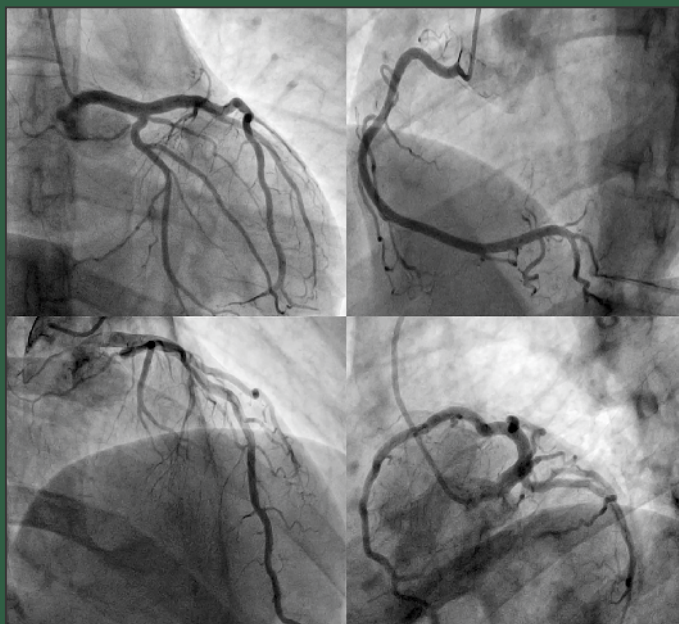


Volume 7, Nº4
Dezembro 2023

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



Editorial

Os Desafios do Exercício da Medicina

Atualização de Tema

Inteligência Artificial em Cardiologia: do Teorema de Bayes às Redes Neurais de Aprendizado Profundo

Relato de Caso

Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST em Paciente Jovem sem Comorbidades

Resumo de Artigo

Efeito Sexo-Específico da Mutação Termolábil C677T no Gene da Metilenotetrahidrofolato Redutase na Doença Arterial Coronariana Avaliada Angiograficamente em Brasileiros

Protocolo Assistencial

Jejum



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



Hospital
SANTA IZABEL

Dezembro 2023
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Antoine Tawill

TESOUREIRO

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE

Eduardo Queiroz

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

DERMATOLOGIA

Supervisor: Dra. Jussamara Brito Santos

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Clarissa Maria Cerqueira Mathias (Oncologia)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco

(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica / Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

Alexandre Sá

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

André Ney Menezes Freire

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

Daniela Galvão Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Jussamara Brito Santos

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marco Antônio Oliveira Lessa

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Melba Moura Lobo Moreira

Mittermayer Barreto Santiago

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Pepita Bacelar Borges

Renato Ribeiro Gonçalves

Ricardo Eloy Pereira

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Sandra Oliveira

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Thiago Pereira

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Valcellos José da Cruz Viana

Verusca de Matos Ferreira

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

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

Escritório

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

Permissões

Copyright 2023 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

Capa: Figura 2. Angiografia em múltiplas incidências – Ausência de lesões ateroscleróticas. Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST em Paciente Jovem sem Comorbidades by Nadson Duarte Silva Júnior et al. Rev. Cient. HSI 2023;7 Dez(4):177.

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

Anunciantes

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

Staff da Revista

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

DOI: 10.35753



SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 146** Os Desafios do Exercício da Medicina
Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

- 148** Inteligência Artificial em Cardiologia: do Teorema de Bayes às Redes Neurais de Aprendizado Profundo
Larissa Gonçalves Coutinho, João Paulo dos Santos Mauler, Daniel Gomes Braga dos Reis, Marcelo Góes Alves da Silva

- 159** Avaliação da Expressão das Células NK no Câncer de Próstata após Prostatectomia Radical
José Abraão Carneiro Neto, Merson Silva de Almeida, Isabella Almeida Motta, Vitor Lucas de Oliveira Pereira, Ruth Souza Alves, Luiz Eduardo Café

- 168** Abordagem Ortopédica das Fraturas Supracondilares do Úmero na Infância
Marcos Almeida Matos

Relato de Caso

- 175** Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST em Paciente Jovem sem Comorbidades
Nadson Duarte Silva Júnior, Renato Moraes Pereira Figueiredo, Marcus Vinicius Santos Andrade, Gilson Soares Feitosa

- 179** Avaliação Invasiva de Síncope Recorrente: Relato de Caso
Alessandre C. Rabello, Felipe Dourado Marques

- 185** Síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) por Sulfassalazina em paciente em tratamento para Doença Inflamatória Intestinal
Isabela Caroso Marques, Yandra Gordiano Amâncio, Marjorie Desiree Medrado Mascarenhas, Gilson Soares Feitosa

Resumo de Artigo

- 190** Efeito Sexo-Específico da Mutação Termolábil C677T no Gene da Metilenotetrahidrofolato Redutase na Doença Arterial Coronariana Avaliada Angiograficamente em Brasileiros
Heitor Ghissoni de Carvalho, Larissa Gonçalves Coutinho, Amanda Silva Fraga, Marcelo Góes Alves da Silva

Protocolo Assistencial

- 192** Jejum
Marcela Lordelo, André Ney Menezes Freire, Jedson dos Santos Nascimento, Carla Pereira de Oliveira, Carine Orleans Albuquerque

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos

EDITORIAL



Os Desafios do Exercício da Medicina

*The Challenges of Practicing Medicine*Gilson Soares Feitosa^{1*}¹Editor-Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A prática da medicina é **arte** baseada em ciência — William Osler.¹

Talvez uma melhor afirmação fosse como anotado por Luiz Decourt, maior pensador da Cardiologia brasileira: "**Medicina** é uma ciência de **incerteza** e uma **arte** de probabilidade".

No início da medicina dita científica no final do século XIX, os recursos eram escassos e se prestavam a solução óbvia de problemas: estancar o sangramento da laceração de uma artéria de grande tamanho não poderia ser questionado quanto ao seu acerto em salvar a vida. E além desse somam-se os exemplos que construíram a base da Medicina do óbvio, sem muito espaço para questionamentos, além do emprego dos recursos existentes à época.

Estreptomicina para tratar a fatal tuberculose e a penicilina para tratar a sífilis pertencem no tempo a essa categoria.

A necessidade de observação em grupos populacionais representativos surgiu já que o universo é geralmente impossível de ser obtido.

O aumento de recursos a partir de meados do século 20 passou a exigir comparações para que se aquilatasse a vantagem do novo sobre o estabelecido anulando-se a hipótese nula.

O melhor instrumento para tal foi o dos estudos randomizados, em que aleatoriamente se confere iguais chances de exposição ao novo em relação ao grupo controle, i.e. placebo ou ativo. Essa exigência se estendeu aos estudos não apenas de intervenção, mas também de diagnóstico e se constituem no maior nível de evidência alcançável quando mostre diferenças que ultrapassem os níveis de confiança de probabilidade do acaso ou, de forma mais criticável nos dias atuais, quando atinjam uma diferença com $p < 0,05$.

Medidas sanitárias, vacinação, cuidados ao diagnóstico precoce, rastreamento e tratamento nos forneceram resultados concretos de melhoria de expectativa de vida (era de 40 anos no início do século 20) e de qualidade de vida.

Correspondence addresses:

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

Copyright

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

Porém, a possibilidade de submeter cada pensamento de desenvolvimento científico médico a um projeto de estudo randomizado de boa qualidade não tem sido possível e apenas na cardiologia (que iniciou estes processos e os desenvolveu ao máximo) tem-se 25% das evidências colhidas dessa forma.

Portanto, exige-se a melhor evidência disponível que nem sempre é fundamentada em estudos duplo-cegos randomizados e que, portanto, nem sempre se aproximam da verdade.

Aí então entra a arte, o discernimento médico ainda como um valioso auxiliar na tomada de decisão.²

Observe-se que o que se deduz se relaciona ao comportamento de um grupo, ao tempo em que o que se trata é o indivíduo, que pode não ter sido representado no grupo em questão.

