



EDITORIAL

O Valor da Ciência Moderna*The Value of the Current Science***Gilson Soares Feitosa^{1*}, Jamocyr Marinho², Edson Marques³**¹*Diretor Técnico Assistencial do Hospital Santa Izabel, Editor-Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel;* ²*Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel;*³*Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil*

Muitas facetas apresentam-se no ato de quem cuida de um paciente. Como uma atividade humana, está intermeada de possibilidades que tangem o emocional de ambas as partes.

A História da Medicina ensina-nos que, em priscas eras, a crença predominava largamente, mas com pequena resolutividade, e a expectativa de vida era de pouco mais de 30 anos, com muito sofrimento no enfrentamento das mazelas.

Que ninguém se engane com a glamourização que o romance e o cinema fantasiaram para aquela época! Embora o imperativo de vida seja tão preponderante que ainda assim sobram registros de contentamento da época.

Mas a curiosidade infinita do ser humano leva-o a observar e experimentar, criando ao longo do tempo a Ciência.

Aqueles que se compraziam em ajudar na restauração da saúde de outrem, ou em sua manutenção, trouxeram para a Medicina esse desenvolvimento, colocando-a no patamar de Ciência.

Na biologia em geral e muito mais ainda na prática clínica humana, a ciência aqui aplicada fundamenta-se em probabilidade e frequentemente em incertezas. A exigência de que se observem em novas intervenções terapêuticas a demonstração de que ela demonstre vantagem sobre o que já está estabelecido até então, é uma conquista da ciência médica que tem evitado tratamentos maléficos, inúteis ou enganosos.

Na maioria das vezes, testando hipóteses embasadas em estudos experimentais em laboratório, o que se consegue por meio de estudos comparativos, do novo com o antigo, de forma aleatória (randomizada),

Correspondence addresses:

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

Copyright

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

com adequada seleção de pacientes, e acompanhamento de boa qualidade de aquisição de dados.

Assim se constroem as melhores evidências em terapêutica.

Exige-se, além disso, que antes da publicação final do estudo os dados sejam revistos por pares independentes e afeitos às exigências impostas pela metodologia científica.

A pandemia da COVID-19 trouxe uma busca desesperada de intervenção terapêutica sem o tempo necessário para sua conveniente observação científica, seguindo os passos desejados.

Afora procedimentos de oxigenação, pronação no leito, que se basearam em experiências prévias de outras condições, medicamentos foram sendo apresentados nesse cenário com os mais diversos atributos, premissas, alguns, com alguma razoabilidade, e outros, fantasiosos, e que se espalharam gerando publicações sem a devida análise prévia e problemas metodológicos, e, atribuindo a medicações valores não confirmados, sem embasamento,

Em meio à calamidade estabelecida no início da pandemia, esse uso bem intencionado poderia até ser conjecturado. Porém, à medida que o conhecimento pôde então ser iniciado, analisado e com a constatação de abusos cometidos, houve um alerta generalizado das entidades médicas científicas contra o emprego desajuizado dessas medicações. Em uníssono, apelaram para o bom senso comum trazido pelos estudos de boa qualidade que começaram a emergir em meio à crise e que negaram o papel terapêutico de antiverminosos e antimaláricos e passou a identificar alguns remédios a serem aplicados em certos momentos da doença, quando ela surge, e se necessário.

Entre estas verificações, o surgimento das vacinas contra a COVID-19, que, uma vez constatadas eficácia e segurança, foram disseminadas e representam a medida mais efetiva capaz de encurtar o curso da pandemia e salvar vidas no momento.

Se até tínhamos algum grau de compreensão para aqueles que no começo da pandemia, em desespero, usaram recursos não comprovados e até de efeito improvável, o que haveria a dizer agora, senão como atitude imperdoável, com o negacionismo de todas as evidências já construídas?

O desenvolvimento tecnológico, científico e o toque humanitário são o esteio da Medicina Moderna.

Devemos blindar ao máximo os princípios da não-Ciência de outras influências indesejáveis.

Figura 1. Imagens de TC de tórax: cortes de campos superiores (A) e campos médios (B) com múltiplos micronódulos não calcificados esparsos pelos pulmões de distribuição randômica.

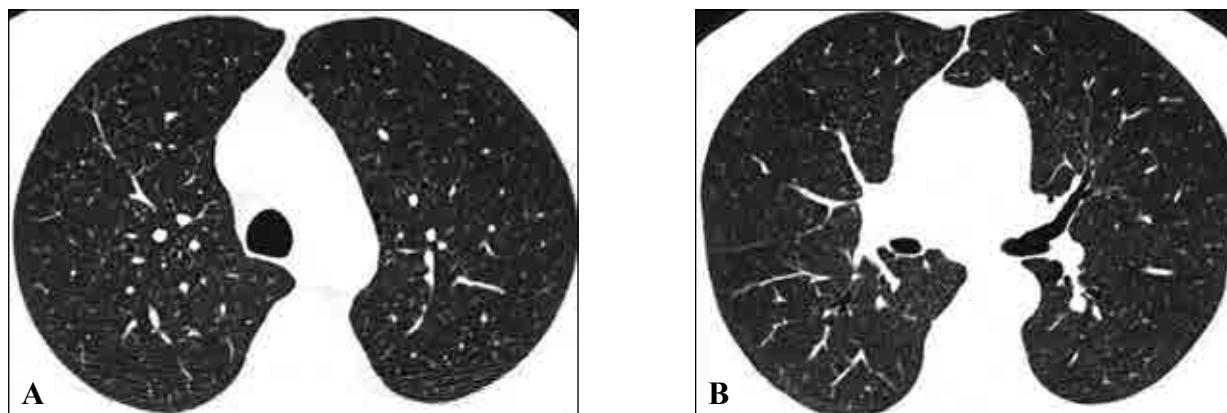
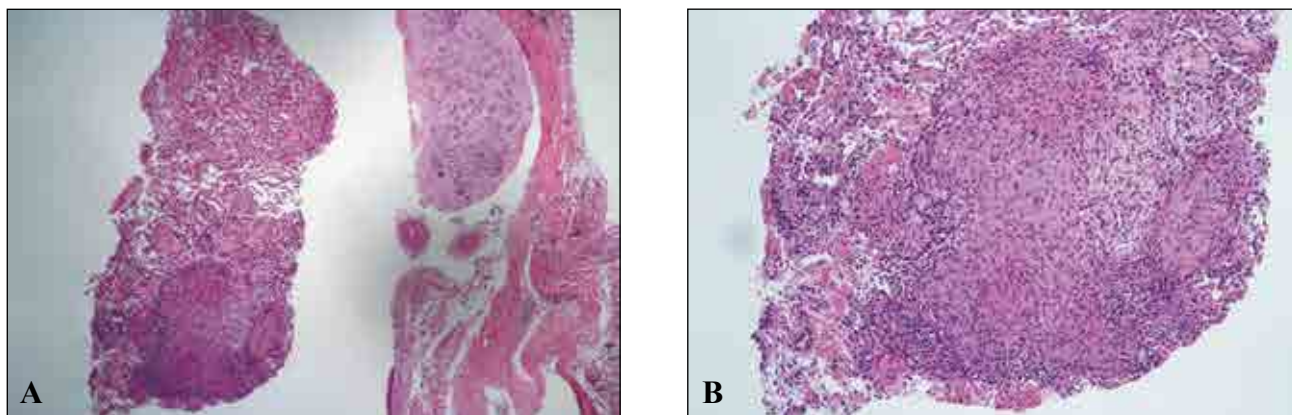


Figura 2. Histopatologia: (A) Inflamação crônica granulomatosa em pulmão; (B) Células epitelioides formando granuloma.



provavelmente a patologia de base favoreceu o desenvolvimento da histoplasmose.

A radiografia de tórax é normal na maioria dos pacientes. No entanto, pode apresentar infiltrados pulmonares, consolidações lobar ou segmentar, derrame pleural e linfonodomegalias. Em pacientes imunocomprometidos e após exposição intensa ao fungo, a radiografia de tórax pode se apresentar com padrão micronodular miliar (Figura 4).

O diagnóstico padrão ouro é a identificação de levedura na histopatologia ou citopatologia, principalmente na fase aguda, além do crescimento de fungos em cultura. Entretanto, outros métodos diagnósticos podem ser utilizados, como o imunoensaio enzimático que detecta bandas de precipitação M e H do *H.*

capsulatum em gel de ágar. A banda M é a mais comumente encontrada e deve ser interpretada à luz dos sintomas e sinais clínicos. Sua detecção pode ser vista em até 75% dos pacientes com histoplasmose aguda e em quase todos com histoplasmose crônica.⁷

Na Tabela 1 descrevemos apresenta as diferentes sensibilidades dos métodos diagnósticos, na dependência da apresentação clínica. No Gráfico 1, demonstramos a visão geral da sorologia e testes de antígeno e anticorpos na histoplasmose pulmonar aguda ao longo do tempo. Os testes moleculares, por sua vez, embora tenham se tornado o padrão ouro para o diagnóstico de muitos patógenos, ainda não é uma realidade para o diagnóstico da histoplasmose.⁸

Figura 3. Cortes de TC de tórax mostram imagens antes do tratamento (A e C) e imagens após (B e D) o tratamento da histoplasmose pulmonar difusa aguda, notando-se a melhora acentuada dos micronódulos de distribuição randômica.

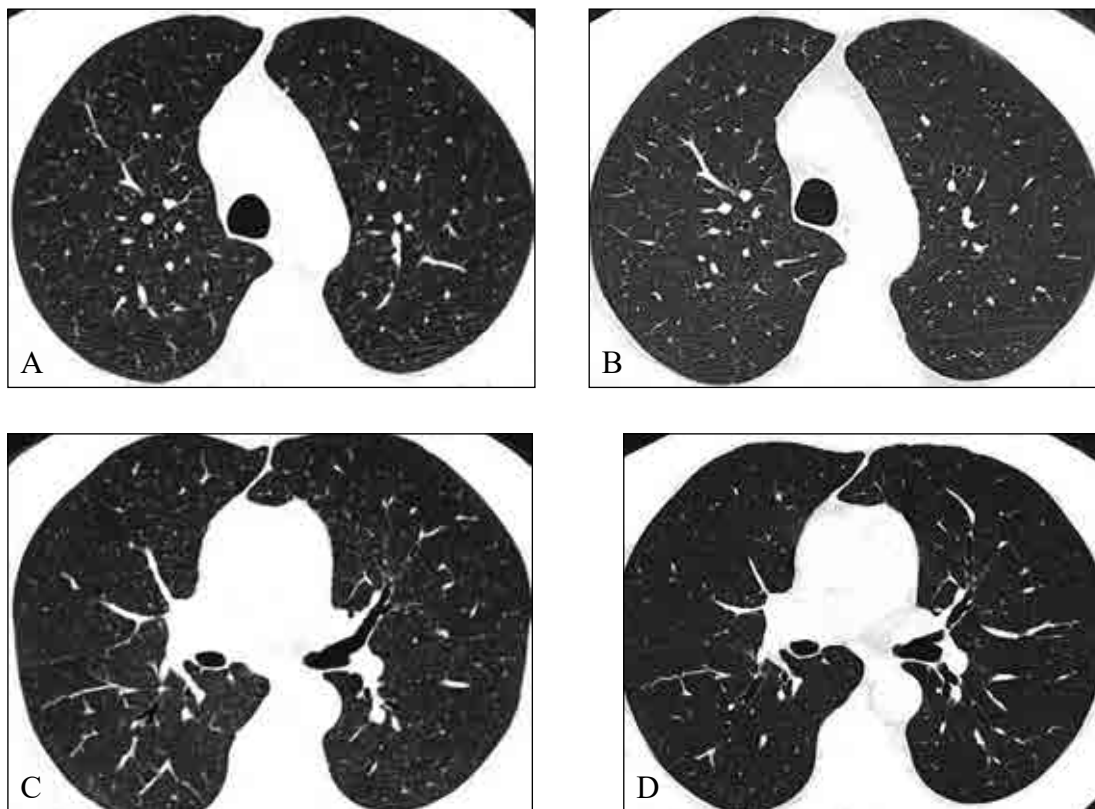
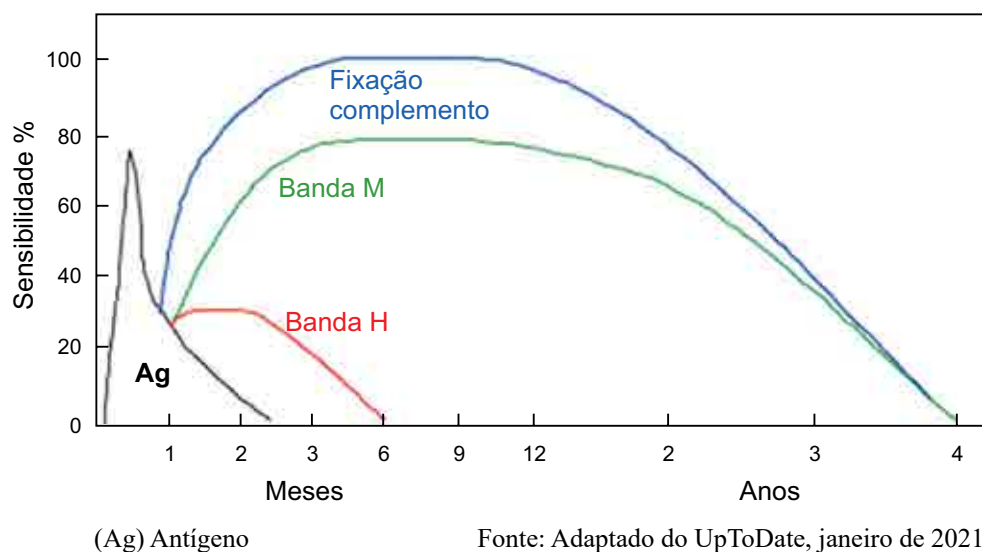


Figura 4. Radiografia de tórax com numerosos micronódulos bilaterais.



Tabela 1. Sensibilidade de métodos diagnósticos em diferentes síndromes de histoplasmose.²

Método	Disseminada	Pulmonar aguda	Pulmonar subaguda	Pulmonar crônica	Mediastinal
Antígeno	92% (158)	83% (29)	30% (46))	88% (9)	5% (41)
Anticorpo	75% (80)	64% (28)	95% (41)	83% (6)	54% (57)
Patologia	76% (76)	20% (10)	42% (19)	75% (4)	44% (71)
Cultura	74% (132)	42% (19)	54% (26)	67% (6)	5% (36)

Gráfico 1. Sensibilidade, tempo de aparecimento e persistência de antígenos e anticorpos do *H. capsulatum*.

O tempo de tratamento da histoplasmose pulmonar e a droga de escolha vão depender da apresentação clínica. Pacientes com a forma pulmonar aguda moderadamente severa da histoplasmose são tratados com anfotericina B e metilprednisolona; já aqueles com a forma leve a moderada podem ser tratados com itraconazol via oral.^{9,10}

Em um paciente com condição de base imunossupressora como o nosso que se apresentou com sintomas agudos, o diagnóstico e tratamento devem ser precisos. O espectro de doenças que podem se apresentar com padrão radiológico miliar é amplo e a investigação

diagnóstica deve ser abranger causas infecciosas. Neste caso específico, apesar das colorações específicas do material da BTB e do LBA terem sido negativas, foi possível firmar o diagnóstico de histoplasmose pulmonar a partir da correlação entre quadro clínico, padrão radiológico, achados na anatomia patológica e detecção da banda M do *H. capsulatum* no sangue na sorologia do paciente.

Referências

1. Ariffin A, Jagpal SK, Johannes J, Nagella N. Infections. Le T, Khosa S, Pasnick S, Wang T, eds. ATS Review for the Pulmonary Boards. 1st ed. New York, NY: American Thoracic Society; 2015. 469-72.

2. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1): 13. Epub 2020 Jan 30.
3. Damasceno LS, Ramos AN Jr, Alencar CH, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses* 2014;57(07):406–413.
4. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011; 49(08): 785–798.
5. Benedict K, Derado G, Mody RK. Histoplasmosis-associated hospitalizations in the United States, 2001–2012. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(01): ofv219.
6. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):85.
7. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(07):896–902.
8. Stempak LM, Vogel SA, Richter SS, Wyllie R, Procop GW. Routine broad-range fungal polymerase chain reaction with DNA sequencing in patients with suspected mycoses does not add value and is not cost-effective. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(05): 634–638.
9. Hospenthal DR, Becker SJ. Update on Therapy for Histoplasmosis. *Infect Med*. April 13, 2009. 26:121–124.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: *Clin Infect Dis*. 2007; 45(7): 807.



RESUMO DE ARTIGO

Síndrome da Isquemia Aguda Cutânea e/ou de Extremidades: O Que o Reumatologista Precisa Saber

Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know

Mittermayer B. Santiago¹, Adriane Paz¹

¹Departamento de Reumatologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Isquemia aguda cutânea e/ou de extremidades é uma condição não rara na prática clínica e pode ser uma manifestação de diversas doenças subjacentes ou ainda ser um fenômeno clínico cuja etiologia pode não ser definida, mesmo após uma ampla investigação complementar. Denominamos este evento de APCIS, sigla que em inglês significa "Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome", descrevemos alguns casos ilustrativos dessa condição e discutimos os prováveis mecanismos etiopatogênicos, destacando as situações de interesse especial para o reumatologista. Além disso, propomos uma estratégia de investigação diagnóstica e uma conduta terapêutica inicial de utilidade para médicos em geral.

Palavras-chave: Necrose de Pele; Isquemia de Membro; Síndrome Antifosfolípide; Crioproteinemia; Vasculite.

In daily practice, the frequent appearance of limb and/or skin necrosis, which we term "acute peripheral and/or cutaneous ischemic syndrome" (APCIS), can be a manifestation of numerous underlying diseases, or it can sometimes be a clinical phenomenon whose etiology is undefined even after a wide investigation. The mechanisms for the development of APCIS include vessel wall abnormalities (atherosclerosis, vasculitis, and calciphylaxis), embolic processes (infectious endocarditis, atrial myxoma, and cholesterol emboli), local thrombotic injuries (genetic or acquired thrombophilias and heparin- and warfarin-induced ischemia), dysproteinemias (cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia), or venous limb gangrene. Here, we report 5 illustrative cases of APCIS with different pathogenetic mechanisms, thereby highlighting some clinical conditions that cause APCIS that may be of special interest for rheumatologists, such as antiphospholipid syndrome, primary and secondary vasculitis, and cryoproteinemias. Furthermore, we describe a large spectrum of other causes of APCIS beyond the scope of rheumatology. Because there are no validated guidelines for APCIS, we tentatively propose an initial diagnostic workup and a therapeutic approach based on full-dose anticoagulation and immunosuppressive therapy.

Keywords: Skin Necrosis; Limb Ischemic; Antiphospholipid Syndrome; Cryoproteinemias; Vasculitis.

Correspondence addresses:

Dr. Mittermayer B. Santiago
mitter.santiago@serdabahia.com.br

Received: March 1st, 2021

Revised: March 15, 2021

Accepted: March 16, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Resumo do Artigo: Santiago, Mittermayer B.; Paz, Adriane. Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know. JCR: Journal of Clinical Rheumatology: March 2021 - Volume 27 - Issue 2 - p 73-79. Doi: 10.1097/RHU.0000000000001609

Introdução

Existem condições clínicas que são comuns a várias especialidades e que podem levar o paciente a ser internado em enfermaria de clínica médica ou unidade de terapia intensiva e o internista, como condutor do caso, pode consultar vários especialistas para garantir o tratamento ideal. Uma dessas condições, que denominamos de APCIS, do inglês “*Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome*”, representa uma isquemia aguda de pele e/ou de membros e pode ser uma manifestação de inúmeras doenças ou pode ser um fenômeno clínico isolado de etiologia não definida.

A principal causa de isquemia periférica na população adulta é aterosclerose com ou sem diabetes *mellitus*, tendo o tabagismo e hipertensão como principais fatores que contribuem para o seu aparecimento. Geralmente, a história médica desses pacientes ajuda a definir a causa; frequentemente, há menção de claudicação de membros e o exame físico revela pulsos arteriais periféricos diminuídos. A isquemia periférica também pode ser secundária a êmbolos cardíacos, trauma arterial e dissecação, trombose de um aneurisma e trombose venosa maciça. Normalmente, nesse cenário as manifestações cutâneas estão ausentes.

Do ponto de vista dermatológico, as manifestações do APCIS podem ser definidas como “púrpura retiforme”, “púrpura em serpentina” ou “*purpura fulminans*”, que são padrões morfológicos específicos de origem vascular. Por outro lado, APCIS para o reumatologista tem como causas os processos vasculíticos, as trombofilias, principalmente a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e a crioglobulinemia.

Embora a literatura sobre o manejo da APCIS seja prolífica, principalmente aquela de origem aterotrombótica ou embólica, não há padronização nas medidas terapêuticas para APCIS, quando é predominantemente microvascular localizada em extremidades e/ou na pele. Assim, o presente

manuscrito apresenta cinco casos ilustrativos de APCIS, sob a perspectiva do reumatologista, discute os principais diagnósticos diferenciais, a abordagem laboratorial e as estratégias terapêuticas iniciais.

Casos Ilustrativos

A Tabela 1 resume os dados de cinco casos de APCIS vistos em enfermarias de Reumatologia.

Discussão

APCIS envolve aspectos clínicos semelhantes que, teoricamente, podem ser explicados por pelo menos cinco mecanismos distintos:

1. Anormalidades da parede do vaso (aterosclerose, vasculites);
2. Fenômenos embólicos (endocardite infecciosa e não infecciosa, fibrilação atrial, êmbolos de aneurismas e êmbolos de colesterol);
3. Fenômenos trombóticos (estados de hipercoagulabilidade, trombofilias genéticas ou adquiridas como a síndrome antifosfolípide (SAF), além de coagulação intravascular disseminada e isquemia induzida por varfarina);
4. Disproteïnemias (crioglobulinemia; crio-fibrinogenemia); e
5. Gangrena por trombose venosa (uma condição intrigante na qual uma trombose venosa extensa resulta em trombose arterial e isquemia com necrose).

Didaticamente, podemos distinguir esses mecanismos, porém, na prática, percebemos que mais de um mecanismo pode estar presente em um mesmo paciente. Por exemplo, APCIS em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES) pode ser devido à fenômeno de Raynaud, vasculite, crioglobulinemia e SAF.

Algumas condições específicas de APCIS são de especial interesse para o reumatologista, tais como as descritas nas subseções.

Tabela 1. Aspectos demográficos, quadro clínico e diagnóstico final de cinco casos de APCIS.

Caso	Idade/ Sexo	Queixa Principal	Achados de Exames	Diagnóstico Final
1	28/M	Epistaxe e dor frontonasal seguidas de febre diária, poliartrite simétrica, lesões cutâneas em membros inferiores e cianose com dor nos dedos dos pés.	Anemia normocítica e normocrômica. Proteinúria e hematúria. ANCA C positivo 1:320. Duplex arterial: oclusão das artérias tibial anterior, posterior e fibular.	APCIS secundário à granulomatose com poliangeíte (GPA).
2	29/F	Dor e cianose de extremidades superiores e inferiores com evolução para isquemia e necrose.	FAN positivo 1/640 padrão pontilhado grosso, anti-Sm positivo, consumo de complemento. Biópsia cutânea: trombose e infiltrado inflamatório misto.	APCIS secundário a lúpus eritematoso sistêmico (LES).
3	43/F	Lesões cutâneas dolorosas em membro inferior esquerdo que evoluíram para úlceras e necrose de pododáctilos.	Crioglobulinas positivas. Imunofixação de proteínas séricas com componente monoclonal IgG lambda.	APCIS devido à crioglobulinemia secundária à gamopatia monoclonal de significado indeterminado.
4	53/F	Prurido intenso em mãos com evolução para placas e púrpuras em membros, tronco, face e dorso da orelha.	Anemia, trombocitose, linfocitose com aumento de linfócitos atípicos. Biópsia cutânea com vasculite leucocitoclástica. Imunofenotipagem: Linfoma indolente de células B com leucemização.	APCIS secundário à neoplasia.
5	30/F	Úlceras cutâneas em tornozelos e pés que evoluíram para necrose extensa de ambos os membros inferiores.	Exames laboratoriais e de imagem normais. Biópsia cutânea evidenciou vasculopatia trombótica com depósito de hemossiderina sem vasculite.	APCIS de causa indeterminada.

M – masculino, F- feminino.

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF)

A SAF é talvez o diagnóstico mais frequentemente observado por reumatologistas no contexto do APCIS.

A trombose de vasos cutâneos pode levar a uma purpura fulminans e trombose arterial de grandes vasos leva a isquemia de membros. Essas características clínicas podem aparecer simultaneamente ou de maneira isolada.

Embora o diagnóstico de SAF seja obtido pela detecção de anticorpos antifosfolípidos como anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína-1 e anticoagulante lúpico, esses anticorpos podem estar ausentes durante o episódio agudo de trombose devido ao seu consumo local.

Uma forma fulminante de SAF é a chamada SAF catastrófica, caracterizada por trombose generalizada nos vasos grandes ou pequenos, levando aos sinais clínicos de APCIS e também envolvimento do pulmões, rins e sistema nervoso central.

Vasculites

As síndromes vasculíticas são classificadas como “primárias” ou “secundárias” a uma outra entidade clínica, como doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTCs), infecções, induzidas por drogas ou relacionadas ao câncer. “Vasculite” é um dos principais diagnósticos diferenciais de APCIS, particularmente nos casos vistos pelo reumatologista. Curiosamente, o caso do nosso paciente número 1, que tinha granulomatose com poliangeíte (GPA) e isquemia de membro, tal fenômeno ocorreu devido à trombose arterial em vez de vasculite, ao contrário do que se esperava inicialmente. Além do GPA, outras causas relatadas de APCIS no grupo das vasculites primárias são a poliarterite nodosa, granulomatose com poliangeíte eosinofílica, doença de Kawasaki, doença de Behçet, arterite de células gigantes e vasculite por IgA.

Outra causa de isquemia digital e que não é classificada como vasculite é a tromboangeíte

obliterante. Seu predomínio em homens e naqueles com história de tabagismo ajudam a estabelecer o diagnóstico.

Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DDTCs)

Dentre as DDTCs, o LES é a causa mais comum de APCIS e, conforme descrito acima, essa pode ocorrer devido à vasculite, fenômenos trombóticos (secundário à SAF) e na presença de crioglobulinas.

APCIS pode ser a manifestação inicial do LES, tornando o seu diagnóstico um desafio, como ocorreu no nosso caso número 2. Raramente, outras DDTCs, como a artrite reumatoide (AR), podem causar APCIS devido à vasculite de vasos de pequeno e médio calibre (vasculite reumatoide). Esse tipo de vasculite ocorre classicamente em pacientes com AR nodular de longa data, com doença articular destrutiva e fator reumatoide positivo. A esclerose sistêmica é uma causa frequente de isquemia digital, mas suas abordagens diagnósticas e terapêuticas diferem daquelas para APCIS porque suas características cutâneas do paciente permitem facilmente a sua identificação.

Crioproteinemias (Crioglobulinemia e Crioibrinogenemia)

Crioproteínas são proteínas que precipitam no plasma ou soro quando expostas a uma temperatura abaixo de 37° C e que dissolvem após o reaquecimento. Elas podem ser imunoglobulinas (crioglobulinas), que são detectados no soro, ou outras proteínas, como fibrinogênio (criofibrinogênio), cuja detecção é feita no plasma.

Na prática clínica, a prevalência real de crioproteinemia é subestimada, pois o índice de testes falso-negativos é alto uma vez que nem todos os laboratórios realizam o teste adequadamente. Além disso, a sua pesquisa não é realizada rotineiramente pela maioria dos médicos.

As crioglobulinas são classificadas em tipos I, II e III. Tipo I denota uma crioglobulina com um componente monoclonal, principalmente IgM ou IgG, observado em discrasias de células plasmáticas. Este tipo de crioglobulinemia pode precipitar APCIS por uma oclusão vascular não inflamatória devido à crioprecipitação das imunoglobulinas. Interessantemente, as manifestações da crioglobulinemia tipo I podem preceder o aparecimento da neoplasia por muitos anos. Nosso paciente número 3 foi classificada como crioglobulinemia tipo I.

Os tipos II e III de crioglobulinemias são definidos como “mistos” e são constituídos pela presença de complexos imunes. Eles são secundários a DDTDs, infecções ou neoplasias. Em geral, as crioglobulinemias mistas levam a APCIS por um mecanismo vasculítico. A crio-fibrinogenemia pode causar manifestações clínicas semelhantes às da crioglobulinemia, incluindo APCIS por uma oclusão vascular não vasculítica.

Estratégias Diagnósticas e Terapêuticas Iniciais para APCIS

Diante de uma suspeita de APCIS o primeiro passo é descartar infecções, êmbolos ou distúrbios aterotrombóticos. A aquisição de uma história clínica completa, incluindo a presença de comorbidades anteriores, febre, uso de drogas ilícitas e tempo de instalação e busca de achados físicos, como ausência de pulsos arteriais periféricos, alteração de ritmo cardíaco e pressão arterial, são essenciais.

Adicionalmente, os seguintes testes diagnósticos devem ser realizados imediatamente:

1. Amostras de sangue/urina para:

- Hemograma
- Testes para reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação de hemácias e proteína C reativa);
- Esfregaço de sangue para pesquisa de esquisócitos e células atípicas;
- Painel de bioquímica do soro;

- Culturas de sangue;
- Painel de coagulação/trombofilia;
- Perfil de autoanticorpos;
- Pesquisa de crioglobulina/crio-fibrinogênio;
- Pesquisa de componente de proteína monoclonal;
- Urinálise e urocultura.

2. Imagem

- Ecocardiograma;
- Estudo vascular (duplex arterial/venoso).

3. Biópsia de tecido (quando acessível).

Se houver suspeita de infecção, deve-se buscar a identificação do agente causador e iniciar a terapia antimicrobiana adequada, além das medidas hemodinâmicas necessárias. A presença de isquemia arterial aguda de membro na ausência de pulsos periféricos palpáveis é indicação imediata de avaliação por cirurgião vascular. No entanto, em muitos casos de APCIS, o diagnóstico definitivo depende de testes cujos resultados não estão imediatamente disponíveis e decisões terapêuticas imediatas são necessárias mesmo sem esses resultados.

Assim, se a APCIS surgir em um paciente jovem, afebril, hemodinamicamente estável e sem história médica anterior, após o início da investigação diagnóstica acima citada, propomos a utilização imediata de anticoagulação plena (heparina de baixo peso molecular seguida de varfarina), aspirina em baixa dose e pulsoterapia com metilprednisolona 1g por três dias consecutivos. Embora essas medidas não sejam baseadas em evidências científicas robustas, acreditamos que sejam benéficas como abordagem terapêutica inicial para a maioria dos pacientes com APCIS. Outros tratamentos personalizados podem ser realizados após a obtenção dos resultados dos testes diagnósticos.

Futuros estudos multicêntricos prospectivos que investiguem a eficácia desse protocolo devem ser realizados.

RESUMO DE ARTIGO



Atualização no Estadiamento dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles

Updating in the Staging of Bone and Soft Tissue Sarcomas

Alex Guedes¹, Marcelo Bragança dos Reis Oliveira², Flávia Martins Costa³, Adelina Sanches de Melo⁴

¹Serviço de Ortopedia, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, Bahia; ²Serviço de Traumatologia-Ortopedia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; ³Departamento de Radiologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro; ⁴Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Misericórdia da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Os sarcomas ósseos e das partes moles consistem em grupo heterogêneo de neoplasias malignas de origem mesenquimal que podem ocorrer em qualquer faixa etária. O estadiamento preciso destas lesões determina as melhores estratégias terapêuticas e estimativas de prognóstico. Dois sistemas de estadiamento são os mais frequentemente empregados no manejo destas neoplasias: o sistema proposto pelo grupo da Universidade da Flórida, liderado pelo Dr. William F. Enneking (1980), adotado pela *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) e o sistema desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (1977) que se encontra em sua 8ª edição (2017). O presente artigo busca atualizar o leitor a respeito do estadiamento dos sarcomas ósseos e das partes moles que acometem o sistema musculoesquelético.

Palavras-chave: Estadiamento de Neoplasias; Sarcoma; Neoplasias de Tecido Conjuntivo; Neoplasias de Tecido Ósseo; Patologia Cirúrgica.

Bone and soft tissue sarcomas consist of a heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin that can affect patients from any age. The precise staging of these lesions determines the best therapeutic strategies and prognosis estimates. Two staging systems are the most frequently used: the system proposed by the University of Florida group, led by Dr. William F. Enneking (1980) and adopted by the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), and the system developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1977), currently in its 8th edition (2017). This paper updates the reader on the staging of bone and soft tissue sarcomas affecting the musculoskeletal system.

Keywords: Neoplasm Staging; Sarcoma; Neoplasms, Connective Tissue; Neoplasms, Bone Tissue; Pathology, Surgical.

