

Volume 7, Nº3
Setembro 2023

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



Editorial

Avaliação de Resultados em Ensaio Clínicos pela Técnica Win Ratio

Atualização de Tema

Hiperlactatemia e seus Diagnósticos Diferenciais: Uma Revisão Narrativa

Relato de Caso

Neoplasia Neuroendócrina de Laringe com Metástases Cutâneas:
Relato de Caso

Resumo de Artigo

Resultados Pós-Operatórios Precoces da Esofagectomia Minimamente
Invasiva no Câncer de Esôfago

Protocolo Assistencial

Sepse em Adulto



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Volume 7, Nº 3 · Setembro 2023

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



Hospital
SANTA IZABEL

Setembro 2023
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Antoine Tawill

TESOUREIRO

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE

Eduardo Queiroz

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

DERMATOLOGIA

Supervisor: Dra. Jussamara Brito Santos

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Clarissa Maria Cerqueira Mathias (Oncologia)

Cristiane Abbusen Lima Castelo Branco

(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica / Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

Alexandre Sá

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

André Ney Menezes Freire

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

Daniela Galvão Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Jussamara Brito Santos

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marco Antônio Oliveira Lessa

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

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

Valcellos José da Cruz Viana

Verusca de Matos Ferreira

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

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

Escritório

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

Permissões

Copyright 2023 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de

Capa: Figura 1. A. Lesão suboclusiva proximal em coronária direita. B. Reversão da obstrução com normalização do fluxo timi 3, após uso de nitrato intracoronário. Espasmo Coronariano como Primeira Manifestação de Prinzmetal Causando Infarto do Miocárdio sem Doença Obstrutiva Subjacente - MINOCA (*Myocardial Infarction with non-Obstructive Coronary Arteries*) by Amanda Silva Fraga et al. Rev. Cient. HSI 2023;Set(7)1:113.

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

DOI: 10.35753



© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia
All rights reserved.

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 101** Avaliação de Resultados em Ensaios Clínicos pela Técnica *Win Ratio*
Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

- 104** Hiperlactatemia e seus Diagnósticos Diferenciais: Uma Revisão Narrativa
Luana Portela Mendes Carneiro, Jedson dos Santos Nascimento

Relato de Caso

- 112** Espasmo Coronariano como Primeira Manifestação de Prinzmetal Causando Infarto do Miocárdio sem Doença Obstrutiva Subjacente - MINOCA (*Myocardial Infarction with non-Obstructive Coronary Arteries*)
Amanda Silva Fraga, Daniel Gomes Braga dos Reis, Maria Luiza Jenkins, Ricardo Peixoto de Oliveira, Joberto Pinheiro Sena, Jose Carlos Raimundo Brito, Gilson Soares Feitosa

- 116** Neoplasia Neuroendócrina de Laringe com Metástases Cutâneas: Relato de Caso
Thiago Vieira, Kilvia Barreto, Diana Solano, Daniela de Oliveira

- 120** Úlcera de Lipschutz: um Relato de Caso na Pediatria Associada a um Quadro de Dengue
Carolina Campos, Raquel Birne, Maria Claudia Matos

Resumo de Artigo

- 123** Resultados Pós-Operatórios Precoces da Esofagectomia Minimamente Invasiva no Câncer de Esôfago
Thiago Francischetto, Vaner Paulo da Silva Fonseca Pinheiro, Eduardo Freitas Viana

- 131** Achados Colonoscópicos em Pacientes a Partir dos 50 Anos: Uma Análise Crítica de 1.614 Exames
Rafaela Mendonça Leal, Carlos Ramon Silveira Mendes, Lana Ferreira Moreira, Taisa Maria Brito Amorim, Adriana Conceição de Mello Andrade, Elisangela Suzarth Goncalves

Protocolo Assistencial

- 136** Sepses em Adulto
Marcela Lordelo

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

Avaliação de Resultados em Ensaio Clínicos pela Técnica *Win Ratio*

Evaluation of Results in Clinical Trials Using the Win Ratio Technique

Gilson Soares Feitosa^{1*}

¹*Editor-Chefe da Revista Científica hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil*



Ensaio clínico comparativo randomizado que testa novas intervenções com as já estabelecidas, ou com *status quo* de tratamento de alguma condição patológica, são de grande importância para o avanço da ciência médica.

Difícilmente a observação do efeito de uma única variável satisfaz o entendimento de todo o espectro da doença em questão. Por isso reúnem-se vários desfechos combinados para a condição que se avalia, considerando o desfecho primário do estudo (desfecho para o qual as características do estudo foram delineadas, como o volume amostral e o poder do estudo além da sua sistemática aferição em sua continuidade) sob uma perspectiva de qual deles primeiro ocorreu. Nessa estratégia, ferramentas estatísticas são utilizadas como as de análise de tempo (sobrevida, por exemplo), através da plotagem e das curvas de Kaplan Meyer, da comparação entre grupos de sobrevivida com testes de logrank e modelo de regressão proporcional de Cox, o que nos permite ver a razão de chances da ocorrência (Hazard Ratio-HR) do desfecho e estabelecer cálculos de significância estatística. Na área cardiovascular, este modelo tem sido o mais empregado, tais como: desfechos como mortalidade total ou, mais frequentemente, mortalidade cardiovascular; hospitalização na insuficiência cardíaca com ou sem acréscimo de infarto não-fatal; acidente vascular cerebral, necessidade de nova revascularização; doença coronariana, entre outros.

Entretanto, desde sua concepção inicial, foi objeto de crítica o entendimento de que os desfechos considerados não possuem necessariamente o mesmo peso de importância nosológica. Por exemplo, colocando-se o desfecho identificador do evento em igualdade de significância, uma morte

Correspondence addresses:

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

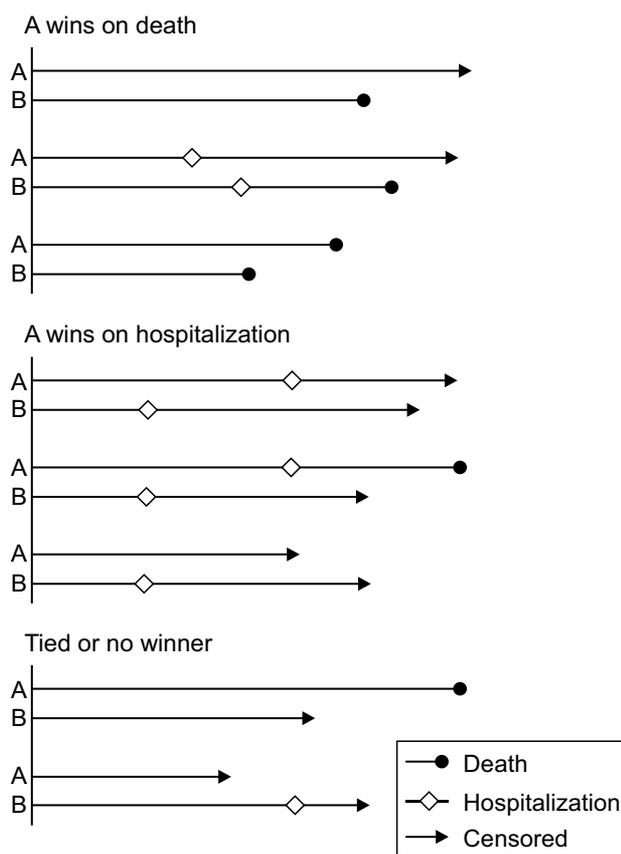
Copyright

© 2023 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

por qualquer causa, ou de causa cardiovascular, uma hospitalização ou um infarto não-fatal teriam o mesmo grau de importância no estudo.

Daí por que na tentativa de proceder com uma hierarquização de desfechos, sugeriu-se que uma análise dita de vitórias e derrotas fosse estabelecida: a análise *win ratio*. Proposta originalmente por Stuart J. Pocock e colaboradores, do Departamento de Estatística Médica da London School of Hygiene and Tropical Medicine, em 2012, como uma adaptação da fórmula elaborada por Finkelstein, em 1999, a análise por vitórias e derrotas – *win/loss* ou simplesmente *win ratio* – propõe-se a corrigir tal defeito, tendo como propósito nos estudos desfechos combinados e hierarquizá-los. Em seu texto original tem-se que (Figura 1):

Figura 1. Cenários de distintas possibilidades na avaliação por *win ratio*.



Em um estudo sobre insuficiência cardíaca em que se compararam duas estratégias de tratamento, A e B, existiam 2 maneiras de proceder com a avaliação:

1. Com pareamento de dados de cada indivíduo de acordo com características pré-determinadas de riscos – idade, sexo, FE, dentre outros –, em que cada indivíduo é comparado com seu par dentro dos dois desfechos hierarquizados: morte e depois hospitalização, e qual ocorreu primeiro em cada caso. Assim, em quem ocorreu mais tarde ou não ocorreu, considera-se uma vitória. Em

seguida, o desfecho hospitalização pelo mesmo princípio. Quando nenhum desfecho ocorreu em nenhum dos dois grupos, é um empate. Assim como é empate se houver uma interrupção por perda de *follow-up* no indivíduo de um dos grupos, por exemplo. A *win ratio* será a razão entre o número de vitórias sobre o número de derrotas. Essa diferença terá sua avaliação quanto a seu intervalo de confiança e significado estatístico.

2. Cada paciente de cada grupo será comparado com todos os pacientes do outro grupo sem pareamento, gerando um número grande de comparações, somente possível de ser calculado com auxílio da computação. Desta forma, pretende-se garantir que os desfechos mais importantes sejam avaliados pelo próprio peso e não cedendo primazia aos de peso menor.

Muitos estudos recentes são apresentados com essa forma de análise em importantes periódicos. Quando aplicada de forma comparativa, a análise de resultados entre grupos de tratamento com inclusão de grande número de participantes mostra uma semelhança de resultados como calculados pela estimativa de regressão multivariada de Cox e pela *win ratio*. Esta última forma garante, no entanto, que os desfechos mais relevantes sejam sempre os mais claramente avaliados, não ficando à mercê de que desfechos menos relevantes determinem a força do resultado final de um estudo.

Referências

1. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012;33:176–82.
2. Ferreira JP, Jhund PS, Duarte K, Claggett BL, Solomon SD, Pocock S, Petrie MC, Zannad F, McMurray JJV. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. *JACC Heart Fail.* 2020 Jun;8(6):441-450.

Hiperlactatemia e seus Diagnósticos Diferenciais: Uma Revisão Narrativa

Hyperlactatemia and its Differential Diagnoses: A Narrative Review

Luana Portela Mendes Carneiro^{1*}, Jedson dos Santos Nascimento²

¹Programa de Residência Médica (PRM) de Anestesiologia do Hospital Santa Izabel (HSI); ²Serviço de Anestesiologia do HSI; Salvador, Bahia, Brasil

Este estudo tem como objetivo ampliar nossa visão fisiológica da acidose láctica, ultrapassando as barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais. Foi realizada uma revisão narrativa acerca do tema, buscando artigos, ensaios clínicos e relatos de casos sobre o tema, através da qual concluímos que o lactato é acumulado quando o uso mitocondrial de piruvato para produzir energia está com defeito ou quando a via da gliconeogênese (via de armazenamento) está com defeito. O aumento do lactato sanguíneo serve como um marcador de desarranjo metabólico a partir de uma infinidade de etiologias clínicas. A abordagem do paciente com elevação inicial do lactato deve se concentrar na identificação precoce da fonte para adequar o tratamento.

Palavras-chave: Hiperlactatemia; Diagnósticos; Marcador.

Our objective was to enhance our physiological understanding of lactic acidosis by addressing the challenges of type A hyperlactatemia and incorporating differential diagnoses into routine clinical practice. We conducted a comprehensive narrative review, examining relevant literature, clinical trials, and case reports. Lactate accumulation occurs when there is a disruption in mitochondrial pyruvate utilization for energy production or in the gluconeogenesis pathway, which is responsible for energy storage. Elevated blood lactate levels are a valuable biomarker of metabolic disturbances arising from various clinical factors. When managing patients with an initial elevation in lactate levels, early identification of the source is pivotal for tailoring appropriate treatment.

Keywords: Hyperlactatemia; Diagnostics; Biomarker.

Correspondence addresses:

Dr. Luana Portela
luanaportelamc@gmail.com

Received: June 20, 2023

Revised: July 10, 2023

Accepted: August 15, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

Introdução

O ácido láctico foi descoberto pela primeira vez no leite azedo em 1780 pelo farmacêutico suco, Carl Wilhelm Scheele, e identificado no sangue durante o choque pelo médico alemão, Johann Joseph Scherer, em 1843.¹ Em 1964, Broder e Weil publicaram a associação inédita de "excesso de lactato" com índice metabólico de gravidade do estado de choque.¹ Estes níveis elevados correlacionavam-se com o aumento da mortalidade em pacientes. O metabolismo do lactato desde então vem sendo estudado e constatado sua complexidade.¹

Simplificadamente, o metabolismo do lactato inicia-se na glicólise. Esta ocorre no citoplasma, convertendo glicose e dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD^+) em trifosfato de adenosina (ATP) e piruvato. Quando o oxigênio é suficiente inicia-se o metabolismo aeróbico, o piruvato entra no mitocôndrias e produz ATP adicional.² Quando a tensão de oxigênio é insuficiente para sustentar o metabolismo aeróbico, o piruvato é desviado para o lactato pela lactato desidrogenase na primeira parte do ciclo de Cori como alternativa. O aumento na produção de lactato em um ambiente anaeróbico é o resultado de um acúmulo de piruvato, que é convertido em lactato, proveniente de alterações no potencial redox. Esta conversão permite a regeneração de alguns NAD^+ , possibilitando a produção de ATP pela glicólise anaeróbica, embora claramente menos eficiente do ponto de vista energético (duas moléculas de ATP produzido em comparação com 36).^{3,4}

O lactato é então convertido no fígado (ciclo de Cori) para regenerar a glicose. É importante ressaltar que, sob condições fisiológicas basais com tensão normal de oxigênio, o lactato é produzido a partir de piruvato após glicólise em uma proporção de 10:1 de lactato para piruvato.⁴

O lactato pode ser convertido novamente em piruvato via oxidação em glicose por meio da gliconeogênese.³ A gliconeogênese (ciclo de Cori) ocorre principalmente nos hepatócitos, enquanto a oxidação ocorre tanto no córtex renal quanto nos músculos esqueléticos. O fígado é responsável por 60% do metabolismo do lactato, enquanto o rim metaboliza 30%.^{4,5}

A acidose láctica ocorre quando a produção de ácido láctico excede a depuração de ácido láctico. O aumento na produção de lactato é geralmente causado pela oxigenação tecidual prejudicada, seja pela diminuição do fornecimento de oxigênio ou por um defeito na utilização mitocondrial de oxigênio.³

A acidose láctica é caracterizada por pH sanguíneo inferior a 7,35 na presença de níveis

de lactato no sangue arterial superiores a 5 mmol/L. Por muitos anos, a ciência circundou a hiperlactatemia e sua origem na hipoperfusão celular, da qual classificamos como hiperlactatemia tipo A. Atualmente, e neste artigo, trazemos as possibilidades de hiperlactatemia com perfusão celular adequada. Estes são classificados como hiperlactatemia tipo B, e suas causas são variadas com explicações fisiopatológicas nem sempre bem explicada.

Por exemplo, os níveis plasmáticos de lactato podem aumentar transitoriamente para 15 a 25 mmol/L após uma convulsão grave ou com exercício máximo.^{6,7}

O objetivo desta revisão narrativa é ampliar nossa visão fisiológica da acidose láctica, ultrapassando as barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais.

Hiperlactatemia Tipo A

A maioria dos casos de acidose láctica é devida à hipoperfusão tecidual acentuada resultante de hipovolemia, insuficiência cardíaca, sepse ou parada cardiorrespiratória.