No que tange ao colesterol está bem assentado que metanálises de bons estudos randomizados mostram que em prevenção secundária ou primária de indivíduos de alto risco o uso de estatinas salva vidas.

O novo agora vem por conta de iPCSK9, inclisiran, ac bempedoico e outros que precisam mostrar convincentemente seu lugar na equação.

Em relação ao consumo de ovos, por exemplo, 30% da população são sensíveis à sua ingestão aumentando suas taxas de colesterol LDL (do mal) e também do colesterol HDL (nem sempre do bem). Como não há testes a distinguir na pratica os 30% sensíveis, a regra se aplica da melhor forma em quem já tem a doença (supõe-se que seja mais sensível) ou de fatores de risco agregados (ASCVD score).

Por outro lado, numa população desnutrida, pobre, carente de ingestão adequada de alimentos, dado o seu alto valor nutricional, este raciocínio acima exposto não se aplica ao consumo de ovos.

Num procedimento mais recente de cirurgia menos invasiva, como a cirurgia robótica, onde suas óbvias vantagens de maior precisão e menor dano aos tecidos, com mais rápida recuperação, conquanto não tenha demonstrado vantagens comprovadas em relação a desfechos duros – mortalidade por exemplo – por imposição pragmática, vai substituindo a cirurgia tradicional.

Assim, procura-se fazer o melhor para as pessoas – com tropeços e dificuldades, dada a imensidão do problema biológico. Tem-se progredido muito em aumentar a expectativa de vida, com qualidade, das pessoas que procuram a boa orientação médica.

Por último, diante do exposto, vê-se que pode ser um prato cheio para a exploração de charlatães que vendem a esperança não comprovada.

Medicina cada vez mais complexa, desafiadora e fascinante.³

Referências

1. Stone MJ. The wisdom of Sir William Osler. *Am J Cardiol.* 1995 Feb 1;75(4):269-76.
2. Djulbegovic B, Guyatt GH Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet.* 2017 Jul 22;390:415-423.
3. Subbiah V The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023 Jan;29(1):49-58.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Inteligência Artificial em Cardiologia: do Teorema de Bayes às Redes Neurais de Aprendizado Profundo

Artificial Intelligence in Cardiology: From Bayes' Theorem to Deep Learning Neural Networks

Larissa Gonçalves Coutinho^{1*}, João Paulo dos Santos Mauler¹, Daniel Gomes Braga dos Reis¹, Marcelo Góes Alves da Silva²

¹Programa de Residência Médica de Cardiologia do Hospital Santa Izabel (HSI); ²Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HSI; Salvador, Bahia, Brasil

Este artigo de atualização tem como objetivo fornecer uma revisão sobre a evolução e o estado atual da inteligência artificial com foco nas suas aplicações em cardiologia. Recapitulamos sucintamente o histórico da inteligência artificial, desde as suas primeiras aplicações, passando pelos sistemas históricos baseados em lógica bayesiana até as recentes evoluções no que tange ao aprendizado de máquina, aprendizado profundo e as aplicações da ciência de dados e “big data”. Descrevemos achados de recentes estudos sobre o tema, que demonstram a grande aplicabilidade da ciência da computação à prática médica, auxiliando a tomada de decisão e na interpretação de exames de imagem através das redes neurais. Relatamos como os modelos de inteligência artificial já ajudam o processo de tomada de decisão médica em cardiologia e como, no futuro, este processo poderá sofrer uma radical mudança de paradigma, o princípio do qual já estamos testemunhando.

Palavras-chave: Cardiologia; Aprendizado de Máquina; Inteligência Artificial; Redes Neurais.

Correspondence addresses:

Dra. Larissa Coutinho
laara.gc10@hotmail.com

Received: September 22, 2023

Revised: November 16, 2023

Accepted: November 28, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

In this paper, we aim to provide an update on artificial intelligence's evolution and current state, focusing on its applications in cardiology. We have recapitulated the history of artificial intelligence, from its first applications through historical systems based on Bayesian logic to recent developments in machine learning, deep learning, and the applications of data science and "big data". We describe findings from recent studies on the topic, which demonstrate the great applicability of computer science to medical practice, decision-making, and interpretation of image exams through neural networks. We report how artificial intelligence models are already helping the medical decision-making process in cardiology and how, in the future, this process could undergo a radical paradigm shift, the beginning of which we are already witnessing.

Keywords: Artificial Intelligence; Cardiology; Machine Learning; Neural Networks.

Introdução

Apesar de ser fato geralmente aceito que o matemático britânico Alan Turing lançou as bases do que chamou de “inteligência de máquina” na primeira metade da década de 1940, infelizmente o trabalho onde ele fez

isto perdeu-se no tempo.¹ Postula-se que o termo “inteligência artificial” tenha sido utilizado oficialmente pela primeira vez em 1955, em uma carta-proposta elaborada pelo matemático e cientista da computação estadunidense John McCarthy. Na ocasião, em conjunto com alguns colegas, ele decidiu abordar a Fundação Rockefeller para requisitar fundos a fim de realizar um seminário sobre o tema no **Dartmouth College** de Hanover, nos Estados Unidos da América.²

Muitos frutos foram colhidos no campo da inteligência artificial após o seminário do **Dartmouth College**, sendo um deles a percepção de que algumas áreas da atividade e do conhecimento humanos pareciam especialmente atrativas como desafios para a “inteligência” das máquinas. Não por acaso, atividades que exigiam grande capacidade de cálculo e raciocínio, como por exemplo a criptografia e os jogos de estratégia (notadamente o xadrez), figuraram em protagonismo nos primeiros experimentos com sistemas computadorizados de inteligência artificial e tomada de decisão. Os primeiros programas de computador capazes de jogar xadrez de acordo com as regras oficiais do jogo, por exemplo, surgiram na primeira metade da década de 1950, e tinham ao seu dispor apenas um frágil algoritmo, que efetuava cálculos básicos chegando a uma avaliação quantitativa das posições sobre o tabuleiro, e percorria uma árvore de decisão (chamada de “**grafo**” no jargão da ciência da computação), selecionando a melhor sequência de jogadas. Tal algoritmo tomava a decisão a respeito de qual lance executar baseado em um processo que envolvia apenas uma lógica do tipo estrutura de seleção condicional (“se... então...”). Sempre houve quem achasse que, no xadrez, a máquina jamais derrotaria os melhores jogadores humanos, porém pouco mais de quarenta anos depois, em 1997, o então campeão mundial de xadrez Garry Kasparov foi derrotado no jogo dos reis pelo computador “*Deep Thought*” da IBM em um match em Nova Iorque.

Pouco tempo após surgirem as primeiras proposições e explorações sobre o tema, desenvolveu-se a ideia de tentar aplicar a inteligência artificial ao conhecimento médico. Nada parecia mais lógico, uma vez que se supunha que uma máquina capaz de armazenar grande quantidade de dados sobre sinais, sintomas, achados de exames, doenças e tratamentos, fosse também capaz de chegar a um diagnóstico de uma maneira puramente sistemática e computacional. As primeiras tentativas de se aplicar a inteligência artificial à medicina foram feitas através do que se chama de “sistema especialista” (uma tradução da expressão “*expert system*” em língua inglesa). Tais sistemas combinavam uma estratégia de estruturas de seleção com bancos de dados contendo centenas ou milhares de dados epidemiológicos como prevalências de doenças e razões de verossimilhança (*likelihood ratios*) para diversos sinais e sintomas, bem como achados de exames laboratoriais para o diagnóstico de diversas doenças. Aplicando-se sucessivamente o teorema de Bayes (ou regra de Bayes, em sua forma que emprega chances – *odds* – no lugar de probabilidades), era possível atualizar sucessivamente a probabilidade pré-teste de determinado diagnóstico através da conhecida equação:³

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) P(A)}{P(B)}$$

Como os computadores são muito aptos a realizar cálculos matemáticos, com muito mais precisão e rapidez que o cérebro humano, parecia evidente que tornar-se-iam exímios especialistas em diagnósticos. A lenda que narra a origem do jogo de xadrez conta que a dimensão da recompensa solicitada pelo inventor do jogo crescia exponencialmente, cada parcela dobrando o seu valor conforme se progredia pelas casas do tabuleiro. De forma semelhante, o grafo a ser percorrido para diagnosticar todos os possíveis males que acometem o ser humano, a partir de dados epidemiológicos e um relato de sinais e sintomas, achados de exame

físico e de exames complementares, torna-se rapidamente muito grande, compondo um problema que cresce vertiginosamente em tempo não polinomial (NP); ou seja, rapidamente torna-se, para todos os efeitos, incomputável.⁴ Passado o entusiasmo inicial, ficou claro que os primeiros sistemas especialistas não tinham melhor performance que os médicos humanos, e, portanto, limitar-se-iam a um número bastante restrito de aplicações, umas poucas doenças, aproximações ou meras demonstrações de casos particulares, além de estarem muito sujeitos ao erro.