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: December 9, 2020

Revised: January 22, 2021

Accepted: February 21, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Resumo do Artigo: Guedes, A; Oliveira, MBR; Costa, FM; Melo AS. Atualização no Estadiamento dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles. Revista Brasileira de Ortopedia. [Published online: 2020-09-30] Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710331?articleLanguage=pt> DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710331>.

Introdução

Os sarcomas ósseos e das partes moles acometem, respectivamente, um e cinco pacientes a cada 100.000 indivíduos/ano. Juntos, correspondem a aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas que acometem o ser humano.¹

As manifestações clínicas mais frequentes dos sarcomas ósseos e das partes moles – respectivamente, dor e aumento de volume do segmento acometido – tornam o ortopedista, frequentemente, o primeiro especialista a avaliar estes pacientes. Diante da suspeita clínica, o acompanhamento especializado, mediante realização de exames de imagem e execução da biópsia apropriados, permitirá o diagnóstico preciso e oportuno e a instituição do tratamento adequado, fundamental à preservação do membro acometido e à cura da doença.

O estadiamento consiste na abordagem do paciente ao exame inicial, diagnóstico histológico e classificação definitiva de uma neoplasia.²

Há décadas o estadiamento tem constituído instrumento crítico nas estimativas de prognóstico, fundamentando decisões terapêuticas e estratificando pacientes em categorias de risco para ensaios clínicos.² A *Union for International Cancer Control* (UICC) definiu os principais objetivos do estadiamento: guiar o planejamento terapêutico; estimar o prognóstico; auxiliar na avaliação dos resultados do tratamento; tornar a comunicação interinstitucional eficaz; e contribuir para a pesquisa científica.³

Diversos sistemas foram descritos para o estadiamento dos tumores malignos primários que acometem o sistema musculoesquelético. Entretanto, o sistema proposto por William F. Enneking e colaboradores, adotado pela *Musculoskeletal Tumor Society* – MSTS,⁴ e o sistema desenvolvido pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)^{5,6} são os mais utilizados na prática clínica. O objetivo do artigo é atualizar o leitor sobre o estadiamento dessas lesões, utilizando o sistema Enneking/MSTS6 e a 8.^a edição (2017)^{5,6} da classificação TNM (AJCC).

O Papel da Imagiologia e da Patologia na Avaliação dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles

As neoplasias que afetam o sistema musculoesquelético são diagnosticadas em pelo menos um dos seguintes cenários clínicos: dor, proeminência óssea, tumor nas partes moles, fratura patológica, ou achado em exames de imagem.

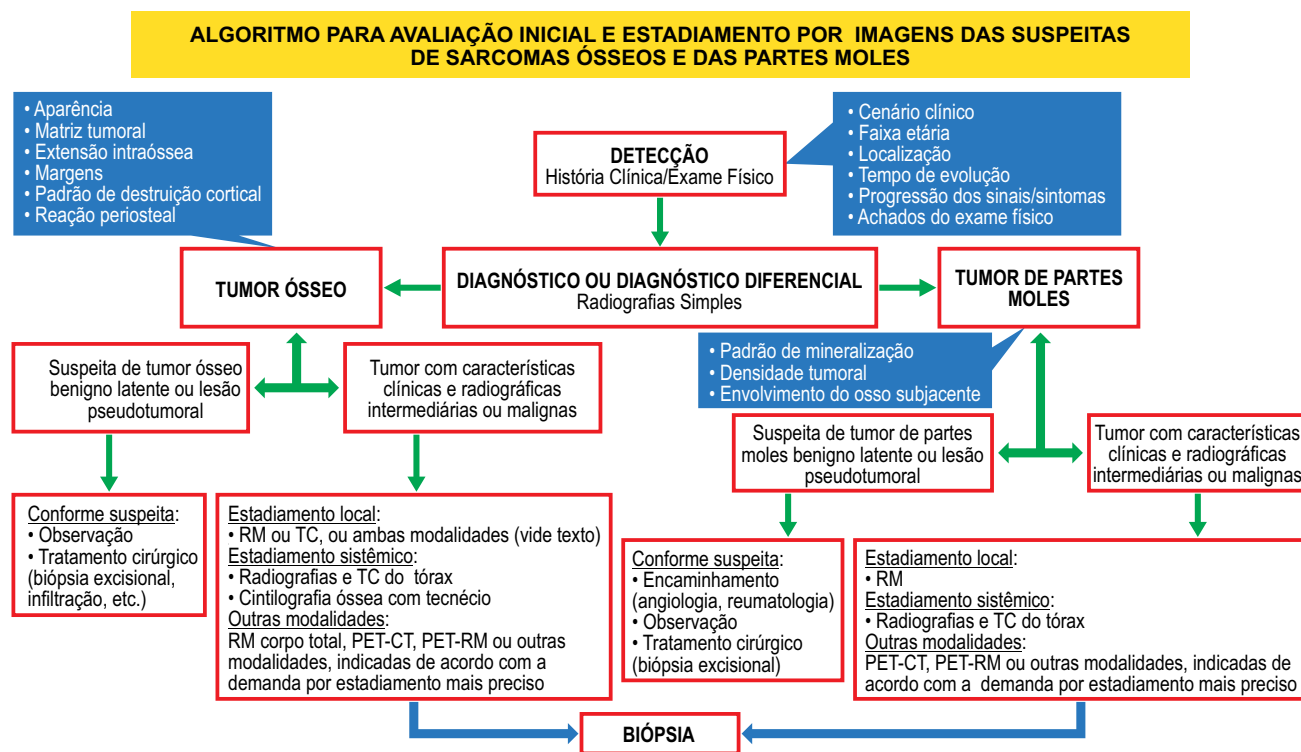
História clínica e exame físico são frequentemente suficientes para levantar a suspeita de tumor musculoesquelético, embora as radiografias sejam o meio mais comum de revelá-lo.⁷

A imagiologia é utilizada nas etapas de detecção, diagnóstico e diagnóstico diferencial, e na avaliação (estadiamento) das neoplasias musculoesqueléticas malignas primárias.

Radiografias simples, tomadas em incidências ortogonais, propiciam informações referentes à aparência, extensão intraóssea, matriz tumoral e margens entre o tumor e osso hospedeiro. Destruição cortical e reação periosteal estão associadas a neoplasias ósseas invasivas.⁸ Ao avaliar tumores de partes moles, as radiografias permitem detectar e definir o padrão de mineralização, auxiliando no diagnóstico, diagnóstico diferencial (miosite ossificante, calcinose tumoral, malformações vasculares, gota, condrossarcoma mesenquimal extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, lipossarcoma e sarcoma sinovial), além de prover valiosa informação sobre a densidade tumoral (tumores adipocíticos) e eventual envolvimento do osso subjacente.⁸

Diante do diagnóstico de lesão óssea ou das partes moles com características clínicas e radiográficas de agressividade biológica, é necessário realizar exames de imagem adicionais, no intuito de buscar informações sobre extensão local, disseminação à distância (metástases) e realização de biópsia, definindo o diagnóstico histológico (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo para avaliação inicial e estadiamento por imagens das suspeitas de sarcomas ósseos e das partes moles.



Estadiamento Local

A extensão local de um sarcoma é definida pelos espaços anatômicos envolvidos. A compreensão da anatomia topográfica relevante é fundamental na definição da melhor abordagem terapêutica a cada situação clínica.⁸

A capacidade de avaliação multiplanar e o contraste de partes moles propiciado pela ressonância magnética (RM) ou, quando esta modalidade está contraindicada ou indisponível,⁵ da tomografia computadorizada (TC) contrastada, tornaram essas técnicas indispensáveis no estadiamento local⁹ – eventualmente, RM e TC podem ser solicitadas em conjunto, por propiciarem informações complementares que auxiliam no delineamento das lesões em estudo.⁸ É importante mencionar que esses exames devem ser realizados antes da biópsia, evitando artefatos que interfiram na interpretação das imagens.¹⁰

A RM é considerada superior à TC no estadiamento local dos sarcomas ósseos e constitui

o pilar na avaliação por imagens dos sarcomas de partes moles.¹⁰ Os fatores determinantes para o estadiamento, referentes à morfologia da lesão, são tamanho e extensão local, melhor avaliados através da RM com gadolínio, utilizando técnicas avançadas de perfusão e difusão,⁹ o que permite determinar a configuração, localização, profundidade, tamanho e extensão local destas lesões e sua relação com músculos isolados, compartimentos musculares, planos fasciais, estruturas neurovasculares, articulações e órgãos situados em sua proximidade. É mandatório obter imagens de todo o segmento anatômico acometido, para definir a extensão do envolvimento intramedular e identificar eventuais tumores ósseos descontínuos (skip metastasis), cuja presença guarda implicações importantes no prognóstico.^{4,7,10}

Ao avaliar sarcomas ósseos, a opção por RM ou TC pode basear-se nos achados radiográficos. Se há destruição cortical e tumor extracompartimental, a RM é a modalidade mais desejável, por

proporcionar excelente contraste nas partes moles e determinar a extensão extraóssea do tumor melhor que a TC. A RM permite estadiamento mais acurado por sua capacidade de imageamento multiplanar (sagital, coronal, axial e oblíquo) e ausência de artefatos de endurecimento de feixe a partir do osso cortical, que ocorrem ao utilizarmos a TC. Apesar de raramente útil em diagnósticos específicos, a TC é indicada quando não há evidência radiográfica de extensão do tumoral para as partes moles, por permitir visualizar mais claramente calcificação, detectar reação periosteal, invasão sutil ou destruição da cortical e determinar a extensão intraóssea da neoplasia. A TC ainda é útil em delinear tumores em estruturas anatômicas complexas como esqueleto axial e cinturas pélvica e escapular, além de permitir melhor e mais compreensível demonstração dos sarcomas ósseos de superfície, tais como o osteossarcoma parosteal ou o condrossarcoma justa cortical, através da reconstrução tridimensional.⁹

Estadiamento Sistêmico

A disseminação à distância constitui o principal fator prognóstico para os sarcomas ósseos e das partes moles. Sarcomas possuem via de difusão preferencial hematogênica – pulmão e esqueleto são os sítios mais frequentes para o desenvolvimento de metástases. Apesar de menos frequente, o comprometimento linfático tem importância no prognóstico, uma vez que alguns subtipos histológicos de sarcomas de partes moles costumam disseminar para linfonodos locorregionais (sarcoma sinovial, sarcoma epitelióide, sarcoma de células claras e angiossarcoma).^{7,11}

Na avaliação do pulmão, são utilizadas radiografias do tórax, tomadas em duas incidências, e/ou, preferencialmente,⁵ TC do tórax de alta resolução, mais sensível na detecção de lesões.^{2,7}

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a realização de TC do abdômen e pelve no estadiamento de alguns sarcomas das partes moles com propensão

para metástases nestes sítios: lipossarcoma mixoide, sarcoma epitelióide, leiomiossarcoma e angiossarcoma.^{6,7,12}

No estadiamento de sarcomas ósseos, a cintilografia óssea deve ser obtida para mapear o esqueleto em busca de lesões similares ou doença óssea metastática.^{2,5} O mapeamento ósseo não é indicado rotineiramente no estadiamento inicial dos sarcomas das partes moles.⁷

A indicação rotineira de RM de corpo total,² PET-CT^{2,5} ou PET-MR,² ainda está sob avaliação no estadiamento dos sarcomas ósseos e das partes moles. Entretanto, quando necessários, modalidades de imagem adicionais podem ser realizadas na avaliação de sítios suspeitos, considerando que o exato estadiamento da doença possui impacto no tratamento e no desfecho clínico.²

Diagnóstico Histológico

A biópsia completa o processo de estadiamento clínico,⁵ confirmando o diagnóstico e determinando o grau histológico dos sarcomas pelo exame anatomopatológico, complementado pela imunoistoquímica e biologia molecular, quando necessárias.

Pacientes com suspeita de sarcoma devem ser preferencialmente biopsiados em um centro de referência com expertise no manejo dos sarcomas.⁵ A avaliação por imagens deve preceder a realização da biópsia.^{5,10}

Uma amostra da neoplasia deve ser obtida através de biópsia percutânea com trefina (core needle), guiada pelo método de imagem apropriado (ultrassonografia, TC, fluoroscopia e outros), ou mediante biópsia incisional. A localização da biópsia deve ser planejada cuidadosamente para permitir a ressecção de todo o seu trajeto em conjunto com a peça cirúrgica, no momento da ressecção definitiva do tumor.⁵

Subtipo e grau histológico permitem prever o comportamento biológico da neoplasia, variável com maior impacto no risco para disseminação metastática e na sobrevida geral.

O grau histológico correlaciona-se com o padrão de proliferação celular, atividade mitótica e o potencial metastático do tumor.

Sarcomas são classificados histologicamente como de alto ou baixo grau de acordo com a presença de atipia celular, número de figuras de mitose, grau de necrose e vascularização. Frequentemente, lesões de baixo grau são biologicamente menos ativas, possuem potencial metastático mínimo, requerem tratamento cirúrgico menos radical e não têm indicação para adjuvância mediante quimio e/ou radioterapia – esses tratamentos costumam ser inefetivos, devido à reduzida proliferação celular. Por outro lado, lesões de alto grau frequentemente necessitam de tratamento local e sistêmico mais radical, devido ao comportamento biológico agressivo do tumor.¹¹

Sistema de Estadiamento da MSTS

Em 1980, a *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) adotou o sistema de estadiamento cirúrgico dos sarcomas do sistema musculoesquelético criado em Gainesville, em 1977, pelo grupo da Universidade da Flórida liderado pelo Dr. William F. Enneking, a partir de dados coletados entre os anos de 1968 a 1976.⁴ Este sistema baseia-se na definição da extensão tumoral em relação aos limites anatômicos e na gradação histológica, reunindo os fatores prognósticos mais importantes em uma classificação concisa para estimar a sobrevida, guiar o tratamento cirúrgico e servir como diretriz para a indicação de terapias adjuvantes. O seu desenvolvimento, baseado em observações cirúrgicas, torna os parâmetros intuitivos, facilitando o planejamento operatório. É o sistema mais utilizado por oncologistas ortopédicos, porém menos utilizado no estadiamento dos sarcomas das partes moles, sobretudo por oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos e outros especialistas.

Este sistema considera a combinação de três variáveis: grau histopatológico da neoplasia (I=baixo grau, II=alto grau); extensão

local, para além do compartimento de origem (A=intracompartimental, B=extracompartimental) e presença de metástases à distância (III).⁵ Lesões de baixo grau (I) correspondem às classes 1 ou 2 de Broder (baixa taxa mitótica, baixa proporção núcleo/citoplasma, pleomorfismo limitado, baixo risco <25% para metástases). Lesões de alto grau (II) correspondem às classes 3 e 4 de Broder (figuras de mitose, nucleólos proeminentes, pleomorfismo, maior incidência de metástases). As subcategorias A (intracompartimental) e B (extracompartimental) são definidas pela avaliação por imagens do segmento afetado. O estágio III representa qualquer tumor com metástase à distância, definido pela avaliação por imagens.⁴

O estadiamento determina a extensão da ressecção cirúrgica, considerando a viabilidade para obtenção de margens oncológicas adequadas. Em geral, uma lesão de alto grau é biologicamente mais agressiva, portanto, possui maior probabilidade de invadir tecidos circundantes – isso coloca o paciente em maior risco para recidiva local e metástase; o uso de terapias adjuvantes é então preconizado para erradicar as células tumorais que permaneceriam após a ressecção cirúrgica.⁴

Como principais desvantagens do sistema MSTS enumeramos:

1. Não inclui a variável tamanho em seu escopo, implicada como fator prognóstico importante para diversos subtipos de sarcomas de partes moles (lesões maiores costumam ter maior potencial metastático e podem beneficiar-se da quimioterapia neoadjuvante);
2. Possui limitado poder prognóstico discriminatório para estratos intermediários, por conta da dicotimização simplificada das variáveis (grau histológico, extensão local e à distância), que tende a agrupar a maior parte dos osteossarcomas e sarcomas de Ewing em um mesmo estágio; no osteossarcoma, a maioria dos pacientes é enquadrada no estágio IIB; no caso dos

sarcomas de Ewing, a limitação é mais evidente por constituir neoplasia maligna de alto grau – o parâmetro grau histológico não é variável, impedindo a classificação no estágio IA;

3. Lesões originadas no crânio possuem comportamento clínico diferente e não podem ser classificadas por este sistema;
4. Não leva em conta a presença de um compartimento peridural contínuo nos tumores da coluna, variável, que possui implicações neurológicas (possibilidade de sacrifício da medula e das raízes espinhais e necessidade de estabilização).

Sistema de Estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

O sistema de estadiamento proposto pelo AJCC para os sarcomas musculoesqueléticos, desde a descrição original do *Manual for Staging of Cancer* (MSC), em 1977, sofreu atualizações e refinamentos com base na evolução das evidências

científicas sobre o prognóstico e sobrevida associados a estas neoplasias.

Estadiamento dos Tumores Ósseos Malignos Primários (AJCC)

A 8.^a edição (atual) do MSC6, publicada em 2017, passou a incluir segmentos definidos do esqueleto axial como parte da classificação (T), perfazendo três sítios para sarcomas ósseos: (i) esqueleto apendicular, tronco, ossos do crânio e faciais; (ii) coluna e (iii) pelve. Embora não afete o estadiamento desses tumores, isto permitiu determinar a estrutura para pesquisas futuras que aprimorem o sistema. Estudos mostraram evidências de que sarcomas ósseos com localização axial têm prognóstico marcadamente pior.¹³

Sarcomas ósseos e das partes moles foram descritos separadamente, de acordo com os sítios primários, principalmente devido a diferenças no prognóstico e estratégia de tratamento (Tabela 1). Outra modificação ocorreu na classificação do grau histopatológico (G), que passou de quatro para três níveis, reservando o estágio III

Tabela 1. Classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para sarcomas ósseos. Grupos de estágios prognósticos para sarcomas ósseos no esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais (não existem grupos de estágios prognósticos AJCC para coluna e pelve).

Estágio	Tumor primário (T)	Linfonodo regional (N)	Metástase à distância (M)	Grau histológico (G)
IA	T1	N0	M0	G1 ou GX
IB	T2 ou T3	N0	M0	G1 ou GX
IIA	T1	N0	M0	G2 ou G3
IIB	T2	N0	M0	G2 ou G3
III	T3	N0	M0	G2 ou G3
IVA	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer G
IVB	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer G

Abreviações: G1, bemdiferenciado, baixo grau; G2, moderadamente diferenciado, alto grau; G3, obremente diferenciado, alto grau; GX, o grau não pode ser acessado; M0, sem metástases à distância; M1a, metástases à distância (pulmão); M1b, metástases à distância (ossos ou outros sítios à distância); N0, sem metástases linfonodais regionais; N1, metástases linfonodais regionais; T0, não há evidência de tumor primário; T1, tumor ≤ 8cm; T2, tumor > 8cm; T3, tumores descontínuos no sítio ósseo primário; TX, o tumor primário não pode ser acessado.

Fonte: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.

para G2-G3 (tumores de alto grau), eliminando a designação G4, conforme recomendação do *American College of Pathologists*, que utiliza o sistema da *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Câncer* (FNCLCC) para classificar os sarcomas das partes moles,⁶ possibilitando uniformidade nas classificações dos sarcomas ósseos e das partes moles.

Estadiamento dos Sarcomas das partes Moles (AJCC)

O sistema de estadiamento AJCC para sarcomas das partes moles é o mais utilizado na estratificação de prognóstico e definição de abordagem destas neoplasias. Este sistema considera fatores adicionais na estimativa de prognóstico e possibilita melhor comunicação interdisciplinar. A presença de numerosos subtipos de sarcomas de partes moles demanda estadiamento mais complexo, o que não ocorre com os sarcomas ósseos, com poucos subtipos histológicos.

Na 8.^a edição (atual) do MSC (2017),⁶ quatro sítios tumorais foram descritos para os sarcomas das partes moles: (i) extremidades e tronco; (ii) retroperitônio; (iii) cabeça e pescoço e (iv) sítios viscerais. Todas as referências à profundidade das lesões foram removidas,⁵ decisão baseada em evidências de nível II publicadas por Maki e colaboradores,⁶ que confirmaram esta variável não constituir fator de risco independente após realização de análise multivariada. Outra modificação consistiu no aumento do número de categorias de tamanho do tumor de duas (≤ 5 cm ou > 5 cm) para quatro (≤ 5 cm, $> 5/\leq 10$ cm, $> 10/\leq 15$ cm, > 15 cm). A decisão de agrupar T3 e T4 ($> 10/\leq 15$ cm e > 15 cm) no estágio IIIB foi corroborada por evidência de nível II, proporcionada por estudo envolvendo 1.091 pacientes que mostrou que tumores divididos em categorias de tamanho de ≤ 5 cm, $> 5/\leq 10$ cm e > 15 cm apresentam taxas de mortalidade marcadamente diferentes. Porém, este estudo não mostrou diferença significativa na sobrevida entre as categorias $> 5/\leq 10$ cm e $> 10/\leq 15$.^{14,15}

Apesar disto, a categorização de tamanho em quatro níveis foi incluída, de acordo com dados publicados no estudo de Maki e colaboradores,⁶ que demonstraram diferenças significativas na sobrevida global livre de recidiva local entre os quatro grupos e platô na sobrevida em tumores de 10 cm. Esse achado foi apoiado por estudo recente, no qual nomogramas foram utilizados para prever a sobrevida global, e para qualquer mudança unitária no tamanho dos tumores > 10 cm, houve efeito marcadamente menor na sobrevida, quando comparado ao efeito sobre a sobrevida dos tumores < 10 cm.¹² Ainda na 8.^a edição, a doença linfonodal N1 associada a tumores situados no tronco e extremidades foi reclassificada como estágio IV provavelmente porque o prognóstico nestes casos é mais próximo à doença metastática qualquer TN0M1 do que qualquer TN0M0, mas permanece IIIB para tumores situados em outros sítios (Tabela 2).¹⁵

Referências

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2017. Atlanta: American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>. Acessado em 24 de Julho, 2019.
2. Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, Palmerini E, Rimondi E, Rossi G, et al. State-of-the-art approach for bone sarcomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(1):5-15.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CW, eds. International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. New Jersey, NY: Wiley-Blackwell; 2017.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-120.
5. Kneisl JS, Rosenberg AE, Anderson PM, Antonescu CR, Bruland OS, Cooper K. Part VIII Bone. In Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:469-486.
6. Pollock RE, Maki RG, Brookland RK, Agulnik M, Asare EA, Baldini EH. Part IX Soft Tissue Sarcoma. In Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:487-545.

Tabela 2. Classificação AJCC para sarcomas de partes moles situados no tronco e extremidades. Grupos de estágiosprognósticos.

Estágio	Tumor primário (T)	Linfonodo regional (N)	Metástase à distância (M)	Grau histológico (G)
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Abreviações: G1, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 2 ou 3; G2, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 4 ou 5; G3, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 6, 7 ou 8; GX, o grau não pode ser acessado; M0, semmetástases à distância; M1, metástases à distância; N0, sem metástases linfonodais regionais ou status linfonodal desconhecido; N1, metástases linfonodais regionais; T0, não há evidência de tumor primário; T1, tumor ≤ 5 cm em sua maior dimensão; T2, tumor > 5 cm e ≤ 10 cm em sua maior dimensão; T3, tumor > 10 cm e ≤ 15 cm em sua maior dimensão; T4, tumor > 15 cm em sua maior dimensão; TX, o tumor primário não pode ser acessado.

Fonte: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.

- Caracciolo JT, Letson GD. Radiologic Approach to Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Surg Clin N Am* 2016;96(5):963–976.
- Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics* 2007;27(1):189-205.
- Costa FM, Canella C, Gasparetto E. Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1325–1358, vii–viii.
- Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(426)92-96.
- Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Prog Tumor Res.* 2016;43:128-41.
- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(5):671-680.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776-790.
- Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2739-2748.
- Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(2): 103-107.

Instruções para Autores

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

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

- Investigação básica ou clínica original (artigos originais sobre temas de amplo interesse no campo da medicina). Congratulamo-nos com trabalhos que discutem aspectos epidemiológicos da saúde, ensaios clínicos e relatórios de investigações de laboratório.
- Apresentação e discussão de casos (os relatos de caso devem ser cuidadosamente documentados e devem ser importantes porque ilustram ou descrevem características incomuns ou têm implicações práticas importantes).
- Briefs de novos métodos ou observações.
- Resumos de artigos (artigos já publicados, sumarizados, com uma nova abordagem crítica).
- Atualização de tema ou revisões de última geração (revisões sobre tópicos importantes para leitores em diferentes áreas geográficas).
- Artigos multiprofissionais (artigos que apresentem a importância da interdisciplinaridade na área de saúde).
- Cartas ao editor ou editoriais referentes a publicações anteriores ou contendo breves relatos de descobertas incomuns ou preliminares.
- Estado de arte, contendo ideias, hipóteses e comentários (artigos que avançam para hipóteses ou representam uma opinião relacionada a um tópico de interesse atual).

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

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

Política Editorial

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

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

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

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

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

Revisões

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

Estilo

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

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

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Março 2021
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

TESOUREIRO

Antoine Tawill

HOSPITAL SANTA IZABEL

DIRETOR CORPORATIVO DE SAÚDE

Robério Almeida

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

CANCEROLOGIA CLÍNICA

Supervisor: Prof. Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Augusto César de Andrade Mota (Clínica Médica)

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco
(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica /
Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

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

Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Mariana Lesquives Vieira

Mateus Santana do Rosário

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

Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Verusca de Matos Ferreira

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

Revista Científica Hospital Santa Isabel é uma publicação oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, publicada trimestralmente (Março - Junho - Setembro - Dezembro) em Português e trabalhos originais bilíngues (Inglês/Português). Esta publicação foi veiculada de 2014 a 2016 com o nome Revista de Saúde e ISSN: 2357-7903. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Isabel, com o novo ISSN 2526-5563, entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Isabel (HSI) é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

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

Permissões

Copyright 2021 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de ser um jornal científico aberto (Open Access), nenhuma parte da Revista pode ser reproduzida em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico ou mecânico, incluindo sistemas de

armazenamento e recuperação de informações, sem a permissão por escrito do Editor-Chefe e/ou da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. A autorização para fotocopiar itens para uso interno ou pessoal, ou o uso externos é concedida pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia para bibliotecas e outros usuários. Este não é o caso de outros tipos de cópia, como cópia para distribuição geral, para fins publicitários, comerciais ou promocionais.

Anunciantes

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

Staff da Revista

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



Capa: Reconstrução 3D volumétrica mostrando o vaso anômalo originário da aorta. Artigo: Suprimento Arterial Sistêmico para o Lobo Inferior do Pulmão Direito sem Sequestro Pulmonar. Luiz Eduardo Lago de Castro, Paulo Henrique Muccini. Rev. Cient. HSI 2021;5(Mar)(1):36.

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 5 • Número 1 • Março 2021

ISSN 2526-5563

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 1** O Valor da Ciência Moderna
Gilson Soares Feitosa, Jamocyr Marinho, Edson Marques

Artigo Original

- 3** Effect of Menopause and Hypertriglyceridemia on Lipid Transfer and Paraoxonase Activity in Diabetic Women
Luciana Knop, Ricardo David Couto, Thaunay Martins, Raul Maranhão

Atualização de Tema

- 17** Recuperando a Qualidade de Vida Após o Câncer Feminino
Daniela Galvão Barros de Oliveira, Hamanda Nery Lopes, Renata Magalhães Alves, Renata Souto Viana, Clarissa Maria Cerqueira Mathias
- 24** Tratamento da Dor Pós-Operatória em Pediatria
Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro, Jedson dos Santos Nascimento, Murilo Pereira Flores

Relato de Caso

- 33** Suprimento Arterial Sistêmico para o Lobo Inferior do Pulmão Direito sem Sequestro Pulmonar
Luiz Eduardo Lago de Castro, Paulo Henrique Muccini
- 37** Artrite Séptica Bilateral dos Ombros: Relato de Caso e Revisão da Literatura
Roberto Maia, Lucas da Silva, Herbert dos Santos, Fernando Andrade, Marcos Almeida, Rogério Barros, Marcus Vinícius Santos
- 45** Manifestações Otorrinolaringológicas da Miastenia Gravis: Relato de Caso
Nilvano Andrade
- 49** Histoplasmoses Pulmonar – Forma Micronodular
Juliane Penalva Costa Serra, Thiago Meira Góes, Thais Dourado Matos de Souza, Jorge Humberto Ardila, Camila Melo Coelho Loureiro, Fernanda de Souza e Silva Dantas, Antonio Bruno Castro Magalhães Valverde, Maria Estela Pompeu do Amaral, Jamocyr Marinho

Resumo de Artigo

- 55** Síndrome da Isquemia Aguda Cutânea e/ou de Extremidades: O Que o Reumatologista Precisa Saber

Mittermayer B. Santiago, Adriane Paz

- 60** Atualização no Estadiamento dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles

Alex Guedes, Marcelo Bragança dos Reis Oliveira, Flávia Martins Costa, Adelina Sanches de Melo

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

O Valor da Ciência Moderna*The Value of the Current Science***Gilson Soares Feitosa^{1*}, Jamocyr Marinho², Edson Marques³**¹*Diretor Técnico Assistencial do Hospital Santa Izabel, Editor-Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel;* ²*Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel;*³*Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil*

Muitas facetas apresentam-se no ato de quem cuida de um paciente. Como uma atividade humana, está intermeada de possibilidades que tangem o emocional de ambas as partes.

A História da Medicina ensina-nos que, em priscas eras, a crença predominava largamente, mas com pequena resolutividade, e a expectativa de vida era de pouco mais de 30 anos, com muito sofrimento no enfrentamento das mazelas.

Que ninguém se engane com a glamourização que o romance e o cinema fantasiaram para aquela época! Embora o imperativo de vida seja tão preponderante que ainda assim sobram registros de contentamento da época.

Mas a curiosidade infinita do ser humano leva-o a observar e experimentar, criando ao longo do tempo a Ciência.

Aqueles que se compraziam em ajudar na restauração da saúde de outrem, ou em sua manutenção, trouxeram para a Medicina esse desenvolvimento, colocando-a no patamar de Ciência.

Na biologia em geral e muito mais ainda na prática clínica humana, a ciência aqui aplicada fundamenta-se em probabilidade e frequentemente em incertezas. A exigência de que se observem em novas intervenções terapêuticas a demonstração de que ela demonstre vantagem sobre o que já está estabelecido até então, é uma conquista da ciência médica que tem evitado tratamentos maléficos, inúteis ou enganosos.

Na maioria das vezes, testando hipóteses embasadas em estudos experimentais em laboratório, o que se consegue por meio de estudos comparativos, do novo com o antigo, de forma aleatória (randomizada),

Correspondence addresses:

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

Copyright

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

com adequada seleção de pacientes, e acompanhamento de boa qualidade de aquisição de dados.

Assim se constroem as melhores evidências em terapêutica.

Exige-se, além disso, que antes da publicação final do estudo os dados sejam revistos por pares independentes e afeitos às exigências impostas pela metodologia científica.

A pandemia da COVID-19 trouxe uma busca desesperada de intervenção terapêutica sem o tempo necessário para sua conveniente observação científica, seguindo os passos desejados.

Afora procedimentos de oxigenação, pronação no leito, que se basearam em experiências prévias de outras condições, medicamentos foram sendo apresentados nesse cenário com os mais diversos atributos, premissas, alguns, com alguma razoabilidade, e outros, fantasiosos, e que se espalharam gerando publicações sem a devida análise prévia e problemas metodológicos, e, atribuindo a medicações valores não confirmados, sem embasamento,

Em meio à calamidade estabelecida no início da pandemia, esse uso bem intencionado poderia até ser conjecturado. Porém, à medida que o conhecimento pôde então ser iniciado, analisado e com a constatação de abusos cometidos, houve um alerta generalizado das entidades médicas científicas contra o emprego desajuizado dessas medicações. Em uníssono, apelaram para o bom senso comum trazido pelos estudos de boa qualidade que começaram a emergir em meio à crise e que negaram o papel terapêutico de antiverminosos e antimaláricos e passou a identificar alguns remédios a serem aplicados em certos momentos da doença, quando ela surge, e se necessário.

Entre estas verificações, o surgimento das vacinas contra a COVID-19, que, uma vez constatadas eficácia e segurança, foram disseminadas e representam a medida mais efetiva capaz de encurtar o curso da pandemia e salvar vidas no momento.

Se até tínhamos algum grau de compreensão para aqueles que no começo da pandemia, em desespero, usaram recursos não comprovados e até de efeito improvável, o que haveria a dizer agora, senão como atitude imperdoável, com o negacionismo de todas as evidências já construídas?

O desenvolvimento tecnológico, científico e o toque humanitário são o esteio da Medicina Moderna.

Devemos blindar ao máximo os princípios da não-Ciência de outras influências indesejáveis.



