de Medicina (FTC); [4]Médico Ortopedista da Clínica de Terapia Articular (CTA); [5]Professor Associado 1 do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da UFBA; [6]Médico Endocrinologista; [7]Professora do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA; [8]Professor Titular de Instituto de Tecnologia em Saúde do Senai / Cimatec e Pesquisador Emérito da FIOCRUZ Ba; Salvador, Bahia, Brazil

O uso das células-tronco mesenquimais é um passo que a medicina regenerativa dá na direção da recuperação parcial ou total de algumas lesões, além da capacidade de trazer de volta funções perdidas com a idade. Com esse objetivo são utilizadas diversas técnicas com uma variedade de bioprodutos como o plasma rico em plaquetas (PRP), plasma rico em fibrinas (PRF) e fração vascular estromal. As células-tronco mesenquimais são usadas em pesquisas e aplicadas para melhorar e ou devolver capacidades funcionais ou estéticas aos pacientes. Mesmo essas terapêuticas estando em desenvolvimento, já se pode observar resultados promissores em diversas áreas, como da cirurgia plástica, ortopedia, cardiologia e neurologia, dentre tantas outras. Contudo, percebe-se que as respostas dos pacientes variam dependendo de fatores individuais, sendo necessário compreender os mecanismos envolvidos e a necessidade de cada paciente. Dessa forma, a Medicina Regenerativa é capaz de recuperar lesões que anteriormente seriam consideradas irrecuperáveis, o que permite o alívio da dor física e do sofrimento psíquico de diversas pessoas acometidas por doenças crônicas e deformidades.

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

Mesenchymal stem cells are part of regenerative medicine that could recover disabilities, in addition to the ability to restore functions lost with age. For this purpose, there are several techniques with many bioproducts as platelet-rich plasma (PRP), fibrin-rich plasma (PRF), and stromal vascular fraction. Mesenchymal stem cells are used in research and applied to improve and/or return function or aesthetics to patients. Even with these early therapies in development, it is already possible to observe several promising results in many areas, such as plastic surgery, orthopedics, cardiology, and neurology, among many others. However, the patients' responses varied according to individual factors, making it necessary to understand the mechanism according to the needs of each patient. Thus, we conclude that Regenerative Medicine can recover lesions that were previously considered irrecoverable. And it might allow the relief of physical pain and psychological suffering of many people affected by chronic diseases and deformities.

Correspondence addresses:
Dr. André Ney Menezes Freire
andreney.freire@gmail.com

Received: April 11, 2021

Revised: May 24, 2021

Accepted: June 10, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Keywords: Platelet Rich Plasma; Fibrin-Rich Plasma; Fibrin; Stem cells; Regenerative Medicine; Rejuvenation.

Destaques - Highlights

** O PRP é fonte de matriz com fatores e plaquetas contendo organelas e capacidade biológica interessante para o estímulo celular. E pode ser obtido pela centrifugação do sangue colocado em um tubo com anticoagulantes.*

** PRP mostra alto potencial de viabilidade celular de células-tronco mesenquimais humanas.*

** O PRF é fonte de biomoléculas capazes de estimular funções celulares e teciduais. E pode ser obtido pela centrifugação do sangue colocado em um tubo sem anticoagulantes.*

** O PRF pode atuar como arcabouço bioativo na medicina regenerativa.*

** A fração vascular estromal é uma população de células heterogêneas vinda do tecido adiposo que contém altas taxas de células-tronco mesenquimais. E pode ser obtida pela centrifugação do lipoaspirado.*

** As células-tronco mesenquimais são células adultas multipotentes, que têm a função de reparo e reposição tecidual.*

** O sucesso das estratégias de medicina regenerativa depende da proposta do tratamento e abordagem, caso a caso.*

** A estética pode auxiliar no estabelecimento positivo da autoestima e no contexto geral, pode-se abordá-la no âmbito da medicina estética, importante área atual da saúde, uma vez que esta não engloba apenas ausência de doenças físicas ou psíquicas, mas também o bem-estar como um todo.*

**Considerando uma corrente diferente que pode ser usada de forma convergente à medicina curativa, na prática da medicina estética recentemente registou-se um aumento de interesse e ofertas de serviços, com um alto número de produtos e protocolos inovadores aprovados pela ANVISA no Brasil.*

**Atualmente há um aumento do número de clínicas com protocolos para desenvolver e aplicar produtos injetáveis de concentrado em bioprodutos autólogos como PRP e PRF, fração estromal de lipoaspiração contendo quantidades de plaquetas e / ou fibrina e/ou fatores de crescimento, para estimular a reparação de tecidos e o rejuvenescimento da pele.*

**Associados aos protocolos para a aquisição e inoculação de bioprodutos autólogos/autógenos, encontra-se também uma nova variedade com resgate de compostos e medicamentos lançados para diferentes fins já testados, que têm sido aplicados para alcançar os objetivos de reparo, substituição, regeneração nas áreas da medicina regenerativa e da medicina estética.*

** Rejuvenescimento é umprocesso de tratamento de prevenção, promoção da saúde para tornar-se jovem ou tornar jovem novamente. Ou ainda procedimento que evita, retarda, corrige, interrompe o processo de envelhecimento, caracterizado pela perda de função da pele e tecido de sustentação, perda do brilho e da elasticidade da pele, queda dos tecidos, músculos e gordura, podendo causar flacidez, linhas de expressão e rugas.*

** Abordagens terapêuticas estéticas de rejuvenescimento podem incluir transplante, engenharia de tecidos, terapia celular e terapia genética. Todos eles podem usar adicionalmente materiais preparados exogenamente (ex vivo) para modular a força do tecido ou órgão a ser reparado, regenerado.*

Introdução

O ser humano sempre buscou a imortalidade. Apesar de estarem longe desse feito, médicos e demais profissionais, cientistas e pesquisadores das áreas da saúde e das áreas biológicas debruçam-se em intensos estudos a respeito das células-tronco, quedetêm o poder de especializar-se, diferenciar-se, em qualquer novo tecido, desde que estimulada para sofrer tal alteração.

Entretanto, esse conhecimento possui custos elevadíssimos, não somente financeiros, mas sobretudo sociais. Afinal, entram nesse campo os princípios que norteiam a vida em diversas sociedades, a saber: a ética e a moral.

A despeito de inúmeras sociedades aceitarem estudos amplos sobre as células-tronco, aqui no Brasil existe regulamentação própria sobre sua utilização na Medicina, sendo permitido o uso experimental e em algumas situações específicas. Podem, no entanto, ser utilizadas em um vasto campo de tratamento, como o proposto para regenerar tecidos que envelhecem e em estruturas que estão fadadas à morte por doenças irrecuperáveis, lesões traumáticas, vasculares e degenerativas, possibilitando assim que muitas

pessoas possam se beneficiar dessa rica terapia moderna.

Rejuvenescer é tornar jovem novamente: dar novo vigor a, e restaurar a um estado original ou novo,[1,2] sendo este um dos objetivos da Medicina Regenerativa. Nela há um campo interdisciplinar de pesquisa e aplicações clínicas focadas no reparo, substituição ou regeneração de células, tecidos ou órgãos para restaurar a função prejudicada resultante de qualquer causa, além de defeitos congênitos. São usadas combinações de abordagens tecnológicas convergentes, existentes e emergentes, que vão além do transplante tradicional e das terapias de substituição.[2]

Para a aplicação dela temos visto um desenvolvimento no campo da Engenharia de Tecidos. Essa área, como é conhecida hoje, teve sua definição em 1987 como sendo "a aplicação dos princípios e métodos de engenharia e das ciências biológicas para a compreensão fundamental das relações estrutura-função no tecido normal e patológico de mamíferos e o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função".[3]

Neste artigo, resgatamos temas de interesse na abordagem contemporânea de células tronco mesenquimais presentes nos diferentes bioprodutos em procedimentos propostos na Medicina Regenerativa.

Medicina Regenerativa, Engenharia Tecidual, Recuperação do Estado de Saúde

Passados quase 20 anos de estudos sobre células-tronco, acompanhou-se o desenvolvimento da engenharia tecidual, da biologia celular e das ferramentas, equipamentos e protocolos de biotecnológicos incrementando-se a abrangência da terapêutica médica, que hoje está intimamente ligada à Medicina Regenerativa.

Os processos inflamatórios variam conforme as características do fator causal e do tecido/órgão envolvidos, seja por agente infeccioso ou não, por processo degenerativo, desgaste orgânico decorrente do avanço do relógio biológico ou senescência. Com as propostas corretas e tratamentos adequados pode-se recuperar/restaurar/restabelecer total ou parcialmente a função perdida.

Na terapêutica anatomofisiológica ou simplesmente estética, para a aplicação dos diversos métodos da Medicina Regenerativa, deve-se então compreender o problema e as estruturas do tecido/órgão a ser regenerado, desde a composição celular que define a estrutura tecidual, junto ao espaço intersticial, matriz extracelular, pelas diferentes funções celulares e moleculares, controladas genética ou endocrinamente nas diferentes correlações entre os sistemas do corpo.

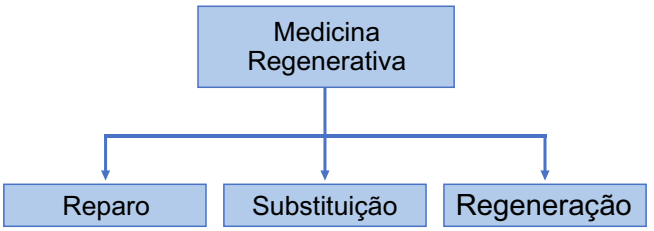
Deve-se observar e conhecer intimamente o parênquima composto de células responsáveis pela função típica do órgão, tecido específico funcional, assim como o seu estroma, componentes do tecido de sustentação, incluindo a celularidade complexa conjuntiva e os vasos sanguíneos.

A proposta do método e do protocolo a ser empregado varia com as condições do usuário do serviço, da especialidade médica que oferece as diversas possibilidades técnicas, e do avanço tecnológico do centro de terapia celular. Deve-se sempre buscar o foco do procedimento nas atividades da Medicina Regenerativa (Figura 1).

Marcos Técnicos e Legais da Medicina Regenerativa no Brasil

No Brasil, desde 2005, o Ministério da Saúde reforça a importância da política de inovações tecnológicas na atenção à saúde, com a publicação da PORTARIA Nº 2.510, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2005, quando instituiu a Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde - CPGT, estabelecendo no Art 3º que à Comissão para Elaboração da Política de Gestão

Figura 1. Atividades da Medicina Regenerativa.



Tecnológica compete elaborar proposta para a política de gestão de tecnologias no SUS.[4]

Em 2011, a ANVISA através da Resolução Nº 9, DE 14 DE MARÇO DE 2011 dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências, alertando para as considerações, cuidados e protocolos exigidos. E traz diversas definições legais e técnicas de interesse a abordagem deste artigo, aqui transcritas, tais como:

"*VII – Biossegurança: condição de segurança alcançada por um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e o meio ambiente;*

X – Células-tronco humanas: célula de origem humana que possuem a capacidade de se auto-renovar por longos períodos de tempo e de se diferenciar ao receber estímulos específicos;

XI – Células-tronco adultas (CTA): células tronco originadas a partir de diferentes órgãos e tecidos, depois do nascimento do indivíduo (post partum), incluindo os anexos extra-embrionários (placenta e cordão umbilical);

XIII – Células-tronco pluripotentes induzidas (CTPi): células criadas a partir de reprogramação de células somáticas, de CTA ou de qualquer outro tipo de célula humana;

XIV – Centros de Tecnologia Celular (CTC): serviço que, com instalações físicas, recursos humanos, equipamentos, materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso in vitro e metodologias, realiza atividades voltadas à utilização de células humanas, inclusive seus derivados, em pesquisa clínica e/ou terapia."[5]

Nesta RDC N.9 de 2011 da ANVISA, considera-se dentro das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a Garantia e Gestão de Qualidade, Gestão Ambiental, Biossegurança, Qualificação de Equipamentos, Validação, Rastreabilidade de todos os materiais e reagentes, Rastreabilidade dos produtos, considerando-se os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) para todos os procedimentos, incluindo: coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento, controle de qualidade, liberação para uso, transporte e descarte.[5]

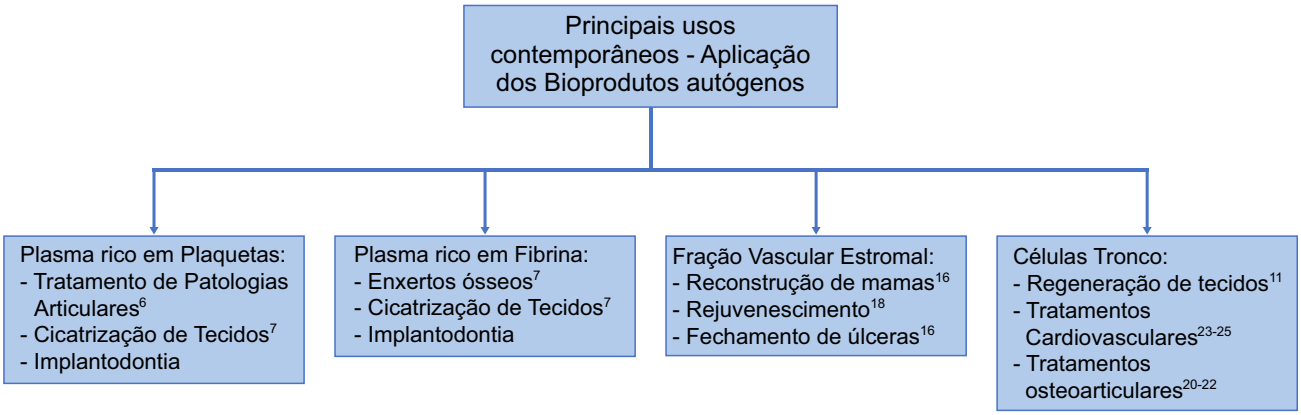
Bioprodutos Utilizados na Medicina Regenerativa

Entre as abordagens usadas na Medicina Regenerativa, algumas se destacam, como o uso de PRP, PRF, a Fração Vascular Estromal e o uso direto de células-tronco. Essas técnicas têm objetivos terapêuticos variados e são usados em diversas áreas das ciências da saúde e na estética atualmente (Figura 2).

Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

O PRP é o plasma autólogo contendo alta concentração plaquetária[6] e apresenta cerca de 0,7% de células-tronco em sua composição celular. O potencial terapêutico das plaquetas é baseado em seu rico complemento de fatores de crescimento anabólico e citocinas anti-inflamatórias nas plaquetas, que induzem proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese e síntese de matriz extracelular (MEC).[6] O efeito positivo na cicatrização de tecido é obtido com um alto suprimento de plaquetas e

Figura 2. Bioprodutos e técnicas utilizadas na medicina regenerativa e na Medicina Estética.



leucócitos na preparação.[6] As plaquetas contêm três tipos de grânulos: grânulos α, grânulos densos e grânulos lisossomais. Os grânulos alfa são uma fonte de fatores de crescimento, incluindo fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador (TGF).[6] O principal papel dos fatores de crescimento contidos no PRP é recrutar e ativar outras células do sistema imunológico ou induzir a inflamação das células endoteliais. Outros fatores presentes nos grânulos α são quimiocinas e citocinas, como o fator plaquetário 4 (PF4), proteína básica pró-plaquetária e P-selectina, envolvidos na estimulação da quimiotaxia celular, proliferação e maturação, bem como na modulação de moléculas inflamatórias. Os grânulos densos contêm ADP, ATP, serotonina, dopamina, polifosfatos, histamina e epinefrina que modificam a ativação plaquetária e a formação de trombos. Muitos desses elementos têm efeitos modificadores das células imunológicas.

A histamina e a serotonina aumentam a permeabilidade dos capilares, possibilitando a migração de células envolvidas no processo inflamatório, como os macrófagos, e estimulam fibroblastos, células-tronco mesenquimais e condrócitos autólogos. Os grânulos lisossomais contêm hidrolases, catepsina D e E, elastase e lisozima, e muitas outras proteínas cujo papel fisiológico não foi bem caracterizado até agora.[6]

Plasma Rico em Fibrina (PRF)

O PRF é um biomaterial, também autólogo, de baixo custo e fácil obtenção, representa a segunda geração dos chamados agregados plaquetários. Assim como o PRP, o PRF também apresenta em sua composição celular cerca de 0,7% de células-tronco.

Como uma membrana de fibrina, rica em leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento, é obtido, a partir do sangue que passa por um processo de enriquecimento, preferencialmente em centrífuga com rotor swing.[7] Esse biomaterial contém plaquetas, leucócitos, citocinas, fatores de crescimento e células-tronco circulantes. Após sua obtenção, ele pode ser utilizado em sua forma líquida ou aglutinado a enxertos ósseos, como a hidroxiapatita.[7] Com o processo de coagulação, o PRF forma uma consistência de gel, segurando consigo o enxerto ósseo.[7] Além disso, a liberação de fatores de crescimento é benéfica ao enxerto, proporcionando uma cicatrização óssea satisfatória, além de favorecer uma melhora do reparo tecidual.[7]

Células-Tronco

As células tronco são células indiferenciadas presentes em organismos multicelulares.[8] Essas células primárias são capazes de se dividir e permanecem não especializadas por um período de tempo relativamente longo.[8] Então, quando os

sinais necessários estiverem presentes, o processo de replicação constante, chamado de proliferação, é acionado.[8] Geralmente, as células-tronco podem produzir milhões de células quando cultivadas corretamente em laboratório.[8]

Essas células são indispensáveis para a manutenção de muitos tecidos adultos e sustentam os tecidos por conta de duas propriedades principais: capacidade de auto renovação, pela qual podem proliferar, e sua capacidade de produzir células-filhas em processo de diferenciação, que substituem células mortas em tecidos com alta taxa de renovação celular.[9] Para manter a homeostase dos tecidos é necessário que tenha uma regulação precisa do equilíbrio entre a auto renovação e a diferenciação dessas células.[9] Além disso, as células tronco possuem plasticidade para lidar com o estresse, insultos e lesões que atingem os tecidos.[9] As células-tronco apresentam uma plasticidade que as permite alterarem sua atividade, quando usadas na reparação e modulação da função de um tecido.[9] Geralmente, as células-tronco ficam em "nichos", microambientes especializados que regulam tanto a auto renovação quanto a diferenciação e que respondem a alterações ambientais e fisiológicas.[9] As células-tronco podem ser embrionárias, ou adultas, extraídas dos diversos tecidos humanos, tais como, medula óssea, sangue, fígado, cordão umbilical, placenta, dentre outros.[8]

Normalmente, embriões pré-implantados, cinco dias após a fecundação, os chamados blastocistos, são considerados as melhores fontes de células-tronco.[8] Embora outras fontes também sejam conhecidas, as células-tronco de blastocistos têm o potencial único de se diferenciar em todas as linhagens celulares.[8] Além disso, os blastocistos podem ser facilmente cultivados *in vitro* para produzir as células-tronco que são relativamente fáceis de coletar, purificar e gerenciar para finalidades científicas.[8] Entretanto, no Brasil, não é permitido o uso de embriões para manipulação para obtenção de células-tronco.