Em um adulto normal, um total de 1.500 mmol de lactato é produzida diariamente e sangue os níveis de lactato são mantidos abaixo de 2 mmol/L. No entanto, em condições criticamente enfermas com hipoperfusão e hipóxia, o piruvato é acumulado rapidamente e seu metabolismo é quase totalmente transferido para a produção de lactato. Como resultado, o lactato intracelular aumenta exponencialmente e será então excretado na corrente sanguínea. Estudos experimentais e clínicos confirmam a hipóxia tecidual, caracterizada como dependente de suprimento e consumo de oxigênio, como causa da elevação do lactato.^{8,9}

O nível único de lactato, particularmente aqueles medidos na entrada na UTI ou na chegada ao departamento de emergência, é um forte preditor de disfunção orgânica e mortalidade subsequentes.¹⁰

Hiperlactatemia Tipo B

Associado à Disfunção Hepática

A via de depuração do lactato é a oxidação hepática, que é suficiente para lidar com a produção normal de lactato por metabolismo anaeróbico em outros tecidos, como o músculo esquelético, eritrócitos e cérebro. Pacientes com comprometimento da captação hepática podem evoluir com o aumento sérico de lactato.

A utilização do lactato no fígado (ciclo de Cori) para fins oxidativos e para a ressíntese de glicose é essencial para a manutenção do equilíbrio de lactato no organismo.^{3,4} Devido a seu papel na homeostase do lactato, a deficiência hepática do lactato pode produzir acidose láctica.

A hiperlactatemia foi detectada como complicação de doença hepática desde 1932. Tanto a disfunção hepática aguda quanto a crônica podem resultar em acidose láctica. Os mecanismos patogênicos podem incluir a redução da atividade dos complexos enzimáticos, resultando na diminuição da remoção de lactato e na frequente ocorrência tardia de sepse.²

Associado a Diabetes Mellitus e Obesidade

O metabolismo do lactato está profundamente relacionado ao metabolismo da glicose, pois ambos os compostos são transformados um no outro. A glicose é uma das fontes mais importantes de lactato, enquanto o lactato é um substrato importante para sintetizar glicose endógena. Portanto, distúrbios metabólicos que afetam o metabolismo da glicose, como obesidade e diabetes mellitus, alteram a homeostase do lactato.

Pacientes com diabetes mellitus apresentam alterações no metabolismo intracelular da glicose nos tecidos sensíveis à insulina, incluindo síntese defeituosa de glicogênio e comprometimento oxidativo da glicose. A glicólise não oxidativa é aumentada e a produção de lactato é consequentemente aumentada, associada à ausência da capacidade da insulina de estimular

a atividade da glicogênio sintase, diminuindo a gliconeogênese que usa como substrato o lactato.²

Diabetes mellitus pode estar associado à acidose láctica por alguns mecanismos. Um deles é a terapia com biguanida no diabetes tipo 2 com metformina ou, no passado, com fenformina pode causar acidose láctica tipo B. É mais provável que a metformina gere acidose láctica quando níveis elevados resultam de uma sobredosagem aguda acidental ou intencional.¹¹⁻¹³

A terapia com biguanida em pacientes com função renal reduzida pode gerar níveis tóxicos, uma vez que esses medicamentos são quase totalmente removidos pelos rins, resultando em acidose láctica. No entanto, isso é incomum, e os pacientes que desenvolvem acidose láctica grave no contexto de função renal reduzida quase sempre apresentam fatores de risco adicionais.

Outro mecanismo não relacionado à terapia com biguanida ocorre em alguns pacientes com cetoacidose diabética. É provável que a hipovolemia desempenhe um papel importante.¹¹ Além disso, foi relatada hiperlactatemia em pacientes com diabetes independente da cetoacidose, possivelmente devido à diminuição da atividade da piruvato desidrogenase.^{11,12}

Associado a Biguanida (Metformina e Fenformina)

A metformina tem baixa afinidade pelo complexo I da cadeia respiratória mitocondrial e meia-vida plasmática de 6 horas, e é eliminada principalmente pelos rins. Diferente da fenformina, que é da mesma classe química da metformina, mas tem alta afinidade pelo complexo mitocondrial I, com meia-vida plasmática de 9 a 12 horas e taxa de depuração renal de apenas 35%. Seu principal efeito é a inibição do metabolismo oxidativo periférico.¹³

A metformina inibe a gliconeogênese, mas tem baixa afinidade pela membrana mitocondrial e não inibe significativamente o metabolismo oxidativo. A fenformina foi retirada do mercado dos EUA em 1977 devido à predisposição para precipitar acidose láctica grave em pacientes diabéticos.

O uso da metformina foi adiado nos EUA até 1995 devido a preocupações de que ela tivesse a mesma tendência de produzir acidose láctica como a fenformina. No entanto, apesar de o uso de metformina ter sido repetidamente associado ao desenvolvimento de acidose láctica em casos clínicos, uma relação causal não foi demonstrada de forma conclusiva e a associação observada entre metformina e acidose láctica pode ser mais coincidente do que casual.²

Em um estudo de 14 pacientes com cetoacidose diabética, a hiperlactatemia foi comum, mas apenas os pacientes do grupo com baixo teor de lactato estavam tomando metformina.¹⁴ Além disso, a concentração plasmática de lactato em jejum em pacientes com diabetes tipo 2 é semelhante nos grupos que receberam metformina e nos grupos sem metformina.¹⁴

Um estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (UKPDS) em 2004 não resultou em um risco aumentado de acidose láctica. Entre as internações de emergência em um hospital geral, a taxa de prevalência de acidose láctica é semelhante em pacientes com diabetes que não tomam metformina do que naqueles que tomam o medicamento.¹⁵

Associado a Beta Adrenérgicos

A epinefrina intravenosa (IV) está associada à acidose láctica.¹⁶ O mecanismo provavelmente inclui aumento da glicólise no músculo esquelético e hipoperfusão do trato gastrointestinal, o que aumenta a produção de lactato e reduz a captação hepática de lactato. A acidose láctica relatada em alguns pacientes com feocromocitomas pode ocorrer devido a mecanismos semelhantes.¹⁷ A acidose láctica tem sido frequentemente relatada em pacientes com broncoespasmo grave que são tratados com altas doses de beta-agonistas inalados (como albuterol e salmeterol).^{18,19}

Embora o mecanismo não esteja comprovado, a acidose láctica nesses pacientes pode ser ocorrer em decorrência da glicólise e lipólise induzidas por adrenérgicos, que aumentam

as concentrações de piruvato e ácidos graxos livres, respectivamente.¹⁹ Os ácidos graxos livres podem inibir a piruvato desidrogenase e, assim, prejudicar a captação mitocondrial de piruvato. O piruvato se acumula e é convertido em lactato. O aumento da produção de lactato devido ao esforço respiratório acentuado também pode contribuir.

Associado à Asma

A acidose láctica é comum em pacientes com asma aguda grave.² Oitenta e três por cento das crianças com asma aguda grave apresentavam concentração plasmática de lactato superior a 2,2 mmol / L e 45% apresentavam nível de lactato sanguíneo superior a 5 mmol / L . Alguns mecanismos patogênicos foram sugeridos, incluindo administração de agentes β_2 adrenérgicos, hipoxemia e atividade muscular respiratória, embora a acidose láctica associada à asma ocorra na presença de fornecimento normal de oxigênio e do relaxamento muscular farmacológico. O mecanismo subjacente à acidose láctica induzida por β_2 -agonistas permanece incerto.²⁰

Associado à Deficiência de Tiamina

Tiamina é importante para a conversão de piruvato em acetil coenzima A e de α -cetoglutarato em succinil coenzima A no ciclo do ácido cítrico. Deficiência em pirofosfato de tiamina, forma ativa de tiamina, inibe a função do ciclo de Krebs, desativando conseqüentemente o metabolismo oxidativo². Sequelas deletérias da deficiência de tiamina incluem acidose láctica, hipotensão e morte. Sem a ingestão regular desta vitamina, o metabolismo energético está comprometido em muitos órgãos, principalmente no cérebro e no coração, levando a sintomas de deficiência de tiamina.

A deficiência de tiamina pode ocorrer em condições que levam a uma ingestão inadequada, como no alcoolismo, maus hábitos nutricionais, vômito em jejum ou prolongado. Além disso, pode ocorrer em pacientes com gastrectomia total ou

distal, pacientes com câncer e pacientes recebendo nutrição parenteral total sem suplementação de tiamina correm risco de deficiência de tiamina.²¹

As consequências clínicas da deficiência de tiamina (beribéri) são diversas, incluindo acidose láctica, edema periférico e inchaço muscular na ausência de insuficiência cardíaca por vasodilatação, disfunção cardiovascular que pode ser fatal, alterações neurológicas ou uma combinação delas.²² As manifestações neurológicas mais comuns da deficiência de tiamina incluem neuropatia periférica e beribéri cerebral (encefalopatia de Wernicke). Os sintomas clínicos incluem fraqueza progressiva nas pernas que pode levar à incapacidade de andar, dormência muscular, câibras musculares, arreflexia e hipoestesia.²¹ As características predominantes da encefalopatia de Wernicke incluem confusão, oftalmoplegia e ataxia da marcha. Apesar do tratamento com tiamina, podem persistir sequelas clínicas, denominadas síndrome de Korsakoff, constituídas por déficits de memória e outros déficits cognitivos. Os achados neuropatológicos abrangem lesões hemorrágicas ou necróticas simétricas na linha média dos corpos mamilares, tálamo, região periaquedutal e assoalho do quarto ventrículo, hipotálamo e vermiscerebelar.²²

Pacientes com deficiência de tiamina apresentam acidose metabólica com hiato aniônico geralmente profunda, devido, pelo menos em parte, à acidose láctica, que é refratária à terapia com bicarbonato e só melhora quando a tiamina é administrada.²²

Associada à Malignidade

Acidose láctica pode ocorrer em pacientes com doenças malignas e geralmente é associado a mau prognóstico, melhorando apenas quando a doença responde à terapia com redução de células tumorais²³. Infusão de bicarbonato de sódio em pacientes com acidose láctica induzida por malignidade pode aumentar a formação de lactato. Acidose láctica foi observada em hematologia malignidades, incluindo leucemias, linfomas

e mieloma múltiplo²⁴. Também foi relatado em malignidades sólidas, incluindo câncer de pulmão, câncer de mama, carcinoma endometrial, retossigmóide carcinoma, colangiocarcinoma, câncer de próstata e indiferenciado metástase de câncer primário desconhecido^{23,24}. Tumores mitóticos altamente ativos, como leucemia, linfomas e carcinoma de pequenas células do pulmão, estão mais frequentemente associados à acidose láctica²³.

A causa de a acidose láctica relacionada à malignidade não foi elucidada. Em 1929, Warburg observou que as células cancerígenas metabolizam a glicose de uma forma diferente do que as células normais, produzindo lactato mesmo na presença de oxigênio suficiente para suportar a fosforilação oxidativa mitocondrial. A pentose a via do fosfato metaboliza a glicose para fornecer ribose 5-fosfato, uma pentose fundamental para a divisão celular, pois é necessária para a síntese de RNA e DNA^{2,24}. A ativação da via das pentoses fosfato pode ocorrer na malignidade para fornecer ribose 5-fosfato às células tumorais que se dividem rapidamente. O excesso de ribose 5-fosfato é transformado em glicolítico intermediários pelas enzimas transcetolase (que é dependente de pirofosfato de tiamina) e transaldolase, produzindo, em última análise, lactato. Portanto, o aprimoramento desta via metabólica nas células cancerígenas pode explicar tanto a acidose L-láctica associada à malignidade quanto o consumo excessivo de glicose na presença de oxigênio pelas células tumorais de rápido crescimento (efeito Warburg). Recentemente, foi proposto que a regulação da produção de lactato pelas células cancerosas pode ser um mecanismo pelo qual as células tumorais evitam danos imunológicos².

Associada ao Etilismo

Um grau leve de acidose láctica pode se desenvolver em pacientes com alcoolismo crônico grave. A produção de lactato geralmente é normal, mas a utilização de lactato pode cair como resultado de disfunção hepática. A oxidação do etanol gera redução do dinucleotídeo de

nicotinamida adenina (NADH) e pode, assim, reduzir a razão oxidada do dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD⁺)/NADH. Embora a concentração plasmática de lactato raramente exceda 3 mmol/L em pacientes intoxicados, a ingestão de álcool pode aumentar a gravidade da acidose láctica quando outros distúrbios causam superprodução de lactato.²

Associada à Intoxicação por Álcoois

A acidose láctica contribui para a acidose metabólica do anion gap aumentada que acompanha a intoxicação por alguns álcoois, incluindo etanol, metanol e propilenoglicol. A ingestão de etilenoglicol pode produzir falsa elevação da concentração plasmática de lactato quando este ânion é medido em alguns analisadores no local de atendimento.

O primeiro passo na degradação de etanol, metanol, etilenoglicol e o propilenoglicol é catalisado pela enzima álcool desidrogenase, que transforma esses álcoois em acetaldeído, formaldeído, glicolaldeído e lactaldeído, respectivamente. O etanol tem maior afinidade pela enzima e, portanto, a álcool desidrogenase metaboliza preferencialmente o etanol em relação a outros álcoois.²

Associado ao Uso de Antirretrovirais por Infecção por HIV

A acidose láctica pode ser causada por disfunção mitocondrial induzida por medicamentos antirretrovirais, que são análogos de nucleosídeos que inibem a transcriptase reversa do HIV. A acidose láctica é um efeito secundário grave e raro dos inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) utilizados como terapêutica antirretroviral.

Esta complicação está provavelmente relacionada com a toxicidade mitocondrial induzida pelos INTRs devido às semelhanças estruturais entre a ADN polimerase mitocondrial humana e a transcriptase reversa do HIV, o alvo

dos INTRs. Dos INTRs, os didesoxinucleosídeos, particularmente a estavudina, conferem o maior risco de acidose láctica.²

Disfunção Mitocondrial

A disfunção mitocondrial perpassa entre diversos tópicos abordados anteriormente, afinal medicações podem induzir a disfunções mitocondriais permanentes ou transitórias, além da deficiência de tiamina e doenças genéticas hereditárias.

O piruvato é gerado no citoplasma e tem três destinos metabólicos: entra nas mitocôndrias por meio da oxidação pela piruvato desidrogenase para formar acetil-coenzima A (que é posteriormente oxidada pelo ciclo de Krebs, convertida em gordura ou desviada para formar cetoácidos); entra nas mitocôndrias através da enzima piruvato carboxilase, que gera oxaloacetato (esse metabólito reabastece o ciclo de Krebs ou é convertido em glicose); ou permanece no citoplasma e é convertido em ácido láctico.

Uma variedade de defeitos mitocondriais congênitos ou adquiridos prejudicam a utilização do piruvato em algum desses pontos abordados gerando a acidose láctica.

A acidose láctica pode ser causada por comprometimento do transporte de piruvato do citosol para a matriz mitocondrial. Duas proteínas, MPC1 e MPC2, foram recentemente identificadas como supostos transportadores de piruvato para transportar piruvato dentro da rede mitocondrial em humanos.

Estudos genéticos de três famílias com crianças que sofrem de acidose láctica e hiperpiruvatemia revelam um *locus* causal mapeado para MPC1.²⁵

O uso intracelular do piruvato pode estar comprometido por distúrbios congênitos que afetam a cadeia respiratória mitocondrial, como mutações no genoma nuclear ou no DNA mitocondrial, que codifica qualquer um dos múltiplos componentes do sistema respiratório, ou na cadeia ou suas proteínas acessórias,

como nos fatores de montagem. Tanto o DNA mitocondrial quanto as mutações do DNA nuclear podem produzir acidose láctica devido ao aumento da glicólise para manter a síntese de ATP no citosol.²⁶ Semelhante às doenças congênitas, tanto a deficiência de oxigênio nos tecidos de qualquer causa quanto os distúrbios adquiridos da cadeia respiratória produzem acidose láctica ao prejudicar a fosforilação oxidativa e a síntese mitocondrial de ATP.

Consequentemente, a glicólise é aumentada para fornecer energia e o excesso de L-lactato é produzido. A disfunção adquirida da cadeia respiratória mitocondrial pode ocorrer como resultado de envenenamento por monóxido de carbono, envenenamento por cianeto e administração de vários medicamentos, incluindo paracetamol (acetaminofeno), linezolid, fenformina e inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos (NRTI), usados como terapia antirretroviral no tratamento de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).²

Conclusão

Como o objetivo desta revisão foi ampliar a visão fisiológica da acidose láctica para além das barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais, pode-se verificar que o lactato é acumulado quando o uso mitocondrial de piruvato para produzir energia está com defeito assim como a via da gliconeogênese (via de armazenamento). O aumento do lactato sanguíneo serve como um marcador de desarranjo metabólico a partir de uma infinidade de etiologias clínicas. A abordagem do paciente com elevação inicial do lactato deve se concentrar na identificação precoce da fonte para adequar o tratamento a ser aplicado.