ARTIGO ORIGINAL

Effect of Menopause and Hypertriglyceridemia on Lipid Transfer and Paraoxonase Activity in Diabetic Women

Efeito da Menopausa e hipertrigliceridemia na Transferência de Lipídeos e Atividade da Paraoxonase em Mulheres Diabéticas

Luciana Knop^{1*}, Ricardo David Couto², Thaunay Martins³, Raul Maranhão³

¹SENAI CIMATEC – Health Institute of Technology; ²Federal University of Bahia; Salvador, Bahia, Brazil; ³University of São Paulo, Heart Institute of São Paulo – INCOR; São Paulo, SP, Brazil

Correspondence addresses:

Dra. Luciana Knop
lbknop@hotmail.com

Received: December 15, 2020

Revised: January 12, 2021

Accepted: February 22, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Introduction. The high prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular atherosclerotic complications are increasing in women after menopause. Studies have shown that the *in vitro* transfer of lipids to HDL and the determination of paraoxonase activity are robust methods to HDL functional evaluation. **Objective.** This study aimed at observing the difference in the paraoxonase activity and the transfer of lipids to HDL in menopause DM2-women with hypertriglyceridemia. **Material and Methods.** Blood samples were collected from 63 female diabetic patients with hypertriglyceridemia, matched by age group and comorbidities. The artificial nanoparticle (LDE) determined the transfer to HDL by liquid scintillation, as well the activity of paraoxonase by spectrophotometry. **Results.** There was a difference in paraoxonase-1 activity between the groups due to the high hypertriglyceridemia, regardless of the menopausal or non-menopausal condition. And, there was also a difference in phospholipid transfer between groups. **Discussion.** This study showed the presence of alterations in the activity of paraoxonase and phospholipid and cholesterol ester transfer to HDL in menopausal women groups when compared to those non-menopausal groups. **Conclusion.** This study showed that both diabetic hypertriglyceridemia and menopause influence the HDL metabolism, and the action of paraoxonase.

Keywords: Diabetic Hypertriglyceridemia; Menopause; HDL Functionality; Lipid Transfer; Paraoxonase Activity.

Introdução. A alta prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e complicações cardiovasculares ateroscleróticas estão aumentando em mulheres após a menopausa. Estudos têm demonstrado que a transferência *in vitro* de lipídios para HDL e a determinação da atividade da paraoxonase são métodos robustos para avaliação funcional do HDL. **Objetivo.** O objetivo deste estudo foi observar a diferença na atividade da paraoxonase e na transferência de lipídeos para HDL em mulheres com DM2 na menopausa com hipertrigliceridemia. **Material e Métodos.** Foram coletadas amostras de sangue de 63 pacientes diabéticas com hipertrigliceridemia, pareados por faixa etária e comorbidades. A nanopartícula artificial (LDE) determinou a transferência para HDL por cintilação líquida, bem como a atividade da paraoxonase por espectrofotometria. **Resultados.** Houve diferença na atividade da paraoxonase-1 entre os grupos devido à alta hipertrigliceridemia, independentemente da condição

menopausa ou não menopausa. Houve também uma diferença na transferência de fosfolípidos entre os grupos. Discussão. Este estudo mostrou a presença de alterações na atividade da paraoxonase e na transferência de fosfolípidos e ésteres de colesterol para HDL em grupos de mulheres menopausadas quando comparados aos grupos não menopausados. Conclusão. Este estudo mostrou que tanto a hipertrigliceridemia diabética quanto a menopausa influenciam o metabolismo do HDL e a ação da paraoxonase.

Palavras-chave: Hipertrigliceridemia Diabética; Menopausa; Funcionalidade da HDL; Transferência de Lípidos; Atividade da Paraoxonase.

Introduction

There are 425 million people with diabetes mellitus (DM) worldwide, and 80%-90% are type 2 DM (DM2).¹ The progression of DM in developing countries, such as Brazil, has a significant impact on public health since atherosclerotic cardiovascular disease (CAD) is one of the most critical outcomes of people with diabetes.²⁻⁴

The increase in DM2 and complications associated with the disease evidence gender differences. DM2 is more lethal in women, notwithstanding men have more chances to develop diabetes than women.⁵ This happens probably because of the sex hormones, which impact energy metabolism, body composition, vascular function, and inflammatory responses in women. Thus, endocrine imbalances are related to unfavorable cardiometabolic characteristics that can be easily observed in women with hypothyroidism, polycystic ovarian syndrome, and also in menopausal women.⁶

Studies with menopausal diabetic women have shown that the reduction of estrogen levels occurs faster and earlier than those without the disease, which leads to deleterious effects, especially CAD.^{5,7} In addition to rapid changes in estrogen levels after menopause, the lipid profile of the DM2 woman at menopause presents significant differences when compared to those that are not menopausal. The principal differences are lower HDL levels, normal or elevated LDL, and, more significantly, increased triglycerides (TG),⁸ which indicates that the early presence of hypertriglyceridemia is directly related to CAD in menopausal women.⁹ So, the study of

high-density lipoproteins alterations, persistent hyperglycemia, and hypertriglyceridemia are fundamental to elucidate how their behavior may contribute to the development of complications in DM2 menopause women to promote protection in this condition.

This study aimed to verify if there is a difference in lipid transfer and paraoxonase activity in the presence of menopause and hypertriglyceridemia in type 2 diabetic women, through intra and intergroup comparison of menopausal, non-menopausal, normal, or hypertriglyceridemic diabetic women.

The Ethics Committee approved this research in Maternity Climério de Oliveira, Federal University of Bahia - CEP / MCO / UFBA, n. 379, ref. V / Of. 02/2005, and additive resolutions nº 075/2011; nº 054/2012, and nº 029/2014 until June 2016. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Lipid Metabolism in Patients with DM2

Dyslipidemic abnormalities in DM2 patients can be classified as quantitative and qualitative. The quantitative abnormalities are usually related to hypertriglyceridemia, which increases the remaining lipoproteins rich in TG, and a reduction in the rate of catabolism of TG-rich lipoproteins, and a decrease in HDL levels. The qualitative abnormalities include increased subfraction of high density and very low-density lipoproteins (VLDL1) and small and dense LDL, as well as increased TG in LDL and HDL, glycolysis of apolipoproteins and increased the

susceptibility of LDL to oxidation. The primary kinetic abnormality is increased the production of VLDL1, decreased VLDL catabolism and increased HDL catabolism (Table 1).^{10,11}

Transfer of Lipids in Type 2 Diabetes Mellitus

Lipid transfers between the classes of lipoproteins are bidirectional and depend on the structure and concentration in the plasma of the donor and the receptor lipoprotein, as well as the action of the transfer proteins. Lipid transfer plays a fundamental role in the metabolism of plasma HDL, due to the constant remodeling of the lipoprotein, which interferes in their functional aspects. Maranhão and colleagues (1993)¹² and Ginsburg and colleagues (1982)¹³ developed a method that simultaneously evaluates the transfer of the lipids (cholesterol ester, phospholipids, triglycerides, and non-esterified cholesterol) contained in lipoproteins to HDL using an artificial fat nanoparticle similar to LDL (LDE). The use of this artificial

nanoparticle is crucial for a better understanding of the lipid transfer process, as well as the action of transfer proteins (CETP and PLTP).^{10,14}

Lipid transfer between lipoproteins may be related to the amount of each class and subclass of lipoproteins, since they may be dependent on the collisions between these lipoprotein particles and, therefore, the mass effect will have relevant participation. The lipid and lipoprotein protein structure itself can alter its fluidity and act on this exchange mechanism; also, the presence and concentration of other plasma proteins may also interfere with these lipid transfers.¹⁰ However, studies have shown that in HD2 patients, HDL has impaired lipid transfer capacity.¹⁵⁻¹⁸

Paraoxonase in Type 2 Diabetes Mellitus

Levels and activities of HDL-associated enzymes, including paraoxonase 1 (PON-1), platelet activator acetylhydrolase (PAF-AH) and lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), may be altered in DM2.

Table 1. Important changes in lipoprotein metabolism in DM2.

Lipoprotein	Qualitative abnormalities	Quantitative abnormalities	Metabolic changes
Quilomicron	Increased plasma concentration	Few data available	Increased production and decreased catabolism
VLDL	Increased plasma concentration	Higher proportion of large particles (VLDL1) Glycation	Increased production and decreased catabolism
LDL	No change or slightly increased plasma concentration	Higher percentage of small and dense particles, rich in TG Increased oxidation Glycation	Decreased catabolism
HDL	Decreased plasma concentration	TG increase Reduction of phospholipids, ApoE and ApoM Glycation	Increased catabolism

PON-1 has an antioxidant and antiatherosclerotic activity due to the direct relationship in the cholesterol metabolism since it circulates in plasma associated with HDL.¹⁹⁻²¹ PON-1's action is linked to the inhibition of LDL peroxidation and differentiation of monocytes into macrophages not to allow the formation of foam cells, and, consequently, atherosclerotic plaques.²² Therefore, paraoxonase prevents the oxidation of low-density lipoprotein, presenting the antiatherogenic effect.^{23,24}

The protein glycation that occurs in diabetic patients leads the reductions of enzymatic action of PON-1, as will the mass concentration. This fact happens because the glycation process produces reactive oxygen species (ROS) that reduce or inactive PON-1 activity in these patients.²⁵⁻²⁷

Menopause, Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Risk

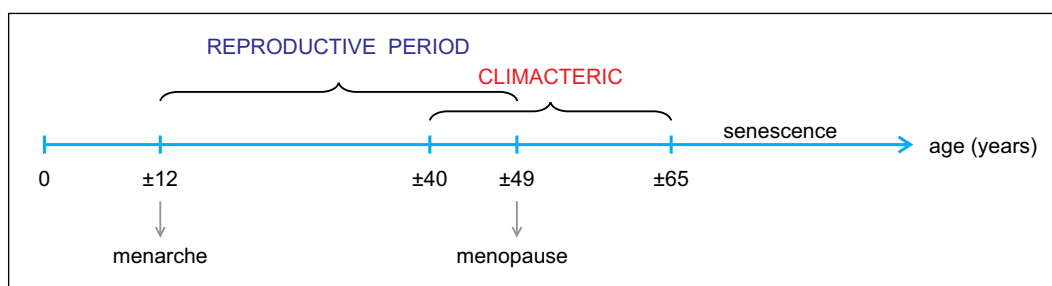
The World Health Organization (WHO) (2002) defines the climacteric as the organic phase that comprises the transition between the reproductive and non-reproductive period of a woman's life (40 to 65 years of age). Menopause is a milestone in this phase, corresponding to the last menstrual cycle, recognized after 12 months of its occurrence, and usually occurs around 48 to 50 years of age (Figure 1).²⁸⁻³⁰ During climacteric, there are several hormonal changes, with progressive reduction of ovarian hormones, especially estrogen and progesterone, resulting in substantial quality of life of women.²⁸

Metabolic changes are frequent in women in climacteric, and the considerable decrease in estrogen levels predisposes the female organism to increase the production of reactive oxygen species (ROS), which results in increased oxidative stress. Table 2 summarizes the main characteristics of structural and functional abnormalities of lipid metabolism during the atherogenic process, also considering the impact of DM2 allied to the physiological changes associated with the aging of women (menopause).

Studies have shown that estrogen protects against the formation of reactive oxygen species by playing an antioxidant and atherogenic-protective role,^{31,32} and they also have shown that how much longer is the menopause time, higher are the levels of lipoperoxidation, with a more significant oxidative damage.³³ Furthermore, estrogens present genomic actions, such as lipoprotein remodeling.³⁴ This remodeling represents a high stimulation of hepatic TG synthesis; increased production and secretion of VLDL; as well as in the synthesis of LDL receptors, which favors the catabolism of LDL. Also, the HDL remodeling inhibits hepatic lipase synthesis, decreasing its activity, which results in elevation in HDL concentration;³⁵ stimulus in the production of ApoA-I, and inhibition of the synthesis of scavenger receptor class B type 1 (SR-B1).³⁶

Since estrogen prevents oxidative stress, being a potent antioxidant, menopausal women would be more predisposed to cardiovascular events and complications of DM2 than those

Figure 1. Women's reproductive life cycle.



Source: Febrasgo (2010) (adapted).⁷⁷

Table 2. Principal characteristics of structural and functional abnormalities of lipid metabolism during the atherogenic process, also considering the impact of DM2 allied to the physiological changes associated with the aging of women.

Condition	Premenopause women	Postmenopause women	Postmenopause diabetic women
Cardiovascular risk levels	Moderate	High	Very high
Cardiovascular incidence	1 woman: 3-10 men Increased chance of fatality after coronary events	Similar to premenopausal women up to 65 years of age and older for the age of 75 years	Almost no difference between genders in relation to morbidity and mortality
Plaque	Lower lipid nuclei, less calcium, less inflammatory components and slow development of vulnerable plaques	Classic pattern of rupture followed by thrombosis	Classic pattern of rupture followed by thrombosis
Analysis of the traditional lipid profile	It may be normal but progressing to the profile of postmenopausal women	Increase: - Total cholesterol - LDL-c - TG - ApoB Decrease: - HDL-c - HDL-c / CT - ApoA-I / ApoB	Increase: - Total cholesterol - LDL-c - TG - ApoB - VLDL hepatic secretion Decrease: - HDL-c - HDL-c / CT - ApoA-I / ApoB
Lipoprotein subfractions	It may be normal but progressing to the profile of postmenopausal women	Increase: - Small, dense LDL Decrease: - Greater and more fluctuating LDL - Hepatic LDL Receptor - Large particles of HDL	Increase: - Small, dense LDL - Smaller particles of HDL Decrease: - Greater and more fluctuating LDL - Large particles of HDL - Chylomicrons and clearance of VLDL

who are not in menopausal period.³⁷ So, the time of menopause and DM2 have an essential role in the outcomes to these women, since the rise of lipid peroxidation's level increases the risk of occurrence of oxidative damage, which will lead to endothelial dysfunction and atheroma plaque deposition.³⁸⁻⁴⁰

Women have a lower incidence of myocardial infarction and other cardiovascular diseases before menopause than men, when they are in the same age group.^{41,42} After menopause, however, some women develop metabolic syndrome, or other isolated disorders, such as dyslipidemias, hypertriglyceridemia, arterial hypertension

and DM2, that progress to a worse outcome – CAD – when compared to men.^{41,43} In the study by Marchi and colleagues (2017),⁴⁴ the prevalence of metabolic syndrome components was higher in postmenopausal women with DM2, with a statistically significant association with low levels of HDL-c, hypertension, and hyperglycemia. These components have also been described as prevalent in postmenopausal women in Iran, South Korea, and Poland, as well as in Brazil.⁴⁵ It is worth stressing, however, that DM2 and menopausal women, older than 65 years, with no metabolic syndrome, present higher risk scores for CAD than DM2 men, without metabolic syndrome and in the same age group.⁴²

About lipoproteins, it is estimated that 14 to 30% of postmenopausal women have a predominance of small and dense LDL particles, in contrast to only 5-7% in the premenopausal period.^{5,42} HDL particles, also called HDL2, play a crucial role in the reverse transport of cholesterol and are considered cardioprotectors.⁴⁷⁻⁴⁹ However, in postmenopausal women, HDL2 is decreased, with a predominance of lower cholesterol-depleting HDL particles,^{5,50,51} that is not able to properly transport the cholesterol esters to the liver, contributing to the increase in blood cholesterol concentrations. Besides, the affinity for the hepatic LDL receptor is reduced to the small and dense LDL, which is more susceptible to oxidation, transendothelial transport, and deposition in the arterial wall in the postmenopausal period. The scientific community has long considered this subfraction of LDL as an independent risk factor for CAD.⁵ Despite, the modification of lipid metabolism in menopausal women is still not a well-understood process since this involves not only HDL alterations but numerous other methods, since the production, remodeling, and removal of lipoproteins is a dynamic process, mediated by many factors, such as enzymes, transfer proteins and apolipoproteins.⁵²⁻⁵⁴

Material and Methods

This was a cross-sectional, observational study developed in cooperation with the Laboratory of Lipid Metabolism of InCor-HCFMUSP-SP (Heart Institute-Clinical Hospital, School of Medicine, University of São Paulo-SP) and Laboratory of Clinical and Toxicological Analysis of the School of Pharmacy (LACTFAR) of the Federal University of Bahia (UFBA).

The population sample was selected for convenience in the LACTFAR, composed of 63 female patients, matched by age group and associated comorbidities, resident in Salvador, Bahia, Brazil, between 25 to 70 years old. It was collected a simple sample of peripheral blood of the participants, followed by an epidemiological questionnaire and the terms of free and informed consent assigned. Laboratory determinations were performed on serum and plasma samples obtained after 12 hours of fasting. The concentrations of total cholesterol (TC), fractions and triglycerides (TG) were determined by enzymatic method. HDL cholesterol (free and esterified cholesterol) was established by a homogeneous method (Labtest®) and when necessary after the VLDL and LDL precipitation by Burnstein's method (1970).⁵⁵ The concentrations of VLDL and LDL cholesterol were calculated by the Friedewald formula (1972), for TG values up to 150mg / dL. Samples with TG higher than 150mg / dL were determined by LDL determinations performed by the homogeneous method.⁵⁶ LabMax 560 Labtest Clinical Chemistry Analyzer (Brazil®) was used to determine HbA1c and HPLC / HPLC in an NSGP traceable method. The results were validated with the use, during each round of determinations, of the control provided by the National Quality Control Program - PNCQ, Brazilian Society of Clinical Analyzes and CONTROLAB, proficiency test of the Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine - SBPC / ML.

The quantification of the lipids transferred from LDE to plasma HDL was expressed as a

percentage (%) about the total radioactivity incubated by the method of Maranhão and colleagues (1993).¹² For the determination of PON-1 activity, a method described by Mackness and colleagues (1991),^{11a} Graham and colleagues (1997)⁵⁷ and Senti and colleagues (2003),⁵⁸ using the Paraoxon hydrolysis reaction with formation of p-nitrophenol and diethyl phosphate, with some adaptations.⁵⁹ The descriptive analysis of the data was performed from the determination of centrality and dispersion estimates to obtain summary measures, followed by the D'Agostino normality test. The Grubb test was performed to detect outliers in the inferential statistical analysis; when the test was significant, the value found was suppressed for the report. For the inferential statistics, parametric analysis was performed according to the type of data distribution of each variable (unpaired t-test, and F test for comparison of variances). The significance, that is, the difference between groups was accepted when the critical level (p) was less than 0.05 (5%) for the 95% confidence interval (CI). Data are presented by mean and standard deviation and number (n) of data by type variable in each group. Pearson's linear correlation analysis was performed between the percentages of transfer of the artificial nanoemulsion to HDL and with markers of the lipid profile. For the analysis of the data were used the GraphPad InStat v.3.05 and GraphPad Prism 5.01 Softwares (GraphPad Software, Inc., CA, USA).

Results

Parametric analyses were performed according to the type of data distribution of each variable (unpaired t-test, and the F test for comparison of variances). No statistical significance was found in the laboratory determinations for the patients (Table 3). The significance was accepted when the critical level (p) was less than 0.05 (5%) for the 95% confidence interval (CI). A test was performed to detect outliers (Grubb test) when the test was significant; the value found was

suppressed for the analysis. Data are presented by mean $\pm$ standard deviation and number (n) of data by type variable in each group.

Parametric analysis was performed according to the type of data distribution (unpaired t-test and F-test for comparison of variances) (Table 4). A test was performed to detect outliers (Grubb test). When the test was significant, the value was suppressed for the analysis. Data are presented by mean $\pm$ standard error of the mean and number (n) of data by variable type in each group. Unconventional symbol used: PON-1 = Paraoxonase activity (nmol p-nitrophenol.min⁻¹.mL⁻¹).

Parametric analysis was performed according to the type of data distribution (unpaired t-test and F-test for comparison of variances) (Table 5). The significance, that is, the difference between groups was accepted when the critical level (p) was less than 0.05 (5%) for the 95% confidence interval (CI). A test was performed to detect outliers (Grubb test). When the test was significant, the value was suppressed for the analysis. Data are presented by mean $\pm$ standard error of the mean and number (n) of data by variable type in each group. Unconventional acronym used: transfer of PL (14C-PL) to HDL = 14C-PL%.

To evaluate the transfer of free cholesterol (CL), esterified cholesterol (EC) and triglycerides (TG), no other significant difference was observed between the groups of patients stratified according to the lipid profile: normotriglyceridemic (TG <150) and hypertriglyceridemic (TG 150-300), not menopausal (NM) and menopausal (M) after comparative analysis. Pearson's linear correlation analysis between the percentage of 3HCE and 14CPL transferred from an artificial nanoemulsion to HDL showed significance (Figure 2), in addition, there was also a linear Pearson correlation between the percentage of 3HCE transferred from the artificial nanoemulsion to HDL with TG (mg / dL) in the DM2 group TG 150-300 NM (Figure 3).

Table 3. Data on biochemical markers and estimates used for the evaluation of patients, stratified by groups between normotriglyceridemic (TG <150mg / dL) and hypertriglyceridemic (TG 150-300mg / dL), non menopausal (NM) and menopausal (M) participants study.

Markers and Estimates	DM-TG < 150 NM (n=14)	DM-TG < 150 M (n=15)	DM-TG 150-300 NM (n=12)	DM-TG 150-300 M (n=22)	Inferential Analysis Intra and Inter Groups	
Glucose (mg/dL)	201.71±73.40	210 ±70.46	212.33 ±58.21	202.5±54.50	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
HbA1c (%)	9.91±2.65	10.49 ±2.39	10.06±1.79	10.52±1.69	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
HDL-c (mg/dL)	67.71±12.16	71.8 ±13.90	53.5±10.89	60.63±16.48	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	p=0.07
Non-HDL-c (mg/dL)	134.28±48.49	121.20±42.37	154.25±34.01	165.63±44.46	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
TC (mg/dL)	202.71±48.46	193±44.12	207.75±39.67	221.63±44.11	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
LDL-c (mg/dL)	113.28±47.45	97.06±42.88	114.75±33.66	120.78±36.42	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
TG (mg/dL)	104.92±24.84	111.46±21.41	208.83±47.44	213.13±49.32	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.
TG/HDL-c	1.64±0.59	1.61±0.42	4.01±1.23	3.76±1.32	TG < 150 NM vs 150 M	n.s.
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.

Table 4. Paroxetine activity data (PON-1) used for the evaluation of patients, stratified by groups between normotriglyceridemic (TG <150mg / dL) and hypertriglyceridemic (TG 150-300mg / dL), non-menopausal (NM) and menopausal (M) study participants.

Marker	DM-TG < 150 NM	DM-TG < 150 M	DM-TG 150-300 NM	DM-TG 150-300 M	Inferential Analysis Intra and Inter Groups	
PON-1	36.80±8.39 (n=10)	49.00±5.22 (n=16)	59.00±7.46 (n=10)	33.57±4.61 (n=14)	TG < 150NM vs 150-300NM	0.0318
					TG < 150M vs 150-300M	0.0186
					TG < 150NM vs 150M	0.1018
					TG 150-300NM vs 150-300M	0.0029

Table 5. Data from the transfer of PL (14C-PL) to HDL using an artificial lipoprotein model for the evaluation of patients, stratified by groups between normotriglyceridemic (TG <150mg / dL) and hypertriglyceridemic (TG 150-300mg / dL), menopausal (NM) and menopausal (M) study participants.

Marker	Female DM TG < 150 NM	Female DM TG < 150 M	Female DM TG 150-300 NM	Female DM TG 150-300 M	Inferential Analysis Intra and Inter Groups	
14C-PL	12,84% (n=14)	16,09% (n=15)	16,60% (n=11)	16,37% (n=20)	TG < 150 NM vs 150-300 NM	< 0,0001
					TG < 150 M vs 150-300 M	0,2283
					TG < 150 NM vs 150 M	< 0,0001
					TG 150-300 NM vs 150-300 M	n.s.

Figure 2. Pearson's linear correlation analysis between the percentage of ^3HCE and ^{14}CPL transferred from an artificial nanoemulsion to HDL in the DM2 group TG 150-300mg / dLM.

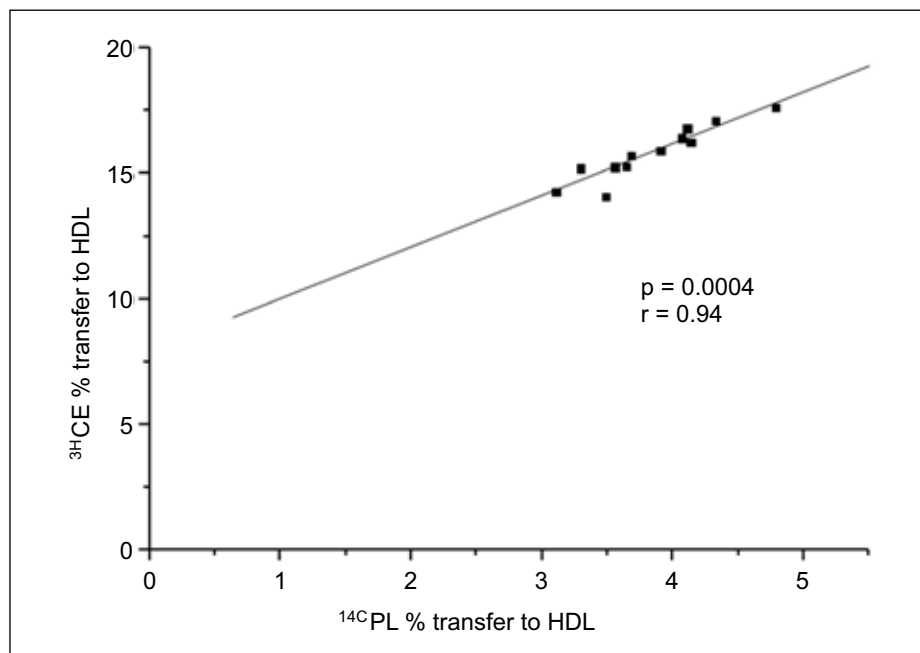
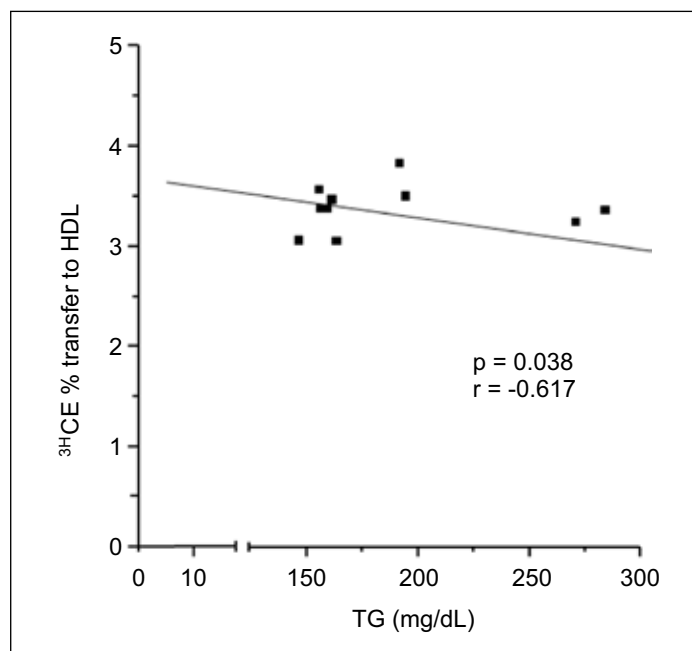


Figure 3. Pearson's linear correlation analysis between the percentage of ^3HCE transferred from an artificial nanoemulsion to HDL with TG in the DM2 group TG 150-300mg / dL NM.



Discussion

It was controversial for many years if the increased risk for developing CAD in women could be a result of the aging process or the consequence of menopause, or both.⁸ Fonseca and colleagues (2017)⁵ showed that menopause and DM2 increase the cardiovascular risk substantially, due to changes in lipid metabolism and circulating lipoproteins. This fact can be observed through lipoprotein subfractions alterations' after menopause, creating a more atherogenic lipoprotein profile environment, associated with the presence of hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol concentration (HDL-c), mainly reduction of HDL2 lipoprotein subfraction, and low density lipoproteins (LDL), such as small and dense LDL particles.^{60,61} Also, changes in the size and density of these lipoprotein particles occur after the loss of ovarian function in the estrogen hormone production.⁶²⁻⁶⁴ It partially explains the increased cardiovascular risk in postmenopausal women, particularly among those with early menopause.¹⁵

In our study, in which serum and plasma biomarkers were determined, we observed a significant influence of hypertriglyceridemia on the intragroup activity of the enzyme paraoxonase (PON-1), regardless of the presence or absence of menopause. On the other hand, in the intergroup analysis (NM vs M), only for the triglyceride concentration between 150-300mg / dL, paraoxonase activity was significantly higher in the group of non-menopausal DM2 women, unlike Butorac and colleagues (2014),⁶⁵ in which they found no significant difference in PON-1 activity. It should be noted, however, that although they found no significant difference, the condition they tested was in the absence of hypertriglyceridemia. On the other hand, Kostapanos and Elisaf (2014)⁶⁶ also observed a reduction of paraoxonase activity in the presence of hypertriglyceridemia, which corroborates our results. They justified the low action of PON-

1 due to the presence of a high proportion of dysfunctional HDL particles in this condition. Also, Taskinén and Borin (2015),⁶⁷ as well as Bernes and Rizo (2004),⁶⁸ observed that men and women with DM2 showed a presence of diabetic dyslipidemia, characterized by the presence of hypertriglyceridemia, low HDL-c and increase the proportion of small and dense LDL particles - particles more prone to oxidation and/or other structural modifications. This aspect was also found by Nobécourt and colleagues (2005)⁶⁹ and Rydén and colleagues (2013).⁷⁰

Hyperglycemia is also associated with the presence of dysfunctional lipoproteins due to protein glycation and particle destabilization, a condition that, independently of sex, contributes to the formation of atherogenic lipid profile.⁷¹ Even though these lipid abnormalities share in both genders, the diabetic woman has shown the earliest form of CAD and is more susceptible to death by coronary events.^{72,73} These facts suggest the presence of atherogenic, dysfunctional and harmful lipoprotein profile, especially in menopause.

Regarding lipid transfer to HDL, using the lipid nanoparticle (LDE) artificial model, among all the other radiotracer-labeled molecules (14CCL; 3HCE; 3HTG) used in our experiment, only the transfer of phospholipids (14CPL) was significant. We observed that in the intragroup analysis (NM group), PL transfer was significantly higher in the group with the highest triglyceride concentration (150-300 mg / dL). Still in the intragroup analysis, under the same conditions tested, there was no significant difference for the M group when compared to the PL transfers between samples with TG <150mg / dL and between 150-300mg / dL. On the other hand, when the intergroup analysis (NM vs M) for TG <150mg / dL was performed, PL transfer was significantly higher in the M group - menopausal patients. Although the analysis of the intergroup transfer of PL (NM vs. M) with TG <150mg / dL was significant, there was no significance for the TG range between 150mg / dL and 300mg / dL.

In the study by Feitosa and colleagues (2009),⁷ comparing the transfer of phospholipids between the diabetic population with TG between 78 and 220mg / dL, mean in 149mg / dL, and the control group with TG between 56 and 128mg / dL, mean in 92mg / dL, a significant difference was obtained. The difference between the percentage of PL transfer in the Feitosa study was 5.5% on average, 25.2% for diabetic patients and 19.7% for controls. In our research, we also obtained a significant percentage difference of 3.25% for the same TG concentration, ie, TG <150mg / dL; and 3.76% when compared to non-menopausal patients (NM group, TG <150mg / dL vs 150-300mg / dL), ie, percentage values close to those found by Feitosa and colleagues,⁹ although lower, probably in function the presence of hypertriglyceridemia in our series. As we know the transfer of phospholipids (PL) and a certain amount of free cholesterol (CL), is mediated by the action of phospholipid transfer protein (PLTP)⁷⁴. A recent study on genomic association (GWA) identified a single nucleotide polymorphism (SNP) next to the PLTP gene that is associated with the concentration of HDL-c and triglycerides (TG).

The variant associated with a higher concentration of HDL-c and lower TG was also correlated with higher levels of PLTP transcription in the liver (murine model expressing the human gene). That is the first evidence of a direct link between PLTP and lipoprotein levels in humans. The effects on HDL levels are consistent with studies using transgenic mice, but the apparent reduction of triglycerides in association with increased PLTP expression has not yet been confirmed.⁷⁵ These findings corroborate our results since the increase in PL transfer was significantly higher in patients in the NM group with TG between 150 mg / dL and 300 mg / dL, and in the group with menopausal TG <150 mg / dL. Although we have not found reports in the scientific literature, it seems that the increase in transfer activity in this group (group M, TG <150mg / dL) is related to the loss of hormonal

(estrogenic) protection observed at menopause, since the activity of PLTP is directly related to the production of TG-rich particles, such as VLDL.⁷⁴

Also in our study, the linear correlation analysis between the percentage of 3HCE and 14CPL transferred from nanoemulsion to HDL was positive and significant. According to the study by Jiang (2018),⁷⁴ in diabetic patients with hypertriglyceridemia, the increase in PLTP activity (increase in PL transfer) is related to the increase in cholesterol efflux, a fact that corroborates our findings. On the other hand, the linear correlation analysis, between the percentage of 3HCE transferred from nanoemulsion to HDL with TG, in the DM2 group TG 150-300 NM, showed a negative and significant correlation. According to Harchaoui and colleagues (2007),⁷⁶ cholesterol ester transfer protein (CETP) activity is increased in hypertriglyceridemic patients, but not necessarily associated with increased CETP mass. As a consequence, the high concentration of TG-rich lipoproteins, the excess CETP will begin to use LDL, in addition to HDL as a CE donor. CETP activity was predictive of CAD, predominantly in patients with high triglyceride concentration.