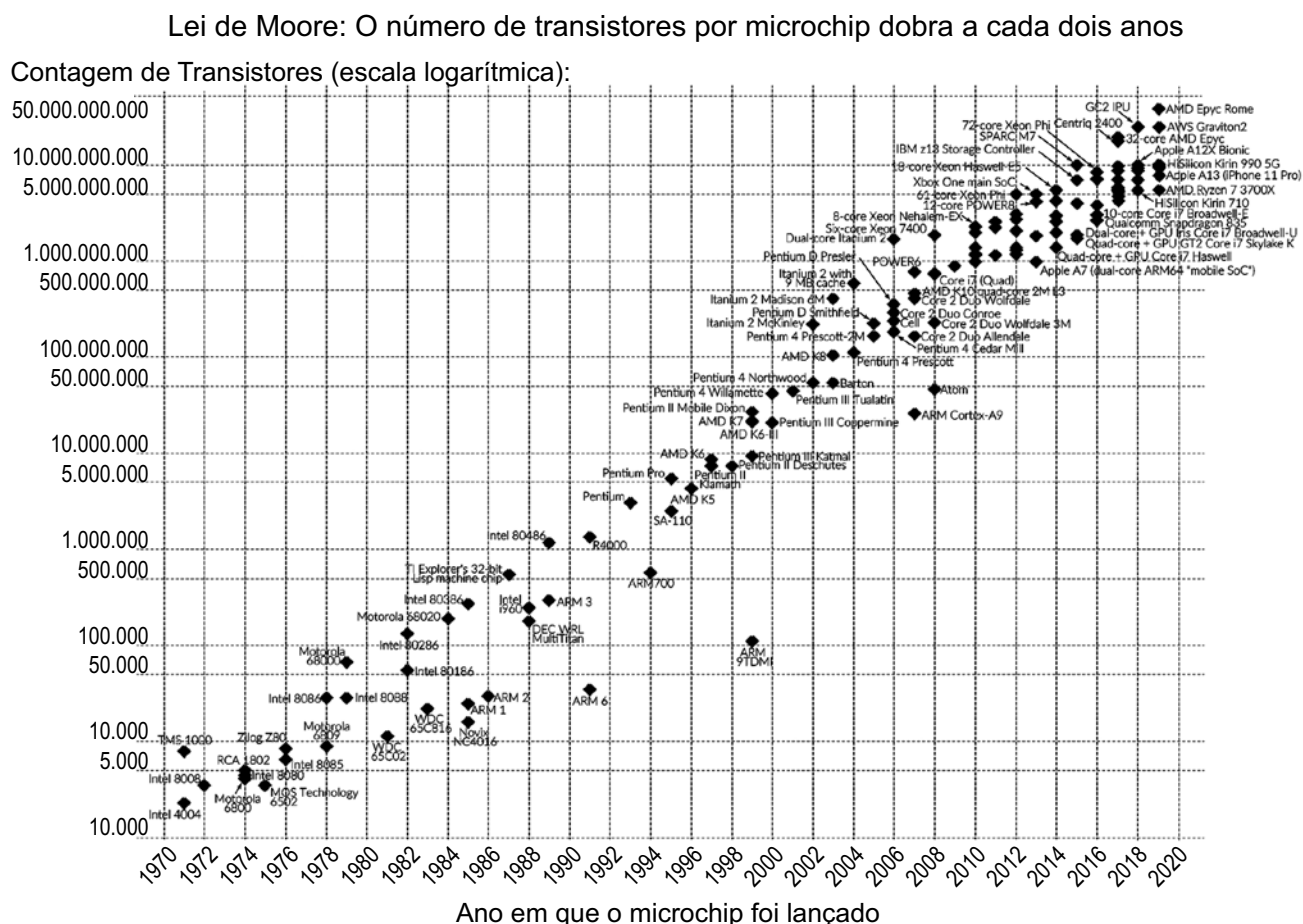
A este ponto, necessário faz-se dizer que a pesquisa na área de inteligência artificial passou por dois rigorosos “invernos”, de 1974 a 1980 e de 1987 ao ano 2000. Tais períodos corresponderam a espaços de tempo em que decresceu grandemente o incentivo ou o interesse no tema, por diversas razões: falta de fundos, limitações dos primeiros algoritmos e, sobretudo, limitações tecnológicas. Pontos de inflexão que permitiram a retomada do entusiasmo na pesquisa e no desenvolvimento da tecnologia em inteligência artificial, foram o aparecimento e a popularização da internet, as tecnologias de digitalização, compactação e transmissão rápida de grande quantidade de dados e o crescimento exponencial da capacidade de armazenamento e processamento (*very large scale integration* – integração em muito alta escala), com o barateamento dos *chips* de memória e o surgimento de unidades de processamento gráfico (*graphics processing units* - GPUs). As GPUs, apesar de terem sido concebidas para uso sobretudo na indústria dos *video-games*, curiosamente prestam-se muito bem à modelagem de redes neurais, por terem especial vantagem na rápida realização das complexas operações matemáticas necessárias. Uma GPU moderna comercialmente disponível no momento da elaboração deste artigo pode realizar até cerca de 6 trilhões de operações matemáticas em aritmética de ponto flutuante por segundo (teraFLOPS) (Figura 1).

Redes Neurais Artificiais, Aprendizado (profundo) de Máquina e “Big Data”

Uma rede neural artificial é um modelo ou sistema computacional inspirado no sistema nervoso central (mais precisamente, no cérebro) dos mamíferos. Como tal, são capazes de reconhecer padrões em forma de mensagens que nos chegam (no caso do cérebro humano) pelos cinco sentidos: imagens, sons, odores, sabores e sensações táteis. O processo neurológico que leva a esse reconhecimento de padrões é modelado como ocorrendo em “camadas”: há uma camada inicial que transforma, por exemplo, a intensidade luminosa em impulsos elétricos (retina), uma outra camada que reconhece formas e cores, uma terceira camada que estabelece o significado da imagem (perigo, alimento, família, predador) e, assim sucessivamente, até uma camada final que estabelece e adota um curso de ação necessário: aproximação, fuga, luta (Figuras 2-4).

As redes neurais artificiais são úteis, assim como as redes neurais naturais, para resolver problemas de classificação de um grande número de dados discretos, ou também problemas de regressão, para dados contínuos. Por exemplo, após analisar uma grande quantidade de eletrocardiogramas, em um processo chamado de “treinamento”, uma rede neural pode determinar se um determinado eletrocardiograma qualquer provavelmente se aproxima mais de um padrão normal ou de um determinado padrão que corresponde a uma alteração patológica. Tudo o que pode ser digitalizado em tese pode servir de material de entrada para as redes neurais: imagens, gravações de sons, sinais elétricos, textos e vídeos.