Referências

1. Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science* 1964;143(3613):1457–1459. doi:10.1126/science.143.3613.1.
2. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 2014;17:76.
3. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1980;92:227.
4. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986;29:752.
5. Arieff AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol.* 1980;239:F135.
6. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med.* 1977;297:796.
7. Osnes JB, Hermansen L. Acid-base balance after maximal exercise of short duration. *J Appl Physiol.* 1972;32:59.
8. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;42:228–234.
9. Friedman G, De Backer D, Shahla M et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998;24:118–123.
10. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2014;42(9):2118–2125. doi:10.1097/ccm.000000000000040.
11. Marliss EB, Ohman JL Jr., Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med.* 1970;283:978.
12. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2011;74:191.
13. Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, Purrello F, Piro S, Malaguarnera R. Metformin: When should we fear lactic acidosis? *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8320. doi: 10.3390/ijms23158320. PMID: 35955455; PMCID: PMC9368510.
14. Cox K, Cocchi MN, Salciccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27(2):132–137.
15. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004;255(2):179–187.
16. Day NP, Phu NH, Bethell DP et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219.
17. Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:250.
18. Dodda VR, Spiro P. Can albuterol be blamed for lactic acidosis? *Respir Care* 2012;57:2115.

19. Lau E, Mazer J, Carino G. Inhaled β -agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. *BMJ Case Rep.* 2013.
20. Meert KL, McCaulley L, Sarnaik AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute severe asthma. *Pediatr. Crit Care Med.* 2012;13(1):28–31.
21. Klein M, Weksler N, Gurman GM. Fatal metabolic acidosis caused by thiamine deficiency. *J Emerg Med.* 2004;26(3):301–303.
22. Donnino MW, Miller J, Garcia AJ, McKee E, Walsh M. Distinctive acid–base pattern in Wernicke's encephalopathy. *Ann Emerg Med.* 2007;50(6):722–725.
23. Munoz J, Stoltenberg M. Severe lactic acidosis in a patient with metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(2):201–202.
24. de Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med* 2011;69(3):120–123.
25. Bricker DK, Taylor EB, Schell JC, Orsak T, Boutron A, Chen YC, Cox JE, Cardon CM, Van Vranken JG, Dephoure N, Redin C, Boudina S, Gygi SP, Brivet M, Thummel CS, Rutter J. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 2012;337(6090):96–100.
26. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2656–2668.

RELATO DE CASO



Espasmo Coronariano como Primeira Manifestação de Prinzmetal Causando Infarto do Miocárdio sem Doença Obstrutiva Subjacente - MINOCA (Myocardial Infarction with non-Obstructive Coronary Arteries)

Coronary Spasm as the First Manifestation of Prinzmetal Causing Myocardial Infarction without Underlying Obstructive Disease - MINOCA (Myocardial Infarction with non-Obstructive Coronary Arteries)

Amanda Silva Fraga¹, Daniel Gomes Braga dos Reis^{1*}, Maria Luiza Jenkins¹, Ricardo Peixoto de Oliveira¹, Joberto Pinheiro Sena¹, Jose Carlos Raimundo Brito¹, Gilson Soares Feitosa¹

¹Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Daniel Gomes B. dos Reis
daniel_gbr@hotmail.com

Received: June 15, 2022

Revised: July 31, 2023

Accepted: August 20, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A angina vasoespástica é um espasmo da artéria coronária epicárdica que leva à isquemia miocárdica. Este trabalho é um relato de caso de um paciente que apresentou angina vasoespástica com infarto do miocárdio sem doença obstrutiva subjacente (MINOCA), com resultado favorável. Entretanto, é importante considerar a angina vasoespástica no diagnóstico diferencial de MINOCA. **Palavras-chave:** Angina Vasoespástica; Isquemia Miocárdica; MINOCA.

This case report highlights the occurrence of vasospastic angina, a condition characterized by the spasm of the epicardial coronary artery leading to myocardial ischemia. The report focuses on a patient who presented with Vasospastic angina and experienced a myocardial infarction without any underlying obstructive disease (MINOCA), ultimately achieving a favorable outcome. It is essential to emphasize the importance of considering Vasospastic angina as a potential differential diagnosis in cases of MINOCA.

Keywords: Vasospastic Angina; Myocardial Ischemia; MINOCA.

Introdução

A angina vasoespástica é caracterizada como espasmo transitório e reversível da artéria coronária epicárdica devido a um distúrbio vasomotor originário da hiperreatividade do músculo liso vascular, levando à isquemia miocárdica.

Dentre os fatores desencadeantes, encontram-se estresse emocional, crise hipertensiva, uso de tabaco ou drogas, exposição ao frio ou hiperventilação.

Esta é uma condição subdiagnosticada, podendo estar relacionada ou não à aterosclerose e manifestações de angina, infarto agudo do miocárdio e morte súbita.¹ Testes invasivos provocativos raramente são realizados, apesar de relativa segurança demonstrada em estudos recentes.² A infusão de acetilcolina intracoronária pode demonstrar dois padrões principais de espasmo, o focal ou o difuso.

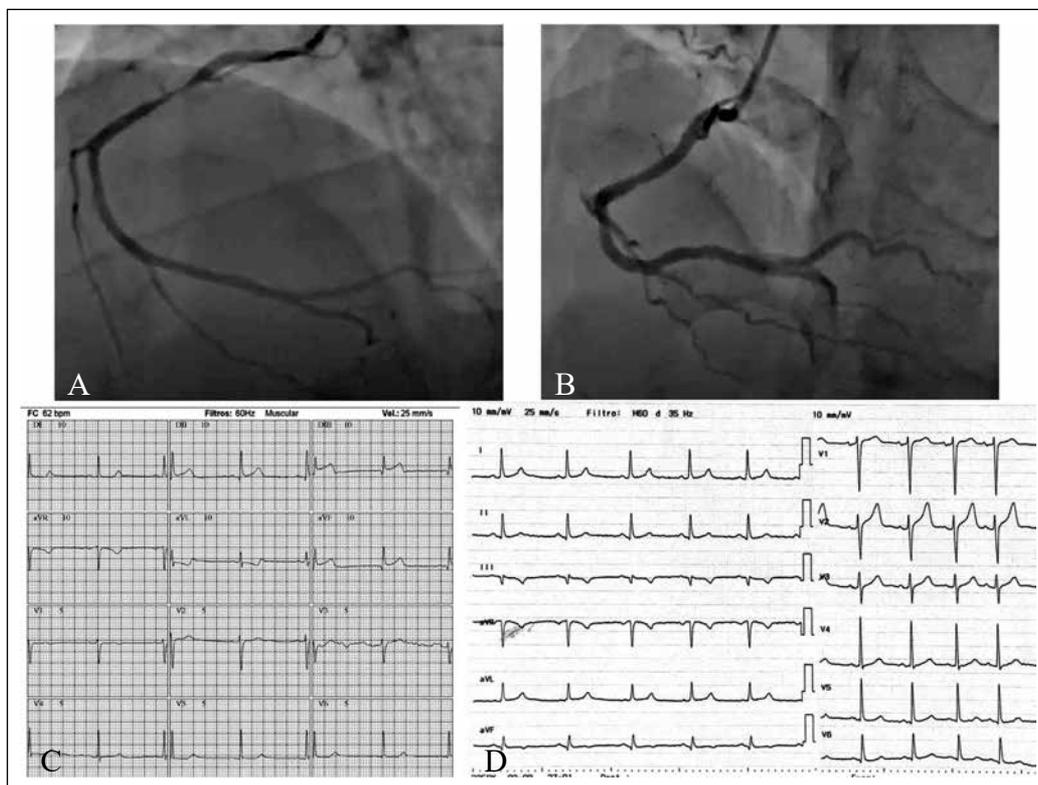
O diagnóstico envolve clínica de angina, com documentação de isquemia miocárdica e demonstração de espasmo da artéria coronária.³

Relato de Caso

EJDJ, 40 anos, sexo masculino, apresentou quadro de precordialgia em aperto de forte intensidade (10/10), associada a dispneia, sudorese e vômitos. Buscou unidade de pronto atendimento 2:30min após início da dor.

Hipertenso, em uso de Losartana 100mg/dia, nega tabagismo e uso de drogas ilícitas. Exame físico sem alterações. Eletrocardiograma evidenciando supradesnívelamento de segmento ST em parede inferior. Administrados 300 mg AAS + 600 mg de clopidogrel e encaminhado a este serviço via protocolo IAM do SAMU para angioplastia primária. Admitido no Hospital Santa Izabel após 6h. Realizada coronariografia que demonstrou lesão suboclusiva proximal na coronária direita (Figura 1A). Foi realizado nitrato intracoronário com reversão da obstrução (Figura 1B), com normalização do fluxo timi 3. Documentado deste modo, vasoespasmo de coronária direita. Encaminhado à unidade coronariana para vigilância e monitorização. Curva de troponina 0,154 > 18,50 > 55,10 (valor de referência: <0,160). Realizou ecocardiograma transtorácico: ventrículo esquerdo com presença de hipocinesia dos segmentos médio e basal

Figura 1. A. Lesão suboclusiva proximal em coronária direita. B. Reversão da obstrução com normalização do fluxo timi 3, após uso de nitrato intracoronário. C. Eletrocardiograma com SST em parede inferior. D. Eletrocardiograma com normalização do segmento ST.



da parede inferior, com função sistólica global preservada em repouso (FEVE 70% pelo Simpson). Recebeu alta hospitalar no terceiro dia em uso de antiagregante plaquetário, bloqueador de canal de cálcio e estatina.

Discussão

A angina vasoespástica é uma condição subdiagnosticada, causada por uma vasoconstrição coronariana transitória que causa isquemia.¹ Pode ocorrer em pacientes independente da presença de aterosclerose sendo causa de angina, síndrome coronariana crônica e síndrome coronariana aguda, bem como morte súbita.⁴ Está relacionada à angina com características atípicas, respostas variáveis ao tratamento medicamentoso, o que torna desafiador o seu manejo.

Foi descrita pela primeira vez em 1959, por Prinzmetal e colaboradores, quando relataram 32 casos de angina que ocorreram no repouso com alteração transitória do segmento ST no eletrocardiograma.

A prevalência da doença é desconhecida, a maior parte dos dados sobre a doença vem de populações asiáticas. É mais comum em asiáticos que em demais populações e acontece mais em adultos entre 40-70 anos.⁵ Sua fisiopatologia decorre de uma combinação de fatores, dentre os quais: aumento na contratilidade do músculo liso da parede do vaso; disfunção do endotélio por uma redução no óxido nítrico; acúmulo de citocinas inflamatórias observado em estudos em animais; hiperatividade do sistema nervoso autônomo.

A angina vasoespástica é uma angina transitória que costuma ocorrer no começo do dia e à noite.¹ Esta associação com o ciclo circadiano é atribuída a uma maior atuação do sistema nervoso autônomo durante o período noturno. Supõe-se também a variação circadiana de hormônios como catecolaminas, cortisol e vasopressina.

Angina em repouso é o sintoma mais comum.⁶ Pode ser associada a náuseas, vômitos, sudorese e síncope. A maioria dos pacientes tem melhora

de seu sintoma após uso de nitrato e bloqueadores do canal de cálcio.⁷

Esta condição compartilha fatores de risco com doença aterosclerótica do coração. As comorbidades mais comuns são hipertensão, dislipidemia, doença pulmonar crônica e diabetes. A presença de insuficiência cardíaca, doença renal crônica e infarto prévio contribuem para piora de mortalidade dos pacientes portadores de angina vasoespástica.⁸

O eletrocardiograma (ECG) pode apresentar-se sem alterações. Porém, caso o espasmo seja intenso e em uma coronária importante, pode-se demonstrar alterações isquêmicas transitórias como ondas T simétricas, elevação e depressão do segmento ST e surgimento de ondas U negativas. Alterações no ritmo podem surgir como extrassístoles, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, bloqueio atrioventriculares e taquiarritmias supraventriculares.⁹

O diagnóstico baseia-se na presença de uma angina com características típicas de vasoespasma e evidência de isquemia transitória no eletrocardiograma durante o episódio de angina e além de vasoespasma documentado por angiografia (espontâneo ou induzido).¹

A documentação do vasoespasma tem como padrão ouro a angiografia coronariana com uso de medicações (ex: acetilcolina) ou manobras (ex. hiperventilação) que desencadeiam espasmo. Um teste para ser considerado positivo deve provocar: angina semelhante ao sintoma habitual do paciente; alterações isquêmicas no ECG; vasoconstrição >90% na angiografia.³

O tratamento inicial é constituído por uso de nitroglicerina via sublingual, encurtando o tempo de crise. O uso de bloqueador de canal de cálcio é o esteio da terapia, pois alivia os sintomas, previne a vasoconstrição, promove a vasodilatação da vasculatura coronária e está associado à redução de infarto.¹⁰

Como a angina vasoespástica é relacionada à disfunção endotelial, devemos realizar o controle de fatores que reduzem o estresse oxidativo, utilizando medidas complementares como cessar

tabagismo, evitar consumo de álcool, evitar stress e controlar hipertensão arterial sistêmica.³

Em casos de vasoespasmos espontâneos, focais, graves e refratários, a terapia medicamentosa, o implante de stent nesta lesão é uma opção terapêutica.¹¹ Porém não autoriza a suspensão do nitrato e do bloqueador de canal de cálcio tendo em vista que pode ocorrer em outros sítios da coronária.

Conclusão

A angina vasoespástica deve ser considerada no diagnóstico diferencial de MINOCA, principalmente naqueles com fator de risco (doença aterosclerótica, tabagismo ou uso de cocaína). A reversão com utilização de nitrato ou a indução de espasmo com teste de acetilcolina é segura e recomendada. O diagnóstico e tratamento adequados reduzem a frequência dos sintomas e das complicações. O prognóstico costuma ser favorável.

Referências

1. Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary vasospastic angina: A review of the pathogenesis, diagnosis, and management. *Life* 2022 Jul 27;12(8):1124.
2. Montone RM, Rinaldi R, Del Buono MG, Gurgoglione F, La Vecchia G, Russo M, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022 Oct;18(8):e666–76.
3. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Jan;112(1):44–55.
4. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987 Jun;75(6):1110–6.
5. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest*. 2010 Dec;40(12):1094–103.
6. Bott-Silverman C, Heupler FA. Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Aug;2(2):200–5.
7. Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, Shimasaki Y, et al. Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol*. 2000 Jan;72(2):121–6.
8. Elbadawi A, Elgendy IY, Naqvi SY, Mohamed AH, Ogunbayo GO, Omer MA, et al. Temporal trends and outcomes of hospitalizations with Prinzmetal angina: Perspectives from a national database. *Am J Med*. 2019 Sep;132(9):1053-1061.e1.
9. de Luna AB, Cygankiewicz I, Baranchuk A, Fiol M, Birnbaum Y, Nikus K, et al. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: A consensus paper. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2014 Sep 29;19(5):442–53.
10. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988 Jul;78(1):1–9.
11. Khatri S, Webb JG, Carere RG, Dodek A. Stenting for coronary artery spasm. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2002 May;56(1):16–20.

RELATO DE CASO



Neoplasia Neuroendócrina de Laringe com Metástases Cutâneas: Relato de Caso

Neuroendocrine Neoplasm of the Larynx with Cutaneous Metastases: A Case Report

Thiago Vieira¹, Kilvia Barreto², Diana Solano³, Daniela de Oliveira^{1,4*}

¹Serviço de Oncologia do Hospital Santa Izabel; ²Serviço de Oncologia do Hospital Santo Antônio; ³Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel; ^{1,4}Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) e Hospital Santa Izabel-Oncoclínicas, Programa de Residência Médica da Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A neoplasia neuroendócrina de laringe é uma patologia rara e que pode estar associada à disseminação sistêmica, difícil controle e baixa sobrevida a longo prazo. Descrevemos o caso de um paciente com controle local, mas com recorrência traduzida por metástase cutânea e visceral associado a hiperalgesia.