Thus, the findings of this study show that not only diabetic hypertriglyceridemia but to some extent and under certain conditions menopause also influences HDL metabolism, the action of paraoxonase and phospholipid (PL) and cholesterol ester (CE) for HDL.

References

1. International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/> Acessado em 01/03/2018.
2. Heron MP, Hoyert DL, Xu J et al. Preliminary data for 2006. Deaths. Natl Vital Stat Rep 2008; 56 (16). Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_16.pdf. Acessado em 15 de novembro de 2015.
3. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2009;84:1130-46.

4. WHO. Global Report on Diabetes. Switzerland: WHO Press, 2016.
5. Fonseca MI, Silva IT, Ferreira SR. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:22. doi 10.1186/s13098-017-0221-5.
6. Lamón-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M et al. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:385-391.
7. Feitosa-Filho GS, Seydell TM, Feirosa ACR, Maranhão RC, Ramires JAF. Lipid transfer to HDL in type-2 diabetic patients: associations with microalbuminuria, statin, and insulin. *Arq. Bras. Cardiol* 2009;92(2).
8. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes. January 2018 Volume 41, Supplement 1, 2018.
9. Anagnostis P, Stevenson JP, Crook D et al. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*. 2015;81:62-68.
10. Feirosa-Filho GS. Transferências de lípidos para HDL em pacientes diabéticos tipo 2: efeito da presença da microalbuminúria e do tratamento com estatina e insulina. Tese apresentada ao Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo: 2008.
11. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015;58:886-899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
- 11a. Mackness Metal. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991;86(2-3):193-199.
12. Maranhão RC, Cesar TB, Pedrosa-Mariani SR, Hirata MH, Mesquita CH. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. *Lipids* 1993;28:691-696.
13. Ginsburg GS, Small DM, Atkinson D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1982;257:8216-8227.
14. Siebel AL, Natoli AK, Yap FY, Carey AL, Reddy-Luthmoodoo M, Set al. Effects of high-density lipoprotein elevation with cholesteryl ester transfer protein inhibition on insulin secretion. *Circulation Research* 2013;113(2):167-175.
15. Pussinen PJ, Malle E, Barlage S, Palosvo T, Sattler W et al. The role of plasma phospholipid transfer protein (PLTP) in HDL remodeling in acute-phase patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2001;1533(2):153-163. doi.org/10.1016/S1388-1981(01)00153-6.
16. Borggreve SE, De Vries R, Dullart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *European Journal of Clinical Investigation* 2003;33(12):1051-1069.
17. Disichenko SA, Navdev A, Cukier AM, Gille A, Schuetz Pet al. Enhanced HDL Functionality in Small HDL Species Produced Upon Remodeling of HDL by Reconstituted HDL, CSL112: Effects on Cholesterol Efflux, Anti-Inflammatory and Antioxidative Activity. *Circulation Research* 2016;116. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308685.
18. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney. *Nature Reviews Nephrology* 2016;12:37-47.
19. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (pon1) activity. *Biochemical Pharmacology* 2005;69:541-550.
20. Lima ES, Couto RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2006;42:169-178.
21. Shekhanawar M et al. The role of paraoxonase-1 activity as an antioxidant in coronary artery diseases. *J Clin Diagn Res* 2013;7(7):1284-1287.
22. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Journal of Lipid Research* 2004;45:993-1007.
23. Ikeda Y et al. Low human paraoxonase predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009;46:239-242.
24. Bansal S, Chawla D, Siddarth M, Banerjee BD, Madhu V, Tripathi A. A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Clin Biochem* 2013;46:109-14.
25. Vieira EA, Carvalho WA, Aras R, Couto FD, Couto RD. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2011;47:113-118.
26. Mogarekar MR, Chawhan SS. The determination of Q192R polymorphism of paraoxonase 1 using non-toxic substrate p-nitrophenyl acetate. *Ind J Hum Genet* 2013;19:71-77.
27. Vieira MS. Atividade da Paraoxonase / Aril-Esterase (PON-1) e incorporação de fosfolípidios em partículas de HDL na hipertrigliceridemia humana.

- Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, 2013.
28. World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneve: WHO, 2002.
 29. Figueiredo-Neto AA, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa FF, Costa GRC et al. Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. *Arq Bras Cardiol* 2010;91:1-23.
 30. Chandrasekhar V. Diabetes and Menopause. *Journal of Anesthesia & Critical Care: Open Access* 2016;6(4).
 31. Santo S. et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Menopause* 2006;53:77-82.
 32. Kumawat M et al. Study of changes in antioxidant enzymes status in diabetic post menopausal group of women suffering from cardiovascular complications. *Clin Lab* 2012;58(3-4):203-7.
 33. Santo S. et al. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness. *Menopause* 2001;(39):39-42.
 34. Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. Effects of estrogens on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1143-1158.
 35. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S et al. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3106-3110.
 36. Berg GA, Siseles N, Gonzales AI et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* 2001;8:51-57.
 37. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:362-365.
 38. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-1588.
 39. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD002229. doi:10.1002/14651858.
 40. Sulzbacher LM, Vincensi CF, Borges dos Santos J et al. A hipertrigliceridemia está associada à ocorrência de dano oxidativo lipídico somente em mulheres com maior tempo de menopausa. *Salão do Conhecimento. UNIJAÍ*, 2017.
 41. Brunzell JD, Faylor RA. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. *ACP Medicine* 2010:1-23.
 42. Sarrafzadegan N et al. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors. *Archives of Iranian Medicine* 2013;16(3).
 43. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad 2017.
 44. Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:2 doi: 10.1590/2359-3997000000253.
 45. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MTA. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusica: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública* 2012;(28).
 46. Campos H et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992;12:1410-1419.
 47. Forti N, Diamant J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:672-679.
 48. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *Int J Cardiol* 2006;107:166-170.
 49. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin* 2015;3:175-188.
 50. Williams P, Feldman D. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis* 2011;214:196-202.
 51. Martin SS, Khokhar AA, May TH et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. *Eur Heart J* 2015;36:22-30.
 52. Zhang C, Zhuang Y, Qiang H, Liu X, Xu R, Wu Y. Relationship between endogenous estrogen concentrations and serum cholesteryl ester transfer protein concentrations in Chinese women. *Clin Chim Acta* 2001;314:77-83.
 53. Pascot A, Lemieux I, Bergeron J et al. HDL particle size: a marker of the gender difference in the metabolic risk profile. *Atherosclerosis* 2002;160:399-406.
 54. Yang Y, Yan B, Fu M, Xu Y, Tian Y. Relationship between plasma lipid concentrations and HDL subclasses. *Clin Chim Acta* 2005;354:49-58.
 55. Burnstein M, Scholnick HR, Morfin R. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *J Lip Res* 1970;11:583.

56. De Cordova CM, De Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem* 2013;50(1):13-19.doi:10.1258/acb.2012.011259.
57. Graham A, Hassall DG, Rafique S, Owen JS. Evidence for a paraoxonase-independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997;135(2):193-204.
58. Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88(11):5422-5426.
59. Charlton-Menys V, Durrington P. Apolipoproteins AI and B as therapeutic targets. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):462-72. Review, 2006.
60. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994;35:779-792.
61. Korzen-Bohr S, O'Doherty JK. Heart disease among post-menopausal women: acceptability of functional foods as a preventive measure. *Apetite* 2006;46(2):152-163.
62. McNamara L JR, Fruchart JC et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996;37:1886-1896.
63. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207(2):336-40.doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.033.
64. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)* 2013;35(4):1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9.
65. Butorac D, Celap I, Kackov S, Robic V, Miletic T et al. Paraoxonase 1 activity and phenotype distribution in premenopausal and postmenopausal women. *Biochem Med (Zagreb)* 2014 Jun;24(2):273-280.
66. Kostapanos MS, Elisaf MS. High density lipoproteins and type 2 diabetes: Emerging concepts in their relationship. *World J Exp Med* 2014;4(1):1-6.
67. Taskinén MR, Bören J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483-495.
68. Berneis K, Rizzo M. LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly* 2004;134:720-724.
69. Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel B et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:529-538.
70. Rydén L, Grant PJ, Anker S D et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087.
71. Gomez Rosso L, Lhomme M, Meroño T et al. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochim Biophys Acta* 2017;1862:188-195.
72. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-78.
73. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetic and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015;91:4057.
74. Jiang X-C. Phospholipid transfer protein: its impact on lipoprotein homeostasis and atherosclerosis. *J. Lipid Res* 2018 59(5):764-771.
75. Yazdanyar A, Yeang C, Jiang X-C. Role of phospholipid transfer protein in high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:242-248.
76. Harchaoui KE, Steeg WA, Stroes ESG, Kastelein JJP. The Role of CETP Inhibition in Dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports* 2007;9:125-133).
77. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Climatério: manual de orientação. FEBRASGO; 2010.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Recuperando a Qualidade de Vida Após o Câncer Feminino

Recovering Quality of Life After Female Cancer

Daniela Galvão Barros de Oliveira^{1,2}, Hamanda Nery Lopes³, Renata Magalhães Alves³, Renata Souto Viana³, Clarissa Maria Cerqueira Mathias^{4,5*}

¹Mestranda em Medicina e Saúde Humana- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;

²Coordenadora da Residência de Oncologia Clínica, Hospital Santa Izabel; ³Residente de Oncologia Clínica, Hospital Santa Izabel; ⁴Presidente da Sociedade Brasileira Oncologia Clínica, Oncologista Hospital Santa Izabel; ⁵Oncologista Clínica do NOB/Oncoclínicas e Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses: Dr. Dra. Clarissa Mathias
clarissa.mathias@medicos.oncoclinicas.com

Received: December 12, 2020

Revised: January 10, 2021

Accepted: February 17, 2021

Published: March 31, 2021

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

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

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

Copyright

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

Tratamentos oncológicos como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, podem causar sequelas temporárias ou definitivas com impacto negativo na qualidade de vida a longo prazo das mulheres. Os sistemas osteoarticular e reprodutor são os mais frequentemente afetados assim como a ocorrência de danos emocionais e sociais. Os tratamentos para controle desses sintomas incluem uso de drogas relacionadas a incremento de saúde óssea e medidas hormonais ou não hormonais para manejo de sintomas da menopausa como antidepressivos, géis hormonais de ação tópica, lubrificantes e hidratantes vaginais. Os recursos não medicamentosos como fisioterapia pélvica e fotobiomodulação incrementam os instrumentos possíveis para beneficiar as sobreviventes do câncer. A realização de atividade física regular promove amplo benefício físico e emocional, devendo fazer parte das estratégias para reintegração da paciente ao ambiente social, profissional e familiar.

Palavras-chave: Qualidade de Vida; Câncer; Câncer de Mama; Sequelas.

Cancer treatments, such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, can cause temporary or permanent sequelae with a negative impact on women's long-term quality of life. The osteoarticular and reproductive system are the most frequently affected as well as the occurrence of emotional and social damage. Treatments to control these symptoms include the use of drugs related to increased bone health and hormonal or non-hormonal measures to manage menopausal symptoms such as antidepressants, topical hormonal gels, vaginal lubricants and moisturizers. Non-medication resources such as pelvic physiotherapy, photobiomodulation increase the possible instruments to benefit cancer survivors. Regular physical activity promotes broad physical and emotional benefits, and should be part of the strategies for reintegrating the patient into the social, professional and family environment.

Keywords: Quality of Life; Cancer; Breast Cancer; Sequelae.

Introdução

Muitos avanços no tratamento do câncer têm sido obtidos nas últimas décadas, levando a um benefício de incremento no tempo de vida dos pacientes

acometidos.¹ No entanto, esses tratamentos podem desencadear sequelas temporárias ou definitivas nestes sobreviventes com impacto negativo na qualidade de vida a longo prazo e requerem suporte dos serviços de saúde.^{2,3}

Tais sequelas podem abranger linfedema, fadiga, insônia, dor, bem como menopausa precoce (incluindo secura vaginal, dispareunia, perda da libido, ondas de calor, perda de massa óssea), que resultam em prejuízos na função sexual e na imagem corporal, assim como provocam desejo de isolamento devido às condições sociais e culturais.^{4,5}

O câncer de mama é o tumor feminino predominantemente investigado por estas condições, pois é o mais prevalente em mulheres e o mais associado, em números absolutos, à falência ovariana, comprometendo com maior abrangência diversas esferas da vida da mulher.^{1,2}

Este artigo objetiva avaliar os instrumentos disponíveis para redução do impacto negativo dos tratamentos para o câncer, tais como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, sobre a qualidade de vida das mulheres.

Esferas do Impacto do Tratamento Oncológico

Sabe-se que, após o diagnóstico de câncer e durante o seu tratamento, ocorre uma deterioração da capacidade física do indivíduo e que os pacientes reduzem e necessitam adaptar seus níveis de intensidade de suas atividades diárias.⁶

Entre 70% e 80% das pacientes com câncer de mama apresentam tumores nos quais os receptores de estrogênio estão super-expressos e a realização de terapia de bloqueio hormonal por pelo menos 5 anos reduz o risco de recorrência em aproximadamente 50%. No cenário clínico, observa-se que os perfis de sintomas e efeitos colaterais dos bloqueadores diferem entre as duas classes de medicamentos, ou seja, inibidores da aromatase frequentemente desencadeiam queixas musculoesqueléticas, que podem ser graves e o tamoxifeno gera riscos de eventos tromboembólicos. Ambos podem deflagrar a

condição de síndrome geniturinária da menopausa. Esse cenário afeta a adesão ao tratamento que pode ter duração de cinco a dez anos, sendo prejudicial quanto à prevenção de recorrência (Tabela 1).²

Sistema Osteoarticular

Drogas Relacionadas à Saúde Óssea

A metanálise EBCTCG incluiu dados de 18.766 mulheres em 26 estudos clínicos. Das mulheres com status nodal conhecido, 66% apresentavam comprometimento linfonodal, 83% haviam recebido quimioterapia sistêmica e 97% haviam participado de ensaios clínicos que investigaram o uso de bifosfonatos profiláticos por 2 a 5 anos de duração. Foi demonstrado que os bisfosfonatos promovem uma maior sobrevida livre de recorrência óssea (RR: 0,83; $p = 0,004$), menor índice de fraturas ósseas (RR: 0,85; $p = 0,02$) com menor recorrência à distância (RR: 0,92; $p = 0,03$) e mortalidade câncer específica (RR:0,91; $p = 0,04$).⁷

O ensaio ABCSG-18 que avaliou o uso do denosumabe em comparação com o placebo em pacientes na pós-menopausa com diagnóstico prévio de câncer de mama com receptores de hormônios positivos, receberam como terapia inicial os inibidores de aromatase. Demonstrou-se uma redução significativa na incidência de fraturas, quando da utilização deste modulador de remodelamento ósseo (111% vs. 26,2% em 84 meses; HR:0,5; $p < 0,001$).⁷

Assim, as diretrizes disponíveis de tratamento de câncer de mama recomendam o uso de agentes modificadores do osso, como bifosfonatos, para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas ou em populações de risco (como as que demonstram baixa densidade mineral óssea), além da redução de fratura secundária a metástase óssea.⁸

Benefícios da Atividade Física

A atividade física é reconhecida por promover benefícios sobre as funções psicológicas e

Tabela 1. Principais sequelas dos tratamentos oncológicos.

Sistema Osteoarticular	Sistema Reprodutor	Impactos Emocionais	Gerais
Perda de massa óssea	Infertilidade	Depressão	Ganho de peso
Perda de massa muscular	Disfunções pélvicas	Ansiedade	Fadiga
Dor articular	Menopausa precoce	Dificuldades de ressocialização	

fisiológicas. Diversos autores identificaram em estudos de câncer de mama que motivar as mulheres a manter um estilo de vida ativo é importante para promover recuperação de qualidade de vida após o diagnóstico.^{3,6,9}

Em um estudo com mulheres que participam de um programa de exercícios ao longo de um ano com treinamento aeróbio e de força combinados reduziram-se significativamente os escores de dor nas articulações em comparação com mulheres que receberam aconselhamento sobre estilo de vida.^{6,7}

Kröz e colaboradores (2017) observaram uma redução de 37% no risco de mortalidade específica por câncer, com risco relativo agrupado de 0,63, (IC de 95% = 0,54-0,73), como resultado do indivíduo ser fisicamente ativo.⁶

Até o momento, o conhecimento sobre o regime de atividade física para pacientes com câncer não é claro e as recomendações estão de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde para adultos: 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada durante a semana ou pelo menos 75 minutos de atividade aeróbica de intensidade vigorosa durante a semana ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa.^{3,6}

Sistema Geniturinário

Infertilidade e Gravidez

A preservação da fertilidade e a possibilidade de reprodução efetiva após um diagnóstico de

câncer é um importante fator e manutenção da qualidade de vida nos aspectos biopsicossociais dos indivíduos.¹⁰

Cerca de 7% dos cânceres de mama são diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos e o tratamento oncológico aumenta o risco de insuficiência ovariana prematura, podendo chegar a uma incidência acumulativa de 8%-10% ao atingir a idade de 40 anos.¹⁰

Uma metanálise avaliou o prognóstico de fertilidade dependendo do tipo de câncer e concluiu que mulheres com histórico de câncer de osso, mama, sistema nervoso central e rim possuem uma menor chance de reprodução após a conclusão do tratamento oncológico.¹⁰

A incidência de gravidez espontânea em mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama é de cerca de apenas 8%-10% e com risco aumentado de parto prematuro, baixo peso e anomalias fetais em mulheres tratadas com quimioterapia e/ou radioterapia para as neoplasias descritas no estudo.¹¹

A Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) recomenda que as pacientes devem ser alertadas quanto à possibilidade de infertilidade antes de iniciar tratamentos oncológicos. Aquelas que decidirem pela preservação de fertilidade devem ser encaminhadas ao especialista em reprodução humana com precocidade e sempre antes do início do tratamento oncológico.¹² As principais formas de preservação de fertilidade para as mulheres são: criopreservação de óvulos, embriões e, em alguns casos, de tecido ovariano.¹⁰

Ainda é indeterminado o tempo ideal para liberação de tentativa de gestação após o

tratamento do câncer. Devem ser ponderados o risco de recidiva da neoplasia (proporcional ao tipo da patologia e o estadiamento), o risco associado a exposição hormonal, o desejo do casal e o risco de uma gestação tardia ou ineficiência de métodos assistidos de reprodução com o avançar da idade.¹¹

Menopausa Precoce

Conhecendo que há risco aumentado de insuficiência ovariana e menopausa precoce, deve-se ponderar a intensidade dos sintomas de menopausa que estarão presentes e como é possível realizar o manejo não hormonal. Dois aspectos devem ser analisados quanto à reposição hormonal em pacientes oncológicas: a capacidade do hormônio utilizado estimular progressão ou recidiva de doença e o impacto dos sintomas na qualidade de vida, considerando que não seja possível controle com medidas não farmacológicas, ou farmacológicas não hormonais (Tabela 2).¹³

Tabela 2. Medidas não hormonais para manejo de sintomas da menopausa.

Sintomas Vasomotores	Ressecamento Vaginal
Inibidores de recaptação de serotonina	Lubrificantes e hidratantes
Gabapentina	Gel vaginal de ácido hialurônico
Oxibutinina	Laser Fracionado de CO ₂
	Laser de Erbium: YAG

O estudo HABITS avaliou o risco de desenvolvimento de novos casos de câncer de mama, randomizando 447 mulheres que receberam terapia de reposição hormonal sistêmica ou manejo não hormonal de sintomas e demonstrou um HR = 2,4, (IC 95% = 1,3 a 4,2) para ocorrência de nova neoplasia com taxa de

incidência acumulada em 5 anos de 22,2% *versus* o grupo controle de 8%. Assim, torna-se clara a contra-indicação de utilização de reposição hormonal sistêmica a paciente com tratamento prévio para neoplasia de mama.¹⁴

Em uma revisão de literatura que separou por grupos de tipos de tumores e risco para reposição hormonal sistêmica, Deli e colaboradores (2020) propuseram que o grupo de contra-indicação à utilização de hormônios é composto por câncer de mama, sarcoma estromal endometrial, meningioma, glioma, câncer gástrico (receptor hormonal positivo) e câncer de vesícula (receptor de estrogênio positivo). Já aquelas neoplasias previamente tratadas, que podem ser consideradas para reposição hormonal, foram: câncer endometrial, adenocarcinoma cervical, colorretal e hepatocelular. Outros tumores enquadraram-se na categoria neutra, na qual os estudos são divergentes.¹³

Drogas Hormonais de Ação Tópica

Crems vaginais de base hormonal podem ser considerados para utilização em pacientes que apresentem queixas vaginais acentuadas como ressecamento vaginal, prurido crônico e dispareunia. Estão disponíveis em preparados com estrógeno, estradiol, estriol ou estrona, havendo menor efeito sistêmico que uso oral. As contra-indicações ao uso sistêmico devem ser consideradas de forma semelhante tendo em vista a absorção desses fármacos pela mucosa vaginal ser cinco vezes maior que absorção da pele.^{2,15}

O uso de preparados de testosterona ou dehidroepiandrosterona (DHEA) também demonstram indícios de melhora de sintomas vaginais e incremento de maturação de citologia vaginal em pacientes menopausadas. Poré, este uso carece de avaliação de segurança em estudos clínicos de pacientes oncológicas, tendo em vista estar em crescente identificação tumores que podem demonstrar receptores para andrógenos, como alguns tipos de câncer de mama.^{2,15}

Manejo Não Hormonal de Sintomas Geniturinários da Menopausa

Os géis hidratantes e lubrificantes não-hormonais (a base de água, glicerina, silicone ou policarbofila) não apresentam contra-indicação para pacientes oncológicos, podendo ser amplamente utilizados. No entanto, essas alternativas demonstram pouco impacto de resolução dos sintomas da atrofia genital, com necessidade de uso regular e custo elevado.²

Orientações gerais de retirada de produtos como roupa íntima de materiais sintéticos e perfumes ou sabonetes íntimos que modificam de forma deletéria a flora vaginal devem ser lembrados assim como orientações quanto a mudanças de estilo de vida como interrupção de tabagismo e o estímulo a realização de atividade física como recomendações para promoção de aumento de circulação sanguínea da região pélvica.

Fisioterapia com treinos de músculos do assoalho pélvico é associado a melhor controle de sintomas ginecológicos e urinários na medida que corrige disfunções e promove incremento da lubrificação vaginal, com redução de episódios de infecção urinária.^{16,17} Somado a isto, podem ser complementadas terapias de fotobiomodulação com lasers e LEDs que estimulam a formação de neocolágeno e estimulam a angiogênese, sendo, no entanto, ainda de custo elevado e acesso limitado.^{18,19}

Impacto Emocional e Social

Os profissionais de saúde devem estar atentos a complicações psicossociais dos sobreviventes do câncer incluindo depressão, sofrimento emocional e mudanças nos papéis sociais.⁴

O sofrimento psicológico está associado a comportamentos que podem promover o aumento de risco de recorrência da neoplasia como o ganho de peso e o desenvolvimento de obesidade que potencializam danos ao DNA mediado pelo estresse e formação de radicais livres.²⁰

Mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama relatam pior qualidade de vida em comparação com mulheres sem esse diagnóstico.²¹ Há uma associação de piora de condição de saúde quando presentes estágio do câncer mais elevado, múltiplas comorbidades, presença de complicações pós-cirúrgicas ou insatisfação com o resultado estético da mama. Recorrência tumoral e desenvolvimento de malignidade secundária são acentuadamente associados à piora da qualidade de vida.²²

O retorno às atividades laborais, após a conclusão do tratamento, tem importância no contexto econômico-familiar e adesão da reabilitação. Uma revisão de literatura identificou que o estágio inicial do tumor, automotivação, aceitação do diagnóstico, apoio dos amigos, de familiares e de colegas de trabalho, além de seguro de saúde são relacionados a maior facilidade do retorno ao trabalho. Por outro lado, baixa renda, quimioterapia contínua, fadiga e exaustão psicológica, alta demanda de trabalho, pouco apoio dos colegas e empregadores são barreiras potenciais que influenciam os sobreviventes do câncer a não retomarem a suas atividades laborais.²³

A abordagem multidisciplinar que compreende, além do condicionamento físico, sessões psicoeducativas, permitiu às sobreviventes administrarem melhor o estresse e as atividades diárias, balancear a alimentação, melhorar a dor, a qualidade do sono e a fadiga. Dessa forma, o tratamento multidisciplinar auxilia na reintegração do paciente ao ambiente social, profissional e familiar.²⁴

Conclusão

Deve-se considerar a importância das sequelas pós tratamento oncológico, utilizando-se de instrumentos que podem reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida das mulheres pós câncer.

Devem ser consideradas, quando possível, as medidas de preservação de fertilidade, manejo

farmacológico e não farmacológico de sintomas de menopausa. Algumas patologias podem ser consideradas seguras para utilização de reposição hormonal, assim como a preservação de massa óssea deve ser estimulada com inibidor de osteólise e estimulada a realização de atividade física regularmente.

Medidas multidisciplinares devem ser estimuladas a fim de promover o reequilíbrio emocional e sua readequação às atividades sociais e profissionais.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
2. Fabion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, Kaunitz AM, Krychman ML, Parish SJ, Partridge JA, Rowen TS, Shapiro M, Simon JA, Goldfarb SB, Kingsberg SA. Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With or at High Risk for Breast Cancer: Consensus Recommendations From The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health Menopause 2018 Jun;25(6):596-608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121.
3. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 29(1). DOI: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
4. Ganz PA, Yip CH, Gralow JR, Distelhorst SR, Albain KS, Andersen BL, Bevilacqua JL, de Azambuja E, El Saghir NS, Kaur R, McTiernan A, Partridge AH, Rowland JH, Singh-Carlson S, Vargo MM, Thompson B, Anderson BO. Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast*. 2013;22(5):606-15. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.049.
5. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *Journal of Advanced Nursing*. 2008; 61: 664-675. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2007.04560.x.
6. Kröz M, Reif M, Glinz A, Berger B, Nikolaou A, Zerm R, Brinkhaus B, Girke M, Büssing A, Gutenbrunner C. Impact of a combined multimodal-aerobic and multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue - results of a three-armed pragmatic trial in a comprehensive cohort design. *BMC Cancer*. 2017; 17: 166. DOI: 10.1186/s12885-017-3142-7.
7. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank EF, Gandhi S, Gupta R, Mates M, Moy B, Vandenberg T, Poznak CHV. Adjuvant Use of Bone-Modifying Agents in Breast Cancer. *JCO*. 2017; 35:2062-2081. DOI 10.1200/JCO.2016.70.7257
8. National Comprehensive Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021:1.
9. Browall M, Mijwel S, Rundqvist H, Wengström Y. Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women's Experiences. *Integrative Cancer Therapies*. 2018; 17(1) 16–30. DOI: 10.1177/1534735416683807.
10. Busnelli A, Vitagliano A, Mensi L, Acerboni S, Bulfoni A, Filippi F, Somigliana E. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(1):96-112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.02.008.
11. Bjelic-Radisic V, Esfandbod M, Alipour S. Pregnancy in Breast Cancer Survivors. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:165-174. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_23. PMID: 32816278.
12. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
13. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78. DOI: 10.1007/s12253-018-00569-x.
14. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82. DOI: 10.1093/jnci/djn058.
15. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic Vaginitis in Breast Cancer Survivors: A Difficult Survivorship Issue. *J. Pers. Med*. 2015; 5: 50-66. DOI:10.3390/jpm5020050.
16. Mollaioli D, Lin LT, Shah M, Kahramanoglu I, Cerentini TM, Lordelo P, Arcieri S, Bonanno G, Zito G, La Rosa VL. Multidisciplinary management of sexual quality of life among menopausal women

- with urogynecological complains. *Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2018; 30 (3): 15-12. DOI: 10.14660/2385-0868-91.
17. Mercier J, Morin M, Zaki D, Reichetzer B, Lemieux MC, Khalife S, Dumoilin C. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas*. 2019; 125: 57-62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.002.
 18. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, Heller DS, Mangir N, Marchitelli C, Mourad S, Moyal-Barracco M, Peremateu S, Tailor S, Tarcan T, De EJB, Stockdale CK. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourol Urodyn* 2019;38:1009–23; DOI: 10.1002/nau.23931
 19. Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract*. 2019, 15:363-370. DOI: 10.1200/JOP.18.00710.
 20. McGregor BA, Antoni MH. Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators. *Brain Behav Immun*. 2009;23(2):159-66. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.08.002.
 21. Trentham-Dietz A, Sprague BL, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ, Fryback DG, Hampton JM. Health-related quality of life before and after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):379-87. DOI: 10.1007/s10549-007-9653-1.
 22. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, Nichols HB, Hodgson ME, Weinberg CR, Sandler DP. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer* 2020;1:1-12. DOI: 10.1002/cncr.33348.
 23. Islam T, Dahlui M, Majid HA, Nahar AM, Mohd Taib NA, Su TT; MyBCC study group. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14(Suppl 3):S8. DOI: 10.1186/1471-2458-14-S3-S8.
 24. Leclerc AF, Foidart-Dessalle M, Tomasella M, Coucke P, Devos M, Bruyère O, Bury T, Deflandre D, Jerusalem G, Lifrange E, Kaux JF, Crielaard JM, Maquet D. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(5):633-642. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04551-8.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Tratamento da Dor Pós-Operatória em Pediatria

Pediatrics Treatment of Postoperative Pain

Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro^{1*}, Jedson dos Santos Nascimento¹,
Murilo Pereira Flores¹

¹Serviço de Anestesiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

O manejo da dor pós-operatória na população pediátrica permanece inadequado. Cerca de 75% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos apresentam dor no período pós-operatório. Daqueles internados, 40% reportam dor de moderada a severa intensidade. Este dado é assustador, uma vez que a dor mal controlada traz sofrimento, interfere na qualidade de vida, na funcionalidade e na capacidade de recuperação do paciente. O alívio e o tratamento da dor são direitos humanos básicos. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura acerca das técnicas atuais de analgesia pós-operatória em pediatria. Há diferentes técnicas disponíveis para o manejo da dor, dentre elas a analgesia sistêmica com analgésico comum, anti-inflamatório, analgésico opioide, adjuvantes, bloqueios axiais e bloqueios de nervo periférico, os quais poderão ser aplicados de forma isolada ou como parte de um esquema multimodal. O tratamento da dor pós-operatória no paciente pediátrico tem sido uma preocupação da equipe de saúde, o que vem se traduzindo em uma melhor assistência aos pacientes nesse contexto. Várias técnicas e fármacos encontram-se disponíveis e são representados por medicamentos com diferentes mecanismos de ação e passíveis de serem administrados por diferentes vias, levando a um maior conforto desses pacientes. **Palavras-chave:** Analgesia; Dor Pós-Operatória; Pediatria.

Correspondence addresses:

Dra. Anita Castro
anitaperpetua@gmail.com

Received: December 7, 2020

Revised: January 27, 2021

Accepted: February 24, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Postoperative pain management in the pediatric population remains inadequate. Approximately 75% of patients undergoing surgical procedures experience pain in the postoperative period. Of those hospitalized, 40% report moderate to severe pain intensity. This data is scary since poorly controlled pain causes suffering, interferes with quality of life, functionality, and recovery capacity. Pain relief and treatment are basic human rights. The purpose of this article is to review the current techniques of postoperative analgesia in pediatrics in the literature. There are different techniques available, including systemic analgesia with common analgesic, anti-inflammatory, an opioid analgesic, adjuvants, axial blocks, and peripheral nerve blocks, which can be applied alone or as part of a multimodal scheme. Conclusion. The treatment of postoperative pain in pediatric patients has been a concern of the health team. This concern leads to better assistance to patients in this context. Many techniques and drugs are available with different mechanisms of action and capable of being administered by different routes.

Keywords: Analgesia; Postoperative Pain; Pediatrics.

Introdução

O manejo da dor pós-operatória na população pediátrica permanece inadequado. Cerca de 75% dos pacientes submetidos a procedimentos

cirúrgicos apresentam dor no período pós-operatório. Daqueles internados, 40% reportam dor de moderada a severa intensidade.¹ Este dado é assustador, uma vez que a dor mal controlada traz sofrimento, interfere na qualidade de vida, na funcionalidade e na capacidade de recuperação.

O alívio e o tratamento da dor são direitos humanos básicos. Além disto, as experiências vivenciadas de dor, alteram as respostas e os comportamentos futuros de cada indivíduo. É importante ressaltar que a dor pós-operatória está atrelada a complicações respiratórias, cardiovasculares e gastrointestinais. Pacientes com dor estão mais suscetíveis a desenvolver atelectasia, infecção do trato respiratório inferior, taquicardia, trombose e íleo. A dor aguda mal tratada, pode tornar-se crônica. Esta é mais difícil de ser controlada quando comparada à dor aguda, gerando mais sofrimento ao paciente.