É relativamente fácil modelar, do ponto de vista teórico, uma rede neural, mas para a vermos entrar em ação e obtermos os resultados desejados, é preciso realizarmos o seu “treinamento”, o que requer uma grande quantidade de dados. Tal necessidade se satisfaz com o fato de que a produção mundial de informações vem crescendo exponencialmente, desde o surgimento da rede mundial de computadores. Aí estão incluídos dados

Figura 1. Representação visual da lei de Moore em escala semilogarítmica.

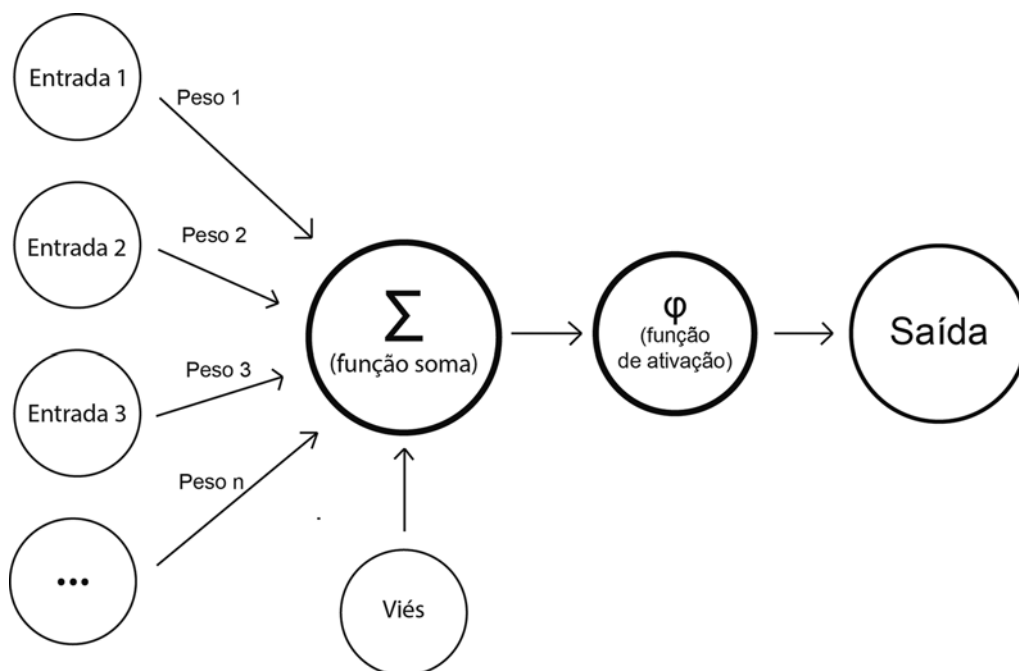
Apesar da necessidade de superação de diversas barreiras, o crescimento exponencial do número de transistores por microchip se mantém desde 1970. Fonte: Roser, Max; Ritchie, Hannah: Our World in Data. <https://ourworldindata.org/uploads/2020/11/Transistor-Count-over-time.png>. Traduzido para a língua portuguesa e reproduzido mediante licença “Creative Commons” CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

demográficos, preferências individuais, hábitos, condições de saúde, resultados de pesquisas científicas e prontuários eletrônicos de milhões de pacientes. Portanto, os resultados obtidos hoje com as redes neurais só foram possíveis com o surgimento do fenômeno do “big data”. Essa expressão, que pode ser traduzida livremente como “dados em grande escala”, significa simplesmente uma quantidade de informações grande demais para ser processada em uma única máquina, utilizando-se métodos e algoritmos tradicionais; o seu processamento, classificação e análise estariam, portanto, necessariamente atrelados a um sistema de distribuição e cooperação entre diversos computadores conectados, via de regra, por uma rede local ou mesmo pela internet.⁵

Algumas Aplicações da Inteligência Artificial na Cardiologia já em Exploração

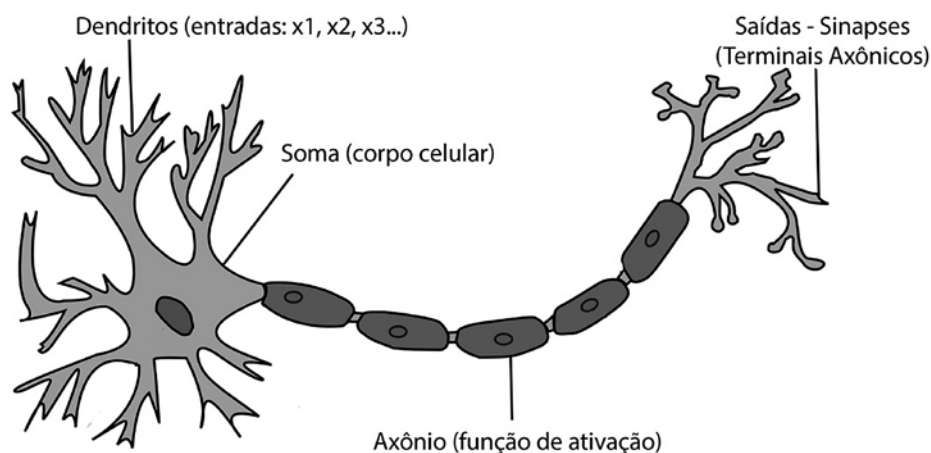
Interpretação do Eletrocardiograma

A aplicabilidade da inteligência artificial perpassa inúmeros segmentos da medicina e vem sendo usada para facilitar a interpretação de um dos exames complementares mais importantes da cardiologia, o eletrocardiograma (ECG). A interpretação (ou leitura) do eletrocardiograma exige extenso conhecimento técnico; mesmo assim, já são utilizados algoritmos próprios de máquinas para laudos automatizados, os quais, entretanto, interpretam diretamente os sinais elétricos obtidos e, inclusive, muitas

Figura 2. Modelagem computacional de um neurônio (neurônio artificial único).

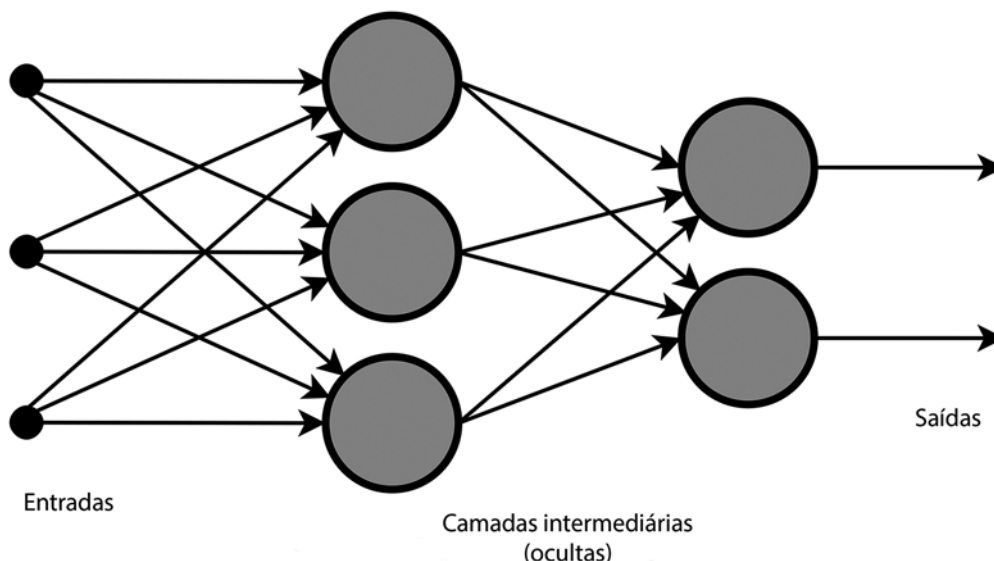
As entradas são ponderadas e somadas, e adicionadas a um viés. A operação matemática inicial é um produto escalar (“dot product”) entre o vetor $[x_1, x_2, x_3, \dots]$ de entradas e o vetor $[w_1, w_2, w_3, \dots]$ de pesos. O resultado é adicionado ao viés (usualmente representado pela letra b , de “bias”, em inglês) e em seguida passado como argumento da função de ativação (em problemas de classificação, normalmente uma função que produz, para entradas ao longo de todo o seu domínio, uma curva suave entre os valores 0 e 1). O resultado final, nesse caso um número entre 0 e 1, pode ser passado como entrada para a próxima camada de uma rede neural artificial. Algumas vezes, as entradas são submetidas a um processo de filtragem ou preparo matematicamente chamado de “convolução”, e por isto as redes neurais que utilizam este método são também chamadas de “redes neurais convolucionais”. O processo de treinamento da rede neural envolve encontrar o conjunto de pesos e vieses ótimos para cada neurônio, ao longo de toda a rede.