Palavras-chave: Carcinoma Neuroendócrino; Neoplasias Laringeas; Hiperalgesia.

Correspondence addresses:

Dr. Daniela de Oliveira
danielagbarros@gmail.com

Received: June 22, 2023

Revised: July 27, 2023

Accepted: August 16, 2023

Published: September 30, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Laryngeal neuroendocrine neoplasia is a rare condition that can be linked to systemic dissemination, challenging disease management, and poor long-term survival rates. In this case report, we present the case of a patient who achieved local disease control initially but later experienced recurrence, leading to the development of cutaneous and visceral metastases along with associated hyperalgesia.

Keywords: Neuroendocrine Carcinoma; Laryngeal Neoplasms; Hyperalgesia.

Introdução

Metástases cutâneas são raras e representam de 0,6 a 10,4% das metástases de tumores sólidos e 2% de todos os tumores de pele. Elas podem apresentar-se como nódulos, úlceras, pápulas, placas ou tumores e podem evoluir com complicações como ulceração, limitação de movimento e dor.¹

Seu tratamento é variável de acordo com o sítio primário tumoral, mas são descritos como lesões de baixo controle a despeito de estratégias locais ou sistêmicas utilizadas e sabe-se que sua ocorrência está associada a um pior prognóstico.¹

Objetivamos apresentar um estudo de caso de um paciente com tumor neuroendócrino de alto grau com apresentação de metástases cutâneas e discutir as estratégias de manejo.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 47 anos, apresentou-se em maio de 2014 com odinofagia e com exame de fibrolaringoscopia direta com lesão

nodular em laringe infraglótica, cujo estudo anatomopatológico e imunohistoquímico foram compatíveis com tumoração neuroendócrina de baixo grau com positividade para os marcadores cromogranina A, enolase, sinaptofisina e MIB-1 de 2-3%.

Foi submetido a ressecção endoscópica completa da lesão e permaneceu assintomático até março de 2018 quando se evidenciou surgimento de nova lesão, mas com estadiamento pela Classificação de Tumores Malignos TNM 8ª edição de T2N0M0.² Recebeu tratamento com intuito de preservação de laringe de agosto a setembro de 2018 com radioterapia (66 Gray em 33 frações) concomitante à quimioterapia com cisplatina 100mg/m² nos dias 1, 22 e 43.

Em junho de 2019 surgiram lesões nodulares metastáticas da mesma neoplasia no tecido subcutâneo, em topografia de fossa ilíaca esquerda e glúteo, tratados com ressecção cirúrgica. Submetido à ressecção de novas lesões em junho, agosto e dezembro de 2020, com progressivo aumento de expressão do marcador de proliferação Ki67 em até 20%. Neste período iniciou quadro progressivo de dor tipo queimação nas áreas de

infiltração cutânea, com impacto significativo de sua funcionalidade e qualidade de vida.

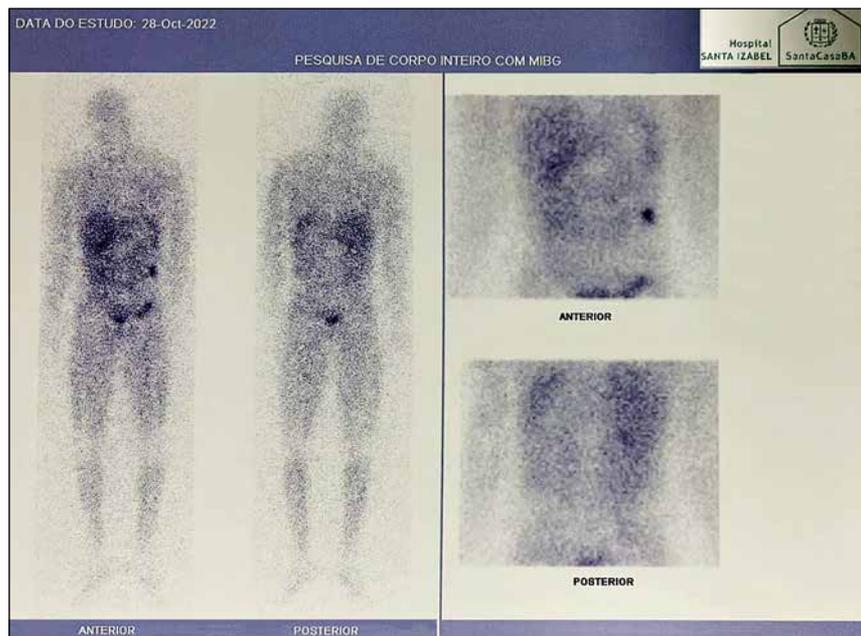
Em 2020, realizou estudo de corpo inteiro com PET-CT (¹⁸F-FDG) e ⁶⁸Ga-DOTA, sem demonstração de lesões com aumento de expressão molecular de marcador em ambos.

Perante progressão da doença e elevado índice proliferativo optou-se por iniciar quimioterapia paliativa com cisplatina na dose de 75mg/m² e etoposídeo 100 mg/m² nos dias 1 a 3 a cada 21 dias. No entanto, não apresentou benefício clínico, nem resposta de redução de dor com a radioterapia paliativa (3000cGy na maior lesão).

Progressivamente, passou a apresentar dor severa, limitante com diversos internações para ajuste de dose e rodízio de opioide, tendo utilizado morfina, metadona, fentanil, adjuvantes e canabidiol (CBD), e tendo permanecido sob a assistência da oncologia, clínica de dor, cuidados paliativos e psicologia.

Evoluiu em 2022 com metástases viscerais múltiplas, seguindo sem captação nos PET FDG e DOTA e com baixa captação em MIBG-I131 com o desfecho de óbito em dezembro do mesmo ano (Figura 1).

Figura 1. Estudo nuclear com MIBG-I131 que demonstra captação em fígado, flanco e fossa ilíaca esquerdas.



Discussão

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) são neoplasias pouco frequentes que ocorrem predominantemente no pâncreas, paratireoide, glândula adrenal, hipófise, tireoide, pulmão e intestino. Os TNEs de laringe correspondem a apenas 1% das neoplasias desta topografia.³ Possuem diferentes espectros de comportamento clínico, variando desde lesões de baixo grau, bem diferenciados e baixo potencial de metástase, até lesões agressivas, com alta taxa de proliferação, identificada pelo MIB/Ki67 acima de 10%, e baixa sobrevida em 5 anos.^{4,5}

Os TNEs de laringe predominam em homens (3:1), com história de tabagismo e predileção de localização na região supraglótica. Há risco de metástase linfonodal locorregional e sistêmica (visceral). A disseminação cutânea pode ocorrer em 22% dos casos.⁶

A cirurgia, quando possível excisão completa, é o padrão de tratamento para controle a longo prazo mais efetivo de tumores localizados ou com metástases ressecáveis. O tratamento com inibidores da via do mTOR (everolimus) é utilizado em TNEs de baixo grau de outras estruturas como pulmão e intestino, porém, a topografia de cabeça e pescoço não foi incluída nos ensaios clínicos pivotais desta medicação. Não foi possível, com isto, acesso de uso pelo paciente em questão. Radioterapia paliativa pode ser utilizada em lesões locais, irresssecáveis e com intuito de controle de sintomas, porém, não alcançado controle de dor no nosso paciente.⁷

Quimioterápicos como etoposídeo associado à cisplatina ou a temozolamida associada à capecitabina estão indicados para tumores pouco diferenciados ou lesões de baixo grau que já progrediram a primeira linha com inibidores de mTOR.⁷

O hipermetabolismo no PET ⁶⁸Ga-DOTA é um instrumento de triagem para identificar expressão de receptores análogos à somatostatina (SSA) tumoral e, desta forma, predizer resposta ao uso de análogos ou ao uso de Lutécio-177.

Desta forma, o uso de SSA não foi considerado no caso apresentado por ausência de expressão nos exames. Os TNEs podem demonstrar algum hipermetabolismo fraco no estudo com MIBG-I13, porém o paciente evoluiu a óbito antes de ser possível teste terapêutico com dose ablativa.⁷

Dor é o sintoma mais comum e o que causa mais sofrimento ao paciente com câncer e que afeta entre 56% e 76% dos pacientes sem proposta curativa.⁸

A dor neuropática inclui a alodinia (dor provocada por um estímulo que normalmente não causa dor), que está comumente presente no contexto de dor crônica oncológica, sendo menos frequente a hiperalgesia, que é um aumento da resposta à dor produzida.⁹

Estão envolvidos nesse processo não apenas estímulos mecânicos diretos, mas também alterações moleculares teciduais e neuroinflamação por fatores presentes no microambiente tumoral levando à sensibilização central.¹⁰

Envolvimento de nociceptores por mediadores inflamatórios, incluindo prostaglandinas e citocinas que são liberadas pela relação entre o tumor e o seu microambiente, com a microbiota e o sistema imune, podem promover a neuroinflamação e iniciar a cascata de sinalização que desencadeia e perdura a hiperalgesia. Portanto, o manejo da dor nesse cenário deve envolver arsenal que inclui os opioides, analgésicos simples, adjuvantes e, se possível, medidas associadas ao manejo de impacto psíquico e social na visão do indivíduo completo, através do manejo da dor total.¹⁰

Conclusão

Neoplasias neuroendócrinas de laringe são raras e representam um desafio terapêutico que requer abordagem integrada e ampla investigação imunohistoquímica e nuclear. Entretanto, em um cenário de acometimento sistêmico, tem limitado prognóstico e requer um manejo do indivíduo em sua totalidade, incluindo o manejo da dor total.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Adelina Sanches do Serviço de Medicina Nuclear, Dra. Anita Rocha do Serviço de Clínica da Dor e Dra. Milena Chagas do Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital Santa Izabel.

Abreviaturas

TNM	Tumor Nodulo Metástase
Gy	Gray
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
CBD	Canabidiol
SSA	Análogo de somatostatina
TNEs	Tumores neuroendócrinos

Referências

1. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(4):347-93. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823069cf.
2. Brierley, JD, Gospodarowicz BMK, Wittekind C et al. *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 8th ed.* Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.
3. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(12):1397-1402. DOI:10.6004/jncn.2011.0118.
4. Schüffner ROA, Santos HB, Barbosa LAO. Carcinoma neuroendócrino de pequenas células de laringe: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Catarin Med.* 2012;41(2):85-88.
5. Meireles S, Sarmento C, Cardoso E., Vendeira L, Rodrigues-Pereira P, Damasceno M. Tumor neuroendócrino da laringe com metastização cutânea. *Arquivos de Medicina* 2014;28:33-35.
6. Hunt JL, Alfio F, Henrik H, Alessandra R, Alena S, Pieter J S, Stefan MW, Cardesa A. Differential diagnosis in neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Advances in Anatomic Pathology* 2017;24(3):161-168. DOI: 10.1097/PAP.000000000000147.
7. Bergsland E et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. 2023; Version 1— August 2, 2023.
8. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1640-6. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2508.
9. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurology* 2014;13:924-35. DOI:10.1016/s1474-4422(14)70102-4.
10. Santoni A, Santoni M, Arcuri E. Chronic cancer pain: Opioids within tumor microenvironment affect neuroinflammation, tumor and pain evolution. *Cancers* 2022;14:2253. DOI:10.3390/cancers14092253.

RELATO DE CASO



Úlcera de Lipschutz: um Relato de Caso na Pediatria Associada a um Quadro de Dengue

Lipschutz Ulcer: A Case Report in Pediatrics Associated with Dengue Fever

Carolina Campos^{1*}, Raquel Birne¹, Maria Claudia Matos¹

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

A úlcera de Lipschutz é caracterizada por úlceras genitais dolorosas e com pontos de necrose, mas não é transmitida sexualmente e seu surgimento é de origem desconhecida. Neste relato tratamos de uma criança acometida pela doença e com infecção por Dengue. Concluímos que afastadas as possibilidades de abuso sexual, algumas infecções bacterianas e virais podem levar ao surgimento da úlcera de Lipschutz.

Palavras-chave: Úlcera de Lipschutz; Dengue; Úlceras Genitais.

Lipschutz ulcer is characterized by the presence of painful genital ulcers with areas of necrosis. Despite its resemblance to sexually transmitted ulcers, Lipschutz ulcer is not sexually transmitted, and its exact cause remains unknown. In this report, we present a case of a child affected by this condition who also had a concurrent Dengue fever. By ruling out the possibility of sexual abuse, we highlight the association between certain bacterial and viral infections and the development of Lipschutz ulcers.

Keywords: Lipschutz Ulcer; Dengue Fever; Genital Ulcers.

Correspondence addresses:

Dr. Carolina Campos
carolinaccampos@hotmail.com

Received: July 14, 2023

Revised: August 12, 2023

Accepted: August 31, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução

A úlcera de Lipschutz foi primeiramente descrita em 1912 por Benjamin Lipschutz como uma condição adquirida por transmissão não sexual caracterizada por úlceras genitais dolorosas e com pontos de necrose.¹ Alguns vírus e bactérias estão relacionados à úlcera de Lipschutz: Epstein-Barr, citomegalovírus, influenza, adenovírus, parvovírus, toxoplasmose, micoplasma.^{1,2} Os mecanismos que levam ao surgimento da úlcera de Lipschutz são desconhecidos. O diagnóstico da úlcera de Lipschutz é sugerido por critérios maiores e menores (Tabela 1).²

Úlcera de Lipschutz é um desafio na prática clínica. Ela mimetiza um espectro de doenças infecciosas, condições inflamatórias (doença de Behçet e doença de Crohn), pioderma gangrenoso (apresentação rara), pênfigo vulvar da infância (apresentação rara) e trauma, tornando-se, portanto, um diagnóstico de exclusão. Um relato de caso foi apresentado no Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia de 2022,⁵ relacionado à dengue, entretanto, não se sabe ao certo se isso se deve à falta de conhecimento sobre a possibilidade

Tabela 1. Critérios diagnósticos para úlcera de Lipschutz

Critérios Maiores
<ul style="list-style-type: none"> - Apresenta-se com um primeiro surto de úlcera genital aguda - Idade < 20 anos - Ausência de atividade sexual nos últimos 3 meses - Ausência de imunodeficiência - Início agudo da úlcera genital e cicatrização dentro de 6 semanas
Critérios Menores
<p>Úlceras profundas e dolorosas, únicas ou múltiplas, com um centro necrótico</p> <p>1. - Padrão de “beijo bilateral” (uma distribuição vulvar espelhada)</p>

desse diagnóstico ou à subnotificação de registros nesses casos.

Quando diagnosticada em meninas, os profissionais de saúde envolvidos no atendimento devem inicialmente suspeitar de infecção sexualmente transmissível devido ao contato ou abuso sexual. Após excluir este cenário, uma coleta detalhada da história da doença e uma anamnese bem realizada com coleta de exames e sorologias para afastar as outras causas, torna-se essencial para que o diagnóstico de úlcera de Lipschutz seja fechado.³

Geralmente, a úlcera de Lipschutz tem um curso benigno com regressão espontânea em poucas semanas. Higiene local, tratamento de feridas e controle da dor são a base do tratamento desta condição benigna e auto-remitente. Os corticosteroides sistêmicos são frequentemente prescritos na mononucleose infecciosa.⁴

Existe relato de rápida melhora nos sintomas com uso de azitromicina e corticoide por 3 dias, metronidazol três vezes ao dia por cinco dias seguido por dapsona uma vez ao dia.⁶

O objetivo desse relato de caso é descrever o quadro clínico de uma criança atendida na emergência pediátrica com úlceras genitais e infecção por Dengue.

Relato de Caso

Paciente CTP. 10 anos, admitida no hospital Santa Izabel com história de febre há 3 dias,

náuseas, dor abdominal, diarreia. Genitora percebeu úlcera em vulva e paciente referiu disúria. Genitora refere que não existe possibilidade de paciente ter sido vítima de abuso sexual. Nega vida sexualmente ativa. Apresenta história epidemiológica positiva para dengue assim como vizinhos diagnosticados com dengue. Solicitadas sorologias (EBV, herpes, VDRL e dengue). Criança apresentou Dengue NS1: positivo, plaquetopenia, sem hemoconcentração, urocultura negativa, hemograma com predomínio de linfócito e neutropenia, EBV IgG reagente, EBV IgM não reagente, herpes vírus simples I e II IgG e IgM não reagente, VDRL negativo. Ao exame físico, paciente apresentava duas lesões de bordas elevadas e regulares com úlcera rasa central localizadas em grande lábio direito e outra em grande lábio esquerdo. Hímen íntegro. Paciente evoluiu com melhora das lesões, porém não houve remissão completa. Fez uso de hidratação venosa, sem uso de medicação e alta hospitalar. Avaliada pela ginecologia, que identificou lesão não sugestiva de Herpes.