A ideia inicial de que as crianças pequenas não reagem à dor não se confirmou com estudos realizados. Hoje, sabe-se que a dor já pode ser percebida durante o período neonatal e, provavelmente, durante todo o último trimestre da gestação. As vias da dor amadurecem durante o período embrionário e os receptores periféricos se desenvolvem entre a 7ª e 20ª semanas. As fibras A-delta e C, assim como as raízes espinhais e os nervos, são completamente diferenciadas antes do final do segundo mês. O desenvolvimento de neurotransmissores específicos e ramificação dendrítica talâmica e cortical ocorre posteriormente, sendo suficientemente desenvolvido para permitir a percepção de estímulos dolorosos (componente lento ou protopático) desde o início do período fetal. O componente rápido discriminativo desenvolve-se paralelamente à mielinização, e o componente psicoafetivo, que requer um longo e complexo processo de aprendizagem, não estará totalmente operacional até o final da puberdade. Avaliar a dor, tarefa já difícil no adulto, é ainda mais difícil em crianças por causa da menor capacidade comunicativa verbal, dificuldade em lidar com conceitos abstratos, falta de experiência com estímulos dolorosos para fazer comparações e

desconhecimento da imagem corporal. Na criança muito pequena, o diagnóstico da dor depende de circunstâncias sugestivas e de um comportamento alterado, embora não exista nenhum sintoma que seja patognomônico. À medida que a criança cresce, métodos de autoavaliação da dor se tornam úteis, como escalas coloridas e escalas verbais simplificadas. No entanto, os testes comportamentais continuam a ser o esteio até o período pré-púbere.²

Em muitas situações, a avaliação da dor depende do relato dos pais ou da equipe de saúde que está acompanhando o paciente. Isto contribui para o diagnóstico inadequado e, portanto, para o subtratamento da dor nesta população. Outros elementos que também contribuem para esse subtratamento, são o uso de analgésicos se necessário, a crença de que a dor é útil e o medo por parte da sociedade e dos próprios profissionais de saúde, do desenvolvimento de dependência aos opioides. O maior conhecimento acerca da fisiopatologia da dor e a mudança de paradigma no reconhecimento de que a dor não existe apenas em bebês e crianças, mas também é uma causa significativa de morbidade e até mortalidade, possibilitou o surgimento de novas técnicas para o alívio da dor, de novos analgésicos e de novas aplicações de antigos analgésicos. Essas técnicas incluem métodos de administração de opioides por absorção transdérmica e transmucosa e o uso de analgesia neuroaxial para o controle da dor em crianças. O interesse no uso de anestesia regional em crianças foi reacendido, assim como nas propriedades analgésicas preventivas e terapêuticas de fármacos como a clonidina e a cetamina, os quais geralmente são utilizados para outros fins.³

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão acerca das técnicas atuais de analgesia pós-operatória em pediatria, discutindo os seus mecanismos de ação e os benefícios no que diz respeito à melhora da qualidade de vida dos pacientes nesse contexto. Isto inclui o controle eficaz da dor, o aumento da satisfação do paciente e dos pais, a redução dos efeitos colaterais induzidos pelo tratamento e do período de hospitalização.

Princípios do Tratamento da Dor Pós-Operatória em Pediatria

O manejo da dor pós-operatória em pediatria deve iniciar no período pré-operatório, com a informação adequada da família acerca das técnicas de analgesia disponíveis e da aplicação de medidas específicas para a idade do paciente. A criança e os pais devem ser orientados acerca da importância de tratar de forma adequada a dor e que a dor é comum após a cirurgia. É importante lembrar que a dor é uma experiência individual e que a intensidade da dor varia durante o dia e que deve diminuir com o tempo.

As estratégias de tratamento da dor pós-operatória envolvem medidas farmacológicas e não farmacológicas como terapia física, TENS e acupuntura. As medidas não farmacológicas fogem ao escopo deste artigo. Já as medidas farmacológicas envolvem a utilização de analgésicos anti-inflamatórios (AINEs), analgésicos opioides e adjuvantes, sejam eles anestésicos locais, cetamina, clonidina, antidepressivos ou fármacos gabapentídeos, dentre outros. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a aplicação de medidas farmacológicas deve seguir algumas orientações:⁴

- Os analgésicos deverão ser prescritos de forma regular. Considerar a prevenção de dor tipo “breakthrough”;
- Sempre pensar na analgesia multimodal;
- Utilizar analgésicos em infusão contínua nos casos de dor pós-operatória mais severa;
- Ajustar o tratamento da dor à necessidade individual do paciente, seguindo as orientações da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde. Segundo esta, deve-se utilizar para a dor fraca, analgésicos comuns e/ou AINEs; dor moderada, analgésico opioide fraco; dor forte, analgésico opioide forte. Quando esses não forem efetivos, deve-se considerar a realização de bloqueios analgésicos, sejam bloqueios de nervos periféricos ou bloqueios neuroaxiais. Na dor aguda pós-operatória, recomenda-se a aplicação de fármacos mais potentes e técnicas

mais invasivas nos primeiros dias após a lesão inicial.

- Minimizar os efeitos colaterais dos fármacos analgésicos, tratando-os de forma preventiva.

Tratamento Farmacológico da Dor Pós-Operatória em Pediatria

O tratamento farmacológico da dor aguda pós-operatória requer uma abordagem fundamentada que leva em consideração o estado da criança, a etiologia da dor e a evolução esperada das lesões, bem como a necessidade de analgésicos no paciente. Os meios terapêuticos não diferem muito daqueles para pacientes adultos, no entanto, as diferenças de distribuição da água corporal, as pequenas possibilidades de ligação com as proteínas plasmáticas e a conjugação limitada com glucuronato devem ser levadas em consideração, especialmente durante os primeiros meses de vida.²

Analgesia Multimodal

Analgesia multimodal consiste na administração de duas ou mais drogas que atuam por diferentes mecanismos de ação promovendo analgesia. O objetivo da analgesia multimodal é otimizar o alívio da dor, reduzir a dosagem de cada um dos fármacos administrados e minimizar os efeitos colaterais a eles associados. Estudos realizados em pacientes pediátricos demonstraram que a associação de AINEs e/ou paracetamol reduz a necessidade de opioide no período pós-operatório em 30%-40%.⁵ Após adenotonsilectomia, as recomendações clínicas atuais para a terapia combinada com AINE e paracetamol são apoiadas por relatórios recentes de eficácia analgésica,^{6,7} os quais demonstram reduções nas necessidades de opioides e na incidência de NVPO. É importante ressaltar que a combinação de paracetamol e AINE (diclofenaco) atinge analgesia semelhante com doses menores àquela necessária se qualquer um dos medicamentos for administrado isoladamente.

Analgésicos Não-Opíoides

O grupo dos analgésicos não-opíoides inclui a dipirona, o paracetamol e os AINEs, os quais possuem efeito poupador de opioide e contribuem para a melhora da qualidade da analgesia no pós-operatório imediato. Os analgésicos comuns são mais frequentemente utilizados, devido ao seu perfil de segurança, quando comparados aos AINEs. O paracetamol é comumente usado como analgésico e antipirético na prática pediátrica. Atua principalmente de forma central, sendo um antipirético potente e analgésico leve. Nos últimos anos, uma formulação intravenosa foi introduzida e sua segurança e perfil farmacocinético foram estabelecidos para crianças a partir de 1 mês de idade. A dipirona, um derivado da pirazolina, tem efeitos antiespasmódicos, antipiréticos e antiinflamatórios. É amplamente utilizado como analgésico não opioide injetável em vários países europeus e da América do Sul, onde ganhou popularidade devido à baixa incidência de reações adversas (embora, possa causar agranulocitose).

O paracetamol tem sido preterido à dipirona em crianças em algumas instituições, entretanto questiona-se se os efeitos analgésicos desses fármacos são semelhantes. Vários estudos clínicos foram realizados com o intuito de verificar essa questão e confirmaram que a eficácia analgésica do paracetamol intravenoso é comparável à dos AINEs ou da dipirona em cirurgias ortopédicas, abdominais e mamárias em adultos. Caliskan e colaboradores examinaram a eficácia da dipirona e do paracetamol intravenosos em crianças submetidas a cirurgia em abdome inferior conduzido sob anestesia espinal e descobriram que eles têm eficácia amplamente semelhante nas primeiras seis horas após a cirurgia.⁸

Quanto aos AINEs, sabe-se que estes são contra-indicados em algumas situações devido ao seu perfil de efeitos colaterais (que inclui risco de sangramento e efeitos colaterais gastrointestinais). Nesse contexto, pode-se considerar fármacos opíoides, adjuvantes ou a aplicação de bloqueios analgésicos.

É importante lembrar que os agentes analgésicos de ação periférica têm um grande papel no controle da dor pós-operatória, porém há menos medicamentos pediátricos disponíveis do que para os adultos (Tabela 1).²

Opíoides

Os opíoides representam a pedra angular do tratamento da dor pós-operatória de moderada a forte intensidade, inclusive na população pediátrica. Embora benéfica para muitos pacientes, a terapia com opíoides pode ter efeitos colaterais, eficácia limitada e resultados potencialmente negativos. As reações adversas a medicamentos são comuns em crianças hospitalizadas, com incidências em torno de 17% relatadas em grandes estudos observacionais prospectivos.¹⁰

Os medicamentos para o tratamento da dor pós-operatória, principalmente os opíoides, são os principais contribuintes. Entretanto, isso também é influenciado pela proporção relativa de pacientes cirúrgicos internados e pela inclusão de reações com diferentes níveis de gravidades. Prurido, náuseas e vômitos pós-operatórios são mais comuns. Segundo West e colaboradores, a incidência de eventos críticos em pacientes pediátricos, durante as infusões de opíoides é de 1,7%.¹¹ Erros de prescrição ou de administração de medicamentos, associado a mau funcionamento da bomba de infusão foram os eventos adversos mais comuns.

A incidência relatada de depressão respiratória e hipersedação relacionada a opíoides em crianças hospitalizadas varia de 0,11-0,41%.¹¹ O reconhecimento precoce, suporte respiratório e administração de naloxona minimizam significativamente o risco de dano permanente. Pacientes com risco aumentado incluem aqueles com comorbidades respiratórias, hepáticas e neurológicas; idade inferior a um ano; nascimento prematuro; extremos de peso (baixo peso ou obesidade); cirurgia otorrinolaringológica e co-administração de outros medicamentos sedativos ou depressores. O risco de desenvolvimento de

Tabela 1. Doses recomendadas de analgésicos comuns e AINEs em pacientes pediátricos.⁹

Fármaco	Via de Adm.	Idade	Dose Ped.	Dose Máx.	Intervalo*
Ibuprofeno	VO	>3-6 m	5-10mg/kg	400-600mg/dose	6-8h
Dipirona	VO/IV	>3m	20-30mg/kg	-	6-8h
Paracetamol	VO,VR	Neonato 0-30d	5-10mg/kg	20-40mg/kg/dia	4-6h
	VO, VR	Infante 1-3 m	10mg/kg	40mg/kg/dia	4-6h
		4m – 2 a	10-15mg/kg	40-60mg/kg/dia	4-6h
	VO, VR	>2a	10-15mg/kg	90mg/kg/dia ou 650mg/kg/dose	4-6 h
	IV	<1a	<10kg=7,5mg/kg	30mg/kg/dia	6h
	IV	1-2a	15mg/kg	60mg/kg/dia	6h
	IV	>2a (<50kg)	15mg/kg	75mg/kg/dia	6h
	IV	>13a (>50kg)	1.000mg	4.000mg/dia	6h
Cetorolaco	IV	6m-2a	0,25mg/kg	30mg/dose	6-8h
	IV	>2a	0,5mg/kg	30mg/dose	6-8h
Celecoxibe	VO	>6m	1-2mg/kg	100mg/dose	12-24h

Adm.= administração; Ped. = pediátrica; Máx. = máxima; VO = via oral; VR = via retal; IV = intra-venoso. * Intervalo entre as dosagens.

efeitos colaterais é uma realidade, entretanto pode ser minimizado através da criação de serviços especializados e da educação de todos os envolvidos no processo. O controle inadequado da dor e a administração de doses elevadas de opioides em bolus para combater a dor encontram-se entre os principais determinantes dos efeitos colaterais deste fármaco. A grande maioria dos efeitos adversos dos opioides é dose-dependente. Além disto, o tratamento da dor pós-operatória com opioide requer uma abordagem individualizada, dada a ampla variabilidade interindividual em concentração-resposta de morfina, que pode ser influenciada por fatores farmacocinéticos, farmacodinâmicos e farmacogenômicos (Tabelas 2-4).¹²

Analgesia Regional

A analgesia regional é de grande interesse em cirurgias eletivas e de emergência, uma vez que podem proporcionar alívio completo da

dor, sem afetar o estado fisiológico do paciente do ponto de vista hemodinâmico e o seu estado de consciência.² Apesar da preocupação inicial acerca da realização da analgesia regional em pacientes sedados ou sob o efeito de anestesia geral, estudos de segurança prospectivos e retrospectivos apoiam a ideia de que realizar analgesia regional neste contexto é uma prática segura.¹³ O uso da orientação por ultrassom e sua incorporação na prática da analgesia regional melhorou dramaticamente os cuidados pediátricos perioperatórios de rotina.

Hoje, observa-se um uso crescente de analgesia regional em bebês, crianças e adolescentes e uma melhora importante da qualidade do tratamento da dor nessa população. A analgesia regional é aplicada com frequência em pacientes pediátricos, seja ela bloqueio axial ou bloqueio de nervo periférico. A escolha da técnica irá depender da experiência do profissional de saúde, do estado clínico do paciente e do procedimento cirúrgico a ser realizado. São comumente realizadas

Tabela 2. Doses recomendadas de fármacos opioides em pacientes pediátricos (>6 meses).⁹

Fármaco/ Via de Adm.	DI (IV)	Prop. IV:VO	DIVO (ou Transdérmica)
Morfina (VO, SL, IV, SC e VR)	-Bolus:0,05-0,1mg/kg (máx 5mg) a cada 2-4h -Infusão contínua: 0,01-0,02mg/kg/h (máx 0,5-1mg/h)	1:3 (ie, 1mg =3mg VO)	0,15-0,3mg/kg (máx 7,5-15mg) a cada 4 h
Fentanil (IV, SC, SL, Transdérmico e bucal)	-Bolus:0,5-1mcg/kg (máx 25-50mcg) (lentamente durante 3-5min – bolus em Transdérmico e bucal) infusão rápida, especialmente >5-10mcg/kg pode causar rigidez torácica) -Infusão contínua: 0,5-1mcg/kg/h (máx 25-50mcg/h)	1:1 (IV para transdérmico)	Patch de 12 mcg/h (deve ser o equivalente a 30mg de morfina VO/24 h), utilizada antes do patch
Hidromorfona* (VO, SL, IV, SC e VR)	-Bolus:15-20mcg/kg (máx 1mg) a cada 4h -Infusão contínua: 2-5mcg/kg/h (máx 100-200 mcg/h)	1:5 (ie, 1mg IV = 5mg VO)	60mcg/kg (máx 2000-3000 mcg ou 2-3mg) a cada 3-4h
Oxicodona (VO, SL e VR)	IV não disponível no Brasil (Bolus: 0,05-0,1mg/kg (máx 2,5-5mg) a cada 4 h)	1:2 (ie, 1mg IV = 2mg VO)	0,1-0,2 mg/kg (máx 5-10mg) a cada 4h ou 0,15-0,3 mg/kg (máx 7,5-15 mg) a cada 6h
Tramadol (VO, IV VR)	-Bolus:0,05-1mg/kg a cada 3-4h -Infusão contínua: 0,25mg/kg/h	1:1	1-2mg/kg cada 3-4h, máx de 8mg/kg/dia (>50kg)
Metadona (VO, VR, SL e IV)	0,04-0,08 mg/kg (máx 2-4mg) IV a cada 8h	1:1-1:2 (em adultos SL e IV) usualmente IV corresponde a 50% da dose VO; em pediatria considerar IV = 80% da dose VO	0,05-0,1 mg/kg (máx 2,2-5mg) a cada 8h

Adm. = administração; DI = dose inicial; Prop. = proporção; VO = via oral; VR = via retal; IV = intravenoso; SL = sublingual; SC = subcutâneo. *Não disponível no Brasil.

Tabela 3. Doses recomendadas de fármacos opioides em pacientes pediátricos (0-6 meses).⁹

Opioide	Via*	DI	Intervalo**
Morfina	VO/VR/SL	- 0,075-0,15 mg (neonatos 0-30d) - 0,08-0,2mg (infantes 1-6m)	- 6h - 4-6h
Morfina	IV/SC	- 0,025-0,05 mg (neonatos 0-30d) - 0,1mg (infantes 1-6m) - Infusão (com bolus de PCA na mesma dosagem) - 0,005-0,01mg/kg/h (neonatos 0-30d) - 0,01-0,03mg/kg/h (infantes 1-6m)	6h
Fentanil	IV/SC	-1-2 mcg/kg (neonatos e infantes 0-12m) - Infusão com bolus de PCA na mesma dosagem) - 0,5-1mcg/kg/h (neonatos e infantes 0-6m)	2-4h
Oxicodona	VO/VR/SL	- 0,05-0,125mg/kg (infantes 1-6m)	4h

VO = via oral; VR = via retal; IV = intravenoso; SL = sublingual; SC = subcutâneo. * Vias de administração; ** Intervalo entre as doses.

Tabela 4. Doses usuais para bombas de analgesia controlada pelo paciente (enfermagem) para pacientes pediátricos (>6 meses).⁹

	Infusão Contínua (mcg/kg/h)	Bolus PCA (mcg)	Tempo de Bloqueio	Número Máximo bolus/h
Morfina	10-20 (máx 500-1000)	10-20 (máx 500-1000)	5-10	4-6
Hidromorfona*	2-5 (máx 100-250)	2-5 (máx 100-250)	5-10	4-6
Fentanil	0,5-1,0 (máx 25-50)	0,5-1 (máx 25-50)	5	4-6

*Não disponível no Brasil.

analgesia epidural, bloqueios de cabeça e pescoço, plano transversal do abdome (TAP), bainha do reto, ilioinguinal / ílio-hipogástrico (IL / IH) e bloqueios dos membros superiores e inferiores. As diretrizes de dosagem comuns foram incluídas nas Tabelas 5 e 6 como um ponto de referência para os médicos.

Conclusão

O tratamento da dor pós-operatória no paciente pediátrico tem sido uma preocupação da equipe de saúde, preocupação esta que tem se traduzido

em uma melhor assistência aos pacientes nesse contexto. Várias técnicas e fármacos encontram-se disponíveis e são representados por medicamentos com diferentes mecanismos de ação e passíveis de serem administrados por diferentes vias, o que leva um conforto maior aos pacientes.

Referências

1. Kozlowski LJ, Kost-Byerly S, Colantuoni E, Thompson CB, Vasquez KJ, Rothman SK, Billett C, White ED, Yaster M, Monitto CL. Pain prevalence, intensity, assessment and management in a hospitalized pediatric population. *Pain Manag Nurs*. 2014; 15:22–35.

Tabela 5. Dosagem de medicações administradas por via peridural.¹³

Medicação	Dose Bolus	Solução para Infusão	Limites de Infusão
Bupivacaina	≤2,5-3mg/kg	0,0625-0,1%	≤0,4-0,5mg/kg/h
Ropivacaina	≤2,5-3mg/kg	0,1-0,2%	≤0,4-0,5mg/kg/h
Fentanil	1-2 mcg/kg	2-5mcg/mL	0,5-2 mcg/kg/h
Morfina	10-30mcg/kg	5-10mcg/mL	1-5mcg/kg/h
Hidromorfona*	2-6mcg/kg	2-5mcg/mL	1-2,5mcg/kg/h
Clonidina	1-2mcg/kg	-,5-1mcg/mL	0,5-1mcg/kg/h

*Não disponível no Brasil.

Tabela 6. Dosagem de anestésico local para bloqueios de nervo periférico.¹³

Técnica de Bloqueio	Dose (mL/kg)	Volume Máximo (mL)
Cabeça e pescoço	0,1	5
Axilar	0,1-0,2	10
Infraclavicular	0,2-0,3	15
Intercostal	0,05-0,1	5
Bainha do reto	0,1-0,2	5
Ilioinguinal	0,1-0,2	10
Nervo femoral	0,2-0,3	15
Nervo ciático	0,2-0,3	20
Fossa poplíteia	0,2-0,3	15
Plexo lombar	0,2-0,3	20
Bloqueio peniano	0,1	10
Nervo digital	0,05-0,1	5
Plano transversal abdominal	0,2 (por lado)	10 (por lado)

- Dalens B. Acute pain in children and its treatment. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1991; 10(1): 38-61.
- Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3):559-87.
- Lundeberg S, Lonnqvist PA. Update on systemic postoperative analgesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:394-397.
- Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23:475-495.
- Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J, Hoffbauer S, Arbab-Tafti S, Reid D, Maclean J, Koren G. Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135:307-313.
- Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151:963-966.
- Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Exer SS, A Anis. The efficacy of of intravenous paracetamol versus dipyrone for postoperative analgesia after day-caselow abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BNC Anesthesiology* 2013, 13: 34.
- Friedrichsdorf AJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children. *Pain Rep* 2020 5(1): e804.

10. Smyth RL, Peak M, Turner MA, Nunn AJ, Williamson PR et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children - a programme of research using mixed methods. Queen's Printer and Controller of HMSO; Southampton UK: 2014. http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/121414/FullReport-pgfar02030.pdf [accessed 1-3-2015] Large database and prospective evaluations documenting adverse drug reactions in children, including perioperative analgesics.
11. West N, Nilforushan V, Stinson J, Ansermino JM, Lauder G. Critical incidents related to opioid infusions in children: a five-year review and analysis. *Can J Anaesth*. 2014;61:312–321.
12. Walker SM. Pain after surgery in children: clinical recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28(5): 570-576.
13. Shah RD, Suresh S. Applications of regional anaesthesia in paediatrics. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(1):114-124.



RELATO DE CASO

Suprimento Arterial Sistêmico para o Lobo Inferior do Pulmão Direito sem Sequestro Pulmonar

Systemic Arterial Supply to the Lower Lobe of the Right Lung without Pulmonary Sequestration

Luiz Eduardo Lago de Castro¹, Paulo Henrique Muccini^{*}

¹Serviço de bioimagem do Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brazil

A arterialização sistêmica pulmonar sem sequestro é uma forma rara de suprimento arterial sistêmico anômalo para o pulmão. A literatura descreve apenas 58 casos a respeito desta condição. Este relato de caso refere-se a um paciente do sexo masculino, 26 anos de idade, com queixa de hemoptise isolada, sem outro sintoma. Após realizada angiotomografia computadorizada, constatou-se a arterialização sistêmica pulmonar sem sequestro. O paciente evoluiu bem após tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Arterialização Sistêmica Pulmonar; Raridade do Caso; Tratamento.

Correspondence addresses:

Dr. Paulo Muccini
paulo.muccini@santacasaba.org.br

Received: December 20, 2020

Revised: January 12, 2021

Accepted: February 15, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Systemic pulmonary arterialization of the lung without sequestration is a rare condition of the anomalous systemic arterial supply of the lung. The literature specifies only 58 cases regarding this condition. This case report presents a 26-years-old male with a complaint of isolated hemoptysis, without other symptoms. The computed angiotomography presented the systemic pulmonary arterialization of the lung without sequestration. The patient evolved well after surgical treatment.

Keywords: Systemic Pulmonary Arterialization; Rare Condition; Treatment.

Relato de Caso

Paciente, RSA, 26 anos, sexo masculino, previamente hígido, encaminhado ao serviço de bioimagem do Hospital Santa Izabel para realizar angiotomografia computadorizada da aorta torácica a fim de esclarecer achado de exame prévio de tomografia do tórax realizado em outro serviço, descrito pelo médico solicitante como “anomalia vascular”. O paciente havia procurado a atenção médica em decorrência de episódio de hemoptise isolada, sem nenhum outro sintoma associado, que desencadeou a investigação clínica e radiológica com tomografia de tórax e posterior angiotomografia da aorta torácica.

Foi realizada angiotomografia computadorizada da aorta torácica no serviço de bioimagem do Hospital Santa Izabel em aparelho multidetectores de 128 canais com cortes de 0,5 mm de espessura. Nesse exame foi

identificado calibroso vaso anômalo, originado do segmento descendente da aorta torácica, dirigindo-se e penetrando o segmento basal posterior do pulmão direito, circundado por parênquima pulmonar com densidade radiológica aumentada à custa de opacidade com atenuação em vidro fosco, atribuível, no contexto de hemoptise prévia, a hemorragia parenquimatosa. Ressalte-se que o segmento pulmonar irrigado pelo vaso anômalo tem conexão normal com a árvore traqueobrônquica e drenagem venosa normal, o que exclui a hipótese de sequestro pulmonar clássico, sendo então caracterizada a arterialização sistêmica pulmonar sem sequestro. O paciente evoluiu bem após o tratamento cirúrgico.

O tratamento é proposto para todos os casos sintomáticos. Vários grupos defendem o tratamento também dos pacientes assintomáticos com o fim de prevenir episódios recorrentes de hemoptise e insuficiência cardíaca por hiperfluxo.¹⁻⁵ Pode-se optar pelo tratamento cirúrgico, com lobectomia ou segmentectomia, ligadura da artéria anômala ou tratamento endovascular com embolização do vaso aberrante.¹⁻⁵ Nos casos de ligadura ou embolização da artéria anômala convém assegurar – por meio de angiotomografia ou angiografia – a existência de vascularização pulmonar normal para o segmento pulmonar irrigado pela artéria sistêmica a ser isolada, para não induzir infarto pulmonar. Ressalte-se que a raridade dessa anomalia impediu até o momento a realização de estudos randomizados controlados que validem essas opções terapêuticas

Discussão

Arterialização sistêmica pulmonar sem sequestro é a forma mais rara do suprimento arterial sistêmico anômalo para o pulmão com aproximadamente 58 casos descritos na literatura de Língua Inglesa até 2013.^{1,2} Essa condição é caracterizada por um ramo arterial aberrante originário da aorta torácica

descendente, da aorta abdominal ou do tronco celíaco e que irriga uma parte do parênquima pulmonar com conexões brônquicas e drenagem venosa normais. Supõe-se que a persistência de comunicações vasculares entre a circulação sistêmica e pulmonar embrionárias seja a causa dessa malformação.³ Há também a possibilidade de anomalia adquirida por conta de infecções pulmonares crônicas induzindo a hipertrofia da circulação brônquica e de conexões vasculares sistêmicas.²

A comunicação normal do segmento pulmonar irrigado por artéria sistêmica com a árvore traqueobrônquica distingue a condição aqui descrita do sequestro pulmonar clássico, em que o parênquima pulmonar anômalo está isolado dos ramos brônquicos. Não obstante, persiste alguma controvérsia quanto à classificação dessa anomalia, havendo defensores da sua inclusão no espectro do sequestro pulmonar, com a denominação de sequestro arterial, ao passo que o sequestro clássico denominaria-se sequestro broncopulmonar.⁴

A arterialização sistêmica pulmonar sem sequestro em geral é anomalia isolada sem outras malformações associadas, enquanto 14% a 59% dos casos de sequestro são acompanhadas de outras anomalias, como hérnia diafragmática, malformação adenomatoide cística congênita e cardiopatia congênita.¹

A anomalia acomete com mais frequência o pulmão esquerdo, particularmente o lobo inferior (91,4%), com a artéria aberrante originária da aorta torácica descendente e, mais raramente, o lobo inferior do pulmão direito (8,6%), com a artéria sistêmica ramo da aorta abdominal ou de um de seus ramos, incluindo o tronco celíaco.¹

A maioria dos pacientes é assintomática. A apresentação mais comum nos casos sintomáticos, em adultos, é a hemoptise (37,9%) e a dispneia de esforço (10,3%). Em crianças, mas não em adultos, sopros cardíacos podem estar presentes (10,3%).^{1,4} A hemoptise como apresentação mais comum dessa anomalia supostamente está relacionada ao regime de

hipertensão relativa localizada no parênquima pulmonar irrigado pela artéria sistêmica.^{2,5}

O diagnóstico pode ser feito como achado incidental em paciente assintomático ou, como no caso aqui apresentado, em decorrência de investigação de hemoptise ou de achados anormais na radiografia de tórax.² O exame de escolha para a investigação não invasiva destes casos é a tomografia computadorizada, particularmente a angiotomografia. Através desses exames de imagem é possível estudar simultaneamente o vaso anômalo, as conexões broncopulmonares, a drenagem venosa e o parênquima pulmonar.⁵ A artéria anômala é vista como uma estrutura

tubular não anatômica conectada à aorta ou um de seus ramos e com realce luminal de intensidade igual à do vaso de origem. Em alguns casos, o ramo da artéria pulmonar correspondente ao segmento pulmonar anormal que é hipoplásico ou ausente.^{2,3,5} O parênquima pulmonar pode exibir área de opacidade com atenuação em vidro fosco no entorno da artéria sistêmica que se atribui a hiperfluxo sanguíneo ou hemorragia parenquimatosa perivascular. No caso descrito, tanto a artéria anômala quanto a opacidade do parênquima pulmonar irrigado pelo vaso sistêmico foram claramente demonstrados (Figuras 1-4).

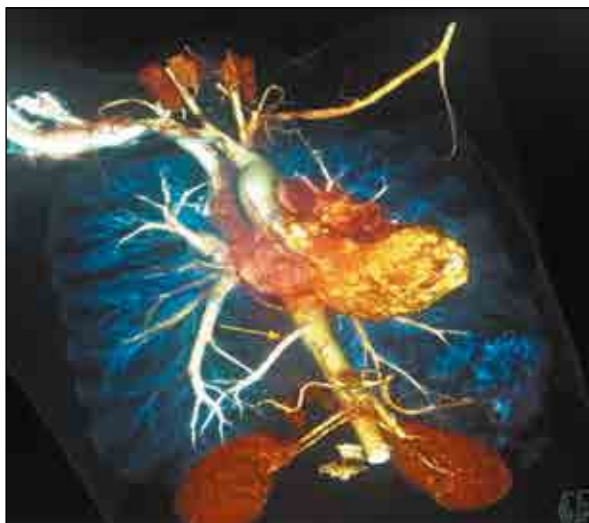
Figura 1. Imagem axial do lobo inferior do pulmão direito mostrando opacidade em vidro fosco atribuível a hemorragia e hiperfluxo e vasos calibrosos associados.



Figuras 2 e 3. Reconstrução 3D volumétrica revelando o vaso anômalo em área de parênquima com atenuação aumentada por hemorragia parenquimatosa.



Figura 4. Reconstrução 3D volumétrica mostrando o vaso anômalo originário da aorta.



O diagnóstico diferencial é feito com o sequestro pulmonar clássico ou verdadeiro, a síndrome do pulmão hipogenético (síndrome da cimitarra), malformação arteriovenosa pulmonar e doença inflamatória pulmonar crônica com hipertrofia da circulação brônquica.

O tratamento é proposto para todos os casos sintomáticos. Vários grupos defendem o tratamento também dos pacientes assintomáticos com o fim de prevenir episódios recorrentes de hemoptise e insuficiência cardíaca por hiperfluxo.¹⁻⁵ Pode-se optar pelo tratamento cirúrgico, com lobectomia ou segmentectomia, ligadura da artéria anômala ou tratamento endovascular com embolização do vaso aberrante.¹⁻⁵ Nos casos de ligadura ou embolização da artéria anômala convém assegurar – por meio de angiotomografia ou angiografia – a existência de vascularização pulmonar normal para o segmento pulmonar irrigado pela artéria sistêmica a ser isolada, para não induzir infarto

pulmonar. Ressalte-se que a raridade dessa anomalia impediu até o momento a realização de estudos randomizados controlados que validem essas opções terapêuticas.^{2,5}

Referências

1. Higuchi M, Chida M, Muto A, Fukuhara M, Suzukiand H, Gotoh M. Anomalous systemic arterial supply to the basal segments of the lung. Fukushima J. Med. Sci. 2013;59(2).
2. Mautone M, Naidoo P. A case of systemic arterial supply to the right lower lobe of the lung: Imaging findings and review of the literature. Radiology Case 2014;Mar;8(3):9-15.
3. Agarwal PP, Matzinger FR, Shamji FM, Seely JM, Peterson RA. 2005.
4. Yamanak A, Hirai T, Fujimoto T, Hase M, Noguchi M, Konishi F. Anomalous systemic arterial supply to normal basal segments of the left lower lobe. Ann Thorac Surg. 1999;68:332– 8.
5. Luke K, Thomas R, Tudor G. An easily overlooked cause of haemoptysis and heart failure; anomalous systemic arterial supply to normal lung. BJR Case Rep. 2019;5:20190089.