O sangue do cordão umbilical é rico em células-tronco.[8] Embora as células-tronco mais versáteis sejam obtidas a partir de embriões, as células-tronco derivadas do cordão umbilical são capazes de formar um número relativamente satisfatório de tipos de células especializadas.[8] Além disso, o fato de que as células-tronco do cordão umbilical podem ser uma alternativa "ética" ao uso de embriões como fontes de células tronco mostra sua atual importância médica.[8]

Células-tronco somáticas ou células-tronco adultas são células que sofreram diferenciação parcial, mas não total.[8] Por exemplo, as células-tronco do sistema nervoso só podem se diferenciar em células encontradas nos tecidos cerebrais, mas não em células estranhas ao cérebro, como as células do pâncreas.[8] As células-tronco adultas estão apenas em órgãos específicos, principalmente aqueles que passam por constantes substituições celulares devido à exaustão química ou mecânica.[8]

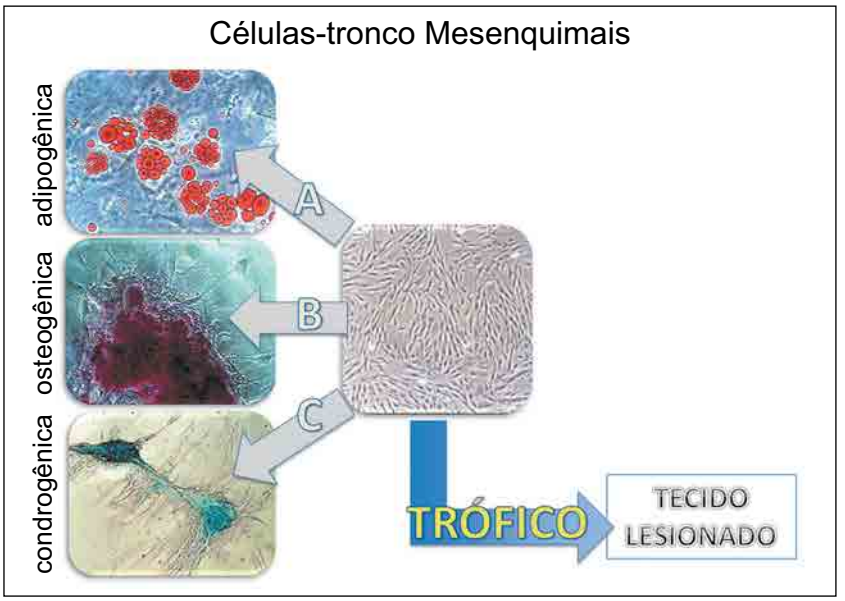
Ademais, existem também as células mesenquimais, que são células-tronco adultas multipotentes, encontradas em vários tecidos, incluindo medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo. Sua função no organismo é de reparação e reposição de tecidos e tem um limite na sua capacidade de diferenciação. Mas, dependendo do estímulo, elas podem se diferenciar em múltiplos tecidos, como o tecido adiposo, ósseo e cartilaginoso, apresentando um potencial para tratamento de doenças que acometem esses tecidos.[10]

Além disso, as células mesenquimais desempenham um papel importante na homeostase agindo diretamente na regeneração do tecido, cicatrização de feridas, comunicação intercelular e imunomodulação.[11] Elas têm sido amplamente estudadas por conta das possibilidades clínicas na terapia com células-tronco devido à sua capacidade anti-inflamatória e regenerativa de tecidos (Figura 3).[11]

Fração Vascular Estromal (FVE)

O estroma é definido como tecido conjuntivo vascularizado que forma o tecido nutritivo e

Figura 3. Células-tronco mesenquimais e seu potencial de diferenciação.



Fonte: Imagem fornecida pelo Professor Ricardo Ribeiro dos Santos.

de sustentação de um órgão, glândula ou de estruturas patológicas, como os tumores.

Já a fração vascular estromal (FVE) consiste de uma população heterogênea de células mesenquimais que são obtidas do tecido adiposo por um processo de centrifugação. A FVE chega a apresentar em torno de 25% de células-tronco.

A composição não inclui apenas células estromais adiposas e hematopoiéticas e progenitoras, mas também células endoteliais, eritrócitos, fibroblastos, linfócitos, monócitos / macrófagos e pericitos, dentre outros.[12]

Tecnicamente, os processos usados para obtenção dessas células são chamados de manipulação mínima, que abrange o processamento de material biológico que não altera de maneira relevante as características originais, como separar células, centrifugar, purificar, filtrar, criopreservar.[13]

Para obter a FVE l pode-se usar uma cânula ligada a uma bomba que gera pressão negativa. O aspirado de gordura obtido pela lipoaspiração deve então ser centrifugado, o que gera 3 fases e a fração do meio contém as células mesenquimais. Mas a quantidade de células obtidas varia dependendo do indivíduo.[13]

O tecido adiposo contém 100-1.000 vezes mais células-tronco mesenquimais do que a medula óssea, isso juntamente com o fato da sua coleta ser muito menos dolorosa do que a da medula, o que faz com que o uso clínico da FVE tenha se ampliado consideravelmente nos últimos anos. Além disso, pode ser preparada de forma simples, a partir de um volume relativamente pequeno de lipoaspirado, com treinamento mínimo, utilizando protocolos manuais ou automáticos e seguindo protocolos comerciais.[14]

Aspectos Técnico-Científicos dos Bioprodutos Autólogos

O Quadro 1 apresenta alguns pontos principais de etapas da cicatrização de feridas e seus fatores de crescimento associados considerando o reparo, a substituição e a regeneração.

O principal papel dos fatores e citocinas contidos nos bioprodutos como o PRP tem sido associado com as funções de recrutar e ativar células do sistema de defesa e modulam a inflamação interferindo nas células do tecido

conjuntivo e endoteliais. Os diversos fatores de crescimento e citocinas produzidos em plaquetas e outras células foram revisados recentemente e sua aplicação em osteoartrite de joelho demonstrou achados positivos na modulação estrutural e efeito anti-inflamatório na articulação do joelho.[6]

Pode-se observar que da totalidade dos fatores descritos anteriormente em modelo de análise de reparo tecidual descrito por Krafts em 2010,[15] vários fatores e citocinas adicionais produzidas por células presentes no PRP estão presentes (Quadro 2).

Aplicações da Medicina Regenerativa

Recentemente, um número crescente de artigos vem demonstrando o uso de fração vascular estromal suplementando enxertos de gordura para diversas aplicações, como reconstrução de mamas, cicatrização, reparo de úlceras e aumento das mamas.[16]

Em 2008, Youshimura e colaboradores demonstraram sua nova técnica de unir o enxerto de gordura com a fração vascular estromal retirada no mesmo momento do procedimento, através de um processo chamado de Lipo Transferência assistida por células, e observaram um aumento da circunferência mamária com enxertos de gordura centrifugados.[17]

O uso de fração vascular estromal e enxerto de gordura também apresentam bons resultados no rejuvenescimento da face. Foi demonstrado, em um estudo com 16 pacientes que receberam injeções desse material na pálpebra inferior, resultados clínicos classificados como "excepcionais", "muito melhorados" ou "melhorados" em todos os pacientes, com uma pontuação GAIS de média 1,6. Os autores referem que não ocorreram eventos adversos graves, indicando que essa é uma terapia segura e eficaz embora mais estudos sejam necessários para corroborar esses resultados.[18]

Outro potencial campo de aplicação das células tronco é a cicatrização de feridas. A

Quadro 1. Principais etapas na cicatrização de lesão e seus 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 epitelial	x	x	x		x			
Proliferação epitelial	x	x	x		x			
Angiogênese		x		x	x		x	x
Síntese de colágeno				x		x		
Síntese de colagenase	x	x		x			x	x
Contração da ferida		x		x				

*EGF, fator de crescimento epidérmico; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; KGF, fator de crescimento de queratinócitos; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF, fator transformador de crescimento; TNF, fator de necrose tumoral; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.
Fonte: Adaptado de Kristine P. Krafts (2010). Tissue repair The hidden drama.[15]

Quadro 2. Fatores de crescimento em plaquetas e sua origem.

Fatores de Crescimento	Origem
TGF-β1	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos / monócitos, neutrófilos, matriz extracelular do osso, cartilagem, células TH1 ativadas e células natural killer
KGF	Plaqueta fibroblasto
FGF-1	Plaqueta macrófago
b-FGF ou FGF-2	Plaquetas, macrófagos, células mesenquimais, condrócitos, osteoblastos
VEGF/VEP	Plaquetas, células endoteliais
CTGF	Plaquetas, fibroblastos, células endoteliais, condrócitos, células musculares lisas
GM-CDF ou CSFa	Plaquetas, macrófagos, células T, mastócitos, células natural killer, células endoteliais e fibroblastos
TNF-α	Plaquetas e células inflamatórias
IGF	Plaquetas, osteoblastos, macrófagos, monócitos, condrócitos
IL-1β	Plaquetas ativadas por trombina, células do sistema imunológico inato, como monócitos e macrófagos
IL-6	Plaquetas, osteoblastos, fibroblastos maduros e macrófagos
IL-8	Plaquetas, macrófagos e outros tipos de células, como células epiteliais, células do músculo liso das vias aéreas e células endoteliais, monócitos, neutrófilos e fibroblastos
PDEGF	Plaquetas, macrófagos, monócitos
PDAF	Plaquetas, células endoteliais
PF4	Grânulos alfa de plaquetas ativadas

*TGF-β1, fator de crescimento transformador beta; KGF, fator de crescimento de queratinócitos; aFGF ou FGF-1, fator de crescimento de fibroblastos ácido; b-FGF ou FGF-2, fator básico de crescimento de fibroblastos; VEGF / VEP, fator de crescimento endotelial vascular; CTGF, fator de crescimento do tecido conjuntivo; GM-CDF ou CSFa, fator estimulador de colônias de granulócitos / macrófagos; TNF-α, fator de necrose tumoral; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; IL-1β, interleucina 1β; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; PDEGF, fator de crescimento epidérmico derivado de plaquetas; PDAF, fator de angiogênese derivado de plaquetas; PF4, fator plaquetário 4.
Fonte: Traduzido e adaptado de Szwedowski e colaboradores (2021).[6]

aplicação de fração vascular estromal, extraída de um lipoaspirado, em feridas decorrentes de radioterapia mostrou regeneração progressiva da lesão, com formação de neovascularização e melhora da hidratação local.[19]

Ademais, o uso de terapias envolvendo células-tronco e seus derivados no tratamento de doenças neurodegenerativas, como acidentes vasculares, Alzheimer e esclerose múltipla, vem sendo testado com grande potencial. A capacidade de diferenciação e controle parácrino das células-tronco pode ajudar a recuperar áreas de lesão no tecido nervoso afetado por essas patologias.[20]

O tratamento da Diabetes Tipo 1 usando células tronco também está sendo visto com grande expectativa. Após décadas de ensaios clínicos com o uso de células-tronco mesenquimais, as terapias de reposição celular estão se tornando uma realidade. Estudos estão mostrando que o transplante de ilhotas humanas em primatas é promissor, com as ilhotas sobrevivendo mais que 800 dias.[21]

Medicina Regenerativa na Bahia

Cirurgia Plástica

O Cirurgião Plástico, Dr José Valber Lima Menezes da Universidade de Medicina da Bahia e pesquisadores da Faculdade de Medicina da Bahia e do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA fizeram um estudo no qual 23 pacientes receberam administrações de células mesenquimais provenientes da medula óssea para o tratamento de úlceras na perna decorrentes de Anemia Falciforme. Entre esses, durante o período de acompanhamento de 6 meses, 91,3% melhoraram a dor da úlcera em comparação com a linha de base e 29,2% das úlceras tratadas fecharam-se completamente. Entre os achados, não foi encontrada relação observada entre o resultado do tratamento e o número de células-tronco progenitoras da medula óssea implantadas.[22]

Ortopedia

A terapia com células tronco mesenquimais vem se tornando um procedimento clínico muito aplicado no tratamento de patologias relacionadas com a cartilagem e com o menisco, incluindo a osteoartrite.[23]

Corroborando com isso, o Dr. Roberto Dórea e o Prof. Ricardo Ribeiro dos Santos, fizeram um trabalho que usou o Plasma rico em fatores de crescimento e células mesenquimais para tratar degeneração condral grau IV na articulação do joelho. Nesse estudo, os 3 pacientes tratados tiveram algum grau de regeneração e regressão da lesão de 45 dias a 18 meses depois do tratamento. Com células mesenquimais sendo encontradas nos joelhos e condrócitos novos se desenvolvendo nas áreas de microfratura 40 dias após a aplicação.[24]

Além disso, o Dr. Gildásio Daltro e pesquisadores da Faculdade de Medicina da Bahia e do Instituto de Ciências da Saúde daUFBA desenvolveram pesquisa na remodelação de articulação coxofemoral (quadril) de pacientes com anemia falciforme. Demonstraram que a aplicação de células tronco mesenquimais originárias da medula óssea na cabeça do fêmur de pacientes com Anemia Falciforme que progrediram para osteonecrose da cabeça do fêmur, reduziu significativamente a dor além de cessar a progressão da osteonecrose da cabeça de fêmur em estágios iniciais dos pacientes com Anemia Falciforme.[25]

Cardiologia

Em 2004, o estudo do Professor Ricardo Ribeiro e da Dra. Milena Soares propôs uma "nova estratégia" para reparar ou diminuir os danos causados ao miocárdio de pacientes com chagas crônica cardíaca, através do transplante de células de medula óssea obtidas do próprio indivíduo a ser tratado, proposta anterioremente em estudos para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica. O estudo mostra os dados em camundongos sobre "os possíveis efeitos de terapias celulares e sua utilização em pacientes cardiopatas chagásicos crônicos."[26] Apoiando esta teoria, surgiram estudos em modelos animais demonstrando que as células mesenquimais são capazes de fazer imunomodulação. O que abre caminho para novos tratamentos, podendo ser pelo transplante de células ou pela modificação genética de células de forma que isso aumente a sua ação parácrina, reduzindo a reação imune na Doença de Chagas.[27,28]

O mesmo grupo, juntamente com o Dr. Gilson Soares Feitosa e colaboradores, desenvolveram pesquisa inédita no Brasil em pacientes do Hospital Santa Izabel, demonstrando que a injeção intracoronariana de um aspirado processado da medula óssea promoveu resultados positivos no tratamento de um paciente vítima de insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas. Nesse caso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em repouso aumentou de 24% para 32% depois de 30 dias do procedimento, sem alterar o esquema medicamentoso. Além disso, o

diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (82 mm; 76 mm); escore de qualidade de vida de Minnesota (55; 06); distância caminhada no teste de 6min (513 m; 683 m), apresentando a possibilidade de efeitos positivos na prática.[29]

Posteriormente, em 2012, esse mesmo grupo fez um ensaio clínico randomizado com pacientes de 18 a 75 anos apresentando cardiomiopatia chagásica crônica, insuficiência cardíaca classe II a IV (*New York Heart Association*), FEVE<35 e terapia otimizada. Esses pacientes foram randomizados para injeção intracoronária de células mononucleares derivadas da medula óssea autólogas ou placebo. Observou-se que a função ventricular esquerda ou a qualidade de vida em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica não melhoraram com o uso da injeção intracoronária de células mononucleares derivadas da medula óssea autólogas. Contudo, a terapia não apresentou riscos aos pacientes, o que permitiria uma investigação mais aprofundada.[30]

Diante do exposto, os autores deste artigo criaram na na Bahia uma nova equipe de atuação na medicina regenerativa e integrativa, com foco na regeneração celular e de tecidos comprometidos pelo desgaste natural do envelhecimento.

Conclusão

A aplicação de células-tronco mesenquimais têm grande potencial de uso, tanto como elemento de rejuvenescimento quanto no tratamento de diversas patologias. Mas ainda não é uma terapêutica com protocolos fechados, por isso, torna-se necessário que se formem novos grupos de estudos que ampliem o conhecimento e utilização dessa terapia.