No mesmo período, mais duas crianças foram admitidas com úlceras vaginais associadas a Dengue NS1 positivo, porém devido a quadro de dor não ser importante não se fez necessário internamento hospitalar.

Discussão

A úlcera de Lipschutz é uma entidade rara de úlcera genital não sexualmente transmitida

subdiagnosticada. Na revisão sistemática de Milani e colaboradores, a maioria dos casos estava associada ao vírus Epstein Barr e influenza-like. Muitos casos são constrangedores para a família e a criança devido ao fato de existirem perguntas para excluir a possibilidade de abuso sexual. O mecanismo exato envolvido na formação da úlcera é pouco conhecido. Sugere-se uma teoria de reação de hipersensibilidade por infecção viral ou bacteriana, levando à deposição de complexos imunes em vasos dérmicos que subsequentemente ativa o sistema complemento, resultando em formação de microtrombos e, conseqüente, necrose.³ Existem poucos relatos de dengue associados à úlcera de Lipschutz.⁵

Conclusão

A úlcera de Lipschutz é um diagnóstico de exclusão, porém necessita que seja lembrado para que não continue sendo uma entidade negligenciada e subdiagnosticada. É importante realizar uma anamnese e exame físico criteriosos para excluir possibilidade de abuso sexual e pensar em algumas infecções bacterianas e virais que podem levar ao aparecimento da úlcera de Lipschutz.

Referências

1. Balaji G. Lipschutz ulcers: A literature review based on 79 cases. *EMJ Repro Health* 2016;2[1]:73-78. DOI/10.33590/emjreprohealth/10311698. <https://doi.org/10.33590/emjreprohealth/10311698>.
2. Farhi D, Wendling J, Molinari E, Raynal J, Carcelain G, Morand P, Avril MF, Francès C, Rozenberg F, Pelisse M, Dupin N. Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study. *Arch Dermatol.* 2009 Jan;145(1):38-45. doi: 10.1001/archdermatol.2008.519. PMID: 19153341.
3. Pereira DAG, Teixeira EPP, Lopes ACM, Sarmiento RJP, Lopes APC. Lipschütz ulcer: An unusual diagnosis that should not be neglected. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021 May;43(5):414-416. doi: 10.1055/s-0041-1729147. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34077985; PMCID: PMC10302062.
4. Vismara SA, Lava SAG, Kottanattu L, Simonetti GD, Zraggen L, Clericetti CM, Bianchetti MG, Milani GP. Lipschütz's acute vulvar ulcer: A systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Oct;179(10):1559-1567. doi: 10.1007/s00431-020-03647-y. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296983.
5. Izabella CL, Chiara MROS. Úlcera de Lipschütz em paciente com 11 anos de idade sem atividade sexual prévia: Relato de Caso. *Febrasgo* 2022.
6. Bhat RM, Furtado S. Lipschutz ulcer. *Indian J Sex Transm Dis.* 2007;28(2):106-7.



RESUMO DE ARTIGO

Resultados Pós-Operatórios Precoces da Esofagectomia Minimamente Invasiva no Câncer de Esôfago

Early Post Operative Outcomes of the Esophagectomy Minimally Invasive in Esophageal Cancer

Thiago Francischetto^{1*}, Vaner Paulo da Silva Fonseca Pinheiro¹, Eduardo Freitas Viana¹
¹Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Santa Izabel, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Introdução: A incidência do câncer esofágico é elevada em algumas regiões e o tratamento cirúrgico vem evoluindo com a introdução da esofagectomia minimamente invasiva. **Objetivos:** Este trabalho tem por objetivo avaliar os pacientes submetidos à esofagectomia minimamente invasiva para o tratamento esofágico. **Método:** De janeiro de 2012 a agosto de 2021, foram analisados retrospectivamente todos os pacientes submetidos à esofagectomia minimamente invasiva para câncer de esôfago. Para avaliar os fatores associados aos desfechos predefinidos de fístula, pneumonia e óbito intra-hospitalar, realizamos análises de regressão logística univariada e multivariada considerando a idade como fator importante. **Resultados:** Foram estudados 66 pacientes, com idade média de 59,5 anos. A incidência de pneumonia pós-operatória e fístula foi de 38% e 33,3%, respectivamente. Oito pacientes morreram durante este período. A idade do paciente, os estágios T e N, o ano da realização do procedimento e o desenvolvimento de pneumonia pós-operatória foram fatores que influenciaram o óbito. Houve uma redução de 24% na chance de mortalidade, ano a ano, associada à curva de aprendizado do nosso serviço. **Conclusão:** O presente estudo mostrou a importância da experiência da equipe e da concentração do tratamento de pacientes com câncer de esôfago em centros de referência.

Palavras-chave: Neoplasias Esofágicas; Esofagectomia; Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos; Morbidade; Mortalidade.

Introduction: The incidence of esophageal cancer is high in some regions, and the surgical treatment has evolved with the introduction of minimally invasive esophagectomy. **Aims:** To evaluate patients undergoing minimally invasive esophagectomy through thoracoscopy in the prone position to treat esophageal cancer. **Method:** From January 2012 to August 2021, all patients who underwent the minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer were retrospectively analyzed. To assess the factors associated with the predefined outcomes, such as fistula, pneumonia, and in-hospital death, we performed univariate and multivariate logistic regression analyses, accounting for age as a crucial factor. **Results:** Sixty-six patients were studied, with a mean age of 59.5 years. The incidence of postoperative pneumonia and fistula was 38% and 33.3%, respectively. Eight patients died during this period.

Correspondence addresses:

Dr. Thiago Francischetto
thiago.francischetto@gmail.com

Received: June 27, 2023

Revised: July 28, 2023

Accepted: August 15, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Francischetto T, Pinheiro VP da SF, Viana EF, Moraes ED de, Protásio BM, Lessa MAO, et al. Early postoperative outcomes of esophagectomy minimally invasive in esophageal cancer. ABCD, arq bras cir dig [Internet]. 2023;36:e1743. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-672020230025e1743>.

The patient's age, T and N stages, the year the procedure was performed, and postoperative pneumonia development influenced postoperative death. There was a 24% reduction in the chance of mortality each year associated with the learning curve of our service. Conclusion: The present study presented the importance of the team's experience and the concentration of the treatment of patients with esophageal cancer in reference centers.

Keywords: Esophageal Neoplasms; Esophagectomy, Minimally Invasive Surgical Procedures; Morbidity; Mortality.

Introdução

O câncer de esôfago é atualmente a 8^a neoplasia mais comum no mundo, com estimativa de 570 mil novos casos em 2020. A doença apresenta grande variação geográfica e alta incidência no Oriente, onde há predomínio do carcinoma escamocelular (CE), com localização intratorácica e forte associação ao uso de álcool e tabaco. Em contrapartida, nos Estados Unidos e na Europa, há menor incidência desse tipo de câncer, com predomínio do adenocarcinoma esofágico distal (AE) localizado na transição esofagogástrica e mais associado a fatores de risco como obesidade e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).¹

A ressecção cirúrgica é a principal modalidade terapêutica para tratamento dessa neoplasia. Quando associada à radioterapia neoadjuvante (RXT) e/ou quimioterapia (QT), a cirurgia tem potencial para oferecer os melhores resultados de sobrevida aos pacientes com CE e AE com boa qualidade de vida.¹ No entanto, a esofagectomia é um procedimento altamente complexo e pode apresentar alta taxa de morbidade e mortalidade. Por isso, devem ser realizados em centros de referência de grande volume e com equipes multidisciplinares experientes para viabilizar a cirurgia com taxas de mortalidade aceitáveis abaixo de 5%.^{2,3,4-6}

Atualmente, técnicas minimamente invasivas têm sido difundidas no tratamento do câncer de esôfago, com estudos demonstrando segurança nos resultados oncológicos, redução na taxa de morbidade e taxas de sobrevivência semelhantes às técnicas tradicionais.^{5,7-9} Dentre as principais abordagens, a esofagectomia minimamente invasiva por toracoscopia com paciente em posição pronada apresenta melhor ergonomia ao cirurgião na dissecação de estruturas mediastinais,

menor índice de complicações respiratórias e redução do tempo cirúrgico.¹⁰⁻¹²

A esofagectomia minimamente invasiva (EMI) foi introduzida em nosso serviço em 2012, inicialmente com abordagem torácica minimamente invasiva com o paciente em posição prona, seguido da abordagem abdominal aberta.

Este estudo teve como objetivo avaliar retrospectivamente todos os pacientes submetidos à EMI, por toracoscopia no câncer de esôfago e reconhecer a experiência adquirida ao longo do tempo após a introdução da técnica, com especial atenção aos desfechos de morbidade e mortalidade relacionados à cirurgia, bem como aos resultados oncológicos a curto e longo prazos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Publicações e Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Santa Izabel (número 5.180.063) e o consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos.

Material e Métodos

De janeiro de 2012 a agosto de 2021, analisamos todos os pacientes submetidos à técnica EMI descrita acima para câncer de esôfago. Todos os casos foram acompanhados pelos mesmos cirurgiões do centro de referência em câncer e os dados foram coletados retrospectivamente.

O diagnóstico e estadiamento pré-operatório foram realizados através de esofagogastroduodenoscopia (EGD) com biópsia e tomografia computadorizada de tórax e abdome com contraste. Foram excluídos os casos de esofagectomia realizada por indicação paliativa ou não maligna, bem como os casos com doença metastática ou T4b.

Os pacientes foram submetidos à esofagectomia sob anestesia geral com intubação não seletiva combinada com anestesia peridural. A abordagem

iniciou com toracoscopia em decúbito ventral, com discreta elevação do hemotórax direito e utilização de três ou quatro portais inseridos ao longo da linha axilar posterior nos 5º, 7º e 9º espaços intercostais direitos. Durante a fase torácica, todo o esôfago torácico foi dissecado por toracoscopia em monobloco com linfonodos mediastinais das cadeias 107 a 112. Concluída a etapa torácica, o paciente foi colocado em decúbito dorsal com exposição da região cervical esquerda.

Posteriormente, foi realizado a etapa abdominal por abordagem convencional com incisão supraumbilical mediana, dissecação do esôfago abdominal e segmento gástrico proximal monobloco. Após isso, foram realizadas cervicotomia esquerda e dissecação cervical do esôfago, secção do esôfago e retirada da peça cirúrgica por via abdominal.

A reconstrução foi realizada com tubo gástrico via mediastino posterior e confecção de anastomose cervical com o coto esofágico cervical remanescente. Foram deixados drenos no tórax direito e cervical esquerdo. Jejunostomia ou sonda nasoenteral foram realizadas para nutrição pós-operatória. Desde 2021, a etapa abdominal passou a ser realizada por via laparoscópica.

Os desfechos primários deste estudo foram desenvolvimento de fistula, pneumonia e morte relacionada à cirurgia.

Para fins descritivos dos dados iniciais, foram analisadas as frequências absolutas e relativas para dados categóricos ou mediana com quartis para variáveis contínuas. Para avaliar os fatores associados aos desfechos pré-definidos de fistula, pneumonia e óbito intra-hospitalar, realizamos uma análise de regressão logística univariada e uma regressão logística multivariada considerando a idade como fator de confusão. O alfa foi definido como 0,05 e todas as análises foram realizadas no software R (R Core Team, 2022).

Resultados

Foram analisados dados de 66 pacientes, dos quais 48 (72,7%) eram homens e 18 (27,3%) eram mulheres. A média de idade dos pacientes

foi de 59,5 anos (desvio padrão±8 anos). Entre as comorbidades, o tabagismo representou 56% e o alcoolismo, 54,5%, seguido da hipertensão arterial (34,8).

Quanto às características patológicas pré-operatórias, 50% das lesões estavam localizadas entre 20 e 30 cm da arcada dentária (AD) e 25,7% entre 30 e 40 cm da AD. O principal tipo histológico foi o CE (81,8%). Quanto ao estadiamento clínico TNM, os mais frequentes foram T3 e T2 (42,4% e 34,8%, respectivamente), N0 e N1 (60,6% e 24,2%, respectivamente) e M0 (86,3%). Do total, 32 pacientes (48,4%) receberam a combinação de tratamento neoadjuvante com RXT e QT.

Apenas dois pacientes (3%) foram submetidos à abordagem totalmente minimamente invasiva, por videotoracoscopia e videolaparoscopia. O tempo operatório médio foi de 301 minutos (±36,8) e 95,5% dos casos tiveram ressecção completa e margens negativas (R0).

A incidência de pneumonia pós-operatória foi de 38% e a incidência de fistula foi de 33,3%, com a maioria dos casos de anastomose cervical (82%) e alguns casos de fistula mediastinal (18%). Nove pacientes necessitaram ser reoperados (13,6%), quatro deles por fistula mediastinal, dois por evisceração, um por quilotórax, um por empiema e um por necrose do tubo gástrico. O tempo médio de internação hospitalar foi de 19,9 dias (±15,6).

Quanto à análise univariada para fistula (Tabela 1), não houve significância estatística. Porém, no modelo de regressão logística da análise multivariada, após ajuste individual das variáveis para a idade do paciente, verificamos que os pacientes apresentavam 8,2% de chance de desenvolver fistula para cada ano adicional de idade, mantendo constante o ano da cirurgia, com tendência à significância estatística (odds ratio [OR] 1,082; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,003–1,185; valor de $p > 0,05$).

No modelo de regressão logística da análise multivariada para pneumonia, o tempo de cirurgia esteve associado a esse desfecho no pós-operatório (OR 1,026; IC95% 1,007–1,054; $p=0,022$) (Tabela 2). Ao ajustar essa variável

Tabela 1. Análise univariada para fístula e óbito pós-operatório.

	Fístula			Óbito pós-operatório		
	OR	95% IC	p-valor	OR	95% IC	p-valor
Terapia neoadjuvante	0,760	0,269 – 2,132	0,600	0,813	0,176 – 3,737	0,783
Resposta completa a terapia neoadjuvante	0,245	0,032 – 1,244	0,115	0,356	0,017 – 3,129	0,393
T Clínico	0,848	0,485 – 1,423	0,541	1,440	0,694 – 2,936	0,311
N Clínico	1,076	0,728 – 1,556	0,699	1,733	1,101 – 2,759	0,016
Número de linfonodos ressecados	0,943	0,851 – 1,031	0,225	0,939	0,800 – 1,068	0,390
Pneumonia	5,436	1,067 – 40,89	0,056	6,158	1,283 – 44,82	0,035
Resposta ao tratamento	1,178	0,931 – 1,507	0,177	1,054	0,752 – 1,494	0,757
Ano da cirurgia (acréscimo de 1 ano)	0,901	0,724 – 1,113	0,337	1,249	1,069 – 1,529	0,014
Idade do paciente (acréscimo de 1 ano)	1,062	0,990 – 1,148	0,101	1,138	1,014 – 1,319	0,051

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança.

Tabela 2. Regressão logística multivariada para óbito.

	Óbito pós-operatório			Ajuste para idade (acréscimo de 1 ano)		
	OR	95% IC	p-valor	OR	95% IC	p-valor
Terapia Neoadjuvante	0,907	0,186 – 4,532	0,901	1,137	1,013 – 1,319	0,053
Resposta completa a terapia neoadjuvante	1,167	0,041 – 20,933	0,916	1,182	0,962 – 1,606	0,193
T Clínico	1,589	0,776 – 3,289	0,197	1,154	1,022 – 1,352	0,042
N Clínico	1,917	1,169 – 3,313	0,012	1,172	1,028 – 1,400	0,041
Número de linfonodos ressecados	0,919	0,775 – 1,048	0,259	1,156	1,022 – 1,360	0,043
Pneumonia	5,436	1,067 – 40,89	0,056	1,123	1,001 – 1,303	0,079
Resposta ao tratamento	0,990	0,678 – 1,444	0,970	1,138	1,013 – 1,321	0,053
Ano da cirurgia (acréscimo de 1 anos)	0,612	0,372 – 0,920	0,029	1,249	1,069 – 1,529	0,014

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança.

pela idade, verificamos que, para cada minuto a mais no tempo da cirurgia, a chance do paciente desenvolver pneumonia aumentou 14,8%, com significância estatística (OR 1,148; IC95% 1,011–1,360; $p=0,062$). Além disso, houve significância estatística quando a pneumonia foi associada ao ano da cirurgia (OR 0,612; IC95% 0,372–1,920; $p=0,029$), aumentando em 24,9% a chance para o paciente com essa complicação a cada ano de idade que apresenta na data do procedimento (OR 1,249; IC95% 1,069–1,529; $p=0,014$).