RELATO DE CASO

Artrite Séptica Bilateral dos Ombros: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Bilateral Septic Shoulder Arthritis: Case Report and Literature Review

Roberto Maia^{1*}, Lucas da Silva¹, Herbert dos Santos¹, Fernando Andrade¹, Marcos Almeida¹, Rogério Barros¹, Marcus Vinícius Santos¹

¹Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

A artrite séptica bilateral do ombro é uma patologia rara em pacientes imunocompetentes e sem fatores de risco identificados para o desenvolvimento da infecção, sendo, portanto, facilmente subdiagnosticada. Trata-se de uma emergência ortopédica pois está associada à rápida destruição da cartilagem e ossos, bem como a possível disseminação sistêmica, levando à septicemia. O tratamento agressivo precoce, é crucial para aliviar a dor e restaurar a função. Apresentamos um caso de um indivíduo com 68 anos de idade, portador de múltiplas comorbidades e artrite séptica bilateral do ombro, que foi submetido à irrigação e desbridamento artroscópico, associado à antibioticoterapia sistêmica. Evoluiu com regressão dos sinais flogísticos nos ombros, melhora da dor e ausência de febre. A discussão destaca as opções de tratamento, seus objetivos e resultados.

Palavras-chave: Artrite Séptica; Ombro; Tratamentos.

Bilateral shoulder septic arthritis is a rare condition in immunocompetent patients without known risk factors, therefore, it can be easily misdiagnosed. Septic arthritis is an emergency due to its potential to cause rapid destruction of cartilage and bone as well as the risk for systemic spread. Aggressive early treatment is crucial for easing pain, preventing joint collapse, and permanent loss of shoulder function. We presented a case report of a 68 years-old man, suffering from multiple comorbidities and bilateral shoulder septic arthritis. The patient underwent arthroscopic surgery on the left shoulder. Antibiotic therapy was carried out after the surgical procedure using clindamycin. The patient had a satisfactory outcome, characterized by regression of the inflammatory symptoms in both shoulders. There was an improvement in pain and fevers settled. In this case report, we have also discussed treatment options as well as possible outcomes.

Keywords: Septic Arthritis, Shoulder; Treatments.

Correspondence addresses:

Dr. Roberto Maia
rbmaia77@gmail.com

Received: December 9, 2020

Revised: January 17, 2021

Accepted: February 18, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Introdução

A artrite séptica é uma emergência médica devido ao grande potencial de causar rápida destruição da cartilagem e ossos, bem como a possível disseminação sistêmica.^{1,2} Ocorre mais comumente nas articulações do

quadril e joelho, respondendo por 61% a 79% dos casos, e o ombro é a terceira localização mais comum, ocorrendo em 3% a 15% dos casos.²⁻⁵

A causa mais comum dessa infecção, na articulação glenoumeral, é a disseminação hematogênica de bactérias. No entanto, existem algumas condições que predis põem à piodrite, tais como: cirurgia prévia e infiltração articular.^{3,6,7} De acordo com alguns estudos publicados, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* são os organismos mais comumente identificados.⁸⁻¹⁰

O diagnóstico de piodrite do ombro, especialmente, tem sido historicamente associado a um prognóstico ruim e sequelas frequentes, incluindo derrame articular recorrente, formação de fístulas com drenagem de secreção, subluxação glenoumeral, luxação articular e osteomielite.¹¹ De acordo com estudos anteriores, é essencial estabelecer o diagnóstico de infecção e tratá-la o mais rapidamente possível para evitar alterações irreversíveis da articulação glenoumeral ou dos tecidos moles adjacentes.^{8,10,12,13}

A infecção deve ser suspeitada em todo paciente apresentando dor e rigidez progressiva do ombro, presença de marcadores inflamatórios elevados e dor refratária à utilização de anti-inflamatórios ou corticosteroides por curto período de tempo. O histórico de infiltração articular prévia no ombro com subsequente progressão dos sintomas aumenta o índice de suspeita.⁹

O tratamento agressivo precoce é crucial para aliviar a dor, impedir a destruição óssea e articular e evitar a perda de função permanente do ombro.³ O tratamento cirúrgico pode envolver punção articular, artrotomia ou cirurgia artroscópica associado à coleta de material para cultura. Antibioticoterapia empírica seguida do uso de antibióticos de acordo com o antibiograma devem ser instituídos o mais rápido possível a fim de evitar-se complicações locais e/ou sistêmicas.

Após revisão da literatura, encontramos apenas uma descrição de piodrite bilateral dos

ombros. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente com artrite séptica, sincrônica e bilateral dos ombros e fornecer uma revisão da literatura sobre o acometimento infeccioso desta articulação.

Relato de Caso

Paciente CFM, sexo masculino, 68 anos, portador de hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica dialítica, nefrectomizado bilateralmente devido a carcinoma renal e portador de doença arterial coronariana, procurou o serviço de emergência ortopédica do hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, no dia 25.05.2019, relatando dor em ombros direito e esquerdo, mais acentuada à esquerda, com limitação funcional importante em ambas articulações há aproximadamente 20 dias. Além disso, referia hipertermia há 15 dias, com temperatura corporal acima de 38°C e que não procurou tratamento antes da presente consulta.

À inspeção, observou-se aumento de volume em ombros sem presença de alterações em pele ou deformidades. À palpação apresentava dor, edema e calor local bilateralmente. Foram verificadas redução bilateral da mobilidade ativa da articulação glenoumeral e ausência de alterações neurovasculares.

Investigação

No atendimento inicial, foram realizadas radiografias do ombro nas incidências em AP e perfil escapular. O ombro direito não apresentava alterações degenerativas ou acometimento ósseo. O ombro esquerdo apresentava aumento do espaço articular, sem alterações degenerativas. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia (Hb 5,6 e Ht 17,8%), leucometria normal, porém com aumento relativo de neutrófilos (leucócitos 7,640mil, segmentos 75%) e elevação de marcadores inflamatórios (VHS e PCR).

Foi realizada artrocentese no ombro esquerdo, no momento do atendimento inicial, onde foi

observado líquido seropurulento, sugestivo de processo infeccioso.

A ressonância magnética do ombro esquerdo (Figura 1) demonstrou acentuada distensão da bursa subacromial e da cavidade articular glenoumeral por tecido com sinal intermediário T1 e T2 acompanhada de exuberante espessamento parietal e conteúdo de aspecto hemático intrabursal, além de edema intersticial em partes moles periarticulares e perifasciais. As possibilidades diagnósticas aventadas pelo radiologista foram: bursopatia/artropatia por deposição de amilóide com possível comprometimento infeccioso superposto ou alguma deposição anômala aguda de microcristais.

A ressonância magnética de ombro direito (Figura 2) demonstrou importante distensão da cavidade articular glenoumeral, das bursas subacromial, subdeltoidea e subcoracoide e também da bainha do tendão do cabo longo do bíceps por conteúdo líquido e material amorfo com sinal heterogêneo, além de septos espessos de permeio, com aspecto de acentuada hipertrofia/espessamento sinovial. Hipertrofia dos planos mioadiposos periarticulares. Tendinopatia avançada do supraespinhal com rotura de fibras bursais. O radiologista sugeriu como hipóteses de diagnóstico as seguintes possibilidades:

artropatia amiloide, artropatia hemofílica e artropatia gotosa.

Na admissão hospitalar foram realizadas hemoculturas para pesquisa de fungos, bactérias anaeróbias e aeróbias. Todas as hemoculturas apresentaram resultados negativos para crescimento bacteriano e fúngico.

Suspeita Diagnóstica

Diante do exposto, o diagnóstico mais provável foi de artrite séptica do ombro.

Tratamento

O paciente foi internado e submetido a artroscopia de ombro esquerdo para tratamento da infecção articular. O procedimento artroscópico foi realizado com o paciente posicionado em cadeira de praia sob sedação e bloqueio de plexo braquial, foram realizados 3 portais artroscópicos (posterior, anterior e anterolateral). Antes da irrigação com solução salina a 0,9% foi realizada aspiração articular e coletadas amostras de tecido para cultura. O espaço articular foi amplamente irrigado, proliferação sinovial e tecido de granulação foram desbridados utilizando lâmina de shaver de partes moles e ponteira de radiofrequência.

Figura 1. Ressonância magnética ponderadas em T2 do ombro esquerdo. Coronal (A) e Axial (B).

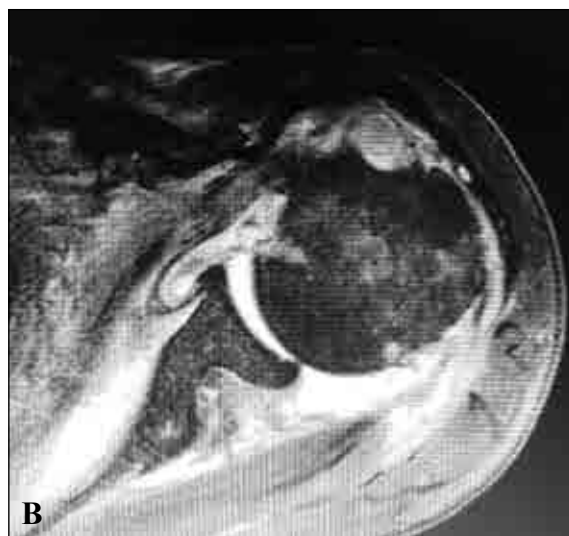
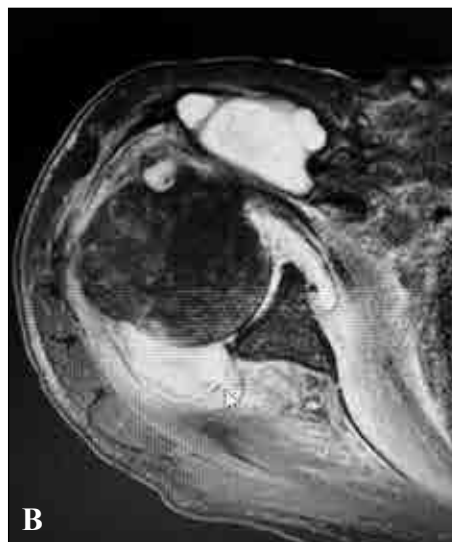


Figura 2. Ressonância magnética ponderadas em T2 do ombro direito. Coronal (A) e Axial (B).



Não foi detectada lesão cartilaginosa durante a inspeção artroscópica. Em seguida, foram realizados bursectomia, desbridamento e lavagem exaustiva do espaço subacromial. O ombro direito não foi abordado no mesmo tempo cirúrgico em virtude de instabilidade hemodinâmica, sendo, portanto, contra-indicado pelo anestesiológico. Após o procedimento cirúrgico, foi iniciada antibioticoterapia empírica com clindamicina. Três dias após a artroscopia do ombro esquerdo, tempo transcorrido para a estabilização clínica, foi realizado o mesmo procedimento na abordagem do ombro direito.

Seguimento

O paciente evoluiu de forma satisfatória durante o internamento, com regressão dos sinais flogísticos nos ombros, melhora da dor e ausência de febre. As culturas identificaram crescimento da bactéria *Morganella morganii* apresentando sensibilidade a Ertapenem, Meropenem, Clindamicina, Ciprofloxacino e Cefalosporinas de 3º geração. O paciente foi avaliado e acompanhado conjuntamente com a equipe de infectologia que manteve antibioticoterapia com clindamicina associada a ciprofloxacina, administrado por via intravenosa durante 14 dias, seguindo com o mesmo esquema terapêutico,

por via oral, após alta hospitalar, com duração de quatro semanas. Quinze dias após deixar o hospital, apresentou descompensação clínica, em consequência das comorbidades preexistentes, sendo internado e evoluindo para óbito nove dias após a admissão hospitalar.

Discussão

A artrite séptica, considerada uma emergência ortopédica, refere-se à inflamação piogênica do espaço articular secundária a uma infecção bacteriana com incidência de 12 casos por 100.000 habitantes por ano. Dentre esses, 3% a 21% apresentam comprometimento do ombro, sendo a terceira articulação mais acometida, com predomínio em pacientes acima de 60 anos.^{2-5,8,10,14-17} O acometimento bilateral no ombro é extremamente raro. Encontramos apenas um relato de caso na literatura descrito por Hotonu e colaboradores¹⁸ no qual os autores descreveram o caso de um paciente de 47 anos, previamente saudável, sem antecedentes médicos relevantes ou fatores de risco.

A apresentação inicial desta enfermidade tem por sinais e sintomas dor articular persistente sem relato de trauma, limitação passiva e ativa do arco de movimento em consequência da dor, edema, eritema e sensibilidade a palpação do

ombro, febre, calafrios e mal-estar generalizado.¹⁹ Dubost e colaboradores em revisão retrospectiva registraram que a febre e a rigidez articular estavam presentes em 40% e 21% dos casos, respectivamente.²⁰ Os achados laboratoriais podem revelar leucometria elevada, velocidade de hemossedimentação aumentada e níveis altos de proteína C reativa. O aspirado articular pode mostrar secreção purulenta, contagem elevada de leucócitos e a cultura pode identificar crescimento bacteriano.²

Algumas condições estão relacionadas a artrite séptica, que incluem: baixo status socioeconômico, doenças reumáticas (artrite reumatoide, osteoartrite, artropatia por depósito cristais e outras formas de artrite inflamatória), cirurgia prévia, diabetes mellitus, úlceras em membros inferiores, abuso de drogas intravenosas, abuso de álcool, infiltração articular de corticosteroide e possivelmente infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.^{21,22} Além disso, alguns autores demonstraram a associação da artrite séptica com um sistema imunológico comprometido, presença de comorbidades e doença articular prévia.^{3,8,10,17,23,24}

Na maioria das vezes, a infecção da articulação do ombro ocorre através da disseminação hematogênica. Pode acontecer, também, através da inoculação direta, surgimento após trauma, disseminação contígua de tecido periarticular infectado, após procedimentos cirúrgicos e infiltrações intra-articulares utilizando corticosteroides.^{25,26} A maior parte dos casos de artrite séptica é causada por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Esses patógenos são responsáveis pela infecção de 42% até 77% dos casos.^{2,3,8,10,13,14,17,20,23,27-30} Bactérias com baixa virulência são mais frequentemente encontradas quando a pioartrite acontece por disseminação hematogênica, enquanto que os organismos atípicos ou resistentes foram observados em usuários de drogas injetáveis e em pacientes portadores de condições que causam imunossupressão.³¹ A bactéria *Morganella morganii* é anaeróbia facultativa

e Gram-negativa, pertencente à família Enterobacteriaceae. Essa bactéria geralmente é encontrada na flora normal no intestino humano, é conhecida por causar infecções do trato urinário, bem como infecções intra-abdominais, principalmente, do trato hepatobiliar. Idade avançada, hospitalização, cirurgia, uso de antibióticos e bacteremia concomitante foram relatados como os fatores de risco mais comuns para infecção por esse patógeno.³² Curiosamente, *Neisseria gonorrhoeae* é conhecida por causar artrite séptica poliarticular em indivíduos jovens sem comorbidades, sendo que, a maioria dos casos ocorre nas articulações do joelho ou tornozelo.³³

Os exames de imagem tais como radiografias, ultrassonografia e ressonância magnética, possuem um papel importante na investigação e decisão terapêutica para os casos com suspeita de infecção articular do ombro. As radiografias simples podem demonstrar destruição articular, reação periosteal, edema dos tecidos moles adjacentes, luxação da cabeça umeral e formação de gases nos tecidos moles. Todavia, a maioria dos pacientes não apresentam anormalidades no exame radiográfico quando realizado no início do quadro clínico.³⁴⁻³⁶ A ultrassonografia é útil para observar derrame articular e hipertrofia sinovial, porém é um exame limitado para observar alterações ósseas. Contudo, a ressonância magnética (RM) é o método de diagnóstico mais sensível, é um exame não invasivo e tem a capacidade de observar derrame articular, inflamação sinovial, edema da medula óssea, perda de cartilagem e erosão óssea.³⁷ Conforme Lee e colaboradores, a identificação prévia do envolvimento ósseo e/ou cartilaginoso através da ressonância magnética podem auxiliar na determinação do método de tratamento mais adequado antes do procedimento cirúrgico.³⁸

Newman e colaboradores estabeleceram alguns critérios para realizar o diagnóstico de pioartrite. Os autores relatam que a presença de um dos três achados confirma o diagnóstico: cultura do líquido sinovial positiva; hemocultura positiva

e quadro clínico compatível com piodartrite, porém com cultura do líquido sinovial negativa e cultura negativa por uso prévio de antibióticos associado a líquido sinovial purulento, na presença de quadro clínico compatível com artrite séptica.³⁹ Em alguns casos, a possibilidade de contaminação bacteriana durante a coleta deve ser considerada. Isso pode ocorrer quando o quadro clínico não é compatível e a bactéria isolada faz parte de um grupo não patogênico. Neste caso deve-se acompanhar o paciente clínica e radiograficamente sem a utilização de antibióticos.⁴⁰

Embora alguns autores descrevam resultados satisfatórios com o tratamento conservador, a maioria dos artigos mostram superioridade das abordagens cirúrgicas no tratamento da artrite séptica do ombro.^{3,7,9,29,41} Atualmente, o manejo conservador está indicado apenas para pacientes idosos e/ou portadores de comorbidades que não tenham condições clínicas de serem submetidos à cirurgia. Memon e colaboradores demonstraram resultados inferiores do tratamento conservador quando comparado ao tratamento cirúrgico, estes incluíram maior tempo de permanência hospitalar e maiores taxas de complicações, tais como: septicemia, choque séptico, pneumonia, infecção do trato urinário e morte.²

Os métodos de tratamento cirúrgico relatados na literatura atual são: aspiração articular, desbridamento artroscópico e desbridamento aberto (artrotomia), sempre concomitantemente com utilização de antibióticos.^{1,10,12,13,17,27,28} Gordian e colaboradores relataram que o tratamento artroscópico é efetivo na abordagem da piodartrite do ombro e que, caso os sintomas persistam sob uso de antibióticos, o procedimento poderá ser repetido, apresentando bons resultados.⁴² A artrotomia aberta é mais comumente realizada em casos que envolvam diagnóstico tardio ou estágios finais da infecção, quando a destruição óssea e/ou cartilagem encontram-se presentes.⁴³

O desbridamento e irrigação artroscópica da piodartrite têm se tornado o método escolhido

por muitos cirurgiões devido ao fácil acesso à articulação, efetividade na erradicação da infecção e curto período de internamento hospitalar.⁴¹ Memon e colaboradores realizaram uma revisão sistemática sobre o tratamento artroscópico da artrite séptica do ombro e os autores concluíram que este método é eficaz no alívio da dor, normalização dos marcadores inflamatórios e da temperatura corporal, além do retorno completo às atividades da vida diária e esportes. Alertaram, também, para a necessidade de reoperação em 30% dos pacientes.² Joo e colaboradores relataram tratamento efetivo em 87% dos pacientes portadores de artrite séptica do ombro quando tratados com irrigação articular e desbridamento artroscópico.⁴⁴

Lee e colaboradores analisaram, retrospectivamente, pacientes que foram submetidos ao tratamento artroscópico ou artrotomia aberta. Os autores observaram que a taxa de reinfecção em pacientes que não apresentavam lesões ósseas e/ou cartilaginosas foi de 10% para a artroscopia, enquanto para aqueles que se submeteram ao desbridamento aberto tiveram taxa de reinfecção de 15,4% com valores de p significantes. Na presença de lesões ósseas ou cartilaginosas, detectadas previamente em radiografias ou RM, os pacientes submetidos ao tratamento artroscópico apresentaram taxa de reinfecção de 82%, enquanto que os submetidos ao procedimento aberto, 18%, uma diferença estatisticamente significativa.⁴⁵ Alguns outros estudos demonstraram que a artrotomia aberta apresenta uma incidência considerável de restrição do arco de movimento e persistência de dor.^{2,32}

Memon e colaboradores em uma revisão sistemática e, devido à falta de estudos comparando o tratamento aberto com o artroscópico, não conseguiram demonstrar superioridade de um método em relação ao outro.² De forma análoga, Bovonratwet e colaboradores, em estudo comparando as técnicas aberta e artroscópica, não encontraram diferença entre os dois métodos quanto à

necessidade de reoperações, tempo cirúrgico, tempo de permanência hospitalar, ocorrência de eventos adversos e necessidade de reinternamento.⁴⁶ Alguns estudos, também, têm mostrado a efetividade das duas técnicas no tratamento da artrite séptica do ombro.^{2,47}

Conclui-se que o tratamento cirúrgico da artrite séptica do ombro, associado à antibioticoterapia, apresenta efetividade no alívio da dor, melhora do arco de movimento, retorno às atividades da vida diária e ao esporte. O desbridamento artroscópico tem se mostrado como alternativa, e é o método escolhido por muitos cirurgiões, ao procedimento cirúrgico aberto para o tratamento da artrite séptica do ombro. Entretanto, é importante avaliar a presença de lesões ósseas ou cartilaginosas, pois, quando presentes, a artrotomia aberta apresenta resultados superiores. O acometimento bilateral no ombro, de maneira sincrônica, é extremamente raro, com apenas um relato de caso na literatura.

A irrigação e desbridamentos artroscópico associado ao uso de antibióticos mostrou-se eficaz no tratamento do paciente, portador de piodartrite bilateral do ombro, descrito neste relato de caso.

Referências

1. Jimmy J. Jiang, MD Hristo I. Piponov, MD Daniel P. Mass, MD. Septic Arthritis of the Shoulder: A Comparison of Treatment Methods. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25: e175-e184. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00103.
2. Memon M, Kay J, Ginsberg L, de Sa D, Simunovic N, Samuelsson K, Athwal GS, Ayeni OR. Arthroscopic Management of Septic Arthritis of the Native Shoulder: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2018;34:625-646.e1. [PubMed] [DOI].
3. Leslie BM, Harris JM, Driscoll D. Septic arthritis of the shoulder in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71: 1516-1522.
4. Le Dantec L, Maury F, Flipo RM, et al. Peripheral pyo- genic arthritis. A study of one hundred seventy-nine cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:103-110.
5. Lossos IS, Yossepowitch O, Kandel L, Yardeni D, Arber N. Septic arthritis of the glenohumeral joint. A report of 11 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:177-187.
6. Herrera MF, Bauer G, Reynolds F, Wilk RM, Bigliani LU, Levine WN (2002) Infection after mini-open rotator cuff repair. *J Shoulder Elb Surg* 11(6):605-608
7. Jerosh J (2004) Acute joint infection: diagnosis and treatment. *Orthopade* 338(11):1309-1318.
8. Kliger HM, Baums MH, Freche S, Nusselt T, Spahn G, Steckel H (2010) Septic arthritis of the shoulder joint: an analysis of man- agement and outcome. *Acta Ortop Belg* 76:598-603.
9. Garofalo R, Flanagan B, Cesari E, Vinci E, Conti M, Castagna A. Destructive septic arthritis of shoulder in adults. *Musculoskelet Surg*. 2014 Apr;98 Suppl 1:35-9.
10. Abdel MP, Perry KI, Morrey ME, Steimann SP, Sperling JW, Cass JR (2013) Arthroscopic management of native shoulder septic arthritis. *J Shoulder Elb Surg* 22:418-421.
11. Gelberman RH, Menon J, Austerlitz MS, Weisman MH: Pyogenic arthritis of the shoulder in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62(4):550-553.
12. Duncan SFM, Sperling JW (2008) Treatment of primary isolated shoulder sepsis in the adult patient. *Clin Orthop Relat Res* 466:1392-1396.
13. Jeon IH, Choi CH, Seo JS et al (2006) Arthroscopic management of septic arthritis of the shoulder joint. *J Bone Joint Surg* 88-A:1802-1806.
14. Kennedy N., Chambers S.T., Nolan I., Gallagher K., Werno A., Browne M. Native joint septic arthritis: epidemiology, clinical features, and microbiological causes in a New Zealand population. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2392-2397.
15. Weston V.C., Jones A.C., Bradbury N., Fawthrop F., Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(4):214-219.
16. Maneiro J.R., Souto A., Cervantes E.C., Mera A., Carmona L., Gomez-Reino J.J. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1961-1967.
17. Van den Ende K.I.M., Steinmann S.P. Arthroscopic treatment of septic arthritis of the elbow. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(8):1001-1005.
18. Hotonu AS, Khan S, Jeavons R, Bilateral shoulder septic arthritis in a fit and well 47-year-old man. *BMJ case rep*. 2015:bcr2015211406.
19. Smith JW, Hasan MS. Infectious arthritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1175-82.
20. Dubost J, Fis I, Denis P, et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:296-310.
21. Schlappbach P, Ambord C, Blochlinge AM, et al. Bacterial arthritis: are fever, rigor, leucocytosis and blood culture of diagnostic value. *Clin Rheumatol* 1990;9:69-72.

22. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:24–30. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.24.
23. Mehta P., Schnall S.B., Zalavras C.G. Septic arthritis of the shoulder, elbow, and wrist. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;(451):42–45.
24. Assunção JH., Noffs GG, Malavolta EA, et al. Septic arthritis of the shoulder and elbow: one decade of epidemiological analysis at a tertiary referral hospital. *Rev Bras Ortop*. 2018 Nov-Dec; 53(6): 707–713. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.08.005>
25. Sanbandam NS., Atturu M. A Case of Septic Arthritis of Shoulder Presenting as Stiffness of the Shoulder. *J Orthop Case Rep*. 2016 Apr-Jun; 6(2): 31–33.doi: 10.13107/jocr.2250-0685.418
26. Garner AJ, Sundram F, Harris K. Group C Neisseria meningitidis as a Cause of Septic Arthritis in a Native Shoulder Joint: A Case Report. *Case Rep Orthop*. 2011; 2011: 862487. Published online 2011 Oct 19. doi: 10.1155/2011/862487
27. Moon JG, Biraris S, Bilaris S, Jeong WK, Kim JH. Clinical results after arthroscopic treatment for septic arthritis of the elbow joint. *Arthroscopy*. 2014;30(6):673–8.
28. Kirchhoff C, Braunstein V, Buhmann S et al (2009) Stage dependant management of septic arthritis of shoulder in adults. *Int Orthop* 33:1015–1024
29. Hunter J.G., Gross J.M., Dahl J.D., Amsdell S.L., Gorczyca J.T. Risk factors for failure of a single surgical debridement in adults with acute septic arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(7):558–564.
30. Yves Gramlich,* Alexander Klug,* Gerhard Walter, Michael Kremer, Reinhard Hoffmann, and Matthias Kemmerle). (Septic Arthritis of Native Shoulder and Knee Joint: What Are the Differences in Bacterial Spectrum, Treatment, and Outcome?)
31. Pommering TL, Wroble RR. Septic arthritis of the shoulder: treating an atypical case. *Phys Sportsmed* 1996;24:74–85. 10.3810/psm.1996.05.1356.
32. Dessie SA, Dobariya V, Singh D, He P. A Case of *Morganella morganii*-induced Fetal Demise. *Cureus*. 2020;12(3):e7169. Published 2020 Mar 3. doi:10.7759/cureus.7169.
33. Griffin PL, Griffin GD, Simon EL. Spontaneous septic arthritis in a patient without trauma, coinfection or immunosuppression. *Am J Emerg Med* 2013;31:1623e3–4. 10.1016/j.ajem.2013.06.029.
34. Burk DL Jr, Karasick D, Mitchell DG, Rifkin MD. MR imaging of the shoulder: correlation with plain radiography. *Am J Roentgenol* 1990;154:549-53.
35. Gompels BM, Darlington LG. Septic arthritis in rheumatoid disease causing bilateral shoulder dislocation: diagnosis and treatment assisted by grey scale ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 1981;40: 609-11.
36. Resnik CS. Septic arthritis: a rare cause of drooping shoulder. *Skeletal Radiol* 1992;21:307-9.
37. Sussmann AR, Cohen J, Nomikos GC, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of shoulder arthropathies. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2012;20:349-71. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2012.01.004>. xi-xii.
38. Lee KD, Rhee SM, Jeong YA et al. Treatment of acute shoulder infection: can osseous lesion be a rudder in guideline for determining the method of debridement?. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019 Dec;28(12):2317-2325.
39. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(3):198–205.15.
40. Berthoud O, Coiffier G, Albert JD, Gougeon-Jolivet A, Goussault C, Bendavid C, Guggenbuhl P. Joint Bone Spine. Performance of a new rapid diagnostic test the lactate/glucose ratio of synovial fluid for the diagnosis of septic arthritis. 2020 Mar 29:S1297-319X (20)30045-2.
41. Johns BP, Loewenthal MR, Dewar DC. Open compared with arthroscopic treatment of acute septic arthritis of the native knee. *J Bone Joint Surgery. JAAOS*.
42. Gordian Stutz Markus S. Kuster Frank Kleinstück André Gächter, Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. Treatment of acute shoulder infection: can osseous lesion be a rudder in guideline for determining the method of debridement?
43. Ru 'hmann O, Schmolke S, Bohnsack M, Flamme C, Wirth CJ (2005) Shoulder arthrodesis: indications, technique, results, and complications. *J Shoulder Elb Surg* 14(1):38–50
44. Yong-Bum Joo, MD, PhDa , Woo-Yong Lee, MD, PhDa , *, Hyun Dae Shin, MD, PhDa , Kyung Cheon Kim, MD, PhDb , Yun-Ki Kim, MDa. Risk factors for failure of eradicating infection in a single arthroscopic surgical procedure for septic arthritis of the adult native shoulder with a focus on the volume of irrigation
45. Dong Ki Lee, MDa,1 , Sung-Min Rhee, MD,1 , Ho Yeon Jeong, MD,1 , Kyunghan Ro, MD,1 , Yoon Sang Jeon, MD,1 , Yong Gil Rhee, MD,1 , * Surgical Treatment of Septic Shoulders: A Comparison Between Arthrotomy and Arthroscopy.
46. Bovonratwet P, Fu MC, Pathak N, et al. Surgical Treatment of Septic Shoulders: A Comparison Between Arthrotomy and Arthroscopy. *Arthroscopy*. 2019;35(7):1984-1991.
47. Bohler C, Pock A, Waldstein et al. Surgical treatment of shoulder infections: a comparison between arthroscopy and arthrotomy. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26:1915-21.



RELATO DE CASO

Manifestações Otorrinolaringológicas da Miastenia Gravis: Relato de Caso

Nilvano Andrade¹

¹Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Otorhinolaryngological Manifestations of Myasthenia Gravis: Case Report

A Miastenia Gravis é uma doença autoimune, neurológica, rara, que afeta o sistema músculo-esquelético. Fadiga e fraquezas musculares, além de sintomas otorrinolaringológicos, como disartria e disfagia, são os mais comuns. Este artigo descreve o relato de um caso clínico de Miastenia Gravis em um idoso de 75 anos. Através de um acompanhamento multidisciplinar (fonoaudiologia, fisioterapia, otorrinolaringologia e neurologia) e utilização da piridostigmina o paciente evoluiu bem sendo encaminhado para seguimento e acompanhamento da doença. É de fundamental importância o diagnóstico precoce frente às queixas otorrinolaringológicas para o manejo adequado da Miastenia Gravis. **Palavras-chave:** Miastenia Gravis; Suspeita; Tratamento.

Correspondence addresses:

Dr. Nilvano Andrade
nilvano@gmail.com

Received: December 13, 2020

Revised: January 7, 2021

Accepted: February 19, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Myasthenia Gravis is a rare autoimmune and neurological disease that affects the musculoskeletal system. Muscle fatigue and weakness, as well as otorhinolaryngological symptoms, such as dysarthria and dysphagia, are the most common complaints. This article describes a case report of Myasthenia Gravis in a 75-year old man. Through multidisciplinary monitoring (phonoaudiology, physiotherapy, otorhinolaryngology, and neurology) and the use of pyridostigmine, the patient progressed well and was referred for follow-up and monitoring of the disease. Early diagnosis in the face of otorhinolaryngological complaints is of fundamental importance for the proper management of Myasthenia Gravis.

Keywords: Myasthenia Gravis; Suspicion; Treatment.

Introdução

A Miastenia Gravis é uma doença neurológica crônica, autoimune, que afeta a porção pós-sináptica da junção neuromuscular. Trata-se de uma patologia de incidência rara e muitas vezes subdiagnosticada. Nas últimas décadas, a Miastenia Gravis vem apresentando aumento em sua curva de crescimento, que passou a uma incidência de 9 a 21 por milhão de habitantes com uma prevalência de 150 a 250 casos por milhão de habitantes.¹⁻³ Manifesta-se usualmente em adultos jovens ou em idosos, com predomínio do sexo feminino na terceira e quarta décadas de vida.¹⁻⁴

A principal característica da doença é a sensação de fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos de uso repetitivo. Os sintomas otorrinolaringológicos

correspondem a 15% dos sintomas iniciais, evoluindo na maioria das vezes de modo assimétrico: fraqueza bulbar, disartria e disfagia.^{1,2}

Há décadas a doença apresentava uma alta taxa de mortalidade, resultando no termo *Miastenia Gravis*. Os avanços no diagnóstico e tratamento alvo proporcionaram um decréscimo importante nas taxas de mortalidade atual, com relatos em literatura que apontam 0,06 a 0,89 de mortes por milhão/pessoas/ano.⁴ Este artigo tem como objetivo apresentar as principais manifestações otorrinolaringológicas associadas à *Miastenia Gravis* apresentadas por um paciente admitido no serviço de urgência de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Izabel.