Referências

1. Kang YJ, Zheng L. Rejuvenation: an integrated approach to regenerative medicine. Regenerative Medicine Research 2013;1(1)
2. Daar AS, Greenwood HL. A proposed definition of regenerative medicine. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2007;1(3):179–184.
3. Meyer U, Handschel J, Wiesmann HP, Meyer T. Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 1st ed: Springer; 2009. 1049 p. 1 vol. ISBN: 978-3-540-77755-7.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº. 2.510, de 19 de dezembro de 2005. Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde - CPGT. Diário Oficial da União 19 dez 2005;Seção 1.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº. 9, de 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. Diário Oficial da União 14 mar 2011;Seção 1.
6. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny L, Zabrzyński J, Gagat M, Mobasheri A, et al. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Intra-Articular Microenvironment in Knee Osteoarthritis. International Journal of Molecular Sciences 2021;22(11):5492.
7. Lacerda CBV, Silva FBM, Sá JCR, Louro RS, Resende RFB. Plasma rico em fibrina como carreador de biomateriais para reconstrução alveolar após exodontia: relato de caso. Revista Fluminense de Odontologia. 2020;1(53).
8. Herrera SC, Bach EA. The emerging roles of JNK signaling in Drosophila stem cell homeostasis. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(11):5519.
9. Aboud L, Anchondo G, Adair A, Zubiate E, Navarro A, Torres R. What are stem cells?. E-Zine Journal 2007.
10. 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.
11. 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;22:5062.
12. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Gimble JM. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Cytotherapy 2013;15(6):641-648.
13. Tissiani LAL, Aguena M, Passos-Bueno MR, Alonso N. Effects of different liposuction techniques on the isolation of mesenchymal stem cells. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica 2012;27:509-513.
14. Andia I, Maffulli N, Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. Expert Opinion on Biological Therapy 2019;19(12):1289-1305.

15. Krafts KP. Tissue repair: The hidden drama. Organogenesis 2010:6(4):225-233.
16. Gentile P, Garcovich S. Systematic review: adipose-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma and biomaterials as new regenerative strategies in chronic skin wounds and soft tissue defects. International Journal of Molecular Sciences 2021;22(4):1538.
17. Trevor LV, Riches-Suman K, Mahajan AL, Thornton MJ. Adipose tissue: a source of stem cells with potential for regenerative therapies for wound healing. Journal of Clinical Medicine 2020;9(7):2161.
18. Surowiecka A, Piekarski M, Pototschnig H. Stromal vascular fraction and emulsified fat as regenerative tools in rejuvenation of the lower eyelid area. Dermatologic Therapy 2021;34(3):e14937.
19. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. Plastic and Reconstructive Surgery 2007;119(5):1409-1422.
20. Fayazi N, Sheykhhasan M, Asl SS, Najafi R. Stem cell-derived exosomes: A new strategy of neurodegenerative disease treatment. Molecular Neurobiology 2021;58:3494–3514.
21. Klerk E, Hebrok M. Stem cell-based clinical trials for Diabetes Mellitus. Front Endocrinol. 2021;12: 631463.
22. Meneses JVL, Fortuna V, Souza ES, Daltro GC, Meyer R, Minniti CP, et al. Autologous stem cell-based therapy for sickle cell leg ulcer: a pilot study. British Journal of Haematology 2016;175(5):949-955.
23. Ozeki N, Nakagawa Y, Mizuno M, Kohno Y, Katano H, Koga H, & Sekiya I. Ultrasound-guided harvesting of synovium for regenerative medicine of cartilage and meniscus using synovial mesenchymal stem cells. Arthroscopy Techniques Jun 2021.
24. Dórea RJB, Noronha JCPP, Santos RR, Sodré FL. Articular hyaline cartilage injury with plasma rich in growth factors and stem cell. Clínica de Terapia Articular, BA.
25. Daltro GC, Fortuna V, Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, Borojevic R, Freire SM. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. Stem Cell Tesearch & Therapy 2015:6(1):1-18.
26. Santos RR, Soares MBP, Carvalho ACC. Bone marrow cells transplant in the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2004;37(6):490-495.
27. Silva DN, Souza BSF, Vasconcelos JF, Azevedo CM, Valim CXR, Paredes BD. Granulocyte-colony stimulating factor-overexpressing mesenchymal stem cells exhibit enhanced immunomodulatory actions through the recruitment of suppressor cells in experimental Chagas Disease cardiomyopathy.Front. Immunol. 2018 Jun.
28. Silva D N, Souza, BSF, Azevedo CM, Vasconcelos JF, Carvalho RH, Soares MBP, Santos RR. Intramyocardial transplantation of cardiac mesenchymal stem cells reduces myocarditis in a model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. Stem Cell Research & Therapy 2014:5(4):1-10.
29. Fábio VB, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho JA, Mota A, Almeida AJG. Transplante de células de medula óssea para o miocárdio em paciente com insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas. Arquivo Brasileiro de Cardiologia 2004;82(2).
30. Santos, RR, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi JrA, Cunha AB, Carvalho ACC. Cell Therapy in Chagas cardiomyopathy (Chagas arm of the multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies study). A multicenter randomized trial. Circulation 2012;125(20):2454-2461.

OPEN ACCESS

RELATO DE CASO

Carcinoma Medular Renal: Uma Entidade Rara que Representa um Desafio Diagnóstico e Terapêutico

Renal Medullary Carcinoma: A Rare Cancer with a Diagnostic and Therapeutic Challenge

André Bacellar Costa Lima[1*], Ana Cristina Silva Bomfim[1], Camila Severiano Vasques[1], Sergiane Amaral Gadelha[1], Thereza Inês Barbosa Soares Flores[1], Thiago Kaique Nunes Monteiro[1], Thiago Santos Vieira[1], Nilo Jorge Leão[2], Eduardo José Bittencourt Studart[3], Clarissa Maria de Cerqueira Mathias[1]

[1]Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia;
[2]Departamento de Urologia do Hospital Santo Antônio – Obras Sociais Irmã Dulce;
[3]Diretor técnico do Laboratório Studart; Salvador, Bahia, Brazil

O carcinoma medular renal (CMR) é uma variante rara de tumor urológico e ocorre quase exclusivamente em pacientes jovens com traço falciforme. Sua detecção precoce é um desafio para o médico assistente, uma vez que é preciso conhecer sua epidemiologia e apresentação clínica clássica (hematúria, dor no flanco e massa abdominal) para prosseguir à investigação com prontidão. A interação entre especialidades com o oncologista, cirurgião, radiologista e patologista é determinante para o diagnóstico correto desta entidade. A maior parte dos pacientes tem diagnóstico tardio e o prognóstico é letal em praticamente todos os casos. Atualmente, não há consenso sobre um tratamento padrão e são raros os relatos de respostas duradouras com os quimioterápicos clássicos. O melhor conhecimento da carcinogênese e do perfil molecular deste tumor, assim como a chegada de novas classes de agentes oncológicos sistêmicos mostram o caminho a ser trilhado nos novos estudos em andamento. Apresentamos um relato de caso com o perfil mais frequentemente encontrado nos casos de CMR que mostra a importância da equipe multidisciplinar coesa para melhor atender estes pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma Medular Renal; Anemia Falciforme; Diagnóstico; Tratamento.

Renal medullary carcinoma (RMC) is a rare variant of urologic tumor and occurs almost exclusively in young patients with sickle cell trait. Early detection is a challenge for the assistant physician. It is necessary to know the epidemiology and classic clinical presentation (haematuria, flank pain, and abdominal mass) of this cancer to proceed with the investigation quickly. The interaction between specialties (oncologist, surgeon, radiologist, and pathologist) is crucial for the correct diagnosis of this tumor. Most patients are diagnosed late, and the prognosis is lethal in practically all cases. There is currently no consensus on standard treatment, and reports of durable responses with classical chemotherapy are rare. Studies present new classes of systemic oncological agents and better carcinogenesis and molecular profile of this tumor. We show a case report with the profile most frequently found in cases of RMC that attests to the importance of a cohesive multidisciplinary team to better care for these patients.

Keywords: Renal Medullary Carcinoma; Sickle Cell Anemia; Diagnosis; Treatment.

Correspondence addresses:
Dr. André Bacellar Costa Lima
andre.bacellar@medicos.oncoclinicas.com

Received: April 8, 2021

Revised: May 17, 2021

Accepted: June 6, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Introdução

O carcinoma medular renal (CMR) é uma neoplasia rara com alto grau de agressividade, ocorrendo, principalmente, em adultos jovens e crianças negras com anemia falciforme ou traços. Clinicamente, caracteriza-se pela apresentação em estágio avançado, ausência de resposta à quimioterapia ou radioterapia e mortalidade próxima de 100%, com sobrevida mediana de 13 meses.[1]

Trata-se de tumor cuja morfologia, patogênese e comportamento biológico ainda não são amplamente conhecidos, mas recentes avanços no entendimento da sua biologia molecular e carcinogênese e nas terapias-alvo antineoplásicas são promissores para um melhor manejo dos pacientes.[2]

Apresentamos um relato de caso com diagnóstico recente, em que a interação entre especialistas foi essencial no diagnóstico e reconhecimento rápido desta entidade. Discutiu-se ainda sobreas perspectivas acerca do desafio terapêutico que esta doença ainda hoje nos proporciona.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 26 anos, casado, afrodescendente, previamente hígido, sem comorbidades conhecidas procurou urologista com história de dor em testículo esquerdo, tendo o diagnóstico de varicocele grau 3. Um mês após a consulta o paciente apresentou três episódios isolados de hematúria e notou presença de abaulamento na região supraclavicular esquerda, além de astenia moderada. Ao exame físico não apresentava alterações à palpação testicular, sendo detectados linfonodos coalescidos na região supraclavicular esquerda medindo cerca de 8 cm no maior diâmetro e massa mal definida em flanco direito.

Realizou ultrassonografia de abdome total que mostrou tumoração cística em loja renal medindo 3,4cm e linfonodomegalias em região periaórtica medindo até 6,6 x 2,2cm. As tomografias computadorizadas de estadiamento mostraram lesão ovalada predominantemente cística/liquefeita com áreas sólidas periféricas e algumas septações irregulares com realce pelo meio de contraste localizada no polo superior do rim direito, medindo cerca de 6,4cm, insinuando-se no seio renal (Figura 1). Associavam-se volumosas linfonodomegalias retroperitoneais periáorticas, interaortocavais, pericavais e no hilo renal direito formando conglomerado que media cerca de 11,4 x 6,0 cm nos maiores eixos axiais (Figura 2). Observavam-se ainda outras linfonodomegalias retrocrurais e nas cadeias ilíacas comuns e externas, medindo até 3,5 x 2,5cm.

Durante a realização dos exames laboratoriais investigativos, foi evidenciado que o paciente é portador de traço falciforme (eletroforese de hemoglobina: A1: 56,40%; A2: 2,90%; F: 0%; S: 40,70%). Este exame foi solicitado devido ao perfil epidemiológico e suspeita diagnóstica entre tumores primários renais nesta faixa etária.

Realizou biópsia percutânea da lesão renal, que não apresentou sinais de malignidade nas secções avaliadas, com fragmentos de parênquima sem alterações histológicas significativas. Conglomerado cervical também foi biopsiado, sendo encaminhados para análise seis linfonodos, medindo o maior 2,8cm e o menor 0,5cm nos maiores eixos. Através da análise imunohistoquímica do produto da linfadenectomia foi evidenciada neoplasia maligna de padrão epitelióide comprometendo difusamente os linfonodos avaliados. Os achados de positividade forte e difusa para AE1-AE3 e EMA classificaram a neoplasia em carcinoma. O relato clínico de lesão renal sólida e a positividade para PAX-8 fortaleceram a hipótese de carcinoma metastático de origem renal. O relato da hemoglobinopatia e a negatividade para INI-1 impulsionaram a solidificação do diagnóstico de carcinoma medular renal.

Figura 1. Tomografia computadorizada (corte coronal).

O paciente realizou um ciclo de quimioterapia baseada em platina (cisplatina + gencitabina) apresentando melhora clínica importante e regressão parcial dos linfonodos cervicais. Discussão multidisciplinar considera a possibilidade da realização da nefrectomia radical direita em futuro próximo caso siga boa resposta ao tratamento sistêmico, além da avaliação do perfil molecular do tumor através de sequenciamento de nova geração no intuito de achar estudos clínicos específicos ou drogas potencialmente mais eficazes.

Discussão

Primeiramente descrito em 1995, o CMR constitui menos de 1% dos casos de câncer de células renais, embora seja o terceiro mais frequente em crianças e adolescentes. Ocorre tipicamente em pacientes com traço falciforme e é considerada a 'sétima nefropatia do paciente falciforme'.[3] Uma revisão sistemática recente contabilizou apenas 217 casos relatados nas últimas duas décadas, sendo a maior parte acometida na segunda ou terceira década de vida, com razão entre gênero masculino e feminino de 2.4:1, 70% das vezes no rim direito, geralmente com doença metastática ao diagnóstico e sobrevida mediana menor que 12 meses.[4] Apresenta prognóstico quase invariavelmente letal, não havendo consenso sobre o tratamento, que pode incluir cirurgia, quimioterapia e radioterapia paliativas.[5]

A apresentação clínica do caso reportado é compatível com o perfil epidemiológico

Figura 2. Tomografia computadorizada (corte axial).

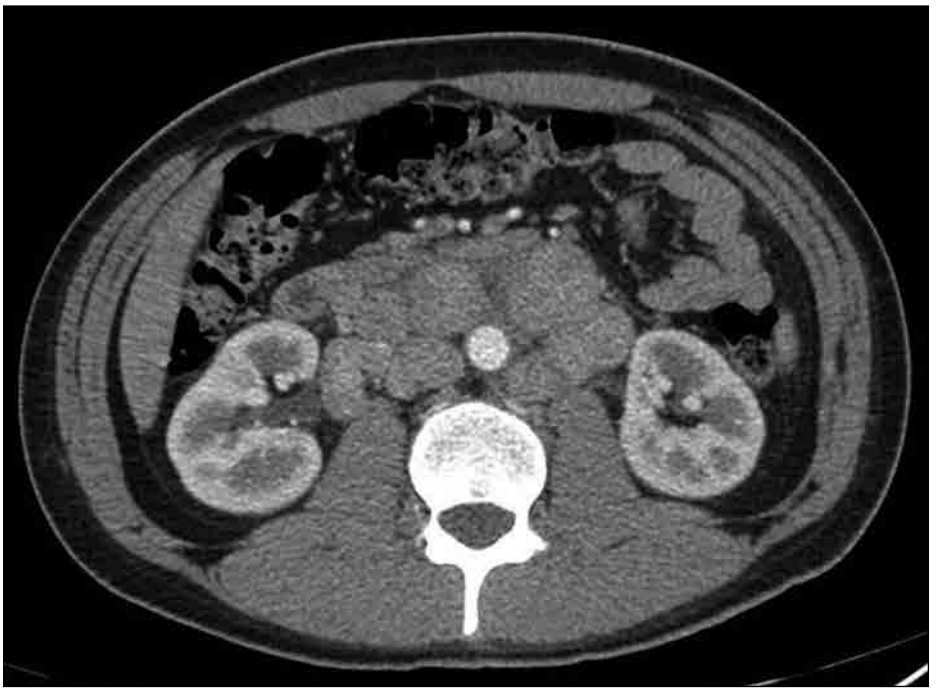


Figura 3. Coloração de rotina (Hematoxilina-Eosina). Células neoplásicas no centro. Estas células mostram núcleos redondos e nucléolos proeminentes. Setas apontam para núcleos com nucléolos proeminentes no centro.

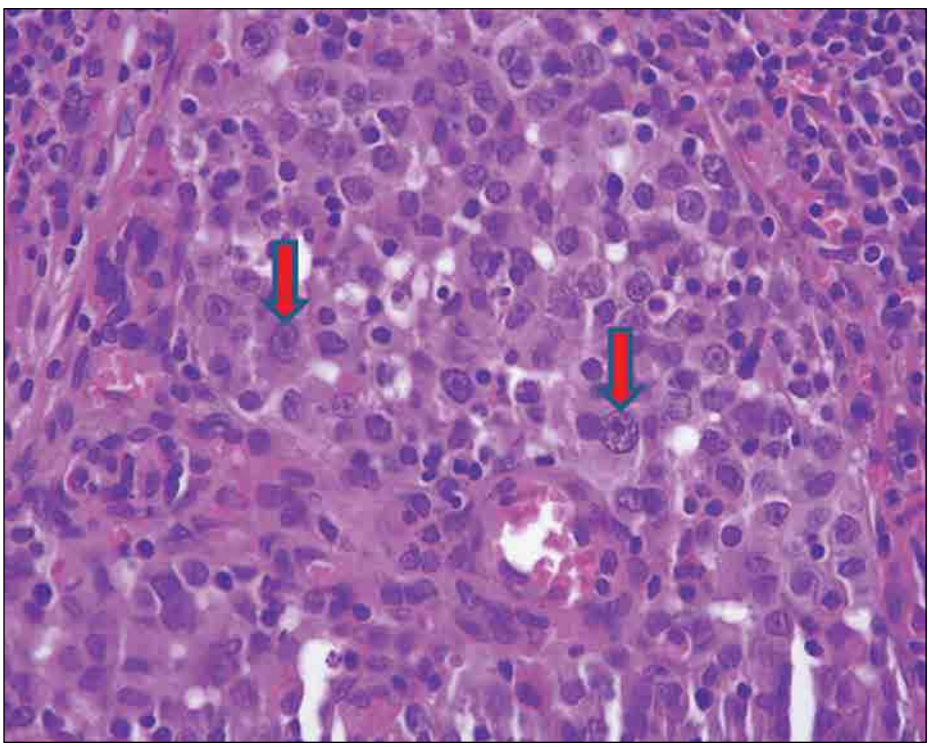
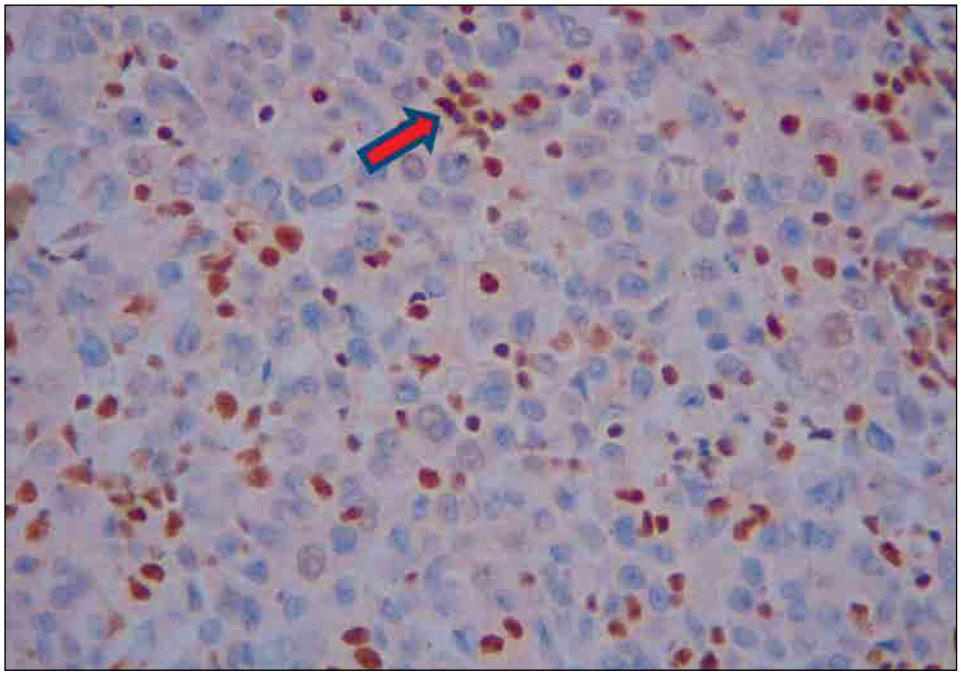