Na análise univariada para óbito pós-operatório, pneumonia (OR 6,158, IC95% 1,283–44,820, $p=0,035$) e estadiamento N clínico (OR 1,733, IC 1,101–2,759, $p=$ valor 0,016) apresentaram resultados estatisticamente significativos; em relação à idade do paciente, houve tendência à significância estatística (OR 1,138, IC95% 1,014–1,319, $p<0,05$). Em contrapartida, tanto a regressão logística multivariada para óbito, tanto o estadiamento N clínico, quanto ano da cirurgia, apresentou dados estatísticos significativos ($p=0,012$ e $p=0,029$, respectivamente) e a pneumonia apresentou tendência à relevância estatística ($p\approx 0,05$). Após ajuste das variáveis para a idade do paciente, observou-se que o tamanho do tumor (OR 1,154, IC95% 1,022–1,352, $p=0,042$), o número de linfonodos comprometidos (OR 1,172, IC95% 1,028–1,400, $p=0,041$), o número de linfonodos ressecados (OR 1,156, IC95% 1,022–1,360, $p=0,043$) e o ano de realização da cirurgia (OR 1,249, IC95% 1,069–1,529, $p=0,014$) foram variáveis independentes associadas com a morte nesses pacientes. Esta última constatação corrobora a existência de tendência de redução da mortalidade de pacientes associada à curva de aprendizagem do nosso serviço, sendo que desde 2018 a taxa de mortalidade foi de 3,2% (um caso) não havendo mais óbitos notificados desde 2019.

A incidência de óbito relacionado à cirurgia foi de 12% (oito casos). Na análise de sobrevida, a sobrevida global (SG) estimada em 5 anos foi de 58% no grupo total (Figura 1).

Os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo tiveram uma SG estimada em

5 anos de 66% *versus* 51% daqueles que foram submetidos à terapia neoadjuvante (TN) seguida de cirurgia (Figura 2).

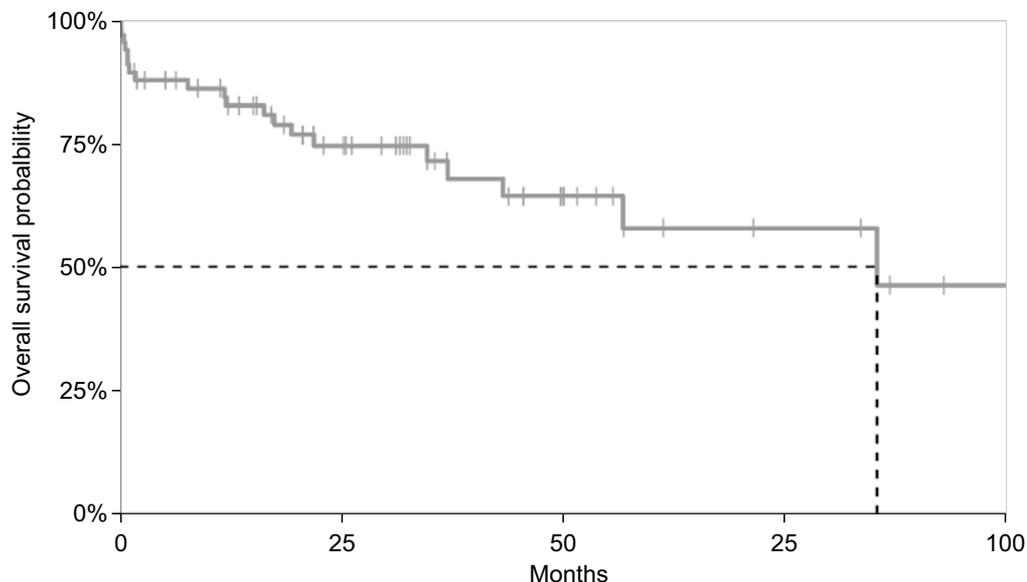
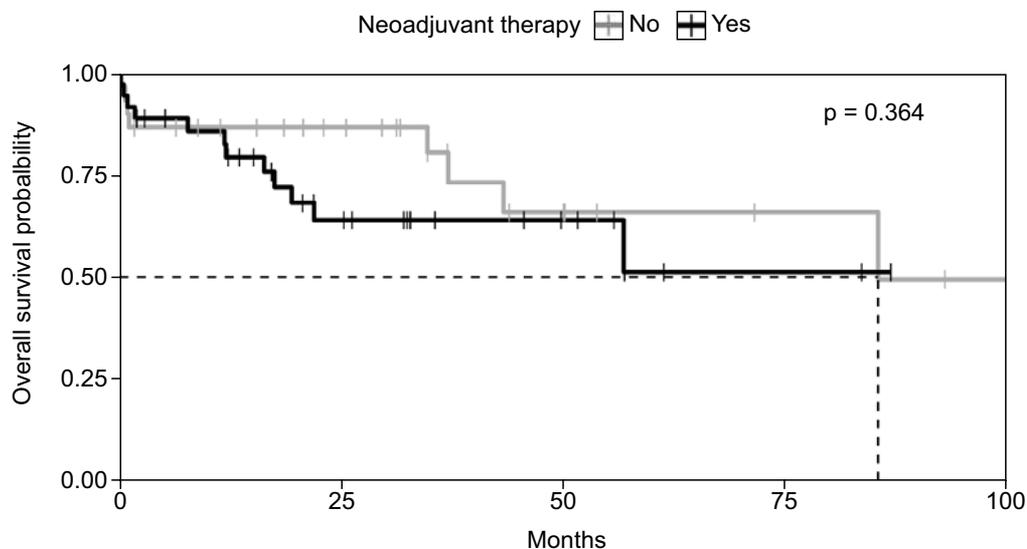
Nos pacientes que apresentaram resposta patológica completa após TN, a SG estimada em 5 anos foi de 69%, contra apenas 29% no grupo com doença residual; entretanto, essa diferença não teve significância estatística ($p=0,267$).

Discussão

A esofagectomia é um dos pilares no tratamento do câncer de esôfago. É um procedimento de alta complexidade, principalmente para um órgão que atravessa três compartimentos anatômicos (pescoço, tórax e abdome) e está localizado muito próximo a importantes estruturas mediastinais, com potencial para disseminação precoce e errática de linfonodos. A melhor abordagem para tratar esse câncer ainda é motivo de muita discussão em relação aos diferentes tipos de técnicas cirúrgicas descritas, variando de acordo com o local da lesão, o quadro clínico do paciente e a experiência do serviço.^{5-7,9-12}

A EMI teve seus primeiros resultados relatados por Luketich e colaboradores em 1998,⁵ e desde então tem sido cada vez mais aplicada, com resultados consistentes, mostrando redução das taxas de morbidade, especialmente complicações pulmonares. Porém, assim como na técnica aberta, são possíveis diferentes tipos de abordagens minimamente invasivas, desde procedimentos híbridos, combinando abordagens minimamente invasivas e convencionais em um único compartimento, até procedimentos somente minimamente invasivos.^{3,5,6,9,10}

Em nosso serviço, optamos pela abordagem torácica por toracosopia em decúbito ventral seguida pela etapa abdominal convencional com anastomose cervical utilizando a reconstrução com tubo gástrico como primeira opção, principalmente porque 79% dos nossos casos estavam localizados no esôfago torácico e 82% eram CEs. Acreditamos que esse tipo histológico e tumores nesta localização requerem abordagem

Figura 1. Curva Kaplan-Meier da sobrevida global estimada.**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier para terapia neoadjuvante e sobrevida global.

do esôfago torácico sob visualização direta com possibilidade de dissecação linfonodal adequada e segura da lesão e de todo o esôfago, quando a reconstrução intratorácica não for possível. Desde a implementação desta abordagem, a taxa de mortalidade pós-operatória foi de 12%, a incidência de fístula foi de 33% e a incidência de pneumonia pós-operatória foi de 38%.

Em relação ao óbito pós-operatório, nas análises univariada e multivariada, os fatores

que influenciaram essa taxa foram a idade do paciente, os estágios T e N, o ano de realização do procedimento, a extensão da dissecação linfonodal e o desenvolvimento pós-operatório de pneumonia. Outras variáveis como realização da TN, sexo e resposta à TN não influenciaram no aumento da mortalidade cirúrgica.

A associação entre mortalidade e ano de ocorrência da cirurgia mostrou a importância

da experiência da equipe na realização do procedimento. A cada ano em nosso serviço houve redução de 24% na chance de óbito com esta cirurgia, sendo o último óbito registrado em março de 2019, e desde então foram realizados 14 procedimentos. Nos últimos três anos, a mortalidade desse procedimento foi de 3,2%, sendo registrado apenas um óbito desde 2018. Esses dados já estão bem consolidados na literatura, o que mostra a importância de concentrar o tratamento em centros de referência e com equipes focadas no tratamento cirúrgico do câncer de esôfago. Uma série de trabalhos mostrou a mortalidade acima de 10% em centros de baixo volume, caindo para menos de 5% em centros de alto volume/ano.^{2-5,8}

Embora 80% dos pacientes apresentassem lesões de T2 e/ou N⁺, apenas 55% dos pacientes deste estudo foram submetidos à TN com RXT e/ou QT. De acordo com a análise univariada e multivariada, o estado clínico dos linfonodos, o estadiamento clínico T e extensão da dissecação linfonodal foram associadas a maior risco de morte no pós-operatório, sugerindo que quanto maior a extensão da doença e da cirurgia, maior a chance de morte no pós-operatório. A taxa de resposta completa na peça cirúrgica após RXT e QT foi de 44%, semelhante aos resultados descritos no Cross Trial, com 49% de resposta completa nos paciente com CE. Nestes pacientes, conforme observado na literatura, a taxa de SG em 5 anos foi de 69%. Analisando especificamente este subgrupo de pacientes, a taxa de mortalidade cirúrgica foi de 6,2%, inferior à do grupo total, que foi de 12%. Todavia, esses dados não foram significativos na análise univariada. Acredita-se que os melhores resultados observados nesses pacientes estiveram relacionados à boa resposta do tumor à TN, o que provavelmente permitiu que o paciente apresentasse melhores condições clínicas quando submetido ao procedimento cirúrgico.

A incidência de pneumonia no pós-operatório esteve diretamente relacionada ao tempo de duração do procedimento e ao ano em que a cirurgia foi realizada. Também foi significativo na análise univariada do óbito pós-operatório. A pneumonia

é uma das principais complicações descritas após a esofagectomia e vários estudos têm demonstrado a importância da cirurgia minimamente invasiva para reduzir esta incidência. Nossos dados indicam a importância da experiência adquirida ao longo dos anos em EMI na redução da incidência de pneumonia pós-operatória.

Avaliando a incidência de fístula no pós-operatório, observou-se uma tendência decrescente desse desfecho ao longo dos anos, corroborando a melhora dos resultados cirúrgicos com o aumento da experiência do serviço. Em todos os casos, foi realizada anastomose na região cervical, que está associada à maior incidência de fístula devido à tensão da anastomose esofagogástrica e isquemia da parte proximal do tubo gástrico. Entretanto, o manejo desse tipo de fístula é mais simples que o de uma fístula de anastomose mediastinal, muitas vezes sendo tratada de forma conservadora com drenagem local, antibióticos e dieta adequada até a resolução, sem necessidade de reabordagem ou uso de tratamentos endoscópicos. Em nosso estudo, a reoperação foi indicada em 9 casos (13%), índice inferior ao da fístula (22 pacientes, 33%), corroborando a possibilidade de tratamento conservador na maioria dos pacientes. Outro achado significativo foi que a TN com RXT e/ou QT, bem como um longo intervalo entre o final da TN e a cirurgia não foram associados a um aumento na taxa de fístula. Vários estudos demonstraram que a TN não parece aumentar a taxa de fístula.^{9,13}

A presença de fístula também foi um fator importante na mortalidade cirúrgica pós-operatória. Dos 8 pacientes que evoluíram para óbito, 7 apresentaram fístula; e destes, 4 foram orientados para o mediastino, demonstrando a maior gravidade deste tipo de fístula. Apesar do alto índice de fístula, apenas 4 pacientes (6%) apresentaram estenose de anastomose, que foi resolvida com dilatação endoscópica, e apenas 2 pacientes (3%) apresentaram paralisia prolongada das pregas vocais.

Por fim, o perfil dos pacientes atendidos em nosso serviço é de pessoas de baixo nível

socioeconômico com dificuldade de acesso a terapias nutricionais adequadas no pré-operatório. Acreditamos que isso também possa ter influenciado no alto índice de complicações descritas no estudo. Entretanto, essa variável não pode ser analisada devido à ausência de informações precisas nos prontuários.

Conclusão

O presente estudo indicou a importância da experiência da equipe e da concentração do tratamento dos pacientes com câncer de esôfago em centros de referência, permitindo melhorar significativamente os resultados pós-operatórios de pneumonia, fistula e óbito.

Referências

1. Alves IPF, Tercioti Junior V, Coelho Neto JS, Ferrer JAP, Carvalheira JBC, Pereira EB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by transhiatal esophagectomy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Impact of pathological complete response. *Arq Bras Cir Dig.* 2022;34(3):e1621. <http://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1621>.
2. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg.* 2000;232(2):225-32. <http://doi.org/10.1097/00000658-200008000-00013>.
3. Igaki H, Tachimori Y, Kato H. Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection. *Ann Surg.* 2004;239:483-90. <http://doi.org/10.1097/01.sla.0000118562.97742.29>.
4. Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg.* 2004;240:791-800. <http://doi.org/10.1097/01.sla.0000143123.24556.1c>.
5. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 2012;256(1):95-103. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182590603>.
6. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:152-62; <http://doi.org/10.1056/nejmoa1805101>
7. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1887-92. <http://doi.org/10.1016/S014>
8. Mariette C, Taillier G, Van Seuningen I, Triboulet JP. Factors affecting postoperative course and survival after en bloc resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1177-83. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.068>. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.068>.
9. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol.* 2015;33:3866-73. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9092>. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9092>.
10. Cuschieri A. Thoracoscopic subtotal oesophagectomy. *Endosc Surg Allied Technol* 1994;21:21-25. PMID: 8081911.
11. Dapri G, Himpens J, Cadière GB. Minimally invasive esophagectomy for cancer: Laparoscopic transhiatal procedure or thoracoscopy in prone position followed by laparoscopy? *Surg Endosc.* 2008;22:10601069. <http://doi.org/10.1007/s00464-007-9697-7>.
12. Fabian T, McKelvey AA, Kent MS, Federico JA. Prone thoracoscopic esophageal mobilization for minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc.* 2007;21:1667-70. <http://doi.org/10.1007/s00464-007-9193-0>.
13. Kumagai K, Mariosa D, Tsai JA, Nilsson M, Ye W, Lundell L, et al. Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus.* 2016;29(7):734-9. <http://doi.org/10.1111/dote.12399>.