Relato de Caso

NSIM, sexo masculino, 75 anos, admitido no setor de urgência otorrinolaringológica do Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia. O paciente recebeu o primeiro atendimento pela equipe médica com queixa de disfonia há 3 meses acompanhada de disfagia progressiva há 1 mês. Ele relatava piora importante há 4 dias, associado a ptose palpebral bilateral e dispneia nas últimas 24 horas.

Ao exame físico, destacava-se uma limitação de mobilidade da língua. À nasofibrolaringoscopia apresentava insuficiência velofaríngea e estase salivar com clearance lentificado, sem evidências de lesões faríngeas e laríngeas. A tomografia de crânio sem método de contraste realizada nas primeiras horas da admissão afastou eventos agudos ou lesões do parênquima cerebral. A realização de exame de imagem de controle, após 8 horas da sua admissão, afastou evento isquêmico. Após descartada possibilidade de evento central, aventou-se a suspeita de doença da placa motora, sendo encaminhado à equipe de neurologia clínica.

O paciente foi transferido para unidade de terapia intensiva, devido à iminência de obstrução de via aérea, onde recebeu acompanhamento multidisciplinar (fonoaudiologia, fisioterapia, otorrinolaringologia e neurologia). Foi mantido em ventilação espontânea e em uso de sonda nasoesofaríngea e medidas de suporte.

Diante do quadro clínico compatível de doença miastênica, foi optado por iniciar teste terapêutico com pirostigmina. Após 48 horas de início do tratamento, foi observada melhora significativa do quadro clínico. A nasofibroscopia de controle evidenciou a redução da estase salivar além do retorno da patência laringofaríngea (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Exame antes da admissão.



Figura 2. Exame pós-tratamento..



Discussão

Apesar da sua baixa incidência, a Miastenia Gravis é a principal doença que afeta a junção neuromuscular.

Na maioria dos pacientes não se identificam fatores precipitantes no início da doença. Porém, já foi relatado, minoritariamente, uma relação com doenças infecciosas virais como: herpes simples, hepatite C e outras doenças infecciosas. Existem ainda relatos de associação causal com estresse emocional, cirurgias, traumas, uso de antibióticos e gestação, sendo a predisposição genética fator preponderante para o desenvolvimento da doença.^{4,5}

Uma característica marcante no distúrbio é seu grau flutuante fruto de um ataque imunológico, mediado por células T e dirigido a proteínas da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular (receptores de acetilcolina e/ou proteínas associadas a receptores).⁴

Na maioria das vezes, os pacientes experimentarão pelo menos uma exacerbação dos sintomas durante o curso da doença, aumentando o risco de complicações. Há, principalmente, o predomínio de distúrbios da motricidade dos músculos oculares, faciais, bulbares e das extremidades, com um menor comprometimento dos reflexos, trofismo e tônus.⁵

A gravidade dessa doença pode ser classificada na forma funcional e regional utilizando-se a escala de Osserman, composta de quatro graus:

- I. Doença focal;
- II. Doença generalizada;
- III. Doença grave;
- IV. Doença com necessidade de ventilação assistida.^{5,6}

Tendo em vista a diversidade de manifestações, encontramos na área da Otorrinolaringologia diversas apresentações da Miastenia Gravis. Dentro das manifestações faringolaringeas, a disartria foi o sintoma primário mais frequente, seguido por disfagia, fala arrastada e disfonia.^{1,2}

Graças à integração fisiológica simultânea gerada por estímulos nervosos dos pares cranianos (trigêmio, facial, glossofaríngeo, hipoglosso e vago), diversas estruturas relacionam-se no processo da vocalização e deglutição. Estas devem ser analisadas como sítios de comprometimento da condução nervosa nas junções neuromusculares.^{7,8}

Consequentemente, um distúrbio na condução nervosa aplicada a essas estruturas comprometem significativamente o comportamento fisiológico dos sistemas envolvidos, alterando o fechamento glótico, ocasionando presença de resíduos e estase salivar em valéculas e hipofaringe, mudanças na qualidade vocal, paralisia das pregas vocais e/ou a distúrbios da deglutição.

Devido ao amplo espectro de possíveis manifestações clínicas, faz-se necessário estratificar e diferenciar os sintomas que possam mimetizar a Miastenia Gravis.

Na última década, estudos apontam que as estatísticas de mortalidade para Miastenia Gravis caíram dramaticamente ao longo do tempo. Entre 1940 e 1957, a taxa de mortalidade era de 31%, enquanto entre 1966 e 1985, a taxa de mortalidade foi de 7%. As duas principais razões para esta taxa de mortalidade reduzida são a melhoria dos cuidados multidisciplinares e intensivos e a introdução do tratamento precoce.⁴

Dentre os principais exemplos a serem considerados nos diagnósticos diferenciais temos: a síndrome miastênica de Eaton-Lambert, o botulismo, a esclerose lateral amiotrófica, a sarcoidose e o tratamento com penicilamina, que pode originar quadro neurológico semelhante.^{4,8,9}

O diagnóstico da Miastenia Gravis frente à suspeita clínica, pode ser estabelecido por testes clínicos e sorológicos. O tratamento depende da gravidade da sintomatologia, podendo ser dividido em tratamento sintomático, tratamento modificador de doença e intervenção terapêutica aguda.

No tratamento sintomático, utilizam-se os inibidores da acetilcolinesterase, como

a piridostigmina, com o intuito de facilitar a transmissão neuromuscular.¹⁰ Em relação ao tratamento modificador de doença, os glicocorticoides e a azatioprina são os imunossupressores de primeira linha. O tratamento da crise miastênica em situação aguda é realizado através de intervenções que reduzem os anticorpos circulantes como a plasmaférese, administração de imunoglobulina intravenosa ou com pulsos de metilprednisolona.^{10,11}

Devido ao impacto negativo desta doença na qualidade de vida do paciente é de fundamental importância a sua suspeita durante investigação clínica em pacientes com sinais e sintomas otorrinolaringológicos.

Conclusão

Ao longo dos anos, a fisiopatologia da Miastenia Gravis foi gradualmente sendo esclarecida e várias terapias foram desenvolvidas na tentativa de aliviar as manifestações clínicas e retardar a evolução da doença.

O diagnóstico precoce frente às queixas otorrinolaringológicas é imprescindível para o manejo adequado da Miastenia Gravis, evitando complicações inerentes à evolução natural da doença, diminuindo o acometimento sistêmico que tem elevadas taxas de complicações.

Referências

1. Yang XL, Niu L, Yang CW, Wang L, Liu JX, He Y. Clinical features of laryngeal myasthenia gravis: A case series. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*. 9 October 2018.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570-81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678.
3. Balabigari N et al. Cranial nerve IX and X weakness: An unusual initial presentation of Myasthenia Gravis. *Am J Case Rep*. 2020;21:e923750.
4. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin* 2018;36:253–260. 0733-8619/18/a 2018 Elsevier Inc.
5. Lang B, Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Jun;9(3):336-40.
6. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 6;2:44.
7. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46.
8. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004 Mar;24(1):17- 20.
9. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. 2004 Dec;80(950):690-700.
10. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
11. Amato A, Russell JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 457-528.



RELATO DE CASO

Histoplasmose Pulmonar – Forma Micronodular*Pulmonary Histoplasmosis – Micronodular Form*

Juliane Penalva Costa Serra¹, Thiago Meira Góes², Thais Dourado Matos de Souza², Jorge Humberto Ardila¹, Camila Melo Coelho Loureiro¹, Fernanda de Souza e Silva Dantas¹, Antonio Bruno Castro Magalhães Valverde¹, Maria Estela Pompeu do Amaral³, Jamocyr Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia; ²Residente de Pneumologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia. ³Patologista do Laboratório IMAGEPAT; Salvador, Bahia, Brazil

Paciente de 79 anos, masculino, com diagnóstico recente de mielofibrose, apresentou tosse persistente por uma semana. Durante investigação diagnóstica, tomografia computadorizada de tórax evidenciou micronódulos de distribuição randômica difusos em ambos os pulmões. Na suspeita de quadro infeccioso, o paciente foi submetido a broncoscopia, cuja biópsia confirmou processo granulomatoso crônico e, no entanto, as pesquisas de fungos e bacilo álcool-resistente foram negativas. O diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda foi firmado após positividade da banda M na sorologia para *Histoplasma capsulatum*. Iniciado tratamento com itraconazol, paciente evoluiu com completa resolução da doença e sintomas.

Palavras-chave: Histoplasmose; Sorologia; Tratamento.

Correspondence addresses:

Dr. Jamocyr Marinho
jamocyr@hotmail.com

Received: December 3, 2020

Revised: January 27, 2021

Accepted: February 20, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

A 79-years-old male recently diagnosed with myelofibrosis had a persistent cough for one week. During the diagnostic investigation, chest computed tomography showed diffuse randomly distributed micronodules in both lungs. The patient was submitted to a transbronchial biopsy that confirmed chronic granulomatous disease. The microorganisms' stains were negative. However, the presence of *Histoplasma capsulatum* antibodies against M antigen confirmed the diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis. The patient used itraconazole that treated the disease.

Keywords: Histoplasmosis; Sorology; Treatment.

Introdução

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico que se apresenta na forma micelial à temperatura ambiente e cresce como levedura à temperatura corporal nos mamíferos. Em áreas habitadas por morcegos e pássaros, os solos apresentam uma alta carga do fungo.¹ A maioria dos indivíduos com histoplasmose é assintomática. Porém, pacientes imunocomprometidos ou expostos a grande quantidade de inóculos, podem apresentar as formas de histoplasmose pulmonar sintomática, dentre elas, a pulmonar aguda, pulmonar crônica, disseminada, mediastinite fibrosante ou síndrome do desconforto respiratório agudo.^{1,2} Descrevemos um caso desafiador de

histoplasmose pulmonar aguda em paciente com mielofibrose.

Relato de Caso

Paciente 79 anos, masculino, hipertenso e diabético prévio, com diagnóstico recente de mielofibrose, apresentou tosse seca e persistente há uma semana. Negava dispneia, sibilância, febre ou sudorese noturna. Perdeu cerca de 5 kg de peso no período de investigação da doença de base até o momento. Ex-tabagista, com carga tabágica de 30 anos-maço, parou de fumar há 29 anos. Trabalhou em comércio de grãos, com exposição a fardos que foi cessada há mais de 20 anos. Tinha em casa um papagaio há mais de 30 anos e negava outros animais em domicílio. Ao exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral, eupneico, afebril. Saturação periférica de oxigênio (SatO₂) de 95% em ar ambiente. Sem alterações ao exame físico segmentar. Exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica e normocrômica com Hemoglobina de 10,3g/dL e leucograma com leucócitos em 13.210 mm³, sem desvios à esquerda. Sorologias para HIV e hepatites B e C foram negativas. A tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou múltiplos micronódulos não calcificados esparsos pelos pulmões, com distribuição randômica, bilateral e difusa, alguns justafissurais e alguns centrolobulares (Figura 1), inexistentes em TC de tórax realizada há um mês, associado a nódulo pulmonar com densidade de partes moles de 1.6 cm, localizado no segmento lateral do lobo médio que permanecia estável nesse último exame.

Diante de um paciente portador de mielofibrose cursando com quadro agudo de tosse e padrão miliar à TC de tórax, abriu-se o leque de hipóteses diagnósticas, sobretudo: tuberculose miliar e micronodular, infecção fúngica (histoplasmose, paracoccidioidomicose e criptococose), sarcoidose ou até carcinoma metastático. Dessa forma, para esclarecimento do quadro, o paciente foi submetido a broncoscopia com lavado

broncoalveolar (LBA) e biopsia transbrônquica (BTB). O teste rápido molecular (TRM) para tuberculose, a baciloscopia eo micológico direito foram negativos no LBA. A análise pela anatomia patológica evidenciou áreas de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com formação de granulomas, sem necrose. Pesquisa de fungos pelos PAS e Grocott da amostra tecidual, bem como a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) pelo Fite Faraco foram negativas (Figura 2).

Uma vez que a etiologia infecciosa é a principal causa de processo granulomatoso pulmonar, essa hipótese não foi completamente afastada a despeito da negatividade das pesquisas de fungos e BAAR nesse caso. Complementando a investigação, IGRA, sorologia para paracoccidioidomicose e antigenemia para criptococose também resultaram negativas.

A sorologia para histoplasmose, por sua vez, apresentou positividade na banda M firmando-se o diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda. O tratamento com itraconazol foi prontamente iniciado e o paciente evoluiu com resolução completa da tosse, melhora da SatO₂, além de ganho de peso. A tomografia de tórax realizada para controle, após 2 meses de tratamento, mostrou resolução dos micronódulos e redução das dimensões do nódulo com densidade de partes moles localizado no LM (Figura 3).

Discussão

Estudos soro epidemiológicos têm indicado que um alto percentual da população já foi exposto ao *H. capsulatum*, o que torna o Brasil uma região endêmica e com números crescentes de hospitalizações por histoplasmose.^{3,4} O principal fator de risco para desenvolver a infecção é a imunossupressão com o a vista em pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou em uso de imunossupressores, particularmente, os inibidores do TNF-alfa.^{5,6} Neste paciente de 79 anos, com diagnóstico recente de mielofibrose,

Figura 1. Imagens de TC de tórax: cortes de campos superiores (A) e campos médios (B) com múltiplos micronódulos não calcificados esparsos pelos pulmões de distribuição randômica.

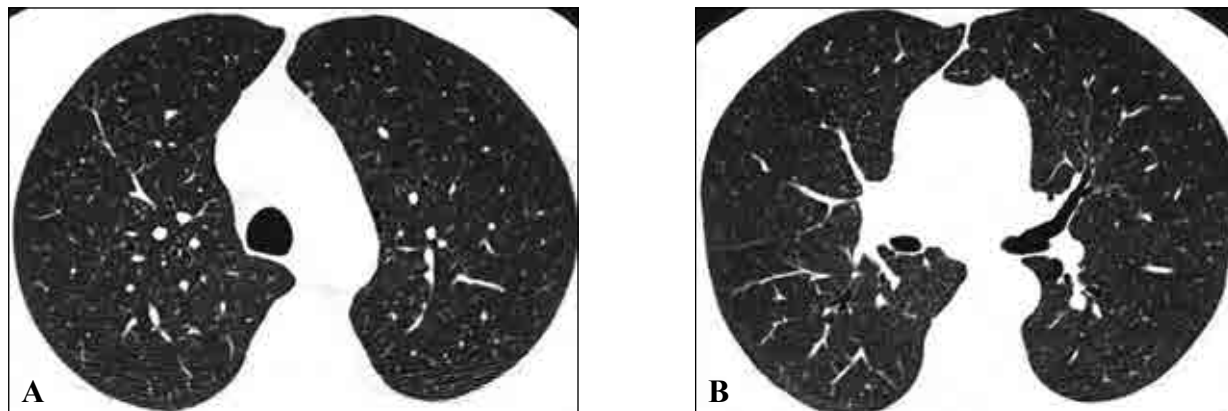
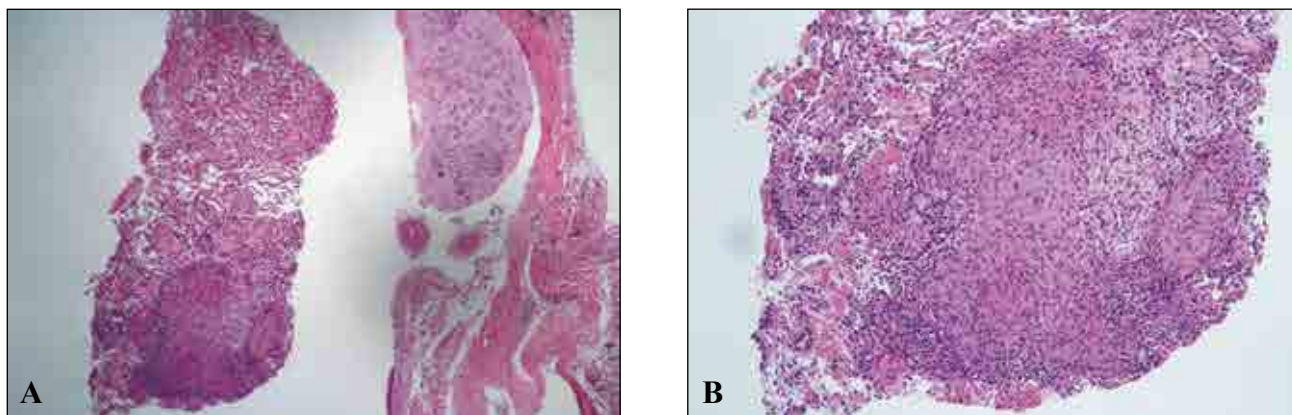


Figura 2. Histopatologia: (A) Inflamação crônica granulomatosa em pulmão; (B) Células epitelioides formando granuloma.



provavelmente a patologia de base favoreceu o desenvolvimento da histoplasmose.

A radiografia de tórax é normal na maioria dos pacientes. No entanto, pode apresentar infiltrados pulmonares, consolidações lobar ou segmentar, derrame pleural e linfonodomegalias. Em pacientes imunocomprometidos e após exposição intensa ao fungo, a radiografia de tórax pode se apresentar com padrão micronodular miliar (Figura 4).

O diagnóstico padrão ouro é a identificação de levedura na histopatologia ou citopatologia, principalmente na fase aguda, além do crescimento de fungos em cultura. Entretanto, outros métodos diagnósticos podem ser utilizados, como o imunoensaio enzimático que detecta bandas de precipitação M e H do *H.*

capsulatum em gel de ágar. A banda M é a mais comumente encontrada e deve ser interpretada à luz dos sintomas e sinais clínicos. Sua detecção pode ser vista em até 75% dos pacientes com histoplasmose aguda e em quase todos com histoplasmose crônica.⁷

Na Tabela 1 descrevemos apresenta as diferentes sensibilidades dos métodos diagnósticos, na dependência da apresentação clínica. No Gráfico 1, demonstramos a visão geral da sorologia e testes de antígeno e anticorpos na histoplasmose pulmonar aguda ao longo do tempo. Os testes moleculares, por sua vez, embora tenham se tornado o padrão ouro para o diagnóstico de muitos patógenos, ainda não é uma realidade para o diagnóstico da histoplasmose.⁸

Figura 3. Cortes de TC de tórax mostram imagens antes do tratamento (A e C) e imagens após (B e D) o tratamento da histoplasmose pulmonar difusa aguda, notando-se a melhora acentuada dos micronódulos de distribuição randômica.

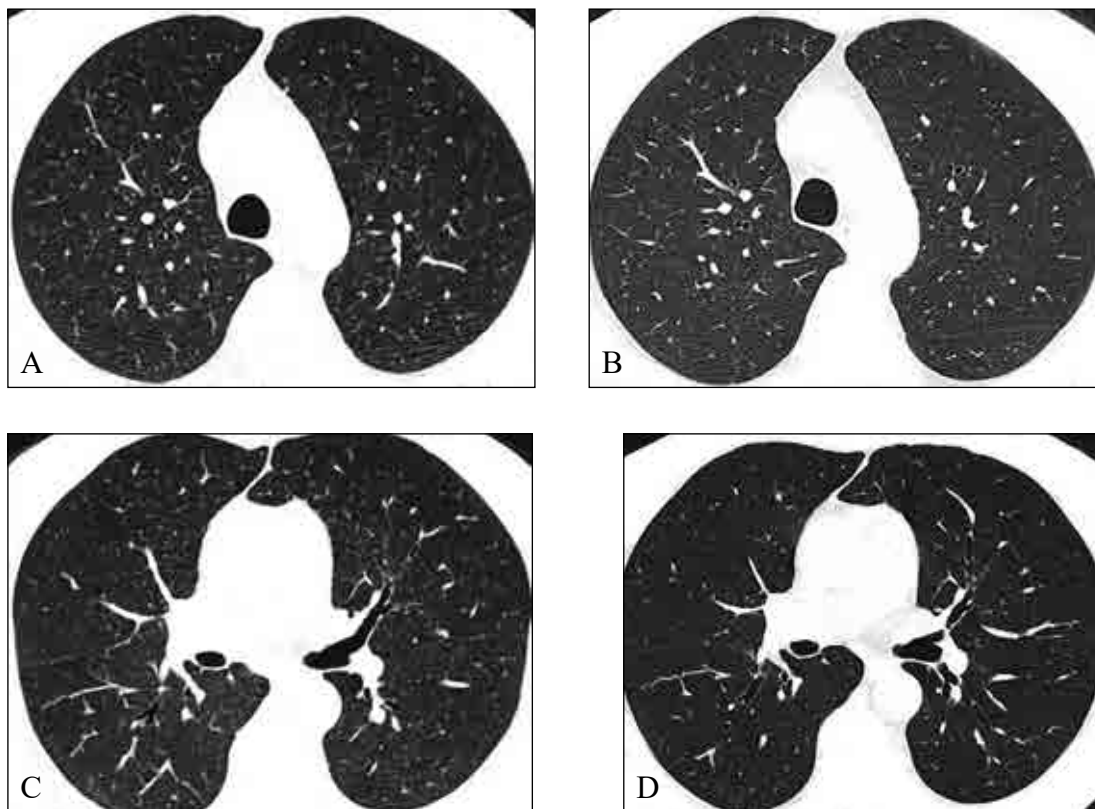
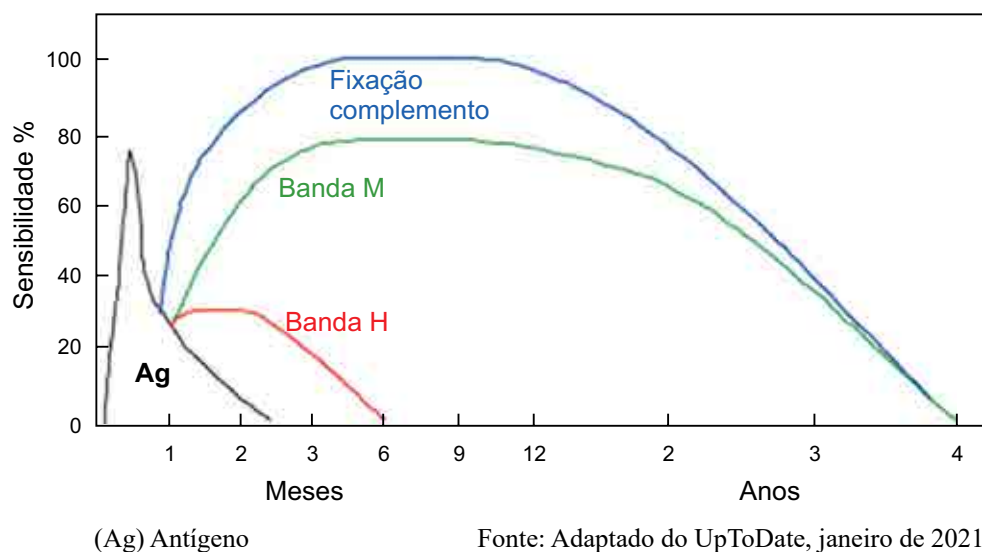


Figura 4. Radiografia de tórax com numerosos micronódulos bilaterais.



Tabela 1. Sensibilidade de métodos diagnósticos em diferentes síndromes de histoplasmose.²

Método	Disseminada	Pulmonar aguda	Pulmonar subaguda	Pulmonar crônica	Mediastinal
Antígeno	92% (158)	83% (29)	30% (46))	88% (9)	5% (41)
Anticorpo	75% (80)	64% (28)	95% (41)	83% (6)	54% (57)
Patologia	76% (76)	20% (10)	42% (19)	75% (4)	44% (71)
Cultura	74% (132)	42% (19)	54% (26)	67% (6)	5% (36)

Gráfico 1. Sensibilidade, tempo de aparecimento e persistência de antígenos e anticorpos do *H. capsulatum*.

O tempo de tratamento da histoplasmose pulmonar e a droga de escolha vão depender da apresentação clínica. Pacientes com a forma pulmonar aguda moderadamente severa da histoplasmose são tratados com anfotericina B e metilprednisolona; já aqueles com a forma leve a moderada podem ser tratados com itraconazol via oral.^{9,10}

Em um paciente com condição de base imunossupressora como o nosso que se apresentou com sintomas agudos, o diagnóstico e tratamento devem ser precisos. O espectro de doenças que podem se apresentar com padrão radiológico miliar é amplo e a investigação

diagnóstica deve ser abranger causas infecciosas. Neste caso específico, apesar das colorações específicas do material da BTB e do LBA terem sido negativas, foi possível firmar o diagnóstico de histoplasmose pulmonar a partir da correlação entre quadro clínico, padrão radiológico, achados na anatomia patológica e detecção da banda M do *H. capsulatum* no sangue na sorologia do paciente.

Referências

1. Ariffin A, Jagpal SK, Johannes J, Nagella N. Infections. Le T, Khosa S, Pasnick S, Wang T, eds. ATS Review for the Pulmonary Boards. 1st ed. New York, NY: American Thoracic Society; 2015. 469-72.

2. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1): 13. Epub 2020 Jan 30.
3. Damasceno LS, Ramos AN Jr, Alencar CH, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses* 2014;57(07):406–413.
4. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011; 49(08): 785–798.
5. Benedict K, Derado G, Mody RK. Histoplasmosis-associated hospitalizations in the United States, 2001–2012. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(01): ofv219.
6. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):85.
7. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(07):896–902.
8. Stempak LM, Vogel SA, Richter SS, Wyllie R, Procop GW. Routine broad-range fungal polymerase chain reaction with DNA sequencing in patients with suspected mycoses does not add value and is not cost-effective. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(05): 634–638.
9. Hospenthal DR, Becker SJ. Update on Therapy for Histoplasmosis. *Infect Med*. April 13, 2009. 26:121–124.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: *Clin Infect Dis*. 2007; 45(7): 807.



RESUMO DE ARTIGO

Síndrome da Isquemia Aguda Cutânea e/ou de Extremidades: O Que o Reumatologista Precisa Saber

Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know

Mittermayer B. Santiago¹, Adriane Paz¹

¹Departamento de Reumatologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Isquemia aguda cutânea e/ou de extremidades é uma condição não rara na prática clínica e pode ser uma manifestação de diversas doenças subjacentes ou ainda ser um fenômeno clínico cuja etiologia pode não ser definida, mesmo após uma ampla investigação complementar. Denominamos este evento de APCIS, sigla que em inglês significa "Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome", descrevemos alguns casos ilustrativos dessa condição e discutimos os prováveis mecanismos etiopatogênicos, destacando as situações de interesse especial para o reumatologista. Além disso, propomos uma estratégia de investigação diagnóstica e uma conduta terapêutica inicial de utilidade para médicos em geral.

Palavras-chave: Necrose de Pele; Isquemia de Membro; Síndrome Antifosfolípide; Crioproteinemia; Vasculite.

In daily practice, the frequent appearance of limb and/or skin necrosis, which we term "acute peripheral and/or cutaneous ischemic syndrome" (APCIS), can be a manifestation of numerous underlying diseases, or it can sometimes be a clinical phenomenon whose etiology is undefined even after a wide investigation. The mechanisms for the development of APCIS include vessel wall abnormalities (atherosclerosis, vasculitis, and calciphylaxis), embolic processes (infectious endocarditis, atrial myxoma, and cholesterol emboli), local thrombotic injuries (genetic or acquired thrombophilias and heparin- and warfarin-induced ischemia), dysproteinemias (cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia), or venous limb gangrene. Here, we report 5 illustrative cases of APCIS with different pathogenetic mechanisms, thereby highlighting some clinical conditions that cause APCIS that may be of special interest for rheumatologists, such as antiphospholipid syndrome, primary and secondary vasculitis, and cryoproteinemias. Furthermore, we describe a large spectrum of other causes of APCIS beyond the scope of rheumatology. Because there are no validated guidelines for APCIS, we tentatively propose an initial diagnostic workup and a therapeutic approach based on full-dose anticoagulation and immunosuppressive therapy.

Keywords: Skin Necrosis; Limb Ischemic; Antiphospholipid Syndrome; Cryoproteinemias; Vasculitis.

Correspondence addresses:

Dr. Mittermayer B. Santiago
mitter.santiago@serdabahia.com.br

Received: March 1st, 2021

Revised: March 15, 2021

Accepted: March 16, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Resumo do Artigo: Santiago, Mittermayer B.; Paz, Adriane. Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know. JCR: Journal of Clinical Rheumatology: March 2021 - Volume 27 - Issue 2 - p 73-79. Doi: 10.1097/RHU.0000000000001609

Introdução

Existem condições clínicas que são comuns a várias especialidades e que podem levar o paciente a ser internado em enfermaria de clínica médica ou unidade de terapia intensiva e o internista, como condutor do caso, pode consultar vários especialistas para garantir o tratamento ideal. Uma dessas condições, que denominamos de APCIS, do inglês “*Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome*”, representa uma isquemia aguda de pele e/ou de membros e pode ser uma manifestação de inúmeras doenças ou pode ser um fenômeno clínico isolado de etiologia não definida.

A principal causa de isquemia periférica na população adulta é aterosclerose com ou sem diabetes *mellitus*, tendo o tabagismo e hipertensão como principais fatores que contribuem para o seu aparecimento. Geralmente, a história médica desses pacientes ajuda a definir a causa; frequentemente, há menção de claudicação de membros e o exame físico revela pulsos arteriais periféricos diminuídos. A isquemia periférica também pode ser secundária a êmbolos cardíacos, trauma arterial e dissecação, trombose de um aneurisma e trombose venosa maciça. Normalmente, nesse cenário as manifestações cutâneas estão ausentes.

Do ponto de vista dermatológico, as manifestações do APCIS podem ser definidas como “púrpura retiforme”, “púrpura em serpentina” ou “*purpura fulminans*”, que são padrões morfológicos específicos de origem vascular. Por outro lado, APCIS para o reumatologista tem como causas os processos vasculíticos, as trombofilias, principalmente a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e a crioglobulinemia.

Embora a literatura sobre o manejo da APCIS seja prolífica, principalmente aquela de origem aterotrombótica ou embólica, não há padronização nas medidas terapêuticas para APCIS, quando é predominantemente microvascular localizada em extremidades e/ou na pele. Assim, o presente

manuscrito apresenta cinco casos ilustrativos de APCIS, sob a perspectiva do reumatologista, discute os principais diagnósticos diferenciais, a abordagem laboratorial e as estratégias terapêuticas iniciais.

Casos Ilustrativos

A Tabela 1 resume os dados de cinco casos de APCIS vistos em enfermarias de Reumatologia.

Discussão

APCIS envolve aspectos clínicos semelhantes que, teoricamente, podem ser explicados por pelo menos cinco mecanismos distintos:

1. Anormalidades da parede do vaso (aterosclerose, vasculites);
2. Fenômenos embólicos (endocardite infecciosa e não infecciosa, fibrilação atrial, êmbolos de aneurismas e êmbolos de colesterol);
3. Fenômenos trombóticos (estados de hipercoagulabilidade, trombofilias genéticas ou adquiridas como a síndrome antifosfolípide (SAF), além de coagulação intravascular disseminada e isquemia induzida por varfarina);
4. Disproteïnemias (crioglobulinemia; crio-fibrinogenemia); e
5. Gangrena por trombose venosa (uma condição intrigante na qual uma trombose venosa extensa resulta em trombose arterial e isquemia com necrose).

Didaticamente, podemos distinguir esses mecanismos, porém, na prática, percebemos que mais de um mecanismo pode estar presente em um mesmo paciente. Por exemplo, APCIS em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES) pode ser devido à fenômeno de Raynaud, vasculite, crioglobulinemia e SAF.

Algumas condições específicas de APCIS são de especial interesse para o reumatologista, tais como as descritas nas subseções.

Tabela 1. Aspectos demográficos, quadro clínico e diagnóstico final de cinco casos de APCIS.

Caso	Idade/ Sexo	Queixa Principal	Achados de Exames	Diagnóstico Final
1	28/M	Epistaxe e dor frontonasal seguidas de febre diária, poliartrite simétrica, lesões cutâneas em membros inferiores e cianose com dor nos dedos dos pés.	Anemia normocítica e normocrômica. Proteinúria e hematúria. ANCA C positivo 1:320. Duplex arterial: oclusão das artérias tibial anterior, posterior e fibular.	APCIS secundário à granulomatose com poliangeíte (GPA).
2	29/F	Dor e cianose de extremidades superiores e inferiores com evolução para isquemia e necrose.	FAN positivo 1/640 padrão pontilhado grosso, anti-Sm positivo, consumo de complemento. Biópsia cutânea: trombose e infiltrado inflamatório misto.	APCIS secundário a lúpus eritematoso sistêmico (LES).
3	43/F	Lesões cutâneas dolorosas em membro inferior esquerdo que evoluíram para úlceras e necrose de pododáctilos.	Crioglobulinas positivas. Imunofixação de proteínas séricas com componente monoclonal IgG lambda.	APCIS devido à crioglobulinemia secundária à gamopatia monoclonal de significado indeterminado.
4	53/F	Prurido intenso em mãos com evolução para placas e púrpuras em membros, tronco, face e dorso da orelha.	Anemia, trombocitose, linfocitose com aumento de linfócitos atípicos. Biópsia cutânea com vasculite leucocitoclástica. Imunofenotipagem: Linfoma indolente de células B com leucemização.	APCIS secundário à neoplasia.
5	30/F	Úlceras cutâneas em tornozelos e pés que evoluíram para necrose extensa de ambos os membros inferiores.	Exames laboratoriais e de imagem normais. Biópsia cutânea evidenciou vasculopatia trombótica com depósito de hemossiderina sem vasculite.	APCIS de causa indeterminada.