Figura 4. Imunohistoquímica. INI1 cora os linfócitos (seta vermelha) e não cora as células neoplásicas.



típico do paciente com CMR, com a presença de hematúria e dor no flanco, perda de peso e massa abdominal.[4] Os achados de imagem radiológica do CMR são inespecíficos e geralmente se manifestam como uma massa renal infiltrativa com necrose e hemorragia (realce heterogêneo do contraste) e linfonodomegalias associadas. Os principais sítios de metástases são linfonodos (68%), pulmões (44%), fígado (28%), adrenais (11%) e osso (6%).[4]

Nosso paciente não sabia ser portador do traço falciforme, e essa informação foi essencial para o patologista considerar o diagnóstico de CMR, reforçando a necessidade da interação multidisciplinar, uma vez que este tumor compartilha semelhanças morfológicas com o carcinoma de ductos coletores, carcinoma urotelial de pelve renal e o tumor rabdoide maligno. Estudos recentes demonstraram a perda do supressor tumoral SMARCB1 praticamente em todos os casos de CMR, o que é demonstrado pela perda de expressão do INI1 observada na imunohistoquímica.[6]

Foram propostos modelos que ligam as hemoglobinopatias falciformes à carcinogênese do CMR, em que o ambiente de extrema hipóxia da medula renal associada à falcização das hemácias contribuíriam para as deleções e translocações do SMARCB1, localizado em uma região frágil do cromossomo 22.[7] A perda deste gene induz estresse de replicação, o que torna a célula tumoral mais vulnerável aos agentes que atingem vias de reparo de danos ao DNA, além de ser um marcador de agressividade, independentemente do tipo de tumor. Um ambiente imunológico distinto também foi descrito recentemente no CMR, com a ativação da via imune cGAS-STING, o que abre o caminho para novos estudos com associações de agentes imunoterápicos.[2]

A nefrectomia prolonga a sobrevida e é recomendada sempre que clinicamente factível, especialmente nos pacientes com doença localizada, boa performance ou com boa resposta ao tratamento sistêmico com baixa carga de doença metastática.[1] Não existe tratamento sistêmico quimioterápico

padrão para o CMR, alguns esquemas foram incorporados de protocolos para carcinoma urotelial, principalmente baseados em platina, apresentando taxa de resposta de 29% no cenário de primeira linha, seguido por franca progressão da doença. Existem poucos dados sobre as terapias subsequentes, refratárias à platina, embora análises retrospectivas mostrem benefício clinico no uso de combinações como gencitabina+doxorrubicina ou erlotinibe+bevacizumabe.[8]

Estima-se que somente 5 em 100.000 pacientes com traço falciforme desenvolvam o CMR, portanto não há recomendação quanto ao rastreamento rotineiro nesta população. No entanto, é importante reconhecer esta entidade e investigar prontamente sintomas como hematúria, perda de peso e dor no flanco nestes pacientes, uma vez que os poucos casos com sobrevida mais prolongada foram diagnosticados em fase inicial.[5,9,10]

Referências

1. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonasch E, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int. 2017; 120:782-92.
2. Msaouel P, Malouf GG, Su X, Yao H, Tripathi DN, Soeung M, et al. Comprehensive Molecular Characterization Identifies Distinct Genomic and Immune Hallmarks of Renal Medullary Carcinoma. Cancer Cell. 2020 May 11; 37(5):720–734.e13
3. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. Am J Surg Pathol, 1995 v.19, n.1, p.1-11.
4. Alvarez O, Rodriguez M, Jordan L, Sarnaik S. (2015). Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatric Blood & Cancer. 2015; 62(10), 1694–1699
5. Holland P, Merrimen J, Pringle C, Wood LA. Curr Oncol. 2020 February; 27(1):e53–e56
6. Elliott A, Bruner, E. Renal Medullary Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2019; Vol 143, December
7. Msaouel P, Tannir NM, Walker CL. A Model Linking Sickle Cell Hemoglobinopathies and SMARCB1 Loss in Renal Medullary Carcinoma Clin Cancer Res. 2018; 24(9); 2044–9.
8. Blas L, Roberti J, Petroni J, Reniero L, Cicora F. Renal Medullary Carcinoma: a Report of the Current Literature. Current Urology Reports. 2019; 20:4
9. Wilson N, Wiele AJ, Surasi DS, Rao P, Sircar K, Shah Y, et al. Efficacy of gemcitabine plus doxorubicin (Gem + Dox) in patients with renal medullary carcinoma (RMC). Journal of Clinical Oncology 2021; 39:6_suppl, 324-324
10. Wiele AJ, Surasi DS, Rao P, Sircar K, Bathala T, Shah AY, et al. The efficacy of bevacizumab plus erlotinib (B+E) in patients (pts) with renal medullary carcinoma (RMC). Journal of Clinical Oncology 2021 39:6_suppl, 303-303

OPEN ACCESS

RELATO DE CASO

Linfadenectomia Pélvica de Resgate Radioguiada – Uma Nova Ferramenta para Detecção e Tratamento de Metástases no Câncer de Próstata Recorrente

Radioguided Rescue Pelvic Lymphadenectomy – A New Tool for Detection and Treatment of Metastases in Recurrent Prostate Cancer

Eduardo Café[1]*, Jailton Campos Araújo[1], Bruno Suffredini Figueiredo[1], Diana Solano de Freitas Souza[2], Adelina Sanches[2]

[1]Serviço de Urologia; [2]Serviço de Medicina Nuclear; Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brazil

O câncer de próstata é o tumor mais comum no homem, e mesmo após a terapia inicial otimizada, uma parte importante da população pode apresentar recidiva do tumor. A identificação de sítios de metástases por meio da medicina nuclear é algo já solidificado e de alta eficiência, sendo que o uso dessa tecnologia com um probe pode extrapolar sua utilização, antes apenas diagnóstica, para ainda atuar como modelo experimental na área terapêutica. Método. Relato de caso de paciente de 79 anos com diagnóstico inicial de câncer de próstata, PSA 9.4 ng/mL, achado em biópsia como Gleason 7 (3 + 4). Foi submetido à prostatectomia radical com linfadenectomia em 2010. Evoluiu sem intercorrências até que em 2014 foi diagnosticada recidiva bioquímica, sendo então submetido à radioterapia de resgate. Após 2 anos de radioterapia, voltou a apresentar nova elevação do PSA e ao PET-PSMA evidenciou-se aumento dos linfonodos pélvicos. Foi submetido a protocolo experimental de linfadenectomia pélvica radioguiada com PSMA - 99mTc. Embora seja uma tecnologia recente, a cirurgia radioguiada é uma forma eficaz de identificar pequenas metástases em pacientes submetidos à linfadenectomia de resgate, auxiliando o cirurgião na detecção de linfonodos doentes, inclusive alguns que passariam desapercebidos sem o probe.

Palavras-chave: Câncer de Próstata; Cirurgia Radioguiada; Linfadenectomia Pélvica.

Prostate cancer is the most common tumor in man. After initial therapy, part of the affected population also presents recurrence. The identification of metastasis sites through this nuclear medicine exam allows the extrapolation of its use, previously only diagnostic, to still act as an experimental model in the therapeutic field case report of a 79 years old patient with an initial serum PSA of 9.4 ng/mL was diagnosed with prostate cancer with a biopsy showing a Gleason 7 (3 + 4). He underwent radical prostatectomy with standard lymphadenectomy in 2010. It evolves uneventfully until 2014 a biochemical recurrence was diagnosed and was then submitted to salvage radiotherapy. After two years of radiotherapy, he returned to have a new elevation of PSA and a PET-PSMA, which showed pelvic lymph node enlargement. He was submitted in an experimental protocol of

Correspondence addresses:
Dr. Eduardo Café
eduardocafe@gmail.com

Received: April 9, 2021

Revised: May 20, 2021

Accepted: June 15, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

radioguided pelvic lymphadenectomy with PSMA - 99mTc. Although it is a recent technology, radioguided surgery is an effective way to identify small metastases in patients undergoing salvage lymphadenectomy, helping the surgeon to detect diseased lymph nodes and not adding morbidity and mortality to the procedure.
Keywords: Prostate Cancer; Radioguided Surgery; Pelvic Lymphadenectomy.

Instrodução

O câncer de próstata é o tumor mais frequente no homem, e mesmo após as terapias iniciais uma boa parte da população masculina acometida ainda apresenta recidiva deste tumor.[1,2] No contexto de recorrência local do tumor, o tratamento pode envolver a radioterapia ou cirurgia de resgate. Os pacientes com disseminação metastática geralmente recebem terapia de privação de androgênica.[3] Naqueles pacientes com baixa carga tumoral e que apresentem um bom estado de saúde, podem se beneficiar de tratamentos de salvamento local, influenciando positivamente a sobrevida livre de progressão e postergando o início de terapias sistêmicas mais agressivas.[4,5]

Os gânglios linfáticos representam um dos locais mais frequentemente afetados pelo câncer de próstata recorrente. Originalmente, a arquitetura linfática é preservada na vigência do câncer de próstata, mas ela pode variar significativamente entre indivíduos e sofrer alterações ou desvios secundário a bloqueios tumorais em sua via normal. Após a prostatectomia radical ou radioterapia, alterações importantes podem ocorrer nas vias de drenagem linfática. Por esse motivo, as metástases podem surgir em locais inesperados e fora do campo clássico de dissecção linfonodal pélvica. Reconhecer o estado exato e a extensão da disseminação linfática representa um desafio complexo para os médicos.[6,7]

Nesse contexto, o campo da imagem de tomografia com emissão de pósitrons (PET) avançou substancialmente com o uso de marcadores baseados em colina e, especialmente, marcadores direcionados contra o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA). A identificação dos sítios de metástase através desse exame permite a extrapolação do seu uso, anteriormente apenas diagnóstico, para atuar ainda como modelo experimental, no campo terapêutico. O uso do gama probe para identificação dos marcadores de membrana (PSMA) no intra-operatório permite a localização mais acurada dos linfonodos acometidos.

Relato de Caso

Paciente masculino, 79 anos, com diagnóstico em 2010 de câncer de próstata Gleason 7 (3+4), com PSA inicial de 9,4 ng/mL, foi submetido à prostatectomia radical com linfadenectomia padrão ainda em 2010. O resultado da anatomia patológica da peça cirúrgica evidenciou: Gleason 7 (4+3), margens livres, T2cN0M0, sem linfonodos acometidos. Evoluiu sem intercorrências até que em 2014 foi diagnosticada recidiva bioquímica, sendo então submetido à radioterapia de resgate (7000GY, 35 seções), com nadir em 0,25 em maio de 2015. Após 2 anos de realizada a radioterapia retornou a ter nova elevação de PSA, sendo que em 2019 teve duplicação menor que 6 meses. Foi re-estadiado com auxílio do PET/CT-PSMA, o qual demonstrou linfonodomegalia pélvica na cadeia ilíaca externa direita, medindo 2,5cm nos maiores eixos, coexistindo outro linfonodo de 0,5cm imediatamente abaixo da bifurcação da artéria ilíaca comum homolateral, sem outras lesões à distância. Como o paciente apresentava bom status clínico e sem evidências de outros sítios de metástase, foi optado por inclusão no protocolo de cirurgia radioguiada com PSMA - 99mTc.

Descrição do Procedimento e Resultado

Um kit HYNIC- PSMA – SN (Núcleo-Equipo HYNIC- PSMA – SN) “nome Comercial” fabricado pelo ININ (Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares) foi marcado com eluato de 99mTc-Tecnécio, com

controle de qualidade que garantia sua pureza radionuclídica. Foram injetados 740 MBq do material e realizadas imagens após 2 e 22 horas, para garantir a adequada marcação com 99mTc-Tecnécio, dos linfonodos previamente vistos no PET/CT PSMA-Ga-68 (Figura 1). A cirurgia foi realizada pela via laparoscópica transperitoneal. Para tal procedimento, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal horizontal com mesa em posição de Trendelemburg e utilizados cinco trocartes, incluindo um trocarte de 12mm para o uso intra-operatório do gama-probe longo (Figura 2). Foi realizada a linfadenectomia pélvica direcionada para a região previamente identificada pelo PET/PSMA - região de ilíaca externa direita e bifurcação da ilíaca comum direita - e com o auxílio do gama-probe, identificamos os dois linfonodos acometidos. Foi realizada a exérese do tecido linfonodal. Amostras de tecido gorduroso sadio também foram retiradas para que *ex vivo* fosse feita também a comparação na obtenção dos sinais do gama-probe e para que, mais uma vez, confirmasse a retirada correta do tecido acometido (Figura 3). O valor do sinal emitido no tecido gorduroso serve como parâmetro de análise. É considerado como tecido doente, aquele que emite pelo menos o dobro do valor do tecido não acometido.

O paciente evoluiu sem intercorrências e recebeu alta menos de 24 horas após a cirurgia. O resultado do exame anatomo-patológico confirmou metástase de adencocarcinoma de próstata em ambos linfonodos. O exame de PSA de controle realizado após 45 dias da cirurgia foi de 0,87 ng/mL.

Figura 1. Imagens da cintilografia com PSMA-99mTc de corpo inteiro em projeções anterior e posterior, demonstrando captação em linfonodo pélvico.

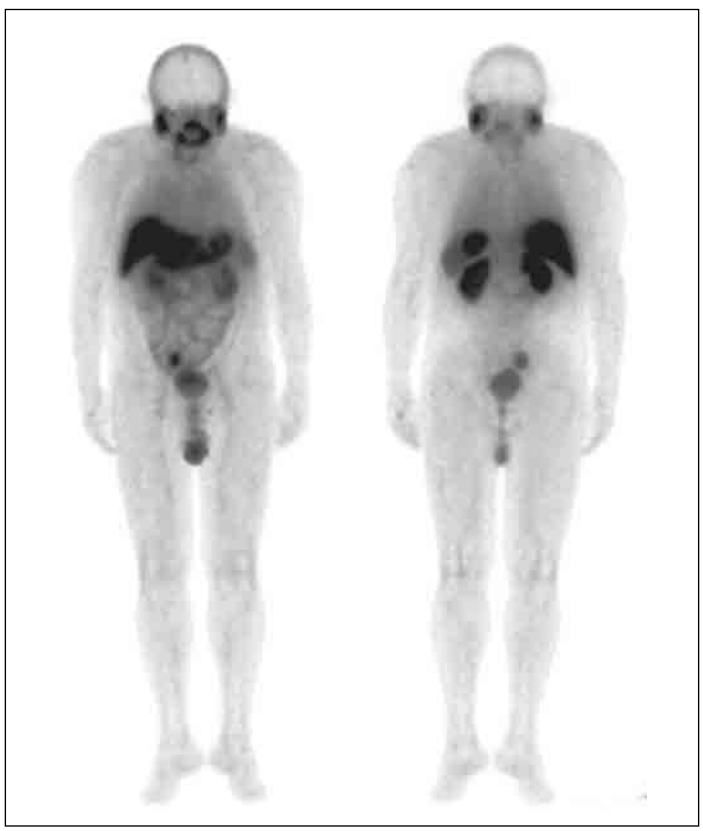


Figura 2. Posicionamento dos trocartes. Dois trocartes de 10mm (ótica e pinça bipolar). Um trocarte de 12mm para retirada das peças e passagem de probe. Dois trocartes de 5mm para passagem de pinças acessórias.

Figura 3. Probe mostrando 168 SUV em peça de produto de linfadenectomia pélvica.

Discussão

Com o crescente uso do PET/PSMA em recidiva de câncer de próstata, os tratamentos direcionados a metástase, como a linfadenectomia de resgate, vem se tornando mais factíveis. No entanto, a identificação precisa de lesões pequenas e /ou atipicamente localizadas durante a linfadenectomia de resgate pode ser um desafio, considerando os tratamentos e manipulações previas. Nesse contexto, a cirurgia radioguiada pode ser uma vantagem.[8] Esta cirurgia detecta recorrências de câncer de próstata expressando o PSMA com uma alta sensibilidade (92,3%) e especificidade (93,5%).