RESUMO DE ARTIGO

Achados Colonoscópicos em Pacientes a Partir dos 50 Anos: Uma Análise Crítica de 1.614 Exames

Colonoscopic Findings in Patients Aged 50 Years and Older: A Critical Analysis of 1,614 Exams

Rafaela Mendonça Leal¹, Carlos Ramon Silveira Mendes^{2*}, Lana Ferreira Moreira¹, Taisa Maria Brito Amorim¹, Adriana Conceição de Mello Andrade¹, Elisângela Suzarth Gonçalves³

¹Faculdade de Tecnologia e Ciências (UniFTC); ²Hospital Santa Izabel, Serviço de Coloproctologia, ³Hospital Córdio Pulmonar, ²Hospital Geral Roberto Santos; ³Universidade Estadual da Bahia (UNEB); Salvador, Bahia, Brasil

A colonoscopia é útil para o diagnóstico de muitas patologias, principalmente no rastreamento do câncer colorretal, em especial em indivíduos considerados de médio risco para a doença (≥ 50 anos). Este trabalho tem por objetivo descrever os principais achados e indicações nos exames de pacientes ≥ 50 anos. Foi realizado um estudo descritivo, em série de casos, com 1.614 colonoscopias realizadas entre 2014 e 2017 em hospital de referência em Salvador, BA, Brasil. As principais indicações para realização do exame foram: sangramento intestinal (26,5%), rastreamento de neoplasia (20,7%) e dor abdominal (10,2%), e os principais resultados encontrados foram doença diverticular (38,9%), pólipos (38,8%) e exame normal (23,2%). Os pacientes com indicação de rastreamento de neoplasia tiveram como principal achado, a presença de pólipos (41,3%). Dos pacientes com exame normal; 28,8% foram de indicação por sangramento intestinal. Apenas 4,3% dos pacientes tiveram diagnóstico de neoplasia. O presente estudo ratifica a importância do exame colonoscópico, ao demonstrar boa parte dos exames com alterações, além do diagnóstico do câncer colorretal.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Colonoscopia; Endoscopia Digestiva; Rastreamento; Sangramento Intestinal.

Colonoscopy helps diagnose many pathologies, especially in screening for colorectal cancer, particularly in individuals considered at medium risk for the disease (≥ 50 years old). This study aims to describe the main findings and indications in examinations of patients aged ≥ 50 years. A descriptive case series study was conducted, with 1,614 colonoscopies performed between 2014 and 2017 at a reference hospital in Salvador, BA, Brazil. The main indications for the exam were intestinal bleeding (26.5%), neoplasm screening (20.7%), and abdominal pain (10.2%). The main results found were diverticular disease (38.9%), polyps (38.8%), and a regular exam (23.2%). Among patients indicated for neoplasm screening, the main finding was the presence of polyps (41.3%). Among patients with a regular exam, 28.8% were indicated for intestinal bleeding. Only 4.3% of patients were diagnosed with neoplasia. This study confirms

Correspondence addresses:

Dr. Carlos Ramon S. Mendes
proctoramon@hotmail.com

Received: June 28, 2023

Revised: July 24, 2023

Accepted: August 31, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Leal RM, Mendes CRS, Moreira LF, Amorim TMB, Andrade AC de M, Gonçalves ES et al. Colonoscopic findings in patients aged 50 years and older: a critical analysis of 1614 exams. J Coloproctol (Rio J) [Internet]. 2019Jan;39(1):22–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.09.006>.

the importance of colonoscopic examination as it demonstrates abnormalities in the majority of examinations, in addition to diagnosing colorectal cancer.

Keywords: Colorectal Cancer; Colonoscopy; Digestive Endoscopy; Screening; Intestinal Bleeding.

Introdução

A colonoscopia apresenta vantagens quando comparada a outros métodos de investigação do câncer colorretal, porque é um método tanto diagnóstico quanto terapêutico, destacando-se na investigação de pólipos e neoplasias.¹

O exame colonoscópico investiga sinais e sintomas tais como: diarreia crônica, sangramento digestivo, anemia de causa desconhecida e alteração do ritmo intestinal, possibilita avaliação macroscópica de lesões, além de permitir a realização de biópsias. Da perspectiva terapêutica, é possível remover pólipos, dilatar estenoses, aplicar substâncias e clips a fim de controlar hemorragias e delimitar lesões (também chamada de tatuagem) para direcionar para uma futura cirurgia.²

O câncer colorretal (CCR) é notável causa de morbi-mortalidade nas populações ocidentais. Ocupa hoje a segunda colocação de câncer mais comum na população brasileira.³

O pólipo colônico é uma protuberância no lúmen intestinal advinda da mucosa, comumente assintomático, mas que pode apresentar-se na forma de tenesmo, sangramento e a depender do tamanho, evoluir com obstrução intestinal, principalmente quando localizado em reto.⁴

Nesse estudo fizemos a análise de 1.614 pacientes, com idade maior que 50 anos. A média de idade foi de 63,94 anos com um desvio padrão de 9,48 anos. O sexo feminino evidenciou maior incidência, representando 58,5% (945) do total, e o sexo masculino totalizou 41,5% (669) dos pacientes. O paciente de maior idade possuía 95 anos e tinha como indicação do exame a presença de sangramento intestinal, mas seu exame foi considerado normal. Os exames foram considerados completos quando realizados até o ceco ou íleo terminal, totalizando 90,3% (1.453)

pacientes. A condição de realização do exame foi dividida em boa, regular, ruim e péssima, em que 91,5% (1.474) tiveram boas condições e apenas 1,6% (25) apresentaram péssimas condições de realização da colonoscopia.

A Tabela 1 apresenta as principais indicações para realização do exame, sendo a mais prevalente a presença de sangramento intestinal em 26,5% (428) dos pacientes.

A Tabela 2 demonstra principais achados colonoscópicos, sendo o mais comum o diagnóstico de doença diverticular, evidenciado em 38,9% dos pacientes. Outros achados como megacólon, estenose, subestenose, micronódulos e compressão extrínseca totalizaram 7,4% (120) dos casos.

Dentre os 626 pacientes que apresentaram pólipos, 26,4% (165) tinham como indicação a presença de sangramento intestinal e 22,0% (138) de rastreamento de CCR. Foram realizadas polipectomias em 93,3% (584) de todos os pacientes com pólipose. A localização mais comum dos pólipos foi verificada em cólon sigmóide 37,7% (235), seguido daqueles localizados no reto com 26,7% (167), cólon transversal 23,8% (149) e descendente com 18,8% (118).

Dos pacientes que realizaram colonoscopia com indicação de rastreamento de CCR (334), a maioria apresentou o diagnóstico de pólipos, com 41,3% (138), seguido de doença diverticular em 38,3% (128) e apenas 2,4% (8) tiveram diagnóstico colonoscópico de neoplasia.

Dentre os 70 pacientes com diagnóstico colonoscópico de neoplasia, 60% (42) foram do sexo feminino e 40% (28) do sexo masculino. Destes pacientes, 20 (28,6%) tiveram como indicação a presença de sangramento intestinal.

Os pacientes que não apresentaram nenhuma alteração ao exame, totalizando 374 laudos,

Tabela 1. Principais indicações dos exames realizados por pacientes com idade maior ou igual a 50 anos que foram submetidos a colonoscopia em hospital de referência no estado da Bahia (n=1.614).

Indicações	N	(%)
Sangramento intestinal	428	26,5%
Rastreo neoplasia	334	20,7%
Dor abdominal	164	10,2%
Obstipação	133	8,2%
Antecedente de pólipos	128	7,9%
Diarreia	105	6,5%
Doença Inflamatória Intestinal	100	6,2%
Perda Ponderal	66	4,1%
Anemia a esclarecer	49	3,0%
Alteração do ritmo intestinal	40	2,5%
História de neoplasia	30	1,9%
Reconstrução do trânsito intestinal	21	1,3%
Proctalgia/dor anal	19	1,2%
Pós-operatório tardio	16	1,0%
Sangue oculto nas fezes	14	0,9%
Colectomia/retossigmoidectomia	13	0,8%
Nódulos hepáticos	12	0,7%
Lesão em reto/canal anal	12	0,7%
Megacólon	12	0,7%
Massa abdominal	10	0,6%
Retite actínica	10	0,6%
Outros	100	6,2%

Fonte: Dados da Pesquisa (2017).

28,8% (90) dos pacientes tiveram como indicação a presença de sangramento intestinal (Tabela 3).

Como complicação do procedimento, 01 (0,06%) paciente apresentou perfuração em cólon e necessitou ser encaminhado para cirurgia geral.

A principal indicação para realização do exame foi o sangramento intestinal em 26,5% (428) dos pacientes analisados, resultado que é corroborado pelo fato de se tratar de um hospital de referência em hemorragia digestiva no estado da Bahia. Entretanto, um estudo que analisou 2.567 exames, realizado por Nahas e colaboradores⁵ também evidenciou como principal indicação a presença

de sangramento retal e anemia. O rastreo do CCR em 20,7% (334) dos exames pode, em parte, ser justificada pela faixa etária estudada, visto que na população de médio risco para desenvolvimento de CCR, ou seja, naqueles que não possuem história pessoal de pólipos, CCR ou doença inflamatória intestinal ou ainda história familiar, a idade de triagem para realização da colonoscopia é de 50 anos.^{6,7}

A localização dos pólipos exibe importância quanto a sua ressecção e o diagnóstico do paciente, uma vez que pólipos do cólon ascendente e ceco podem ser mais difíceis de visualizar e remover,

Tabela 2. Principais achados dos exames realizados em pacientes com idade maior ou igual a 50 anos que foram submetidos a colonoscopia em hospital de referência no estado da Bahia (n=1.614).

Resultados	N	(%)
Doença diverticular	628	38,9%
Pólipos	626	38,8%
Normal	374	23,2%
Angiectasia	75	4,6%
Neoplasia	70	4,3%
Lesão elevada	63	3,9%
Retocolite ulcerativa	62	3,8%
Alterações inflamatórias	62	3,8%
Lesão ulcerada	61	3,8%
Colopatia hipertensiva portal	48	3,0%
Colectomia	40	2,5%
Varizes	32	2,0%
Anastomose	26	1,6%
Doença de Crohn	22	1,4%
Lipoma	22	1,4%
Retite actínica	22	1,4%
Exame inconclusivo	19	1,2%
Lesão vegetante	16	1,0%
LST	15	0,9%
Retite por desuso	14	0,9%
Outros	120	7,4%

Fonte: Dados da Pesquisa (2017).

Tabela 3. Principais indicações relacionadas a exames normais nos pacientes que foram submetidos a colonoscopia em hospital de referência no estado da Bahia com idade maior ou igual a 50 anos (n=374).

Resultados	N	(%)
Sangramento intestinal	90	28,8
Rastreio de CCR	82	26,2
História de pólipos	26	8,3
Dor abdominal	24	7,7
Obstipação	20	6,4
DII	17	5,4
Diarreia	17	5,4
Perda ponderal	12	3,8
Outras	14	14,0

Fonte: Dados da Pesquisa (2017).

pois tendem a apresentar maior quantidade de restos fecais e haustrações mais profundas, enquanto que aqueles localizados em reto e cólon proximal apresentam chance maior de ressecção incompleta.⁸ No atual trabalho, 93% (584) das pessoas que apresentaram pólipos realizaram polipectomia. Aqueles que não a realizaram, tiveram a localização principalmente em cólon sigmóide (38,1% - 16 pacientes), ceco (26,2% - 11 pacientes) e cólon descendente (23,8% - 10 pacientes).

Por ser muito frequente, o CCR deve ser diagnosticado no início, devendo ser realizada colonoscopia de rastreamento definida a partir do grau de risco do paciente. Os estágios iniciais têm um prognóstico muito melhor do que aqueles com graus avançados.⁹ No presente estudo, 8 (2,4%) pacientes com indicação de rastreamento do CCR tiveram diagnóstico colonoscópico de neoplasia. A colonoscopia é um importante exame para o diagnóstico de diversas doenças que acometem o reto e o cólon, sendo útil para determinar extensão de lesões, condutas prudentes e tratamento de diversas patologias.

Referências

1. Batista RR et al. Indicações de colonoscopia versus achado de pólipos e neoplasias colorretais. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 2010;31(1):64-70.
2. Nossa FLC et al. Colonoscopia diagnóstica e terapêutica. Avaliação das indicações e resultados. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1999;19(3):168-171.
3. Lyra Jr., HF et al. Importância da colonoscopia no rastreamento de pólipos e câncer colorretal em pacientes portadores de pólipos retais. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 2005;25(3):226-234.
4. Macrae F. Overview of colon polyps. Fev. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps?search=adenomatous-polipo&source=search_result&selectedTitle=5~124&usage_type=default&display_rank=5#H2397776595>. Acesso em: 12 jan. 2018.
5. Nahas SC et al. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das moléstias do intestino grosso: análise de 2.567 exames. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004;42(2):77-82.
6. Schreuders EH et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015;64(10):1637-1649. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309086>.
7. Mallmann ACM et al. Rastreamento do câncer colorretal. *Revista Técnico-científica do Grupo Hospitalar Conceição*, 2003;16(1):13-15.
8. Lee SP et al. Risk factors for incomplete polyp resection during colonoscopic polypectomy. *Gut and Liver* 2015;9(1):66-72. The Editorial Office of Gut and Liver. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl13330>.
9. Patera N, Wild C. Internationaler Status Dickdarmkrebs-Screening und Qualitätssicherung der Screening-Koloskopie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Springer Nature 2013;163(17-18):409-419. <http://dx.doi.org/10.1007/s10354-013-0232-2>.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL



PROTOCOLO CLÍNICO

SEPSE EM ADULTO

Denominação: PRC.INST. – 0029/05.2023 - Sepses em Adulto

Elaborado por: Dr. Paulo Adriano Oliveira (Supervisor Médico), Marcela Lordelo (Analista da Qualidade) e Vivianne Bastos (Coordenadora da Qualidade)

Consensado e Validado por: Andrea Karoline Reis Chagas (Gerente Médica Assistencial)

Aprovado por: Dr. Ricardo Madureira (Diretor Técnico Assistencial) **Em:** 17/05/2023

Abrangência da Aplicação: Institucional **Nível de Confidencialidade:** Público Interno

1. OBJETIVO

1.1. Detecção precoce e tratamento adequado de pacientes portadores de sepse e choque séptico objetivando redução da morbidade e letalidade nesta população.

2. SIGLAS

HSI – Hospital Isabel Izabel;

ANAHP – Associação Nacional de Hospitais Privados;

ESCORE SOFA – Sequential Organ Failure Assessment ferramenta para ser usada em UTI como auxílio na detecção de pacientes sépticos;

SCIH – Serviço de Controle de Infecção Hospitalar;

PAS – Pressão Arterial Sistólica;

PAM – Pressão Arterial Média;

qSOFA – Conhecido também como quick SOFA é uma ferramenta para usar a beira leito em unidades de internação ou PAs, para identificar pacientes com suspeita/documentação de infecção que estão sob maior risco de morte e de maior permanência em UTI;

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica.

3. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- Sepses – Disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma

Correspondence addresses:
Dr. Marcela Lordelo
marcela.lordelo@santacasaba.org.br

Received: June 26, 2023

Revised: July 31, 2023

Accepted: August 10, 2023

Published: September 30, 2023

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

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089



resposta imune desregulada a uma infecção. Clinicamente representada pela presença de disfunção orgânica (alteração do estado mental, hipotensão, taquipneia, redução de diurese) em um contexto presumido ou confirmado de infecção;

- Choque Séptico – Sepse com hipotensão não responsiva a reposição volêmica adequada, necessita de vasopressor para elevar a pressão arterial média acima de 65mmHg.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnósticos de Sepse e Choque Séptico.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

5.1. Exclusão de Protocolo

- Pacientes onde o tratamento seja limitado desde o início, por cuidados de fim de vida.

5.2. Exclusão da Análise

- Pacientes admitidos com outros diagnósticos onde por si só haja alto risco de óbito;
- Pacientes provenientes de outra instituição hospitalar;
- Novo episódio de Sepse na mesma internação.

6. CASOS ESPECIAIS

- Pacientes oncológicos em quimioterapia-neutropênicos (ver protocolo de neutropenia febril).

7. TRATAMENTO

- Condução de pacientes com foco Infecioso confirmado ou presumido.

7.1. Robô sepse

- Dispomos em sistema o robô sepse que identifica pacientes que apresentem pelo menos uma disfunção orgânica: Hemodinâmica (definido por Pressão Arterial Sistêmica < 90mmHg e/ou Pressão Arterial Média < 65mmHg) ou respiratória (Frequência respiratória > 20 imp e/ou saturação periférica de oxigênio < 90%), ou neurológica (Alteração do nível de consciência). Caso haja concordância deverá ser aceito o alerta e aberto protocolo, caso contrário, rejeita-se com justificativa.