Fonte: Autores.

Figura 3. Analogia do neurônio artificial com a célula neuronal biológica.

Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/User:Lokal_Profil (modificado de forma autorizada, conforme licença “Creative Commons” CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)).

Figura 4. Representação esquemática de uma rede neural artificial. Cada círculo é um neurônio artificial e executa todas as operações matemáticas (Figura 2).



À medida que o tamanho da rede neural aumenta, a sua complexidade computacional cresce rapidamente, sendo impossível ao cérebro humano compreender com total precisão o funcionamento de todas as camadas ocultas. As saídas, que são números entre 0 e 1, via de regra, correspondem a probabilidades (por exemplo, “normal” ou “alterado”). O termo aprendizado “profundo” de máquina se refere simplesmente à utilização de mais de uma camada oculta de neurônios.

Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/Artificial_neural_network#/media/File:Multi-Layer_Neural_Network-Vector.svg. Imagem em domínio público.

vezes carecem de precisão, bem como são pouco reprodutíveis. Hoje, já é explorado o reconhecimento de imagens digitalizadas do eletrocardiograma por redes neurais convolucionais, conseguindo-se bom grau de precisão no diagnóstico de algumas alterações eletrocardiográficas, o que pode contribuir diretamente para o manejo clínico dos pacientes.⁶ Nesse sentido, através de representações visuais digitais e análise de ECG de 12 derivações publicados no repositório PhysioNet, Das (2023) e colaboradores treinaram o modelo MobileNet V3 para o reconhecimento de 7 diagnósticos comuns na prática cardiológica: fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular do primeiro grau, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito, além de alterações do segmento ST, sejam do tipo elevação ou depressão. Utilizando-se gravações com alta resolução (800 x 800 pixels),

foram produzidas 22.194 imagens, as quais, após processamento, geraram padrões classificáveis entre os 7 diagnósticos supracitados, atingindo precisão de até 91%, no caso da fibrilação atrial. Percebe-se, pois, benefício do método, obtendo-se boa reprodutibilidade, diante de maior facilidade de obtenção de imagem, maior disponibilidade e generalização do método, além da possibilidade de utilizar-se a técnica com imagens armazenadas em prontuário, o que não era factível com algoritmos de laudo automático anteriores, que interpretavam diretamente o sinal elétrico. Note que neste estudo, não se trata da interpretação automatizada do eletrocardiograma a partir do sinal produzido por aparelhos dedicados, como hoje é comum, mas a interpretação de traçados físicos amplamente disponíveis. Apesar de haver limitações, como o reduzido número de diagnósticos incluídos no estudo (Das, 2023), além da necessidade de

alto poder computacional para inclusão de maior número de parâmetros treináveis, a interpretação do ECG por reconhecimento de imagem tem muito potencial a ser explorado, de modo a se aproximar cada vez mais da forma humana de interpretação do traçado.

Deteção de Fibrilação Atrial e Outras Arritmias por Wearables

Um dos fatores que pode aumentar a utilidade de um procedimento diagnóstico é a sua disponibilidade. A utilização de *smartwatches* por razão de adesão à tecnologia e à “moda” tem aumentado muito nos últimos anos. Diversos estudos tem surgido para tentar determinar a utilidade desses dispositivos no diagnóstico da fibrilação atrial, arritmia muito comum e por vezes assintomática, mas com graves implicações nos riscos à saúde, sobretudo de acidente vascular cerebral. O reverso da medalha seria que a utilização indiscriminada de tais dispositivos amplamente disponíveis poderia levar ao sobrediagnóstico (*overdiagnosis*) e sobretestagem (*overtesting*), gerando custos e a inconveniência de procedimentos adicionais realizados, possivelmente desnecessários. Diversos estudos têm surgido para determinar o real papel e utilidade desses dispositivos na detecção precoce da fibrilação atrial. Alguns desses estudos têm sido inclusive custeados pela indústria da tecnologia (fabricantes de *wearables*), o que pode evidentemente levar a conflitos de interesses. Perez e colaboradores (2019) recrutaram 419.297 participantes para participar de um estudo sobre fibrilação atrial detectada por um *smartwatch*. Uma pequena parcela (0,52%) teve, durante o uso normal do dispositivo, uma notificação de pulso irregular, e a partir dessa informação, que foi enviada à central do estudo, recebeu em sua casa um *wearable* em forma de adesivo que registrava o eletrocardiograma (*ECG patch*), o qual era devolvido até sete dias de uso para análise. O valor preditivo positivo para a presença de fibrilação atrial foi alto, quando da recorrência da irregularidade de pulso, chegando a

84%. Uma grande parte dos pacientes, porém, não apresentou recorrência da irregularidade, por isso a prevalência geral de fibrilação atrial nos *ECG Patches* retornados foi de apenas 34%.⁷ Como resultado deste estudo, um total de 404 novos casos de fibrilação atrial foram diagnosticados, levando a tratamento médico. Um outro estudo (Dörr, 2019) semelhante, encontrou sensibilidade de 93,7%, especificidade de 98,2%, e acurácia de 96,1% para a detecção de fibrilação atrial utilizando um dispositivo semelhante.⁸

Deteção de Fibrilação Atrial à Distância

Percebe-se que com o envelhecimento da população mundial, a fibrilação atrial (FA) torna-se um problema de saúde pública cada vez mais relevante. Pacientes que apresentam acidente vascular cerebral (AVC) decorrente de FA têm mais chances de cursar com recorrência, maiores sequelas e maior mortalidade. A FA pode ser paroxística e assintomática, sendo diagnosticada em muitos casos apenas após levar a um AVC.

O uso de anticoagulantes para prevenção de eventos embólicos por FA, quando indicado, só é recomendado após documentação formal da arritmia. Para isto, pode-se fazer uso desde um simples eletrocardiograma até um *looper* implantável. Como vimos acima, tornou-se também possível a documentação por meio de “*wearables*” (como *smartwatches*), distinguir a fibrilação atrial de um ritmo sinusal com boa performance.

Estes dispositivos realizam a identificação da arritmia por meio da técnica de fotopletismografia (*photoplethysmography* - PPG), com pulsos de onda através de seus sensores óticos. Para tal, o dispositivo deve ter contato com a pele do usuário. Uma técnica de fotopletismografia que não necessita de contato (fotopletismografia remota - rPPG) está sendo desenvolvida para detecção da frequência cardíaca. Esta medida é realizada por uma câmera que detecta discretos nuances de variação da cor da pele da face conforme o sangue chega à pele.⁹

Sun (2024) e colaboradores treinaram uma rede neural convolucional profunda (*deep convolutional neural network* - DCNN) para identificação de fibrilação atrial à distância, utilizando-se de gravações de vídeo, segmentadas em fragmentos de 30 segundos e 10 minutos.

O modelo DCNN foi capaz de distinguir se o ritmo de base do paciente era de FA ou sinusal, analisando uma amostra de gravação de 30 segundos, com uma sensibilidade de 95%, e uma especificidade de 87,3%. Quando avaliada a acurácia do modelo em relação ao tempo obtido de gravação, observou-se que a acurácia atingia um pico após 120 a 240 segundos de gravação.