Maurer e colaboradores (2018)[9] foram capazes de mostrar em 31 pacientes que se submeteram à cirurgia radioguiada com 99mTC-PSMA que todas as lesões vistas anteriormente no exame de imagem com 68GaPSMA PET foram também identificadas no intra-operatório. Sendo que, em dois pacientes, a cirurgia radioguiada conseguiu identificar recorrências linfonodais de 3mm não vistas no exame de imagem prévio. Rasucher e colaboradores (2017) também encontraram 5 lesões suspeitas não visualizadas no PET/CT em 3/31 pacientes.[10]

Ainda faltam dados de longo prazo para determinar se a terapia radioguiada de fato teria um impacto positivo tão maior quanto as terapias já em voga. A utilização do gama probe vem sendo investigada como ferramenta para auxiliar na retirada dos linfonodos acometidos. Os estudos já publicados mostram um valor preditivo positivo que varia de 88% a aproximadamente 100% *ex vivo*.[9,10] O estudo de Kniiper e colaboradores (2018), comparando pacientes submetidos à linfadenectomia convencional e radioguiada, encontraram, em termos de desfecho de curto prazo, um declínio de PSA em geral, declínio PSA> 50% e > 90% no prazo de 6 semanas sem tratamento adicional em 50%, 29% e 7% no grupo convencional em comparação com 100%, 92% e 53% no grupo submetido à cirurgia radioguiada, respectivamente.[8]

Em consonância com a literatura, é fundamental a escolha cuidadosa no perfil de pacientes que serão submetidos a este procedimento a fim de que realmente traga benefício no controle oncológico e diminua a morbidade do tratamento. Um dos critérios de elegibilidade seria o PET/PSMA positivo, demonstrando doença loco-regional e ausência de metástases à distância. Outros fatores e dentre eles o status clínico do paciente e comorbidades associadas também devem ser levadas em consideração.

Rigatti e colaboradores[11] observaram que a sobrevida sem recorrência clínica de 5 anos foi menor para pacientes com linfonodos positivos no retroperitôneo em comparação com os pacientes nos quais os linfonodos positivos foram detectados apenas na pelve (11% *vs* 53%; $P < 0.001$), assim como o nível de PSA < 4ng/mL em comparação com PSA ≥ 4ng/mL (48% *vs* 13%). Pacientes com fatores desfavoráveis podem ter uma maior necessidade de tratamentos posteriores para controle da progressão clínica da doença.

Vários fatores pós-operatórios, incluindo resposta bioquímica completa e número de gânglios linfáticos positivos na linfadenectomia de salvamento, também são estabelecidos como preditores independentes de progressão clínica.[10]

Na revisão da literatura, não foram observadas complicações relacionadas à infusão do radiofármaco e complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico na sua grande maioria foram classificadas na escala de Clavien-Dindo como grau 1 - linforréia (21%), febre (25-30%), íleo prolongado.[4,10,11] Isso reforça a maior segurança e diminuição de complicações do procedimento em comparação com as linfadenectomias padrão.

Conclusão

A recidiva do câncer de próstata é um desafio para urologistas e oncologistas. Embora seja uma tecnologia recente, a cirurgia radioguiada é uma

forma eficaz de identificar pequenas metástases em pacientes submetidos à linfadenectomia de resgate, auxiliando o cirurgião na detecção de linfonodos doentes e não agregando morbi-mortalidade ao procedimento. No curto prazo, parece haver uma influência positiva com redução da progressão da doença, já que possibilita detectar lesões subcentimétricas. No longo prazo, alguns pacientes poderão inclusive alcançar a cura e, em outros, poderá haver perspectiva de postergar o tratamento sistêmico.

Referências

1. Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9–29.
2. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. Eur Urol 2011;59:893–9.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011;59:572–83.
4. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol 2015;67:299–309.
5. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F et al. Contemporary role of Salvage Lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. Eur Urol 2015;67:839–49.
6. Maurer T, Graefen M, van der Poel H et al. Prostate-Specific membrane antigen-guided surgery. J Nucl Med 2020;6:6–12.
7. Meijer HJ, Fortuin AS, van Lin EN, et al. Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients. Radiother Oncol. 2013;106:59–63.
8. Knipper S, Tilki D, Mansholt J, Berliner C, Bernreuther C, Steuber T. Metastases-yield and prostate-specific antigen kinetics following salvage lymph node dissection for prostate cancer: A comparison between conventional surgical approach and prostate-specific membrane antigen-radioguided Surgery. Eur Urol Focus 2018.
9. Maurer T, Robu S, Schottelius M et al. 99m Technetium-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurent prostate cancer. Eur Urol 2018.pii:S0302-2838(18)30189-1.
10. Rauscher I, Düwel C, Wirtz M et al. Value of (111) In prostate-specific membrane antigen (PSMA)–radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. BJU Int 2017;120(1):40–47.
11. Rigatti P, Suardi N, Briganti A et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. Eur Urol 2011;60:935–43.

OPEN ACCESS

RELATO DE CASO

Atualização na Fratura Cervical em Portadores de Espondilite Anquilosante

Update on cervical Fracture in Patients with Ankylosing Spondilitis

Rony Brito Fernandes[1]*, Maurício Santos Gusmão[1], Djalma Castro de Amorim Junior[1], Maurício Guimarães Pimentel[1], Tiago Argolo Bittencourt de Oliveira[1], Luis Fernando Weber Oliveira[2], Marcos Almeida Mattos[3]

[1]Serviço de Ortopedia, Grupo da Coluna do Hospital Santa Izabel; [2]Fellow de Especializacão em Cirurgia da Coluna Vertebral no Hospital Santa Izabel; [3]Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Coordenador da Residência Médica de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa da Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brazil

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença sistêmica, inflamatória soronegativa crônica, que acomete homens e mulheres na 3ª e 4ª décadas de vida, e em sua maioria positiva para o antígeno HLA-B27. Os principais acometimentos ocorrem na articulação sacroilíaca e na coluna vertebral, com massa inflamatória ou ossificação do disco intervertebral, afetando também estruturas ligamentares e faceta articular. A classificação da AOSpine avalia o mecanismo do trauma, o tipo de lesão, fratura e/ou deslocamentos da faceta, o status neurológico e modificadores indicando sinais de instabilidade e ajudando na conduta conservadora ou cirúrgica. Apresentamos um caso clínico de um paciente com EA em que foi necessária intervenção cirúrgica em que se optou pela artrodese via posterior C4 a T1 longa por causa do traço de fratura do corpo de C6, sem desvio e sem déficit neurológico. A reabilitação do paciente foi realizada com mobilização precoce na própria UTI, quando necessária, baseada na monitorização do estado clínico e laboratorial no primeiro dia pós-operatório e com fisioterapia para deambulação sem uso de órtese.
Palavras-chave: Espondilite Anquilosante; AOSpine; Cirurgia.

Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic, systemic seronegative inflammatory disease that affects men and women in the 3rd and 4th decades of life. It is also positive for the HLA-B27 antigen. The principal affections occur in the sacroiliac joint and the spine, with an inflammatory mass or ossification of the intervertebral disc, and it can also affect ligament structures and facet joints. The AOSpine classification assesses the trauma mechanism, the type of injury, fracture and/or facet dislocations, the neurological status, and modifiers that indicate signs of instability and assist in conservative or surgical management. We present a case of EA that required surgical intervention, in which arthrodesis by the long route C4 to T1 was chosen due to the trace of a C6 body fracture, without displacement and neurological deficit. The rehabilitation was carried out with early mobilization in the ICU itself, when necessary, based on the follow-up of the clinical and laboratory conditions on the first postoperative day and physical therapy for walking without an orthosis.
Keywords: Ankylosing Spondylitis; AOSpine; Surgery.

Correspondence addresses:
Dr. Rony Brito Fernandes
ronybritofernandes@hotmail.com

Received: April 12, 2021

Revised: May 22, 2021

Accepted: June 16, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença sistêmica, inflamatória soronegativa crônica, uma artrite inflamatória autoimune que de forma progressiva acomete proporção de três homens para uma mulher, na idade 30 a 40 anos, tendo prevalência de 00,5% a 1,4% em todo mundo. A grande maioria dos casos apresenta positividade para o antígeno HLA-B27. Os principais acometimentos ocorrem na articulação sacroilíaca e na coluna vertebral, onde produz massa inflamatória ou ossificação do disco intervertebral, afetando também estruturas ligamentares e faceta articular.[1]

O avanço da doença diminui a flexibilidade da coluna vertebral tornando-a rígida, deformando-a, e aumentando cada vez mais a possibilidade de grandes lesões por trauma de baixa energia. A diminuição da funcionalidade e progressão da osteoporose aumentam mais ainda os riscos de fraturas e deformidade.[2] Em casos mais graves da patologia, pela persistente inflamação sistêmica e hipervascularização, evolui para anquilose e cifose da coluna, também conhecida como "coluna em forma de bambu".

Vários sistemas de classificação são usados para avaliar fraturas que ocorram na coluna vertebral que ajudam o cirurgião na escolha do melhor tratamento para cada caso específico. Em 2015, foi publicada na *European Spine Journal* a nova classificação da AOSpine que é a mais utilizada para fratura da coluna cervical subaxial. A classificação da AOSpine avalia o mecanismo do trauma, o tipo de lesão, fratura e/ou deslocamentos da faceta, o status neurológico e modificadores indicando sinais de instabilidade e ajudando na conduta conservadora ou cirúrgica. As fraturas na Espondilite Anquilosante geralmente são tipicamente do tipo B3 na classificação da AOSpine, ou seja, lesão anterior da banda de tensão, separação ou interrupção das estruturas anteriores como disco intervertebral ou corpo, com preservação das estruturas posteriores, associada a mecanismo de hiperextensão.[3]

O tratamento da fratura subaxial em pacientes portadores de Espondilite Anquilosante classificada como do tipo B3 que são instáveis, pode apresentar potencial índice de complicações neurológicas quando a coluna é submetida a cargas fisiológicas. Por este motivo, está indicada a realização de tratamento cirúrgico para estabilização da lesão o mais precoce possível. A literatura recomenda na maioria dos casos estabilização por dupla via, ou seja, artrodese via posterior com parafusos de massa lateral associada a artrodese via anterior com placas e parafusos. Esta técnica evita complicações associadas à má qualidade óssea desses pacientes e diminui a chance de falha de síntese.

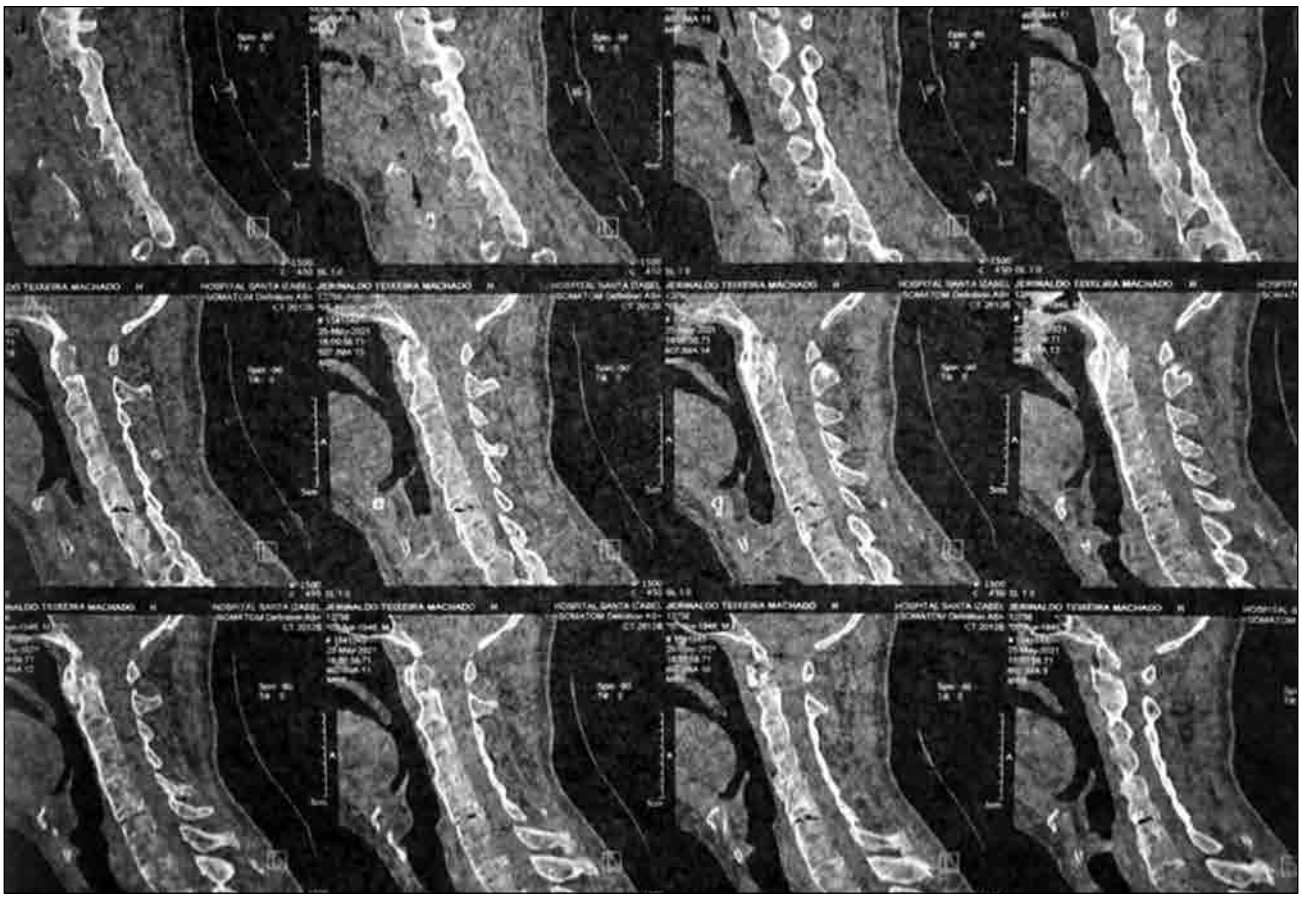
Os objetivos do tratamento cirúrgico da fratura na coluna cervical é estabilizar a coluna para que proteja a medula quando submetida a cargas fisiológicas. O melhor método para conseguir a estabilização é a instrumentação acrescida de fusão, podendo ser obtida por via anterior, via posterior ou combinada em alguns casos.[4]

Relato de Caso e Discussão

Paciente 75 anos, sexo masculino, profissão professor de Educação Física, treina musculação 5 vezes na semana, vítima de queda de altura 1 metro, "ao cair da cama" evoluindo com dor na região cervical. Recebeu primeiro atendimento no interior, com colar cervical e medicamento. Deu entrada no Hospital da Bahia, onde realizou exames de imagem Raio-X e Tomografia Computadorizada da coluna cervical (Figura 1), evidenciando fratura de C6 com sinais de instabilidade. Foi indicado tratamento cirúrgico de urgência para estabilização e o paciente, mesmo mostrando entender a necessidade da cirurgia, recusou e foi para casa deambulando por conta própria com uso do colar cervical.

Encaminhado para consultório no Hospital Santa Izabel após 8 dias do trauma, deu entrada com colar cervical, deambulando, queixando de dor e em posição de flexão da coluna cervical, olhando para

Figura 1. Tomografia computadorizada da coluna cervical/Hospital da Bahia.



baixo. Ao exame havia dor à palpação paraespinhal, perda da lordose cervical, em posição de flexão da coluna cervical, força muscular grau 5 em músculos chaves, sensibilidade preservada em dermátomos de C4 a T1. Com estas características, a lesão foi classificada como E na escala de Frankel.[5,6]

Foi solicitado novo exame de tomografia computadorizada e ressonância magnética da coluna cervical já que o paciente estava deambulando mesmo sem ordens médicas (Figuras 2-4). A TC evidenciou mesmo padrão de fratura do trauma inicial, isto é, uma fratura tipo

Figura 2. Ressonância magnética da coluna cervical/Hospital Santa Izabel.