7.2. Enfermagem

- Identifica na classificação de risco PA ou leito de unidade aberta ou leito de unidade fechada pacientes com suspeita de infecção que apresentam pelo menos 1 sinal de disfunção orgânica: rebaixamento do nível de consciência ou astenia, hipotensão, redução do débito urinário, dispneia, taquipneia ou queda de saturação, ou 02 sinais de SIRS (ou alarme do robô):
 - Temperatura axilar $> 37.8^{\circ} \text{C}$ ou $< 35^{\circ} \text{C}$; FC > 90 bpm; FR > 20 irpm; leucocitose ou leucopenia.
- Paciente possivelmente séptico?
 - Acionar o médico plantonista no caso de Pronto Atendimento, classifica como laranja, o atendimento médico deve ser em até 10 minutos ou na unidade de internação aciona o médico hospitalista, plantonista do TRR através do código laranja (com tempo de atendimento médico em até 10 minutos), residente ou assistente;
 - A ficha de triagem é preenchida pela enfermeira colocando o nome do profissional acionado.

7.3. Médico

- Avalia o paciente confirma se existe história sugestiva de infecção e pesquisa o foco infeccioso.
- Após avaliação clínica o médico determina:
 - Se é um caso de infecção ainda sem disfunção orgânica documentada e necessita de exames para esclarecer se há disfunção orgânica laboratorial;
 - Se sepse (sinais clínicos de disfunção orgânica: hipotensão, alteração do sensório, taquipneia, redução da diurese);
 - Se choque séptico (hipotensão refratária);
 - Se foi afastada hipótese infecciosa, sepse e choque séptico;
 - Se se trata de paciente portador de sepse em cuidados de fim de vida.
- Define conduta:
 - Redução da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ou necessidade de O_2 para manter $\text{SpO}_2 > 90$;
 - Creatinina? 2 mg/dl ou débito Urinário? $0,5 \text{ ml/Kg/h}$ (por 2 h);
 - Bilirrubinas $> 2 \text{ mg/dL}$;
 - Plaquetas < 100.000 ;
 - Lactato acima do valor de referência;
 - Coagulopatia (INR $> 1,5$ ou TTPA > 60 segundos).



- Se o paciente com diagnóstico de Sepse e Choque Séptico estiver alocado em unidade aberta ou PA adulto, deve ser transferido para UTI.

7.4. Condução inicial de pacientes com suspeita de Sepse ou Choque Séptico na UTI

- Protocolo deverá ser aberto em pacientes de UTI sempre que houver suspeita de foco infeccioso, ou aumento em 02 pontos do critério do SOFA (Critério de alarme do robô nas UTI - Alteração do escore de SOFA em 02 pontos).
- Após avaliação clínica o médico determina:
 - Se é um caso de infecção ainda sem disfunção orgânica documentada e necessita de exames para esclarecer se há disfunção orgânica laboratorial;
 - Se sepse (sinais clínicos de disfunção orgânica: hipotensão, alteração do sensório, taquipneia, redução da diurese);
 - Se choque séptico (hipotensão refratária);
 - Se foi afastada hipótese infecciosa, sepse e choque séptico;
 - Se se trata de paciente portador de sepse em cuidados de fim de vida.
- Define conduta:
 - Se sepse ou choque séptico, solicitar exames do kit sepse e prescrever antimicrobiano com preenchimento das fichas de triagem médica e foco de infecção;
 - Iniciar hidratação se presença de hipotensão 30ml/kg em 1 hora ou na presença de lactato 02 vezes o valor da normalidade (maior que 04mmol/L).

8. MARCADORES DE PROCESSO

8.1. Pacote de 3H

- Coleta de lactato arterial ou venoso sérico com resultado em menos de 30min;
- Coleta de hemoculturas antes do antimicrobiano 02 pares de sítios distintos aeróbico e anaeróbico e cultura de sítios pertinentes;
- Administração de antimicrobiano empírico conforme orientação de SCIH, em até 60 minutos após;
- Pacientes com lactato 2x valor normal ou hipotensos PAS <90 OU PAM <65 deverão receber ressuscitação hídrica com 30ml/ Kg infundido em 30 e 60min, de solução de Ringer Lactato, os cardiopatas (IC CF III/IV) poderão ter essa infusão mais lenta;

	PROTOCOLO CLÍNICO
	SEPSE EM ADULTO

- Evitar longos períodos de hipotensão, avaliar início de droga vasoativa mais precocemente, podendo iniciar noradrenalina em veia periférica para restaurar a pressão arterial média.

8.2. Pacote de 6h

- Indicado para pacientes com hiperlactatemia ou hipotensão persistente-choque;
- Uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65mmHg;
- Nova mensuração de lactato para pacientes com hiperlactatemia inicial.

8.3. Marcadores de Processo

MARCADORES	PARÂMETRO
Tempo entre a solicitação e liberação do Lactato em até 30 minutos	> 80%
Hemocultura coletada antes da administração do antibiótico	> 80%
Antibiótico administrado em até 1 h do diagnóstico	> 80%
Ressuscitação volêmica em até 3 horas 30ml/Kg cristaloides para hipotensos ou lactato \geq 4mmol/L	> 80%

8.4. Pontos Críticos

- Reconhecimento precoce;
- Atenção para os pacientes potencialmente sépticos que não apresentam SIRS, em especial os pacientes idosos e cardiopatas;
- Cumprimento dos pacotes.

9. MONITORIZAÇÃO

- Pacientes que estejam alocados nas unidades abertas ou Emergência adulta deverão ser monitorizados com monitor multipamétrico, encaminhado a Unidade de Terapia Intensiva, acompanhados por médico, enfermeiro e auxiliar de transporte.
-

10. INDICADORES

- Taxa de adesão ao antibiótico em até 1 hora para sepse comunitária.
- Taxa de adesão ao antibiótico em até 1 hora para sepse hospitalar.

 <p>Hospital SANTA IZABEL</p> <p>Santa Casa BA</p>	PROTOCOLO CLÍNICO
	SEPSE EM ADULTO

- Taxa de adesão ao pacote de sepse comunitária.
- Taxa de adesão ao pacote de sepse hospitalar.
- Taxa de letalidade em Sepse (n° de óbitos por sepse / total de pacientes com Sepse) x 100.
- Taxa de letalidade em Choque Séptico (n° de óbitos por choque séptico/ total de pacientes com Sepse, Choque séptico) x 100.

11. RESPONSABILIDADES

11.1. Médico

- Identificar precocemente o paciente com suspeita clínica de Sepse e Choque Séptico;
- Solicitar exames complementares que confirmem a suspeita, o foco, a presença de hipoperfusão e de disfunções de órgãos;
- Iniciar antibioticoterapia até 1 hora do reconhecimento, considerando o foco suspeito e risco de patógenos resistentes; utilizar guia de antimicrobiano empírico institucional mais adequado a gravidade e foco;
- Atentar foco infeccioso removível, solicitando exames comprobatórios e avaliação de especialista cirurgião, conforme o caso;
- Instituir pacote de 3h e 6h não permitir tempo prolongado de hipotensão avaliar introdução precoce de droga vasoativa;
- Atentar para o tempo de uso de antimicrobianos em média por 5 dias, casos mais graves podem fazer uso por 7 a 10 dias caso haja possibilidade de desescalamento guiado por cultura deverá ser realizado;
- Realizar monitorização hemodinâmica (critérios clínicos);
- Preencher a ficha de diagnóstico final quando solicitada indicando o diagnóstico de sepse ou choque ou descartando-o. Pacientes em cuidados de fim de vida devem ser sinalizados para que sejam excluídos da amostra.

11.2. Enfermagem

- Avaliar o paciente com infecção identificada ou suspeita o(a) enfermeiro(a) deverá verificar os sinais vitais (Temperatura, FC, FR, PA) e ter atenção para presença de sinais clínicos de hipoperfusão, como hipotensão, alteração do sensório, taquipneia e redução do débito urinário;
- Solicitar avaliação médica imediata e registrar o nome do profissional acionado em caso de suspeita de SEPSE;

 <p>Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA</p>	PROTOCOLO CLÍNICO SEPSE EM ADULTO
--	--

- Instalar monitorização multiparamétrica, acompanhando rigorosamente sinais de hipotensão, taquicardia, hipo ou hipertermia de 2/2h; e alteração do padrão ventilatório de 2/2h;
- Instalar acesso calibroso (18 a 20) e iniciar a ressuscitação volêmica, conforme prescrito;
- Providenciar a realização dos exames complementares; nos casos de as unidades abertas e fechadas coletar os exames laboratoriais pertinentes ao protocolo;
- Iniciar a antibioticoterapia de imediato, confirmar coleta de hemoculturas antes conforme prescrição médica;
- Realizar o balanço hídrico rigoroso;
- Atentar para os sinais de hipovolemia e hipervolemia; presença de hipotensão ou hipertensão;
- Atentar para controles de níveis glicêmicos, e sinalizar se glicemia maior ou igual 180 mg/dL.

11.3. Fisioterapia

- Manter a vigilância respiratória sistemática, monitorizando a ausculta pulmonar, radiografia, hemogasometria, pressões de pico, platô e resistiva, complacência estática e dinâmica;
- Atentar para a necessidade de ventilação com estratégia protetora (vide Protocolo SDRA);
- Instituir medidas terapêuticas para prevenção de obstruções brônquicas e atelectasias;
- Manter fisioterapia motora para prevenção de sequelas.

11.4. Laboratório

- Monitorar alarme do robô;
- Atender à solicitação dos exames complementares solicitados, com priorização da coleta (na emergência adulto) e liberação;
- Garantir a liberação do tempo de lactato em até 30 minutos da hora solicitada e brevidade aos demais exames;
- Sinalizar a equipe de enfermagem momento de coleta de hemoculturas;
- Comunicar resultado a equipe.

11.5. Farmácia

- Monitorar alarme do robô;
- Garantir a liberação imediata da antibioticoterapia inicialmente prescrita;
- Priorizar solicitações de antimicrobiano do Protocolo Sepsis.



11.6. Nutrição

- Inibir ou minimizar a perda muscular;
- Manter a integridade da mucosa intestinal e evitar a translocação bacteriana;
- Recuperar ou manter o estado nutricional considerando o quadro hemodinâmico e o funcionamento do trato gastrointestinal.

11.7. Psicologia

- Acolher a família, conduzindo apoio emocional e psicoeducação com objetivo de reduzir a apreensão e facilitar o enfrentamento saudável;
- Abordar familiares juntamente com equipe médica o protocolo de cuidados paliativos para casos elegíveis;
- Conduzir o apoio e esclarecimento ao paciente, de acordo com o seu nível de consciência.

11.8. SCIH

- Intervir junto à assistência para garantir o cumprimento de ações preventivas;
- Padronizar os antimicrobianos a serem parametrizados no sistema para tratamento da Sepse, conforme protocolo de Antibioticoterapia institucional;
- Analisar as não conformidades de uso de antimicrobianos de acordo às sinalizações pelo time gestor do protocolo.

11.9. Núcleo da Qualidade

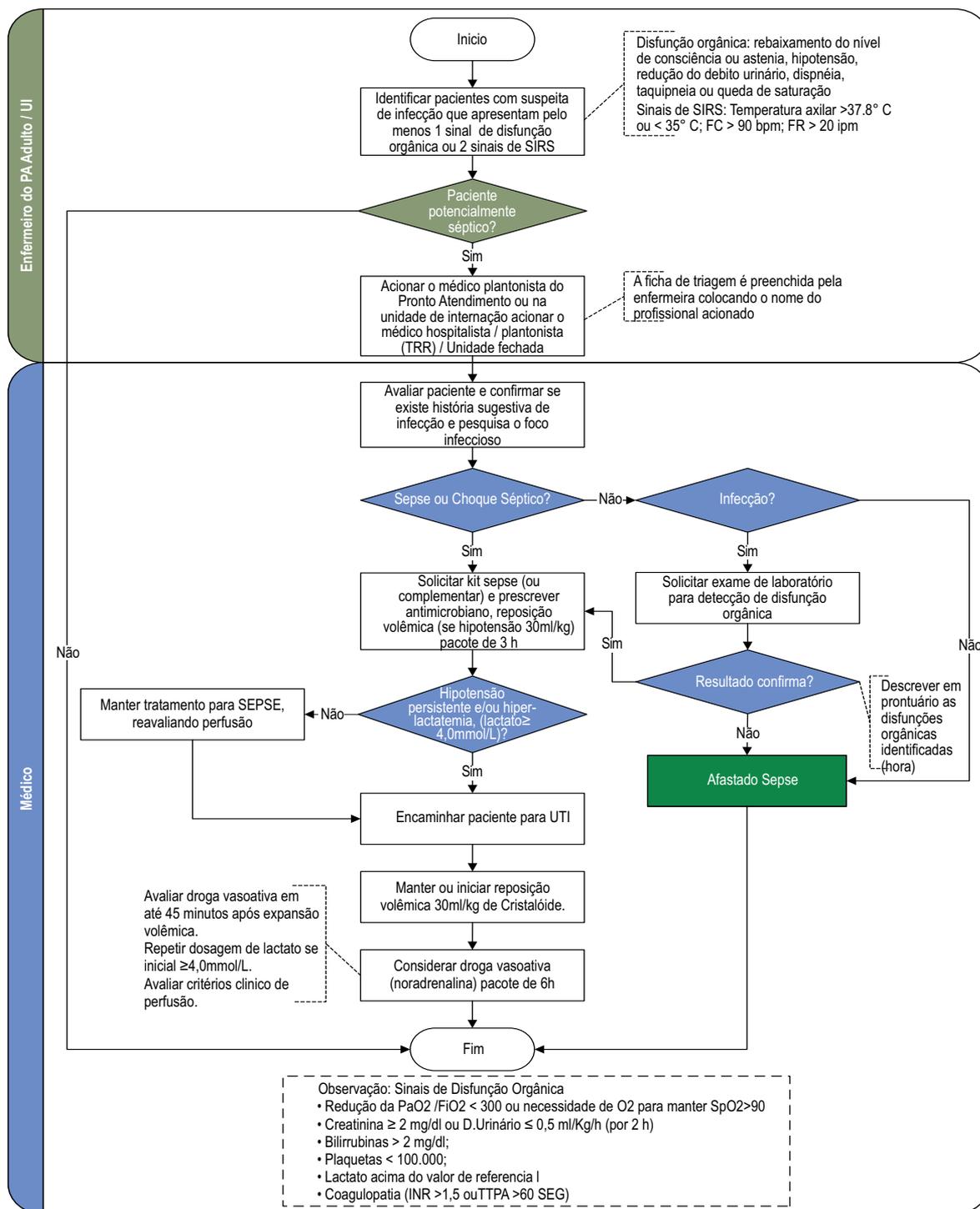
- Tabular os dados do protocolo de Sepse;
- Promover as reuniões mensais de gerenciamento do protocolo;
- Elaborar as atas das reuniões e atualizar os planos de ação;
- Elaborar o relatório mensal de gerenciamento do protocolo com os resultados dos indicadores;
- Divulgar os resultados para o corpo clínico e os gestores da área;
- Realizar o acompanhamento do programa de desfecho clínico e qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com sepse e que tenham os critérios de inclusão estabelecidos pelo Manual da Associação Nacional de Hospitais Privados (Anahp), 30, 180 e 365 dias após a alta hospitalar.



PROTOCOLO CLÍNICO

SEPSE EM ADULTO

12. FLUXOGRAMA





13. REFERÊNCIA NORMATIVA

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021;49(11):1974-1982.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar M, Annane D, Bauer M et al. The International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA* 2016.

Surviving Sepsis Educational Videos. Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis.

Surviving Sepsis Campaign Updated Bundles in Response to New Evidence cited 2016 mar 14 Available from: http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf.

ProCESS Investigators Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683-93.

ARISE Investigators, ANZICS Clinical PA, Cooper DJ et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-506.

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Singer M et al. ProMISE Trial Investigators Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-11.

Instruções para Autores

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

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

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

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

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

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

Política Editorial

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

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

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

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

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

Revisões

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

Estilo

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

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

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

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

Aprovação do Comitê de Ética

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

Ética

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

Conflitos de Interesse

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

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

Isenção de Responsabilidade Material

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

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

Declaração de Privacidade

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

Políticas de Estilo (Resumo)

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

Autor correspondente deve ser identificado com um asterisco sobrescrito.

CHECKLIST

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