A detecção de FA por meio de rPPG avaliada por algoritmos de *deep learning* alcançou alta precisão na detecção de FA em uma população com diversos padrões de ECG. No futuro, essa avaliação poderá ser realizada por uma câmera de vídeo comum, como a de um *smartphone*, por exemplo. Nesse sentido, é uma ferramenta promissora para triagem populacional de FA e monitorização cardíaca extra-hospitalar com boa relação custo-benefício, podendo ser um grande avanço na prevenção do AVC.

Cardio-Oncologia

Com o advento de novas terapias oncológicas, tornam-se evidentes os efeitos colaterais decorrentes do tratamento, com especial ênfase nas doenças cardiovasculares, que representam uma causa substancial de morbidade e mortalidade entre os pacientes sobreviventes ao câncer. Neste cenário, a inteligência artificial pode vir a representar um papel crucial na identificação, diagnóstico, categorização, estratificação e gestão destas enfermidades, muito auxiliando na escolha dos tratamentos mais adequados, com alto grau de personalização (“*tailoring*”), ou apontando para interrupção ou mudança do esquema de tratamento, quando surgem sinais de cardiotoxicidade.

A aplicação da inteligência artificial nesta área emergente, a cardio-oncologia, visa a identificar indivíduos suscetíveis a complicações,

permitindo aos responsáveis pelo tratamento intervir de forma direcionada para a prevenção. Um exemplo prático é a utilização de modelos de aprendizado profundo para precisamente delinear as estruturas cardiovasculares em tomografias computadorizadas, com o intuito de planejar a dosagem de radioterapia em tumores torácicos. Adicionalmente, há o emprego de inteligência artificial na previsão do risco de óbito por doença cardiovascular em pacientes com câncer.

Por meio dos algoritmos de aprendizagem das redes neurais artificiais, existe um vasto território a ser explorado pela inteligência artificial na cardio-oncologia, frequentemente superando os especialistas humanos, dadas as miríades de possibilidades de tratamentos e combinações entre as diferentes modalidades terapêuticas. Contudo, é imperativo não desconsiderar a humanização e a abordagem holística do paciente oncológico, valendo-se da inteligência artificial como um método suplementar no diagnóstico e tratamento das toxicidades cardíacas associadas ao câncer. Zheng (2023) e colaboradores recentemente delinearão as contribuições das máquinas na área da cardio-oncologia em um extenso artigo de revisão.¹⁰

Avaliação de Exames de Imagem

Diversos triunfos se têm obtido em muitas áreas da medicina com relação à avaliação de exames de imagem através de redes neurais convolucionais. Recentemente, foi publicado um estudo que avalia um modelo baseado em inteligência artificial para prever o nível de suporte ventilatório em pacientes acometidos por COVID-19, através da análise da tomografia computadorizada por uma rede neural.¹¹ Na cardiologia, desde a época da mera angiografia quantitativa estática automatizada (método que nunca ganhou aceitação universal fora do âmbito da pesquisa) tem havido muitos avanços. A chamada avaliação fisiológica invasiva da gravidade de obstruções coronárias (cujo método-modelo é o F.F.R. – reserva de fluxo fracionária, obtido de forma invasiva) tornou-se um importante método

auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento intervencionista. Muita atenção tem sido dada aos sistemas de avaliação fisiológica não-invasiva, baseados seja na angiotomografia coronária (F.F.R. virtual) ou na cineangiocoronariografia (razão de fluxo quantitativa baseada na lei de Murray das bifurcações fractais – μ QFR). Os primeiros modelos de avaliação fisiológica baseados na angiotomografia coronária se fundamentavam em algoritmos determinísticos que aplicavam uma modelagem física da circulação coronária e conceitos da dinâmica dos fluidos para determinar as quedas de pressão ao longo dos vasos, segundo o seu formato físico. Por se tratar de um algoritmo determinístico, o tempo de computação exigido para cada caso era de até 72 horas, o que foi reduzido para 12 a 24 horas com o uso de supercomputador compartilhado, o que, ainda assim, praticamente inviabilizaria a utilização do método para fins clínicos no dia-a-dia do laboratório de hemodinâmica.¹² Novos modelos envolvem a utilização de um sistema simplificado para a angiotomografia, reduzindo o tempo de computação para 4 minutos, e uma rede neural convolucional para a cineangiocoronariografia, com performance em tempo inferior a 20 minutos. Têm despertado muito interesse os métodos derivados de uma única sequência da cineangiocoronariografia, baseados na detecção de contornos, dimensões e tempo de enchimento do vaso. A ocorrência de bifurcações é computada segundo a lei de Murray das bifurcações fractais.¹³ Inicialmente, eram utilizadas duas ou três projeções para análise das lesões, mas depois verificou-se que se pode chegar a uma boa estimativa da repercussão funcional de estenoses utilizando-se apenas uma projeção.¹⁴ O tempo de computação utilizando equipamento amplamente disponível é aceitável, e uma versão comercial deste protocolo já está disponível para aquisição por serviços em regime de assinatura. Tanto a acurácia quanto o valor preditivo positivo do método ficaram em torno de 90%, quando comparados com o F.F.R. invasivo, considerado padrão-ouro para fins de estudo.

Conclusão e Perspectivas Futuras

Muito do que há cinco anos chamaríamos de “perspectiva futura”, hoje, já é plena realidade. Entretanto, é possível apontar algumas possíveis tendências que já chegam ao mundo da computação e da medicina, e pelo que tudo indica, passarão a fazer parte cada vez mais corriqueira da nossa vida pessoal e profissional. A Lei de Moore, que prevê que a capacidade de processamento dobra a cada dois anos, mantém-se vigente, embora tenha sofrido uma pequena desaceleração desde 2010 (desde então, vimos dobrar a capacidade de processamento a cada dois anos e meio, aproximadamente).¹⁵ Some-se a isto o fato de que costumamos superestimar o que pode acontecer em cinco anos e subestimar o que vai acontecer em vinte.

Uma forte tendência no mundo da computação é a chamada “computação ubíqua”. Conceitos relacionados seriam os de “computação transparente”, “pervasiva” ou “persuasiva”. Tal conceito refere-se ao ato de interagir com computadores sem que haja uma clara consciência do usuário, de que está interagindo com uma máquina, ou em lugares onde isto não seria esperado. Citamos, por exemplo, os “*wearables*”, hoje já utilizados para auxiliar no diagnóstico da fibrilação atrial e das arritmias. Estudam-se também sistemas para detecção precoce de alterações do segmento ST por *smartwatches*, apostando os entusiastas de que isto pode levar a um atendimento hospitalar mais precoce das síndromes coronárias agudas, salvando vidas.¹⁶ Tais dispositivos levam o conceito de “convergência digital” ao mais alto nível, não se podendo ainda saber os reais limites destas tecnologias.