M – masculino, F- feminino.

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF)

A SAF é talvez o diagnóstico mais frequentemente observado por reumatologistas no contexto do APCIS.

A trombose de vasos cutâneos pode levar a uma purpura fulminans e trombose arterial de grandes vasos leva a isquemia de membros. Essas características clínicas podem aparecer simultaneamente ou de maneira isolada.

Embora o diagnóstico de SAF seja obtido pela detecção de anticorpos antifosfolípidos como anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína-1 e anticoagulante lúpico, esses anticorpos podem estar ausentes durante o episódio agudo de trombose devido ao seu consumo local.

Uma forma fulminante de SAF é a chamada SAF catastrófica, caracterizada por trombose generalizada nos vasos grandes ou pequenos, levando aos sinais clínicos de APCIS e também envolvimento do pulmões, rins e sistema nervoso central.

Vasculites

As síndromes vasculíticas são classificadas como “primárias” ou “secundárias” a uma outra entidade clínica, como doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTCs), infecções, induzidas por drogas ou relacionadas ao câncer. “Vasculite” é um dos principais diagnósticos diferenciais de APCIS, particularmente nos casos vistos pelo reumatologista. Curiosamente, o caso do nosso paciente número 1, que tinha granulomatose com poliangeíte (GPA) e isquemia de membro, tal fenômeno ocorreu devido à trombose arterial em vez de vasculite, ao contrário do que se esperava inicialmente. Além do GPA, outras causas relatadas de APCIS no grupo das vasculites primárias são a poliarterite nodosa, granulomatose com poliangeíte eosinofílica, doença de Kawasaki, doença de Behçet, arterite de células gigantes e vasculite por IgA.

Outra causa de isquemia digital e que não é classificada como vasculite é a tromboangeíte

obliterante. Seu predomínio em homens e naqueles com história de tabagismo ajudam a estabelecer o diagnóstico.

Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DDTCs)

Dentre as DDTCs, o LES é a causa mais comum de APCIS e, conforme descrito acima, essa pode ocorrer devido à vasculite, fenômenos trombóticos (secundário à SAF) e na presença de crioglobulinas.

APCIS pode ser a manifestação inicial do LES, tornando o seu diagnóstico um desafio, como ocorreu no nosso caso número 2. Raramente, outras DDTCs, como a artrite reumatoide (AR), podem causar APCIS devido à vasculite de vasos de pequeno e médio calibre (vasculite reumatoide). Esse tipo de vasculite ocorre classicamente em pacientes com AR nodular de longa data, com doença articular destrutiva e fator reumatoide positivo. A esclerose sistêmica é uma causa frequente de isquemia digital, mas suas abordagens diagnósticas e terapêuticas diferem daquelas para APCIS porque suas características cutâneas do paciente permitem facilmente a sua identificação.

Crioproteinemias (Crioglobulinemia e Crioibrinogenemia)

Crioproteínas são proteínas que precipitam no plasma ou soro quando expostas a uma temperatura abaixo de 37° C e que dissolvem após o reaquecimento. Elas podem ser imunoglobulinas (crioglobulinas), que são detectados no soro, ou outras proteínas, como fibrinogênio (criofibrinogênio), cuja detecção é feita no plasma.

Na prática clínica, a prevalência real de crioproteinemia é subestimada, pois o índice de testes falso-negativos é alto uma vez que nem todos os laboratórios realizam o teste adequadamente. Além disso, a sua pesquisa não é realizada rotineiramente pela maioria dos médicos.

As crioglobulinas são classificadas em tipos I, II e III. Tipo I denota uma crioglobulina com um componente monoclonal, principalmente IgM ou IgG, observado em discrasias de células plasmáticas. Este tipo de crioglobulinemia pode precipitar APCIS por uma oclusão vascular não inflamatória devido à crioprecipitação das imunoglobulinas. Interessantemente, as manifestações da crioglobulinemia tipo I podem preceder o aparecimento da neoplasia por muitos anos. Nosso paciente número 3 foi classificada como crioglobulinemia tipo I.

Os tipos II e III de crioglobulinemias são definidos como “mistos” e são constituídos pela presença de complexos imunes. Eles são secundários a DDTDs, infecções ou neoplasias. Em geral, as crioglobulinemias mistas levam a APCIS por um mecanismo vasculítico. A crio-fibrinogenemia pode causar manifestações clínicas semelhantes às da crioglobulinemia, incluindo APCIS por uma oclusão vascular não vasculítica.

Estratégias Diagnósticas e Terapêuticas Iniciais para APCIS

Diante de uma suspeita de APCIS o primeiro passo é descartar infecções, êmbolos ou distúrbios aterotrombóticos. A aquisição de uma história clínica completa, incluindo a presença de comorbidades anteriores, febre, uso de drogas ilícitas e tempo de instalação e busca de achados físicos, como ausência de pulsos arteriais periféricos, alteração de ritmo cardíaco e pressão arterial, são essenciais.

Adicionalmente, os seguintes testes diagnósticos devem ser realizados imediatamente:

1. Amostras de sangue/urina para:

- Hemograma
- Testes para reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação de hemácias e proteína C reativa);
- Esfregaço de sangue para pesquisa de esquisócitos e células atípicas;
- Painel de bioquímica do soro;

- Culturas de sangue;
- Painel de coagulação/trombofilia;
- Perfil de autoanticorpos;
- Pesquisa de crioglobulina/crio-fibrinogênio;
- Pesquisa de componente de proteína monoclonal;
- Urinálise e urocultura.

2. Imagem

- Ecocardiograma;
- Estudo vascular (duplex arterial/venoso).

3. Biópsia de tecido (quando acessível).

Se houver suspeita de infecção, deve-se buscar a identificação do agente causador e iniciar a terapia antimicrobiana adequada, além das medidas hemodinâmicas necessárias. A presença de isquemia arterial aguda de membro na ausência de pulsos periféricos palpáveis é indicação imediata de avaliação por cirurgião vascular. No entanto, em muitos casos de APCIS, o diagnóstico definitivo depende de testes cujos resultados não estão imediatamente disponíveis e decisões terapêuticas imediatas são necessárias mesmo sem esses resultados.

Assim, se a APCIS surgir em um paciente jovem, afebril, hemodinamicamente estável e sem história médica anterior, após o início da investigação diagnóstica acima citada, propomos a utilização imediata de anticoagulação plena (heparina de baixo peso molecular seguida de varfarina), aspirina em baixa dose e pulsoterapia com metilprednisolona 1g por três dias consecutivos. Embora essas medidas não sejam baseadas em evidências científicas robustas, acreditamos que sejam benéficas como abordagem terapêutica inicial para a maioria dos pacientes com APCIS. Outros tratamentos personalizados podem ser realizados após a obtenção dos resultados dos testes diagnósticos.

Futuros estudos multicêntricos prospectivos que investiguem a eficácia desse protocolo devem ser realizados.

RESUMO DE ARTIGO



Atualização no Estadiamento dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles

Updating in the Staging of Bone and Soft Tissue Sarcomas

Alex Guedes¹, Marcelo Bragança dos Reis Oliveira², Flávia Martins Costa³, Adelina Sanches de Melo⁴

¹Serviço de Ortopedia, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, Bahia; ²Serviço de Traumatologia-Ortopedia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; ³Departamento de Radiologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro; ⁴Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Misericórdia da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Os sarcomas ósseos e das partes moles consistem em grupo heterogêneo de neoplasias malignas de origem mesenquimal que podem ocorrer em qualquer faixa etária. O estadiamento preciso destas lesões determina as melhores estratégias terapêuticas e estimativas de prognóstico. Dois sistemas de estadiamento são os mais frequentemente empregados no manejo destas neoplasias: o sistema proposto pelo grupo da Universidade da Flórida, liderado pelo Dr. William F. Enneking (1980), adotado pela *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) e o sistema desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (1977) que se encontra em sua 8ª edição (2017). O presente artigo busca atualizar o leitor a respeito do estadiamento dos sarcomas ósseos e das partes moles que acometem o sistema musculoesquelético.

Palavras-chave: Estadiamento de Neoplasias; Sarcoma; Neoplasias de Tecido Conjuntivo; Neoplasias de Tecido Ósseo; Patologia Cirúrgica.

Bone and soft tissue sarcomas consist of a heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin that can affect patients from any age. The precise staging of these lesions determines the best therapeutic strategies and prognosis estimates. Two staging systems are the most frequently used: the system proposed by the University of Florida group, led by Dr. William F. Enneking (1980) and adopted by the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), and the system developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1977), currently in its 8th edition (2017). This paper updates the reader on the staging of bone and soft tissue sarcomas affecting the musculoskeletal system.

Keywords: Neoplasm Staging; Sarcoma; Neoplasms, Connective Tissue; Neoplasms, Bone Tissue; Pathology, Surgical.

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: December 9, 2020

Revised: January 22, 2021

Accepted: February 21, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Resumo do Artigo: Guedes, A; Oliveira, MBR; Costa, FM; Melo AS. Atualização no Estadiamento dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles. Revista Brasileira de Ortopedia. [Published online: 2020-09-30] Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710331?articleLanguage=pt> DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710331>.

Introdução

Os sarcomas ósseos e das partes moles acometem, respectivamente, um e cinco pacientes a cada 100.000 indivíduos/ano. Juntos, correspondem a aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas que acometem o ser humano.¹

As manifestações clínicas mais frequentes dos sarcomas ósseos e das partes moles – respectivamente, dor e aumento de volume do segmento acometido – tornam o ortopedista, frequentemente, o primeiro especialista a avaliar estes pacientes. Diante da suspeita clínica, o acompanhamento especializado, mediante realização de exames de imagem e execução da biópsia apropriados, permitirá o diagnóstico preciso e oportuno e a instituição do tratamento adequado, fundamental à preservação do membro acometido e à cura da doença.

O estadiamento consiste na abordagem do paciente ao exame inicial, diagnóstico histológico e classificação definitiva de uma neoplasia.²

Há décadas o estadiamento tem constituído instrumento crítico nas estimativas de prognóstico, fundamentando decisões terapêuticas e estratificando pacientes em categorias de risco para ensaios clínicos.² A *Union for International Cancer Control* (UICC) definiu os principais objetivos do estadiamento: guiar o planejamento terapêutico; estimar o prognóstico; auxiliar na avaliação dos resultados do tratamento; tornar a comunicação interinstitucional eficaz; e contribuir para a pesquisa científica.³

Diversos sistemas foram descritos para o estadiamento dos tumores malignos primários que acometem o sistema musculoesquelético. Entretanto, o sistema proposto por William F. Enneking e colaboradores, adotado pela *Musculoskeletal Tumor Society* – MSTS,⁴ e o sistema desenvolvido pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)^{5,6} são os mais utilizados na prática clínica. O objetivo do artigo é atualizar o leitor sobre o estadiamento dessas lesões, utilizando o sistema Enneking/MSTS6 e a 8.^a edição (2017)^{5,6} da classificação TNM (AJCC).

O Papel da Imagiologia e da Patologia na Avaliação dos Sarcomas Ósseos e das Partes Moles

As neoplasias que afetam o sistema musculoesquelético são diagnosticadas em pelo menos um dos seguintes cenários clínicos: dor, proeminência óssea, tumor nas partes moles, fratura patológica, ou achado em exames de imagem.

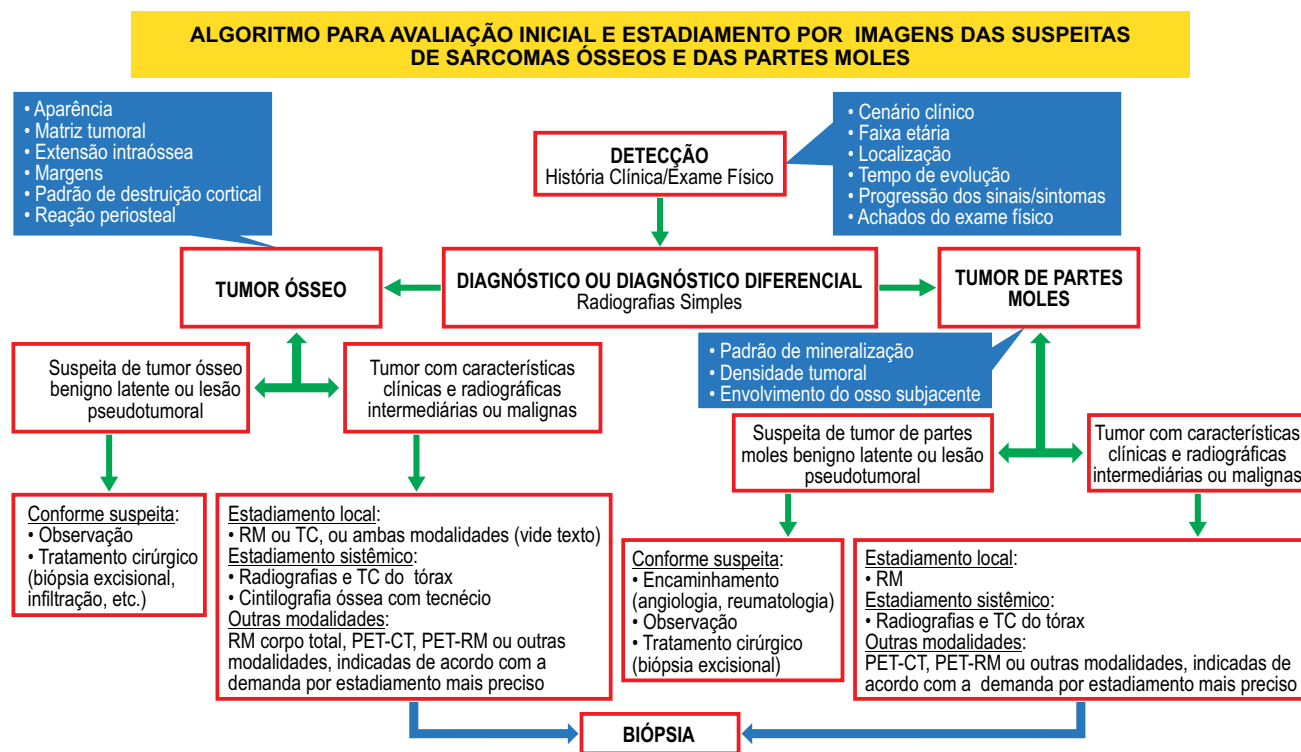
História clínica e exame físico são frequentemente suficientes para levantar a suspeita de tumor musculoesquelético, embora as radiografias sejam o meio mais comum de revelá-lo.⁷

A imagiologia é utilizada nas etapas de detecção, diagnóstico e diagnóstico diferencial, e na avaliação (estadiamento) das neoplasias musculoesqueléticas malignas primárias.

Radiografias simples, tomadas em incidências ortogonais, propiciam informações referentes à aparência, extensão intraóssea, matriz tumoral e margens entre o tumor e osso hospedeiro. Destruição cortical e reação periosteal estão associadas a neoplasias ósseas invasivas.⁸ Ao avaliar tumores de partes moles, as radiografias permitem detectar e definir o padrão de mineralização, auxiliando no diagnóstico, diagnóstico diferencial (miosite ossificante, calcinose tumoral, malformações vasculares, gota, condrossarcoma mesenquimal extraesquelético, osteossarcoma extraesquelético, lipossarcoma e sarcoma sinovial), além de prover valiosa informação sobre a densidade tumoral (tumores adipocíticos) e eventual envolvimento do osso subjacente.⁸

Diante do diagnóstico de lesão óssea ou das partes moles com características clínicas e radiográficas de agressividade biológica, é necessário realizar exames de imagem adicionais, no intuito de buscar informações sobre extensão local, disseminação à distância (metástases) e realização de biópsia, definindo o diagnóstico histológico (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo para avaliação inicial e estadiamento por imagens das suspeitas de sarcomas ósseos e das partes moles.



Estadiamento Local

A extensão local de um sarcoma é definida pelos espaços anatômicos envolvidos. A compreensão da anatomia topográfica relevante é fundamental na definição da melhor abordagem terapêutica a cada situação clínica.⁸

A capacidade de avaliação multiplanar e o contraste de partes moles propiciado pela ressonância magnética (RM) ou, quando esta modalidade está contraindicada ou indisponível,⁵ da tomografia computadorizada (TC) contrastada, tornaram essas técnicas indispensáveis no estadiamento local⁹ – eventualmente, RM e TC podem ser solicitadas em conjunto, por propiciarem informações complementares que auxiliam no delineamento das lesões em estudo.⁸ É importante mencionar que esses exames devem ser realizados antes da biópsia, evitando artefatos que interfiram na interpretação das imagens.¹⁰

A RM é considerada superior à TC no estadiamento local dos sarcomas ósseos e constitui

o pilar na avaliação por imagens dos sarcomas de partes moles.¹⁰ Os fatores determinantes para o estadiamento, referentes à morfologia da lesão, são tamanho e extensão local, melhor avaliados através da RM com gadolínio, utilizando técnicas avançadas de perfusão e difusão,⁹ o que permite determinar a configuração, localização, profundidade, tamanho e extensão local destas lesões e sua relação com músculos isolados, compartimentos musculares, planos fasciais, estruturas neurovasculares, articulações e órgãos situados em sua proximidade. É mandatório obter imagens de todo o segmento anatômico acometido, para definir a extensão do envolvimento intramedular e identificar eventuais tumores ósseos descontínuos (skip metastasis), cuja presença guarda implicações importantes no prognóstico.^{4,7,10}

Ao avaliar sarcomas ósseos, a opção por RM ou TC pode basear-se nos achados radiográficos. Se há destruição cortical e tumor extracompartimental, a RM é a modalidade mais desejável, por

proporcionar excelente contraste nas partes moles e determinar a extensão extraóssea do tumor melhor que a TC. A RM permite estadiamento mais acurado por sua capacidade de imageamento multiplanar (sagital, coronal, axial e oblíquo) e ausência de artefatos de endurecimento de feixe a partir do osso cortical, que ocorrem ao utilizarmos a TC. Apesar de raramente útil em diagnósticos específicos, a TC é indicada quando não há evidência radiográfica de extensão do tumoral para as partes moles, por permitir visualizar mais claramente calcificação, detectar reação periosteal, invasão sutil ou destruição da cortical e determinar a extensão intraóssea da neoplasia. A TC ainda é útil em delinear tumores em estruturas anatômicas complexas como esqueleto axial e cinturas pélvica e escapular, além de permitir melhor e mais compreensível demonstração dos sarcomas ósseos de superfície, tais como o osteossarcoma parosteal ou o condrossarcoma justa cortical, através da reconstrução tridimensional.⁹

Estadiamento Sistêmico

A disseminação à distância constitui o principal fator prognóstico para os sarcomas ósseos e das partes moles. Sarcomas possuem via de difusão preferencial hematogênica – pulmão e esqueleto são os sítios mais frequentes para o desenvolvimento de metástases. Apesar de menos frequente, o comprometimento linfático tem importância no prognóstico, uma vez que alguns subtipos histológicos de sarcomas de partes moles costumam disseminar para linfonodos locorregionais (sarcoma sinovial, sarcoma epitelióide, sarcoma de células claras e angiossarcoma).^{7,11}

Na avaliação do pulmão, são utilizadas radiografias do tórax, tomadas em duas incidências, e/ou, preferencialmente,⁵ TC do tórax de alta resolução, mais sensível na detecção de lesões.^{2,7}

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a realização de TC do abdômen e pelve no estadiamento de alguns sarcomas das partes moles com propensão

para metástases nestes sítios: lipossarcoma mixoide, sarcoma epitelióide, leiomiossarcoma e angiossarcoma.^{6,7,12}

No estadiamento de sarcomas ósseos, a cintilografia óssea deve ser obtida para mapear o esqueleto em busca de lesões similares ou doença óssea metastática.^{2,5} O mapeamento ósseo não é indicado rotineiramente no estadiamento inicial dos sarcomas das partes moles.⁷

A indicação rotineira de RM de corpo total,² PET-CT^{2,5} ou PET-MR,² ainda está sob avaliação no estadiamento dos sarcomas ósseos e das partes moles. Entretanto, quando necessários, modalidades de imagem adicionais podem ser realizadas na avaliação de sítios suspeitos, considerando que o exato estadiamento da doença possui impacto no tratamento e no desfecho clínico.²

Diagnóstico Histológico

A biópsia completa o processo de estadiamento clínico,⁵ confirmando o diagnóstico e determinando o grau histológico dos sarcomas pelo exame anatomopatológico, complementado pela imunoistoquímica e biologia molecular, quando necessárias.

Pacientes com suspeita de sarcoma devem ser preferencialmente biopsiados em um centro de referência com expertise no manejo dos sarcomas.⁵ A avaliação por imagens deve preceder a realização da biópsia.^{5,10}

Uma amostra da neoplasia deve ser obtida através de biópsia percutânea com trefina (core needle), guiada pelo método de imagem apropriado (ultrassonografia, TC, fluoroscopia e outros), ou mediante biópsia incisional. A localização da biópsia deve ser planejada cuidadosamente para permitir a ressecção de todo o seu trajeto em conjunto com a peça cirúrgica, no momento da ressecção definitiva do tumor.⁵

Subtipo e grau histológico permitem prever o comportamento biológico da neoplasia, variável com maior impacto no risco para disseminação metastática e na sobrevida geral.

O grau histológico correlaciona-se com o padrão de proliferação celular, atividade mitótica e o potencial metastático do tumor.

Sarcomas são classificados histologicamente como de alto ou baixo grau de acordo com a presença de atipia celular, número de figuras de mitose, grau de necrose e vascularização. Frequentemente, lesões de baixo grau são biologicamente menos ativas, possuem potencial metastático mínimo, requerem tratamento cirúrgico menos radical e não têm indicação para adjuvância mediante quimio e/ou radioterapia – esses tratamentos costumam ser inefetivos, devido à reduzida proliferação celular. Por outro lado, lesões de alto grau frequentemente necessitam de tratamento local e sistêmico mais radical, devido ao comportamento biológico agressivo do tumor.¹¹

Sistema de Estadiamento da MSTS

Em 1980, a *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) adotou o sistema de estadiamento cirúrgico dos sarcomas do sistema musculoesquelético criado em Gainesville, em 1977, pelo grupo da Universidade da Flórida liderado pelo Dr. William F. Enneking, a partir de dados coletados entre os anos de 1968 a 1976.⁴ Este sistema baseia-se na definição da extensão tumoral em relação aos limites anatômicos e na gradação histológica, reunindo os fatores prognósticos mais importantes em uma classificação concisa para estimar a sobrevida, guiar o tratamento cirúrgico e servir como diretriz para a indicação de terapias adjuvantes. O seu desenvolvimento, baseado em observações cirúrgicas, torna os parâmetros intuitivos, facilitando o planejamento operatório. É o sistema mais utilizado por oncologistas ortopédicos, porém menos utilizado no estadiamento dos sarcomas das partes moles, sobretudo por oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos e outros especialistas.

Este sistema considera a combinação de três variáveis: grau histopatológico da neoplasia (I=baixo grau, II=alto grau); extensão

local, para além do compartimento de origem (A=intracompartimental, B=extracompartimental) e presença de metástases à distância (III).⁵ Lesões de baixo grau (I) correspondem às classes 1 ou 2 de Broder (baixa taxa mitótica, baixa proporção núcleo/citoplasma, pleomorfismo limitado, baixo risco <25% para metástases). Lesões de alto grau (II) correspondem às classes 3 e 4 de Broder (figuras de mitose, nucleólos proeminentes, pleomorfismo, maior incidência de metástases). As subcategorias A (intracompartimental) e B (extracompartimental) são definidas pela avaliação por imagens do segmento afetado. O estágio III representa qualquer tumor com metástase à distância, definido pela avaliação por imagens.⁴

O estadiamento determina a extensão da ressecção cirúrgica, considerando a viabilidade para obtenção de margens oncológicas adequadas. Em geral, uma lesão de alto grau é biologicamente mais agressiva, portanto, possui maior probabilidade de invadir tecidos circundantes – isso coloca o paciente em maior risco para recidiva local e metástase; o uso de terapias adjuvantes é então preconizado para erradicar as células tumorais que permaneceriam após a ressecção cirúrgica.⁴

Como principais desvantagens do sistema MSTS enumeramos:

1. Não inclui a variável tamanho em seu escopo, implicada como fator prognóstico importante para diversos subtipos de sarcomas de partes moles (lesões maiores costumam ter maior potencial metastático e podem beneficiar-se da quimioterapia neoadjuvante);
2. Possui limitado poder prognóstico discriminatório para estratos intermediários, por conta da dicotimização simplificada das variáveis (grau histológico, extensão local e à distância), que tende a agrupar a maior parte dos osteossarcomas e sarcomas de Ewing em um mesmo estágio; no osteossarcoma, a maioria dos pacientes é enquadrada no estágio IIB; no caso dos

sarcomas de Ewing, a limitação é mais evidente por constituir neoplasia maligna de alto grau – o parâmetro grau histológico não é variável, impedindo a classificação no estágio IA;

3. Lesões originadas no crânio possuem comportamento clínico diferente e não podem ser classificadas por este sistema;
4. Não leva em conta a presença de um compartimento peridural contínuo nos tumores da coluna, variável, que possui implicações neurológicas (possibilidade de sacrifício da medula e das raízes espinhais e necessidade de estabilização).

Sistema de Estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

O sistema de estadiamento proposto pelo AJCC para os sarcomas musculoesqueléticos, desde a descrição original do *Manual for Staging of Cancer* (MSC), em 1977, sofreu atualizações e refinamentos com base na evolução das evidências

científicas sobre o prognóstico e sobrevida associados a estas neoplasias.

Estadiamento dos Tumores Ósseos Malignos Primários (AJCC)

A 8.^a edição (atual) do MSC6, publicada em 2017, passou a incluir segmentos definidos do esqueleto axial como parte da classificação (T), perfazendo três sítios para sarcomas ósseos: (i) esqueleto apendicular, tronco, ossos do crânio e faciais; (ii) coluna e (iii) pelve. Embora não afete o estadiamento desses tumores, isto permitiu determinar a estrutura para pesquisas futuras que aprimorem o sistema. Estudos mostraram evidências de que sarcomas ósseos com localização axial têm prognóstico marcadamente pior.¹³

Sarcomas ósseos e das partes moles foram descritos separadamente, de acordo com os sítios primários, principalmente devido a diferenças no prognóstico e estratégia de tratamento (Tabela 1). Outra modificação ocorreu na classificação do grau histopatológico (G), que passou de quatro para três níveis, reservando o estágio III

Tabela 1. Classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para sarcomas ósseos. Grupos de estágios prognósticos para sarcomas ósseos no esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais (não existem grupos de estágios prognósticos AJCC para coluna e pelve).

Estágio	Tumor primário (T)	Linfonodo regional (N)	Metástase à distância (M)	Grau histológico (G)
IA	T1	N0	M0	G1 ou GX
IB	T2 ou T3	N0	M0	G1 ou GX
IIA	T1	N0	M0	G2 ou G3
IIB	T2	N0	M0	G2 ou G3
III	T3	N0	M0	G2 ou G3
IVA	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer G
IVB	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer G

Abreviações: G1, bemdiferenciado, baixo grau; G2, moderadamente diferenciado, alto grau; G3, obremente diferenciado, alto grau; GX, o grau não pode ser acessado; M0, sem metástases à distância; M1a, metástases à distância (pulmão); M1b, metástases à distância (ossos ou outros sítios à distância); N0, sem metástases linfonodais regionais; N1, metástases linfonodais regionais; T0, não há evidência de tumor primário; T1, tumor ≤ 8cm; T2, tumor > 8cm; T3, tumores descontínuos no sítio ósseo primário; TX, o tumor primário não pode ser acessado.

Fonte: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.

para G2-G3 (tumores de alto grau), eliminando a designação G4, conforme recomendação do *American College of Pathologists*, que utiliza o sistema da *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Câncer* (FNCLCC) para classificar os sarcomas das partes moles,⁶ possibilitando uniformidade nas classificações dos sarcomas ósseos e das partes moles.

Estadiamento dos Sarcomas das partes Moles (AJCC)

O sistema de estadiamento AJCC para sarcomas das partes moles é o mais utilizado na estratificação de prognóstico e definição de abordagem destas neoplasias. Este sistema considera fatores adicionais na estimativa de prognóstico e possibilita melhor comunicação interdisciplinar. A presença de numerosos subtipos de sarcomas de partes moles demanda estadiamento mais complexo, o que não ocorre com os sarcomas ósseos, com poucos subtipos histológicos.

Na 8.^a edição (atual) do MSC (2017),⁶ quatro sítios tumorais foram descritos para os sarcomas das partes moles: (i) extremidades e tronco; (ii) retroperitônio; (iii) cabeça e pescoço e (iv) sítios viscerais. Todas as referências à profundidade das lesões foram removidas,⁵ decisão baseada em evidências de nível II publicadas por Maki e colaboradores,⁶ que confirmaram esta variável não constituir fator de risco independente após realização de análise multivariada. Outra modificação consistiu no aumento do número de categorias de tamanho do tumor de duas (≤ 5 cm ou > 5 cm) para quatro (≤ 5 cm, $> 5/\leq 10$ cm, $> 10/\leq 15$ cm, > 15 cm). A decisão de agrupar T3 e T4 ($> 10/\leq 15$ cm e > 15 cm) no estágio IIIB foi corroborada por evidência de nível II, proporcionada por estudo envolvendo 1.091 pacientes que mostrou que tumores divididos em categorias de tamanho de ≤ 5 cm, $> 5/\leq 10$ cm e > 15 cm apresentam taxas de mortalidade marcadamente diferentes. Porém, este estudo não mostrou diferença significativa na sobrevida entre as categorias $> 5/\leq 10$ cm e $> 10/\leq 15$.^{14,15}

Apesar disto, a categorização de tamanho em quatro níveis foi incluída, de acordo com dados publicados no estudo de Maki e colaboradores,⁶ que demonstraram diferenças significativas na sobrevida global livre de recidiva local entre os quatro grupos e platô na sobrevida em tumores de 10 cm. Esse achado foi apoiado por estudo recente, no qual nomogramas foram utilizados para prever a sobrevida global, e para qualquer mudança unitária no tamanho dos tumores > 10 cm, houve efeito marcadamente menor na sobrevida, quando comparado ao efeito sobre a sobrevida dos tumores < 10 cm.¹² Ainda na 8.^a edição, a doença linfonodal N1 associada a tumores situados no tronco e extremidades foi reclassificada como estágio IV provavelmente porque o prognóstico nestes casos é mais próximo à doença metastática qualquer TN0M1 do que qualquer TN0M0, mas permanece IIIB para tumores situados em outros sítios (Tabela 2).¹⁵

Referências

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2017. Atlanta: American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>. Acessado em 24 de Julho, 2019.
2. Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, Palmerini E, Rimondi E, Rossi G, et al. State-of-the-art approach for bone sarcomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(1):5-15.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CW, eds. International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. New Jersey, NY: Wiley-Blackwell; 2017.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-120.
5. Kneisl JS, Rosenberg AE, Anderson PM, Antonescu CR, Bruland OS, Cooper K. Part VIII Bone. In Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:469-486.
6. Pollock RE, Maki RG, Brookland RK, Agulnik M, Asare EA, Baldini EH. Part IX Soft Tissue Sarcoma. In Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:487-545.

Tabela 2. Classificação AJCC para sarcomas de partes moles situados no tronco e extremidades. Grupos de estágiosprognósticos.

Estágio	Tumor primário (T)	Linfonodo regional (N)	Metástase à distância (M)	Grau histológico (G)
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Abreviações: G1, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 2 ou 3; G2, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 4 ou 5; G3, diferenciação total, contagemmitótica e escore de necrose 6, 7 ou 8; GX, o grau não pode ser acessado; M0, semmetástases à distância; M1, metástases à distância; N0, sem metástases linfonodais regionais ou status linfonodal desconhecido; N1, metástases linfonodais regionais; T0, não há evidência de tumor primário; T1, tumor ≤ 5 cm em sua maior dimensão; T2, tumor > 5 cm e ≤ 10 cm em sua maior dimensão; T3, tumor > 10 cm e ≤ 15 cm em sua maior dimensão; T4, tumor > 15 cm em sua maior dimensão; TX, o tumor primário não pode ser acessado.

Fonte: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.

- Caracciolo JT, Letson GD. Radiologic Approach to Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Surg Clin N Am* 2016;96(5):963–976.
- Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics* 2007;27(1):189-205.
- Costa FM, Canella C, Gasparetto E. Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1325–1358, vii–viii.
- Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(426)92-96.
- Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Prog Tumor Res.* 2016;43:128-41.
- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(5):671-680.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776-790.
- Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2739-2748.
- Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(2): 103-107.

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.