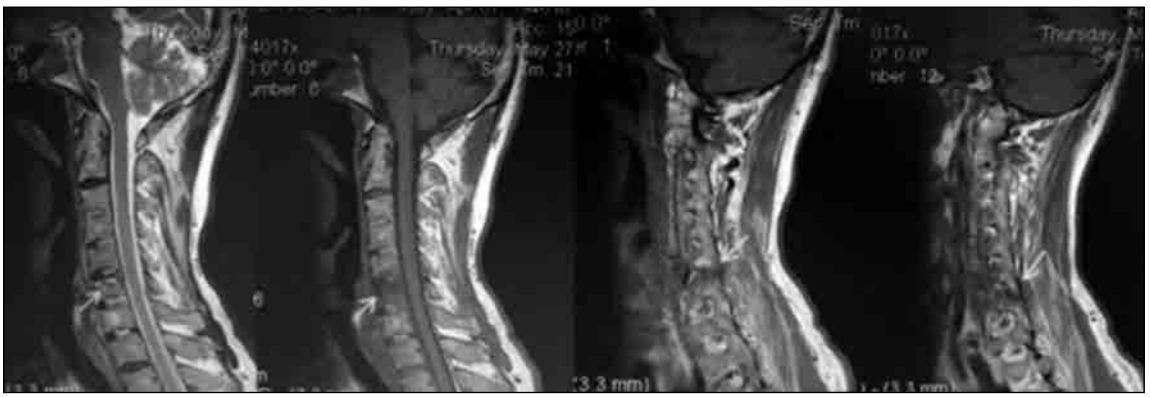
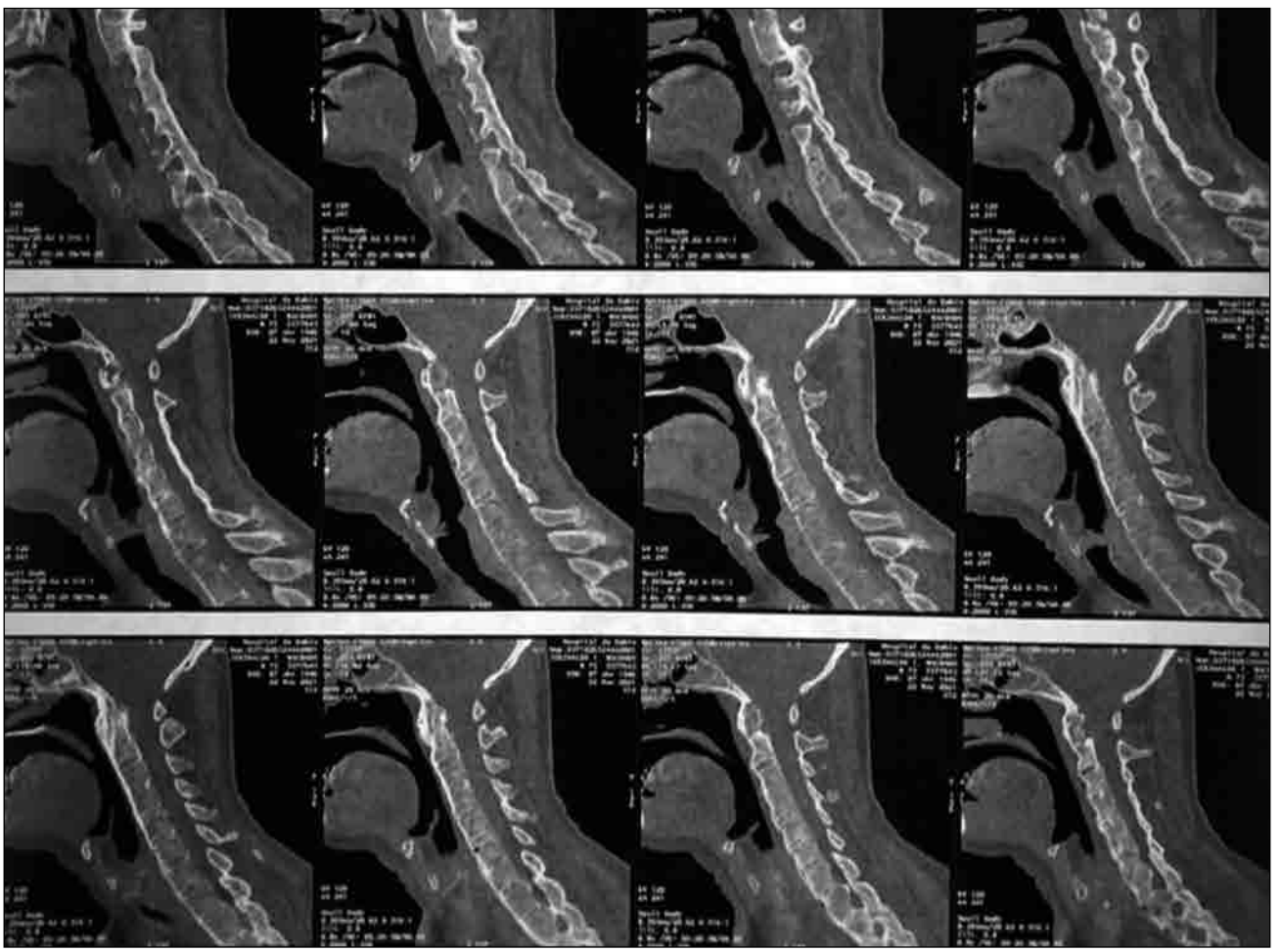


Figura 3. Detalhe da ressonância magnética da coluna cervical /Hospital Santa Izabel.

Figura 4. Tomografia computadorizada da coluna cervical/Hospital Santa Izabel.



B3 da classificação da AOSpine por mecanismo de hiperextensão. Novamente foi indicado repouso absoluto no leito, tratamento cirúrgico de urgência com estabilização para diminuir riscos de complicações neurológicas de forma irreversível.

Após estudo detalhado do caso, escolhida a via posterior isolada, com a utilização da monitorização com potencial evocados somatosenssoriais (PESS), instrumentação com parafusos de massa lateral de C4 a C7 e parafuso pedicular em T1. O paciente foi submetido a uma anestesia geral sem agentes inalatórios para não haver falsos-negativos na monitorização. Realizada antibioticoprofilaxia conforme protocolo CCIH. Foram instalados eletrodos para monitorização neurofisiológica, importante desde o posicionamento do paciente. Ressalta-se que se a amplitude do PESS cai mais de 50% diante da manipulação cirúrgica, o cirurgião deve ser orientado a parar temporariamente a manipulação cirúrgica (Figuras 5 e 6).

As principais complicações do procedimento proposto são: lesões neurológicas, perda sanguínea e riscos inerentes a transfusão, infecção e falha do implante. É descrito na literatura que pela osteoporose, qualidade ruim do osso secundário à EA a melhor indicação é de dupla via com fixação anterior e posterior. O uso da monitorização com o PESS tem sido muito confiável na detecção de alterações na função da medula espinhal, proporcionando um *feedback* relativamente rápido sobre qualquer efeito tanto na colocação dos parafusos quanto a lesões isquêmicas medulares, e até no posicionamento do paciente após anestesia.

Figura 5. Pré-operatório RX da Coluna Cervical AP + perfil.

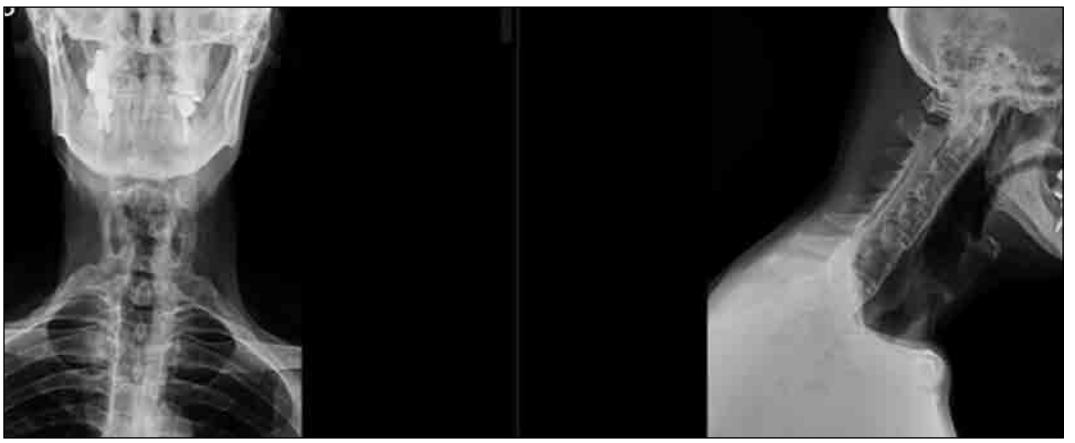
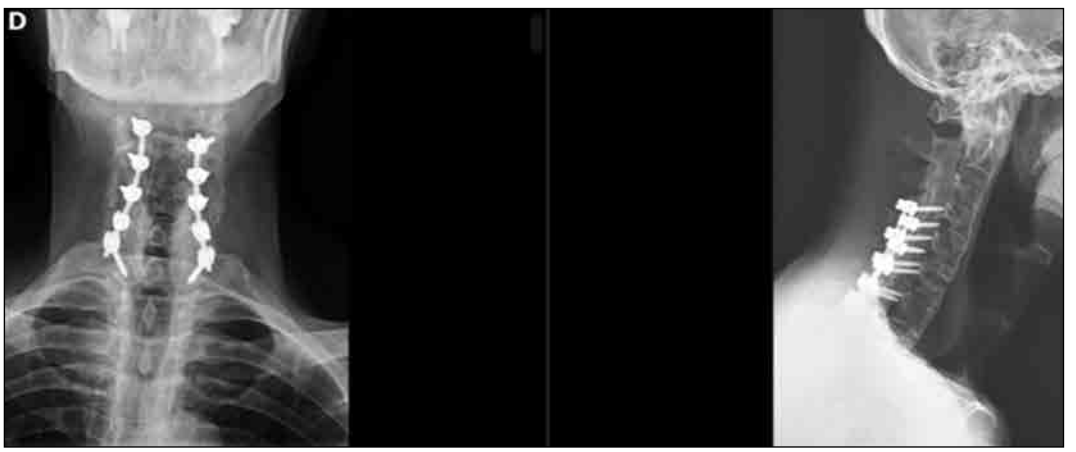


Figura 6. Pós-operatório RX da Coluna Cervical AP + perfil.



Atualmente a literatura recomenda o tratamento cirúrgico com fixação longa, combinada anterior e posterior para evitar falha da síntese secundária à má qualidade óssea.[7]

Segundo alguns autores, orientam a realizar a vertebroplastia associada à fixação anterior e posterior combinada pela osteoporose, aumentando rigidez da síntese e diminuíndo chance de complicações, como soltura e falha de implantes.[8]

O procedimento operatório transcorreu como planejado, sem haver complicações do ponto de vista técnico, clínico-neurológico, anestésico ou de monitorização. Optamos somente pela artrodese via posterior C4 a T1 longa por causa do traço de fratura do corpo de C6, sem desvio e sem déficit neurológico. A reabilitação do paciente foi realizada com mobilização precoce na própria UTI, quando necessária, baseada na monitorização do estado clínico e laboratorial no primeiro dia pós-operatório e com fisioterapia para deambulação sem uso de órtese.

Referências

1. Lazennec JY, Astorg H, Rousseau MA. Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. Orthopaedics &Traumatology: Surgery & Research 2015;101:507-13.
2. Adam SK, Michael YW, Praveen VM. A Treatment algorithm for the management of cervical spine fractures and deformity in patients with ankylosing spondylitis. Neurosurg. Focus/Volume 24/January 2008.
3. Vaccaro ARJD et al. AOSpine subaxial cervical spine injury classification system". EUR Spine Journal 2015.
4. Thomas E et al. Injuries of the cervical spine in patients with anlylosing spondylitis: experience at two trauma centers. Journal Neurosurgery Spine 2006;(5)33-45.
5. Feldtkeller E, Vosse D, Piet G. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatolo Int 2006;26:234-39.
6. Francis HS, Dino S, Dip EBHC. Surgical Management of Lower Cervical Spine Fracture in Ankylosing Spondylitis. Journal Trauma 2006;61:1005-1009.
7. Axiang H et al. One-stage surgical treatment of cervical spine fracture-dislocation in patients with ankylosing spondylitis via the combined anterior – posterior approach. Medicine 2017;96:27.
8. Ming FT, Yi HT, Fu SJ, Che KL. Management of cervical fractures in ankylosing spondylitis patients: immediate fixation effort via vertebroplasty with one-staged combined anterior and posterior fixation. Bristish Journal of Neurosurgery 2020.

OPEN ACCESS

RESUMO DE ARTIGO

Therapeutic *versus* Prophylactic Anticoagulation for Patients Admitted to Hospital with COVID-19 and Elevated D-dimer Concentration (ACTION): An Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled Trial

Anticoagulação Terapêutica versus Profilática para Pacientes Internados no Hospital com COVID-19 e Concentração Elevada de D-dímero (ACTION): Estudo Aberto, Multicêntrico, Randomizado e Controlado

Gilson Soares Feitosa-Filho[1], Gabriella S. Sodré[1], Juliane Penalva C. Serra[1], Rhanniel Theodorus-Villar[1], Tatiana Otero Mendelez[1], Gladistone Correia Messias[1], Cristiane Magalhães Oliveira de Carvalho[1], Gilson Soares Feitosa[1*]

[1]Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

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

Received: April 9, 2021

Revised: May 10, 2021

Accepted: June 11, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Background. COVID-19 is associated with a prothrombotic state leading to adverse clinical outcomes. Whether therapeutic anticoagulation improves outcomes in patients hospitalised with COVID-19 is unknown. We aimed to compare the efficacy and safety of therapeutic *versus* prophylactic anticoagulation in this population.

Methods. We did a pragmatic, open-label (with blinded adjudication), multicentre, randomised, controlled trial, at 31 sites in Brazil. Patients (aged ≥18 years) hospitalised with COVID-19 and elevated D-dimer concentration, and who had COVID-19 symptoms for up to 14 days before randomisation, were randomly assigned (1:1) to receive either therapeutic or prophylactic anticoagulation. Therapeutic anticoagulation was in-hospital oral rivaroxaban (20 mg or 15 mg daily) for stable patients, or initial subcutaneous enoxaparin (1 mg/kg twice per day) or intravenous unfractionated heparin (to achieve a 0·3–0·7 IU/mL anti-Xa concentration) for clinically unstable patients, followed by rivaroxaban to day 30. Prophylactic anticoagulation was standard in-hospital enoxaparin or unfractionated heparin. The primary efficacy outcome was a hierarchical analysis of time to death, duration of hospitalisation, or duration of supplemental oxygen to day 30, analysed with the win ratio method (a ratio >1 reflects a better outcome in the therapeutic anticoagulation group) in the intention-to-treat population. The primary safety outcome was major or clinically relevant non-major bleeding through 30 days. This study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT04394377) and is completed.

Resumo de Artigo: Renato D. Lopes, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Remo H.M. Furtado et al. Therapeutic *versus* prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397: 2253–63. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4.

Findings. From June 24, 2020, to Feb 26, 2021, 3331 patients were screened and 615 were randomly allocated (311 [50%] to the therapeutic anticoagulation group and 304 [50%] to the prophylactic anticoagulation group). 576 (94%) were clinically stable and 39 (6%) clinically unstable. One patient, in the therapeutic group, was lost to follow-up because of withdrawal of consent and was not included in the primary analysis. The primary efficacy outcome was not different between patients assigned therapeutic or prophylactic anticoagulation, with 28.899 (34.8%) wins in the therapeutic group and 34.288 (41.3%) in the prophylactic group (win ratio 0.86 [95% CI 0.59–1.22], p=0·40). Consistent results were seen in clinically stable and clinically unstable patients. The primary safety outcome of major or clinically relevant non-major bleeding occurred in 26 (8%) patients assigned therapeutic anticoagulation and seven (2%) assigned prophylactic anticoagulation (relative risk 3.64 [95% CI 1.61–8.27], p=0.0010). Allergic reaction to the study medication occurred in two (1%) patients in the therapeutic anticoagulation group and three (1%) in the prophylactic anticoagulation group.

Interpretation. In patients hospitalised with COVID-19 and elevated D-dimer concentration, in-hospital therapeutic anticoagulation with rivaroxaban or enoxaparin followed by rivaroxaban to day 30 did not improve clinical outcomes and increased bleeding compared with prophylactic anticoagulation. Therefore, use of therapeutic-dose rivaroxaban, and other direct oral anticoagulants, should be avoided in these patients in the absence of an evidence-based indication for oral anticoagulation.

Contexto.A COVID-19 está associada a um estado pró-trombótico que conduz a resultados clínicos adversos. Não se sabe se a anticoagulação terapêutica melhora os resultados em pacientes hospitalizados com COVID-19. Nosso objetivo neste estudo foi comparar a eficácia e segurança da anticoagulação terapêutica *versus* profilática nesta população.

Métodos Fizemos um ensaio clínico pragmático, aberto (duplo cego), multicêntrico, randomizado e controlado, em 31 centros no Brasil. Pacientes (com idade ≥18 anos) hospitalizados com COVID-19 e concentração elevada de D-dímero, e que apresentavam sintomas de COVID-19 por até 14 dias antes da randomização, foram designados aleatoriamente (1: 1) para receber anticoagulação terapêutica ou profilática. A anticoagulação terapêutica foi a rivaroxabana oral intra-hospitalar (20 mg ou 15 mg por dia) para pacientes estáveis, ou enoxaparina subcutânea inicial (1 mg / kg duas vezes por dia) ou heparina não fracionada intravenosa (para atingir 0,3–0,7 IU / mL de concentração de anti-Xa) para pacientes clinicamente instáveis, seguido de rivaroxabana até o dia 30. A anticoagulação profilática foi a enoxaparina hospitalar padrão ou heparina não fracionada. O resultado de eficácia primário foi uma análise hierárquica do tempo até a morte, duração da hospitalização ou duração do oxigênio suplementar até o dia 30, analisada com o método de razão de acertos (uma razão> 1 reflete um melhor resultado no grupo de anticoagulação terapêutica) na intenção para tratar a população. O resultado de segurança primário foi sangramento maior ou não importante clinicamente relevante ao longo de 30 dias. Este estudo está registrado com ClinicalTrials.gov (NCT04394377) e está concluído.

Resultados. De 24 de junho de 2020 a 26 de fevereiro de 2021, 3.331 pacientes foram selecionados e 615 foram alocados aleatoriamente (311 [50%] para o grupo de anticoagulação terapêutica e 304 [50%] para o grupo de anticoagulação profilática).576 (94%) eram clinicamente estáveis e 39 (6%) clinicamente instáveis. Houve perda de seguimento em um paciente do grupo terapêutico, devido à retirada do consentimento e não foi incluído na análise primária. O resultado da eficácia primária não foi diferente entre os pacientes designados para anticoagulação terapêutica ou profilática, com 28,899 (34,8%) no grupo terapêutico e 34,288 (41,3%) no grupo profilático (proporção de acertos 0,86 [IC 95% 0 · 59–1 · 22], p = 0 · 40). Resultados consistentes foram observados em pacientes clinicamente estáveis e clinicamente instáveis. O resultado de segurança primário para sangramento maior ou clinicamente relevante ocorreu em 26 (8%) pacientes com tratamento terapêutico para anticoagulação e sete (2%) para anticoagulação profilática (risco relativo 3 · 64 [IC 95% 1 · 61-8 · 27],p = 0,010). A reação alérgica ao medicamento do estudo ocorreu em dois (1%) pacientes do grupo de anticoagulação terapêutica e três (1%) do grupo de anticoagulação profilática.

Interpretação. Em pacientes hospitalizados com COVID-19 e concentração elevada de D-dímero, a terapêutica intra-hospitalar para anticoagulação, realizada com rivaroxabana ou enoxaparina, seguida de rivaroxabana até o dia 30, não melhorou os resultados clínicos e aumentou o sangramento em comparação com a anticoagulação profilática. Portanto, o uso de rivaroxabana em dose terapêutica e outros anticoagulantes orais diretos devem ser evitados nesses pacientes na ausência de uma indicação baseada em evidências para anticoagulação oral.