Os aplicativos de “checagem de sintomas” trazem uma outra perspectiva, já disponíveis em plataformas comerciais de distribuição. Tais aplicativos procuram trazer a experiência de realizar uma consulta médica simplificada com uma inteligência artificial, totalmente online. Coleta-se uma história clínica sucinta, orienta-se procurar um serviço de pronto-atendimento em

caso de urgência e, ademais, fornecem informações sobre possíveis diagnósticos e quais seriam os exames complementares de maior utilidade. Um recente estudo (You, 2020) avaliou tais aplicativos, estabelecendo importantes fraquezas ainda presentes neste sistema. As principais fraquezas são a falha em avaliar apropriadamente o histórico médico pregresso dos pacientes, ter interface pouco flexível e perguntas de sondagem ainda muito problemáticas. Pode-se concluir que tais sistemas ainda se encontram em uma fase muito incipiente do seu desenvolvimento, ainda possuindo sérias desvantagens e não podendo substituir uma consulta médica presencial.¹⁷

Uma outra maneira de interação com as máquinas com a qual estaremos possivelmente envolvidos dentro em breve, seria a utilização por profissionais de saúde de sistemas generativos para registro automatizado da história clínica e do exame físico do paciente, com sistema de ativação por voz durante a consulta. Tal sistema está sendo chamado de “consulta médica auxiliada por inteligência artificial”. No futuro, sem dúvida, a inteligência artificial também ajudará a apontar possíveis diagnósticos e sugerir a realização dos exames complementares e tratamentos mais úteis, sendo que a diferença de tudo isto ocorre durante uma consulta médica “padrão”, presencial, com um médico humano.¹⁸ Tais sistemas merecem alguma consideração, pelas possíveis vantagens facilmente percebidas, sobretudo onde haja um número reduzido de médicos especialistas. Não são, entretanto, isentos de risco, como possivelmente o “*overdiagnosis*” e a interferência com o raciocínio clínico padronizado, podendo induzir ao erro. Isto, sem mencionar a possível exploração do conceito por razões puramente mercadológicas, fato eticamente relevante.

Falando-se de futuro, não poderíamos deixar de mencionar ainda a computação quântica. O conceito de “*Quantum Machine Learning*”, aplicado à medicina, já desponta como área muito promissora em um breve porvir. A computação quântica é notável por transformar problemas praticamente incomputáveis, como por exemplo

a decomposição de grandes números em fatores primos, em problemas facilmente solucionáveis, através das propriedades dos bits quânticos – “*qubits*”, a saber: superposição, entrelaçamento (ou “emaranhamento”), interferência e colapso após medição ou observação. De modo intuitivo e excessivamente simplificado, é como se essas propriedades permitissem o cálculo de diversas possibilidades matemáticas ao mesmo tempo, havendo com a medição o colapso “automático” para a solução correta. Na verdade, este mecanismo depende de algoritmos muito engenhosos, que utilizam as propriedades acima. Um algoritmo quântico (algoritmo de Shor) já está disponível para a fatoração de grandes números inteiros,¹⁹ podendo no futuro tornar inúteis os métodos de criptografia hoje amplamente utilizados. Quase toda a criptografia com a qual nossos dados trafegam via internet se baseia na propriedade matemática de que é impossível fatorar grandes números inteiros facilmente. O algoritmo de Shor, em um computador quântico com suficientes *qubits*, torna essa computação uma questão de meros minutos. Por enquanto, os nossos dados criptografados permanecem seguros, pois não há computadores quânticos amplamente disponíveis com *qubits* suficientes que tornem factível na prática essa quebra da criptografia. Entretanto, em um futuro próximo, isto fatalmente acontecerá. Fala-se que nem mesmo o jogo de xadrez está isento de uma possível completa solução rigorosa, graças aos computadores quânticos. Possíveis aplicações na medicina e, portanto, na cardiologia, para a computação quântica são a pesquisa genômica, simulações de interações entre moléculas para ajudar na escolha de tratamentos, e também a escolha de moléculas candidatas para novos medicamentos. Tais simulações envolvem um número proibitivo de computações pelos métodos tradicionais. Quiçá em um futuro não muito distante, possamos, com computadores quânticos, voltar a pensar em viabilizar o desenvolvimento de algoritmos determinísticos para diagnóstico e tratamento, baseados na regra de Bayes, mas agora com a força da computação quântica e do *big data*.

Há relativamente pouco tempo os motoristas de caminhão do mundo inteiro sentiam-se privilegiados, por acreditarem estar livres da “ameaça das máquinas”, na sua atuação profissional, ao contrário de muitas outras profissões, as quais já vêm testemunhando desemprego em massa devido à substituição por robôs e computadores. Hoje, os veículos autônomos já são uma realidade, para o transporte de bens e pessoas, inclusive com maior eficiência e redução do índice de acidentes (basta imaginar um motorista que não bebe, não dorme, nunca se sente cansado, doente ou indisposto, e respeita todas as leis de trânsito). A boa notícia é que a evolução destrói empregos em algumas áreas, mas cria em outras. Na área da saúde, seja assistencial ou na pesquisa, a boa prática dos cuidados tece o seu fundamento não só sobre a ciência, mas também sobre a ética, e uma firme aliança terapêutica entre seres humanos: profissionais, pacientes e familiares. Ninguém é, isoladamente, insubstituível, mas essa relação de confiança e solidariedade é muito difícil de ser reproduzida pelas máquinas. Tudo isto posto, é provável que os médicos, em especial os cardiologistas, não devam ser totalmente substituídos pelas inteligências artificiais em um futuro próximo previsível. Tal afirmativa deve, entretanto, ser encarada com uma pitada de cautela, pois como já foi dito, no mundo digital tendemos a superestimar o que pode acontecer em cinco anos, mas a subestimar o que realmente acontecerá em vinte.

Referências

1. Copeland, BJ (Ed.) The Essential Turing: the ideas that gave birth to the computer age. Oxford, Reino Unido: Clarendon Press, 2004. ISBN 0-19-825079-7.
2. McCarthy J, Minsky M, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the Dartmouth Summer Research Project on artificial intelligence”. Disponível em: <http://raysolomonoff.com/dartmouth/boxa/dart564props.pdf> Agosto, 1955. [Acesso em 19/12/2023].
3. Joyce J. Bayes' Theorem. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Edição de Outono de 2021), Edward N. Zalta (ed.). Disponível em: <https://plato.stanford.edu/archives/fall2021/entries/bayes-theorem/> [Acesso em 19/12/2023].
4. Cooper GF. The computational complexity of probabilistic inference using bayesian belief networks. Artif Intell. 1990 Mar;42(2-3):393-405.
5. Lubanovic B. Introducing Python. Sebastopol, Califórnia, Estados Unidos da América: O'Reilly Media, Inc. ISBN: 9781492051367.
6. Das S, Epland M, Yu J, Suri R. Interpretation of EKG with Image Recognition and Convolutional Neural Networks. Curr Probl Cardiol. 2023 Aug;48(8):101744.
7. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. New England Journal of Medicine 2019 Nov14;381(20):1909-17.
8. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N et al. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for detection of atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2019 Feb;5(2):199-208.
9. Sun Y, Yang YY, Wu BJ, Huang PW, Cheng SE, Wu BF et al. Contactless facial video recording with deep learning models for the detection of atrial fibrillation. Sci Rep. 2022 Jan 7;12(1):281.
10. Zheng Y, Chen Z, Huang S, Zhang N, Wang Y, Hong S et al. Machine learning in cardio-oncology: new insights from an emerging discipline. Rev Cardiovasc Med. 2023 Oct 19;24(10):296.
11. Farahat IS, Sharafeldeen A, Ghazal M et al. An AI-based novel system for predicting respiratory support in COVID-19 patients through CT imaging analysis. Sci Rep. 2024 Jan 8;14(1):851.
12. Morris PD, van de Vosse FN, Lawford P V, Hose DR, Gunn JP. Virtual (computed) fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jul;8(8):1009-17.
13. Wikipedia. Murray's law. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Murray%27s_law. Acesso em 09/01/2024.
14. Ding D, Tu S, Chang Y, Li C, Xu B, Wijns W. Quantitative flow ratio based on Murray fractal law: accuracy of single *versus* two angiographic views. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. 2022 Sep;1(5):100399.
15. Wikipedia. Moore's Law. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Moore%27s_law. Acesso em 31/12/2023.
16. Spaccarotella CAM, Polimeni A, Migliarino S, Principe E, Curcio A, Mongiardo A et al. Multichannel electrocardiograms obtained by a smartwatch for the diagnosis of ST-segment changes. JAMA Cardiol. 2020 Oct 1;5(10):1176.
17. You Y, Gui X. Self-diagnosis through AI-enabled chatbot-based symptom checkers: user experiences and design considerations. AMIA Annu Symp Proc. 2020;2020:1354-63.
18. Coombs B. I had a doctor's visit powered by A.I. – here's what it was like. Disponível em: <https://www.cnbc.com/2023/08/07/heres-what-ai-powered-doctors-visits-are-like.html>. [Acesso em 2/01/2024].
19. Wikipedia. Algoritmo de Shor. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Algoritmo_de_Shor. Acesso em 10/01/2024.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Avaliação da Expressão das Células NK no Câncer de Próstata após Prostatectomia Radical