As Incertezas da Pandemia COVID-19

A pandemia COVID-19 afetou drasticamente a vida humana em todo o planeta. Causada pelo vírus SARS-CoV-2, inicialmente identificado em Wuhan, na China, que rapidamente espalhou-se por todo o mundo, foi declarada oficialmente como uma pandemia global pela Organização Mundial de Saúde no dia 11 de março de 2020. A severidade das manifestações da COVID-19 é bastante variável, desde uma maioria de pacientes assintomáticos até manifestações principalmente respiratórias que podem levar à insuficiência respiratória aguda e ao óbito. As manifestações mais graves estão comumente associadas a pacientes mais idosos e/ou com importantes comorbidades, embora, por motivos ainda desconhecidos, pode eventualmente afetar gravemente pessoas não-idosas sem comorbidades.

Desde o início da pandemia COVID-19, inúmeras tentativas de tratamento para esta doença têm sido procuradas no melhor intuito de ajudar os pacientes e, dada a urgência da situação, encontrar uma solução rápida, mas raras foram testadas adequadamente. Muitas destas tentativas partem de uma ponderação em que, de um lado, há um suposto benefício a partir de observações ou frágeis evidências, confrontados contra o conhecido histórico de mínimos riscos. Sabe-se que experiências pessoais não sistematicamente controladas são sujeitas a um enorme número de vieses. Por uma série de motivos, o diálogo muitas vezes tem sido prejudicado e não há uma aceitação das incertezas como deveria ser a verdadeira ciência, atualmente tão evocada para encerrar precocemente debates.

Entre os vários pontos de incertezas, muitos alertas convergem a um risco trombótico elevado em pacientes com COVID-19, provavelmente maior que em outras doenças virais respiratórias, levando potencialmente a desfechos adversos graves. Desde então, médicos pelo mundo inteiro divergiam quanto ao benefício *versus* risco da anticoagulação plena destes pacientes, especialmente quando já apresentavam D-dímero elevado. Para dirimir esta dúvida, foi rapidamente planejado e executado o estudo ACTION, um dos estudos do grupo COALIZÃO.

Desenolvimento do Estudo ACTION

O estudo ACTION foi um estudo aberto com adjudicação cega, pragmático, randomizado, controlado, desenvolvido em 31 hospitais selecionados do Brasil. Como critérios de inclusão, eram aceitos pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 com sintomas há menos de 14 dias, necessariamente com D-dímero elevado. Não poderiam participar do estudo pacientes com indicação formal de anticoagulação (por exemplo: fibrilação atrial, trombose venosa diagnosticada, dentre outras patologias), pacientes com clearance de creatinina inferior a 30mL/min, plaquetopenia inferior a 50.000/mm3, uso de P2Y12 ou Aspirina em dose maior que 100mg/dia ou que tivessem, por algum outro motivo, alto risco de sangramento). Todos os pacientes eram informados e consentiram na participação deste ensaio clínico, que consistia em randomizar, na proporção 1:1, o tratamento com anticoagulação plena ou profilática usual.

A anticoagulação plena geralmente consistia no uso de Rivaroxabana 20mg ou 15mg/dia, por via oral, para os pacientes estáveis, ou heparina dose plena para os pacientes instáveis. O intuito era de manter anticoagulação plena por 30 dias, substituindo a via parenteral para via oral assim que possível. Já a anticoagulação profilática geralmente foi feita com heparina enquanto durasse a internação, conforme protocolo de cada hospital.

O desfecho primário de eficácia estabelecido foi uma análise hierárquica de tempo até a morte, tempo de internação e tempo de necessidade de suplementação de oxigênio, analisados até o 30º dia de seguimento, através do método *Win Ratio* (Razão de Acertos), com base no princípio de intenção de tratar. O desfecho primário de segurança foi sangramento maior ou clinicamente relevante até o 30º dia de seguimento.

Assim, em um curto período de junho de 2020 a fevereiro de 2021, 615 pacientes foram randomizados e acompanhados nos centros selecionados. A grande maioria deles estava estável (94%) no momento da randomização, a idade média em torno de 56 anos de idade, com discreto predomínio do sexo masculino. A randomização permitiu adequada distribuição de fatores de risco entre os grupos. O desfecho primário de eficácia não foi diferente entre os 2 grupos, com 28.899 (34,8%) acertos do grupo terapêutico contra 34.288 (41,3%) acertos do grupo profilático, com razão de acertos de 0,86, com p=0,40. Este resultado foi consistente em todas as análises de subgrupos pré-especificadas. Já a análise do desfecho primário de segurança mostrou resultado desfavorável ao grupo terapêutico, com 26 (8%) pacientes apresentando sangramentos maiores ou clinicamente relevantes, contra 7 (2%) pacientes do grupo profilático, atingindo p=0,001 (Figura 1 e Tabela 1 / *Figure 1, Table 1*).

O Método *Win Ratio*

Um dos destaques do estudo ACTION foi a abordagem estatística do desfecho primário com uma metodologia à qual não estamos habituados. A forma convencional de reportar desfechos compostos em ensaios clínicos tem uma limitação de reunir eventos de magnitudes diferentes como desfecho único, sem hierarquia entre eles, frequentemente supervalorizando algum desfecho menos relevante. O método *Win Ratio* (Razão de Acertos) permite hierarquizar melhor os desfechos e possivelmente será mais frequente em futuros ensaios clínicos. Este método tem por base o confronto de todos os indivíduos de um grupo contra todos do outro, individualmente, com critérios pré-especificados para estabelecer o que seria o acerto de cada um ou o empate.

Assim, estabelece-se uma razão entre o número total de acertos da hipótese testada contra o número total de derrotas. Uma razão superior a 1 indica benefício, e inferior a 1 indica malefício. A relevância estatística é determinada pelo cálculo de intervalo de confiança de 95% e valor de p.

No presente estudo ACTION, foi feita análise hierarquizada, não pareada, estratificada conforme a condição estável ou instável na randomização. Primeiro, realizavam-se "confrontos" quanto à mortalidade em 30 dias, considerando empate caso nenhum dos dois comparados fosse a óbito ou caso a diferença no momento do óbito fosse de não mais de 1 dia.

Em seguida, havendo um empate, era comparado o tempo de internação hospitalar, considerando-se empate caso a diferença de duração de internação hospitalar fosse não mais que 2 dias.

Por fim, persistindo um empate, era avaliado o tempo de necessidade de oxigenioterapia, considerando-se empate caso a diferença de duração de uso fosse não superior a 2 dias entre as comparações.

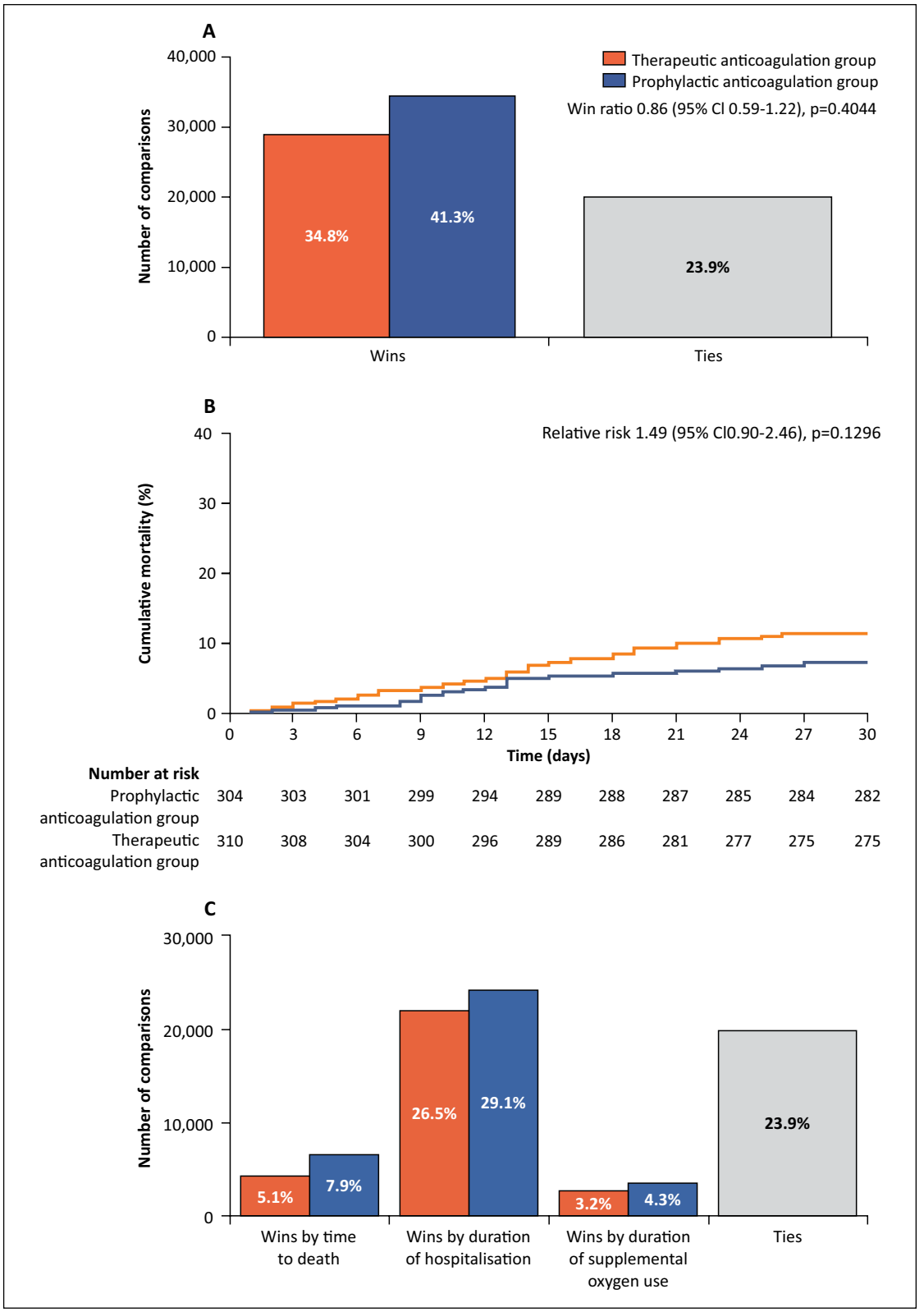
Interpretação e Aplicação Clínica

O estudo ACTION traz importantes resultados. Pudemos aprender a partir deste estudo que, em pacientes internados por COVID-19 com D-dímero elevado, a anticoagulação terapêutica não trouxe benefícios clínicos significativos e ainda aumentou o risco de sangramentos maiores ou clinicamente significantes, quando comparado com anticoagulação profilática.

É natural procurarmos se algum subgrupo específico poderia favorecer-se do tratamento com anticoagulação plena, como pacientes com D-dímero mais elevado ou pacientes obesos ou pacientes mais graves. No entanto, todas as análises pré-especificadas de subgrupo não apontaram para um possível benefício da anticoagulação plena.

No trajeto da construção deste ensaio clínico, alguns pesquisadores encontraram dificuldades porque alguns médicos-assistentes não gostaram

Figure 1. Primary outcome analysis



(A) Hierarchical win ratio analysis of death, duration of hospitalisation, and duration of oxygen use (primary outcome) through 30 days. (B) Cumulative mortality curves through 30 days in the two sudy groups. (C) Number of wins by group for individual components of the primary outcome.

Table 1: 30-day efficacy and safety outcomes.

	Therapeutic anticoagulation group (n=310)	Prophylactic anticoagulation group (n=304)	Effect (95% CI)	p value
Efficacy outcomes				
Composite thrombotic outcome*	23 (7%)	30 (10%)	RR 0.75 (0.45-1.26)	0.32
Venous thromboembolism †	11 (4%)	18 (6%)	RR0.60 (0.29-1.25)	0.19
Deep vein thrombosis	5 (2%)	5 (2%)	RR 0.98 (0.29-3.35)	1.00
Pulmonary embolism	7 (2%)	13 (4%)	RR0.53 (0.21-1.31)	0.18
Myocardial infarction	13 (4%)	14 (5%)	RR 0.91 (0.44-1.91)	0.85
Stroke	1 (<1%)	0	..	..
Major adverse limb event	0	1 (<1%)	..	..
Composite thrombotic outcome* and all-cause death	46 (15%)	44 (14%)	RR 1.03 (0.70-1.50)	0.91
Death	35 (11%)	23 (8%)	RR 1.49 (0.90-2.46)	0.13
Cardiovascular	6 (2%)	0	..	..
Non-cardiovascular	29 9%)	22 (7%)	..	..
Unknown	0	1 (<1%)	..	..
Rehospitalisation	2 (1%)	5 (2%)	RR 0.39 (0.08-2.01)	0.28
World health Association 8-point ordinal scale at end of 30 days	..	..	Proportional OR 1.35 (0.85-2.16)	0.21
Out of hospital with no oxygen therapy	263 (85%)	268 (88%)	..	..
Out of hospital with oxygen therapy	0	0	..	..
Hospitalised with no oxygen therapy	3 (1%)	5 (2%)	..	..
Hospitalides with oxygen by mask or nasal catheter	8 (3%)	2 (1%)	..	..
Hospitalised with non-invasive ventilation or high flow oxygen	0	0	..	..
Hospitalised with invasive mechanical ventilation without additional support	1 (<1%)	4 (1%)	..	..
Hospitalised with invasive mechanical ventilation with additional organ support	0	2 (1%)	..	..
Death	35 (11%)	23 (8%)	..	..
Safety outcomes				
Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding (ISTH definitions)	26 (8%)	7 (2%)	RR 3.64 (1.61-8.27)	0.0010
Major bleeding	10 (3%)	4 (1%)	RR 2.45 (0.78-7.73)	0.18
Clinically relevant non-major bleeding	16 (5%)	3 (1%)	RR 5.23 (1.54-17.77)	0.0039
Any bleeding	36 (12%)	9 (3%)	RR 3.92 (1.92-8.00)	<0.0001
Combined efficacy and safety outcome				
Net benefit ‡	56 (18%)	47 (15%)	RR 1.17 (0.82-1.66)	0.45

Data are n (%) or point estimate (95% CI). RR=relative risk. OR=odds ratio. ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Defined as any venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, systemic embolism, and major adverse limb events. †One patient had one episode of deep vein thrombosis, followed 6 days later by a pulmonary embolism. ‡Composite outcome including any composite thrombotic outcome, all-cause death, and ISTH definitions or major or clinically relevant bleeding.

de anticoagular plenamente um paciente que não tinha critérios estabelecidos de anticoagulação e porque outros não concordavam com a ideia de não anticoagular um paciente COVID-19 com D-dímero elevado, mesmo sem evidência robusta. Esta dicotomia de condutas opostas para um mesmo cenário corrobora a necessidade de um bom ensaio clínico randomizado para nos guiar.

A partir deste estudo, temos um bom respaldo para não anticoagular plenamente um paciente com COVID-19, a menos que exista uma indicação específica, e a simples elevação do D-dímero não se trata de uma indicação formal.

OPEN ACCESS

RESUMO DE ARTIGO

Bridging Learning in Medicine and Citizenship During the COVID-19 Pandemic: A Telehealth-Based Case Study

Teletriagem como Estratégia de Enfrentamento da Epidemia de COVID-19: A Experiência do Telecoronavirus

Viviane Boaventura[1,2,3*], Jedson dos Santos Nascimento[3]
[1]Universidade Federal da Bahia; [2]Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz; [3]Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Background. COVID-19 presented great challenges for not only those in the field of health care but also those undergoing medical training. The burden on health care services worldwide has limited the educational opportunities available for medical students due to social distancing requirements.
Objective. In this paper, we describe a strategy that combines telehealth and medical training to mitigate the adverse effects of the COVID-19 pandemic.
Methods. A toll-free telescreening service, Telecoronavirus, began operations in March 2020. This service was operated remotely by supervised medical students and was offered across all 417 municipalities (14.8 million inhabitants) in the Brazilian state of Bahia. Students recorded clinical and sociodemographic data by using a web-based application that was simultaneously accessed by medical volunteers for supervision purposes, as well as by state health authorities who conducted epidemiological surveillance and health management efforts. In parallel, students received up-to-date scientific information about COVID-19 via short educational videos prepared by professors. A continuously updated triage algorithm was conceived to provide consistent service.
Results. The program operated for approximately 4 months, engaging 1396 medical students and 133 physicians. In total, 111,965 individuals residing in 343 municipalities used this service. Almost 70,000 individuals were advised to stay at home, and they received guidance to avoid disease transmission, potentially contributing to localized reductions in the spread of COVID-19. Additionally, the program promoted citizenship education for medical students, who were engaged in a real-life opportunity to fight the pandemic within their own communities. The objectives of the education, organization, and assistance domains of the Telecoronavirus program were successfully achieved according to the results of a web-based post-project survey that assessed physicians' and students' perceptions.
Conclusions. In a prolonged pandemic scenario, a combination of remote tools and medical supervision via telehealth services may constitute a useful strategy for maintaining social distancing measures while preserving some practical aspects of medical education. A low-cost tool such as the

Resumo de Artigo: Thiago Cerqueira-Silva, Roberto Carreiro, Victor Nunes et al. Bridging Learning in Medicine and Citizenship During the COVID-19 Pandemic: A Telehealth-Based Case Study. JMIR Public Health Surveill 2021 Mar 4;7(3):e24795. doi: 10.2196/24795.

Correspondence addresses:
Dra. Viviane Boaventura
vsboaventura@gmail.com

Received: April 8, 2021

Revised: May 9, 2021

Accepted: June 17, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Telecoronavirus program could be especially valuable in resource-limited health care scenarios, in addition to offering support for epidemiological surveillance actions.
Keywords. COVID-19; Education; Epidemiology; Impact; Medical Education; Medical Student; Monitoring; Surveillance; Telehealth; Training; Triage.

Contexto. A COVID-19 apresentou grandes desafios não apenas para aqueles na área de saúde, mas também para aqueles em formação médica. A carga sobre os serviços de saúde em todo o mundo limitou as oportunidades educacionais disponíveis para estudantes de medicina devido aos requisitos de distanciamento social.
Objetivo. Neste artigo, descrevemos uma estratégia que combina telessaúde e treinamento médico para mitigar os efeitos adversos da pandemia COVID-19.
Métodos. O telecoronavírus, serviço gratuito de telerrastreio, iniciou suas operações em março de 2020. Esse serviço era operado remotamente por estudantes de medicina supervisionados e era oferecido em todos os 417 municípios (14,8 milhões de habitantes) do estado da Bahia. Os alunos registraram dados clínicos e sociodemográficos por meio de um aplicativo que era acessado simultaneamente por médicos e voluntários para fins de supervisão, bem como por autoridades de saúde estaduais que realizaram ações de vigilância epidemiológica e gestão de saúde. Paralelamente, os alunos receberam informações científicas atualizadas sobre o COVID-19 por meio de pequenos vídeos educacionais elaborados pelos professores. Um algoritmo de triagem continuamente atualizado foi concebido para fornecer um serviço consistente.
Resultados. O programa funcionou por aproximadamente 4 meses, envolvendo 1.396 estudantes de medicina e 133 médicos. No total, 111.965 pessoas residentes em 343 municípios utilizaram esse serviço. Quase 70.000 indivíduos foram aconselhados a ficar em casa e receberam orientações para evitar a transmissão da doença, potencialmente contribuindo para reduções localizadas na disseminação do COVID-19. Além disso, o programa promoveu educação para a cidadania para estudantes de Medicina, que estavam engajados em uma oportunidade real de combater a pandemia em suas próprias comunidades. Os objetivos dos domínios de educação, organização e assistência do programa Telecoronavirus foram alcançados com sucesso de acordo com os resultados de uma pesquisa pós-projeto baseada na web que obteve as percepções de médicos e alunos.
Conclusões. Em um cenário de pandemia prolongado, uma combinação de ferramentas remotas e supervisão médica por meio de serviços de telessaúde pode constituir uma estratégia útil para manter medidas de distanciamento social enquanto preserva alguns aspectos práticos da educação médica. Uma ferramenta de baixo custo, como o programa de telecoronavírus, pode ser especialmente valiosa em cenários de cuidados de saúde com recursos limitados, além de oferecer suporte para ações de vigilância epidemiológica.
Palavras-chave: COVID-19; Educação; Epidemiologia; Impacto; Educação Médica; Estudante de Medicina; Monitoramento; Vigilância; Telessaúde; Treinamento; Triagem.

Considerando que a transmissão da COVID-19 ocorre por via respiratória, evitar a circulação de pessoas com quadros leves da doença pode contribuir para o controle da disseminação da doença. Por outro lado, é importante identificar corretamente os casos sob risco de agravamento para não retardar o atendimento presencial e as medidas de suporte adequadas. Nesse cenário foi criado o serviço Telecoronavirus. O desenho da intervenção, alcance e avaliação do serviço foram descritas no artigo recentemente publicado no no periódico JMIR Public Health Surveillance (doi:10.2196/24795).

O serviço Telecoronavirus é uma plataforma de teletriagem operada remotamente por estudantes de medicina dos últimos anos do curso treinados por plataforma virtual e supervisionados também remotamente por médicos, todos voluntários. Os alunos orientavam a conduta baseando-se em um fluxograma desenvolvido e atualizado por profissionais especializados (infectologista, pneumologistas, emergencistas e telesaúde). Além da triagem, os pacientes e usuários do serviço eram rotineiramente orientados sobre medidas de prevenção, distanciamento social e isolamento domiciliar. Os atendimentos eram registrados em uma Aplicação Online desenvolvida para esse fim, de forma a salvaguardar os aspectos éticos-profissionais. A aplicação online também garantia acesso aos médicos supervisores e a transmissão dos dados em tempo real para a vigilância epidemiológica e Secretaria de Saúde do Estado da Bahia como forma de apoiar ações de gestão.

O serviço gratuito para a população iniciou as atividades 18 dias após a primeira notificação de COVID-19 na Bahia quando havia apenas 63 casos confirmados da doença, e operou por 130 dias, período em que atendeu 111.965 ligações. A estratégia reuniu cerca de 1.500 voluntários ligados a instituições de pesquisas e ensino, associações médicas, 12 escolas de Medicina do estado (públicas e privadas) e contou com o apoio do governo para operacionalização de uma central telefônica e comunicação. O Telecoronavirus também recebeu apoio do Conselho Regional de Medicina, no acompanhamento do fluxograma e das questões pertinentes a Telemedicina.

Desde início do projeto o desenho da intervenção encontra-se disponível no repositório virtual da Fiocruz (https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/40485) para permitir a replicação em outros locais. Foi inspiração para criação de serviço semelhante, operado por estudantes da UNICAMP, e para o serviço de assistência psicossocial gratuito, a Rede Escuta Saúde.

Conforme descrito no artigo de Silva e colaboradores, o projeto foi avaliado de forma positiva pelos estudantes e médicos envolvidos, contribuindo para a formação de uma cultura de voluntariado e cidadania. A experiência também foi exitosa na união de diversos atores sociais, instituições e órgãos governamentais para mitigação da epidemia. O serviço atendeu pessoas de mais de 80% dos municípios da Bahia e cerca de 60% das mais de 110 mil pessoas atendidas não necessitaram deslocar-se para atendimento presencial (http://www.fameb.ufba.br/sites/fmb.ufba.br/files/tcc/relatorio_final_telecoronavirus_2020_08_14_siatex.pdf). Dessa forma, acreditamos que o Telecoronavirus pode ter contribuído para o controle da pandemia na Bahia durante a primeira onda de COVID-19.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL

OPEN ACCESS

Hospital SANTA IZABEL SantaCasaBA

POLÍTICA

Prevenção de Infecção do Trato Respiratório (ITR)

1. OBJETIVO

Normatizar medidas que visam à redução do impacto da incidência das Infecções do Trato Respiratório e qualificar a inserção e manipulação de dispositivos nesse sistema, resultando na melhoria da assistência e diagnosticar precocemente a pneumonia associada à ventilação mecânica, definindo as condutas terapêuticas e preventivas.

2. APLICAÇÃO

Este protocolo aplica-se a todos os profissionais da assistência à saúde do Hospital Santa Izabel.

3. TERMOS E DEFINIÇÕES

HSI – Hospital Isabel Izabel.

ITR – Infecção do Trato Respiratório – pneumonia hospitalar ou nosocomial – é aquela adquirida no ambiente hospitalar após 72 horas ou mais da internação, quando se desconhecer o período de incubação do microorganismo e não houver evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção no momento da admissão.

Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) – Infecção pulmonar desenvolvida após 48 a 72 horas da intubação endotraqueal e instituição de ventilação mecânica.

Escore Clínico de Infecção Pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score* - CPIS) Modificado – Escore de no máximo doze pontos que leva em consideração, além dos achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, a bacterioscopia e os cultivos do aspirado traqueal. Quando superior a seis revela uma alta probabilidade de PAV. Deve ser utilizado como ferramenta diagnóstica, sempre correlacionando com os dados clínicos.

ELABORADO POR:	CONSENSADO POR:	APROVADO POR:
Jussara Oliveira Santini (Enfermeira do SCIH) Leila Azevedo – (Infectologista, Médica do SCIH)	Soraia Accioly (Gerente de Qualidade)	José Ricardo Madureira (Diretor Técnico Assistencial)

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

Received: April 15, 2021

Revised: May 12, 2021

Accepted: June 15, 2021

Published: June 30, 2021

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
© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) Modificado

	0	1	2
Secreção Traqueal	Rara	Abundante	Abundante e purulenta
Infiltrado a Rad. Tórax	Sem infiltrado	Difuso	Localizado
Temperatura Axilar (°C)	36 a 37,9	38 a 38,9	> 39 ou < 36
Leucograma	4.000 a 11.000	< 4.000 ou > 11.000	< 4.000 ou > 11.000 e Bt > 500
PaO_2/FiO_2	> 240 ou SDRA		< 240, sem SDRA
Microbiologia	Ausência de bactérias		Presença de bactérias

CPIS > 6: Alta Probabilidade de pneumonia

CPIS 3 a 6: Incerto

CPIS < 3: Baixa Probabilidade de pneumonia.

4. DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

4.1. Fatores de Risco para Patógenos Multidrogas Resistentes (MR)

Devem ser considerados para a escolha da antibioticoterapia empírica.

- Uso de antibiótico nos últimos 90 dias;
- Passado de hospitalização < 30 dias;
- Residentes em asilos ou em Home care;
- Hospitalização atual ≥ 5 dias;
- Diálise crônica;
- Feridas crônicas;
- Doença ou tratamento; Imunossupresso.

4.2. Critérios de Elegibilidade

4.2.1. Critérios de Inclusão

• Idade ≥ 18 anos.
• Pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica por, no mínimo, 2 dias.

4.2.2. Critérios de Exclusão

• Pacientes transferidos de outro serviço em ventilação mecânica.
• Pacientes traqueostomizados;
• Diagnóstico de PAV;
• Pacientes recebendo terapia ventilatória de resgate.

5. MEDIDAS PREVENTIVAS

5.1. Condutas Gerais

• Higiene das mãos antes e após o contato com os pacientes;
• Cabeceira elevada acima de 30º a 45°, inclusive em procedimentos de higiene para evitar aspiração do conteúdo gástrico, caso não tenha contra-indicação;
• Higiene oral a cada 8 horas, com clorexidina a 0,12 % veículo oral em pacientes comatosos, traqueostomizados e em ventilação mecânica;
• Verificar posicionamento da sonda gástrica ou enteral antes da infusão da dieta;
• Ajustar o volume da dieta enteral, baseado no volume gástrico residual;
• No pós-operatório estimular a respiração profunda e a deambulação o mais breve possível;
• Troca de umidificadores conforme protocolo e utilizar água estéril.

5.2. Cuidados com Paciente em Intubação Orotraqueal

• Preferir intubação orotraqueal à nasotraqueal (prevenção de sinusite);
• Aspiração de via aérea superior antes de intubação / traqueostomia / extubação;
• Manter balonete do tubo inflado, porém com pressão 20 a 30 cm H2O;
• Prevenção de extubação acidental (fixação do tubo, sedação e contenção se necessária);
• Uso de cateter de aspiração subglótica contínua, em pacientes com parâmetros elevados e em precaução de aerossóis;
• Drenar condensado retido no circuito do ventilador;

- Trocar filtro umidificador a cada 48 horas ou quando contaminado por secreção;
- Não trocar rotineiramente circuito do ventilador mecânico, exceto quando sujidade visível ou mau funcionamento.
- Descartar periodicamente condensados líquidos que se acumulam ao longo do circuito respiratório, com o cuidado para que o mesmo não reflua para o paciente, além de usar luvas neste procedimento;
- Prevenir distensão abdominal que possa levar a vômito e broncoaspiração (vide Protocolo de Prevenção de Broncoaspiração);
- Evitar sonda nasoenteral (preferir oroenteral);
- Verificar diariamente possibilidade de extubação;
- Realizar interrupção diária da sedação sempre que possível;
- Quando necessário, usar antibiótico pelo menor tempo possível;
- Atentar para o tempo de nebulização, se possível nebulizar com o circuito próprio do ventilador mecânico;
- Quando for extubar o paciente, ou quando da necessidade de desinsuflar o "cuff" da cânula, aspirar secreções.
- Utilizar cânulas endotraqueais com dispositivo de aspiração contínua de secreção acumulada em região infra-glótica.
- A pressão do cuff deverá ser (Pcuff 20 -25 cmH_2O).

  Obs: Critérios de inclusão para uso de cânula endotraqueais com dispositivo de aspiração de secreção acumulada em região infra-glótica.
- Pacientes com expectativa de mais de 72 h de permanecer na ventilação mecânica, deverão ser intubados de preferência com cânulas endotraqueais com aspiração infra-glótica.

5.3. Cuidados com Pacientes Traqueostomizados

- Utilizar barreira máxima para realização de traqueostomia;
- Utilizar luvas de procedimento estéreis para troca da cânula de traqueostomia;
- Não trocar rotineiramente o conjunto da cânula metálica ou quando necessária. A limpeza da cânula metálica interna diariamente ou sempre que necessária.

5.4. Cuidados para Aspiração

- Utilizar a sequência TRAQUÉIA, NARIZ E BOCA;
- Utilizar luvas (procedimento estéril para intubados e/ou traqueostomizados), máscara cirúrgica, óculos de proteção e avental de manga longa.

- Utilizar sonda de aspiração a cada sessão;
- Utilizar solução estéril para desobstrução da sonda de aspiração.

5.5. Umidificador de Oxigênio

- Uso individual;
- Trocar a cada 24 horas;
- Utilizar solução estéril;
- Durante o uso, ao atingir o nível mínimo, trocar o umidificador por outro, nunca completar o conteúdo;
- O catéter de oxigênio deve ser de uso único e trocado a cada 24 horas.

5.6. Micronebulizador

- Trocar a cada 24 horas;
- Utilizar soluções estéreis.

5.7. Vacuômetro

- Trocar a cada 24 horas.

6. INDICADOR

Número de Infecção do trato respiratório associado a ventilação mecânica no período dividido por Número total de ventilação mecânica no período x 100.

7. RESPONSABILIDADES

7.1. Médico

- Avaliar a possibilidade de suspensão diária de sedação, desmame ventilatório e traqueostomia precoces;
- Atentar para a possibilidade diagnóstica de PAV, aplicando os critérios CPIS modificado;
- Solicitação de culturas (2 hemoculturas e cultura de aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar, conforme o caso);
- Iniciar a antibioticoterapia precocemente, monitorando a resposta;
- Ajustar antibióticos conforme o resultado de culturas e a evolução clínica;

• Atentar para as medidas preventivas;
• Preferir ventilação mecânica não invasiva;
• Manter a cabeceira elevada de 30º a 45º.
• Definir o uso da cânula endotraqueal com dispositivo de aspiração contínua de secreção acumulada

7.2. Enfermagem

• Observar os sinais vitais e exames laboratoriais, como o comportamento da Temperatura, FC e leucograma, com atenção para a possibilidade de infecção;
• Atentar para sinais de piora respiratória (queda de saturação, taquipnéia, cianose e piora gasométrica);
• Aspirar secreção traqueal quando necessário, avaliando o seu aspecto, volume e mudanças no padrão;
• Manter medidas que evitem broncoaspirações: manter cabeceira elevada acima de 30º a 45º, mesmo durante procedimentos de higiene; controlar resíduo gástrico, observar se cuff está insuflado, fixação adequada do tubo endotraqueal e desligar a dieta 30 minutos antes de realizar o banho;
• Evitar acúmulo de secreções no reservatório do aspirador, trocando todo o sistema a cada 24 horas ou quando atingir um terço de sua capacidade;
• Aplicar o Protocolo de Higiene Oral;
• Aplicar o Protocolo de Mudança de Decúbito para facilitar a mobilização de secreções;
• Aplicar o Protocolo de Contenção Mecânica para evitar extubação acidental;
Obs: A aspiração da cânula subglótica deverá ser realizada a cada 2 h para o paciente, sendo responsabilidade da fisioterapia a cada 4 h (intercalando esse procedimento com a equipe de enfermagem).

7.3. Fisioterapia

• Higiene das mãos antes e após o contato com o paciente;
• Atentar para os padrões de precauções;
• Manter a cabeceira elevada acima de 30º a 45°;
• Vigilância respiratória sistemática, monitorizando a ausculta pulmonar, radiografia, hemogasometria, pressões de pico, platô e resistiva, complacência estática e dinâmica;
• Checar a fixação do tubo traqueal para prevenção de extubação acidental;
• Checar diariamente a pressão do balonete do tubo traqueal, mantendo maior que 20 e menor que 30 mmHg;

• Drenar condensados do circuito do ventilador;
• Trocar filtro umidificador a cada 48 horas ou quando contaminado por secreções;
• Instituir medidas terapêuticas para prevenção de obstruções brônquicas e atelectasias;
• Manter fisioterapia motora para prevenção de sequelas.
Obs: A aspiração da cânula subglótica deverá ser realizada a cada 2 h para o paciente, sendo responsabilidade da fisioterapia a cada 4 h (Intercalando esse procedimento com a equipe de enfermagem).

7.4. SCIH

• Avaliar e intervir junto à assistência para garantir o cumprimento de ações preventivas, através da aplicação dos bundles de prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica.
• Notificação dos casos confirmados, gerando indicadores epidemiológicos.

8. REFERÊNCIA NORMATIVA

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Caderno 2: critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde [internet]. Brasília: ANVISA; 2017 [acessado em 06/03/2020].

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Caderno 4: medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde [internet]. Brasília: ANVISA; 2017 [acessado em 06/03/2020].

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES nº 01/2020 [internet]. Brasília: ANVISA; 2020 [acessado em 06/03/2020].

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 inter disciplinaridade na área de saúde).
- Cartas ao editor ou editoriais referentes a publicações anteriores ou contendo breves relatos de descobertas incomuns ou preliminares.
- Estado de arte, contendo ideias, hipóteses e comentários (artigos que avançam para hipóteses ou representam uma opinião relacionada a um tópico de interesse atual).

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

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

Política Editorial

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

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

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

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

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

Revisões

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

Estilo

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

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

Os textos dos manuscritos devem conter: título, resumo, corpo do texto (com subtópicos, como Introdução, Objetivo, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão; ou outros subtópicos que não de artigos originais), agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas. O running title não deve ultrapassar 40 caracteres e devem estar no topo de cada página, assim como a paginação. As referências devem seguir o "Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas" ou "Estilo de Citação Vancouver" (vide American Medical Association Manual of Style: a guide for authors and editors). Títulos de periódicos não listados no Index Medicus devem ser escritos por extenso.

Aprovação do Comitê de Ética

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

Ética

Falsificação ou fabricação de dados, plágio, incluindo publicação duplicada do trabalho dos próprios autores sem a devida citação e apropriação indébita do trabalho são práticas inaceitáveis. Quaisquer casos de má conduta ética serão tratados com rior 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 + Titulo - Inglês	Português + Titulo - 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 dr 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 esudos 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.