Assessment of NK Cell Expression in Prostate Cancer After Radical Prostatectomy

José Abraão Carneiro Neto^{1*}, Merson Silva de Almeida¹, Isabella Almeida Motta¹, Vitor Lucas de Oliveira Pereira¹, Ruth Souza Alves¹, Luiz Eduardo Café¹

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

Correspondence addresses:

Dr. José Abraão Carneiro Neto
abraao.neto@gmail.com

Received: September 25, 2023

Revised: November 28, 2023

Accepted: December 10, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Introdução. O câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais frequente em homens. Embora avanços tenham ocorrido no entendimento da fisiopatologia do câncer de próstata, ela não foi totalmente compreendida. O surgimento de novas drogas, principalmente imunoterápicos, agregou a necessidade de novos marcadores de doença, já que o PSA se mostra falho, principalmente nos cenários de recidiva. Pacientes com câncer de próstata poderiam exibir padrões de resposta imune diferenciados de acordo com o estadió clínico da doença, com menor efetividade do sistema imune em pacientes com estadió clínico mais grave, traduzindo uma falência do sistema imune efetor em controlar a doença, em particular as células NK. O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente estudos que abordem o papel das células NK ou a expressão de tais células em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical (PTR). **Método.** Revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais em humanos em língua inglesa avaliando a população de células NK ou a sua atividade após prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata. **Resultados.** 13/20 artigos compilados para avaliação foram revisados. Destes, 5 artigos investigaram de fato a contagem das células NK ou a mensuração de sua atividade como fator prognóstico. Observou-se, na maioria dos trabalhos, aumento da população das células NK ou de sua atividade após PTR e uma correlação positiva entre aumento da população de células NK pós-operatória ou da sua expressão e aumento da sobrevida livre de doença/recidiva bioquímica. **Conclusão.** A maioria dos artigos revisados demonstrou aumento da população de células NK ou da atividade das células NK no pós-operatório de prostatectomia radical. A grande heterogeneidade dos dados e a ausência de estudos robustos, com a avaliação de desfechos já utilizados na prática clínica, reforçam a necessidade de novos estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Câncer de Próstata; Células NK; Prostatectomia Radical.

Introduction, Prostate cancer (CaP) is the second most common cancer in men. Although advances have been made in understanding the pathophysiology of prostate cancer, it has not been fully understood. The emergence of new drugs, mainly immunotherapeutics, has added to the need for new disease markers, as PSA proves to be flawed, especially in relapse scenarios. Patients with prostate cancer could exhibit different immune response patterns according to the clinical stage of the disease, with less effectiveness of the immune system in patients with a more severe clinical stage, translating into a failure of the effector immune system to control the disease, particularly the NK cells. This study aims to systematically review studies that address

the role of NK cells or the expression of such cells in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Method. We did a systematic review of clinical trials and observational studies in humans and the English language evaluating the NK cell population or their activity after radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer. Results. 13/20 articles compiled for evaluation were reviewed. Of these, 05 articles investigated the count of NK cells or the measurement of their activity as a prognostic factor. Most studies observed an increase in the population of NK cells or their activity after PTR and a positive correlation between an increase in the population of postoperative NK cells or their expression and an increase in disease-free survival/biochemical recurrence. Conclusion. Most articles reviewed demonstrated increased NK cell population or activity in the postoperative period of radical prostatectomy. The significant heterogeneity of the data and the lack of robust studies, with the evaluation of outcomes already used in clinical practice, reinforce the need for new studies on the topic.

Keywords: Prostate Cancer; NK Cell; Radical Prostatectomy.

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais frequente em homens e estima-se o surgimento de 1,2 milhão de casos novos todos os anos, apresentando uma mortalidade que excede 350 mil casos por ano.¹ Estatísticas nacionais apontam para uma incidência de mais de 97 mil casos novos e uma mortalidade câncer específica de 17,6/10000.^{1,2}

Na era prévia ao PSA, a incidência de diagnósticos de câncer de próstata metastáticos era de 80/100 mil. Com o início dos rastreios com o PSA, esta taxa caiu para cerca de 25/100 mil,³ motivando ainda mais a manutenção das estratégias de detecção precoce, tais como rastreio anual do PSA e toque retal. Diversos estudos questionaram a eficácia e o custo-benefício das estratégias de detecção precoce do CAP,⁴ fazendo ressurgir cenários semelhantes à era anterior ao PSA, com aumento de casos localmente avançados e metastáticos. O câncer de próstata de alto risco (HR) corresponde atualmente a aproximadamente 5% dos CaP.⁵ Por outro lado, vivenciou-se uma ampliação das ferramentas de tratamento em quase todas as estratégias: cirúrgicas, com a popularização da cirurgia robótica; radioterapia, com melhorias na oferta da dose e diminuição dos efeitos colaterais/adversos; assim como surgimento de novas drogas, com diferentes alvos, agregando como um todo ganho de sobrevida livre de doença ou de progressão.

Embora avanços tenham ocorrido no entendimento da fisiopatologia do câncer de próstata, ela não foi totalmente compreendida. O surgimento de novas drogas, principalmente imunoterápicos, agregou a necessidade de novos marcadores de doença, já que o PSA se mostra falho, principalmente nos cenários de recidiva.

Admite-se que pacientes com câncer de próstata poderiam exibir padrões de resposta imune diferenciados de acordo com o estadió clínico da doença, com menor efetividade do sistema imune em pacientes com estadió clínico mais grave, traduzindo uma falência do sistema imune efetor em controlar a doença, em particular as células NK. Tais linfócitos são conhecidos por suas potentes ações antitumorais e antivirais sem sensibilização prévia, com comprovado papel anti-leucêmico,⁶ além de participarem ativamente da vigilância imunológica, através da sua capacidade citotóxica ou por meio da secreção de citocinas, que indiretamente contribui para o controle do tumor, auxiliando no desenvolvimento de um sistema antitumoral adaptativo.⁷

Estratégias de investigação do papel do sistema imune inato, especificamente do papel das células NK e do seu microambiente tumoral, podem se mostrar esclarecedoras.

Desta forma, o objetivo deste estudo é revisar sistematicamente estudos que abordem o papel das células NK ou a expressão de tais células em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical.

Material e Métodos

Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais em humanos, em que, dentro dos parâmetros de avaliação, foram realizadas análises do perfil imunológico dos pacientes, com ênfase na avaliação das células NK, da sua expressão ou da expressão de seus receptores.

Desfecho Clínico

Progressão de doença de qualquer tipo.

Crítérios de Inclusão

1. Estudos clínicos que avaliem a expressão das células NK em indivíduos portadores de câncer de próstata;
2. Estudos em língua inglesa.

Crítérios de Exclusão

1. Estudos de revisão;
2. Estudos de relato de casos;
3. Estudos publicados em língua não inglesa.

Estratégia de Revisão

1. Pesquisa na base de dados PubMed;
2. Palavras-chave: prostate cancer, natural Killer Cells, prostatectomy; prostate cancer NK cell, prostatectomy.

Pacientes

Pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata em diferentes estádios clínicos (doença localizada, localmente avançada, recidiva bioquímica não metastática e metastático), com qualquer uma das classificações segundo o escore de Gleason e a International Society of Urological Pathology (ISUP) ao diagnóstico, submetidos a prostatectomia radical.

Análise Estatística

Resultados

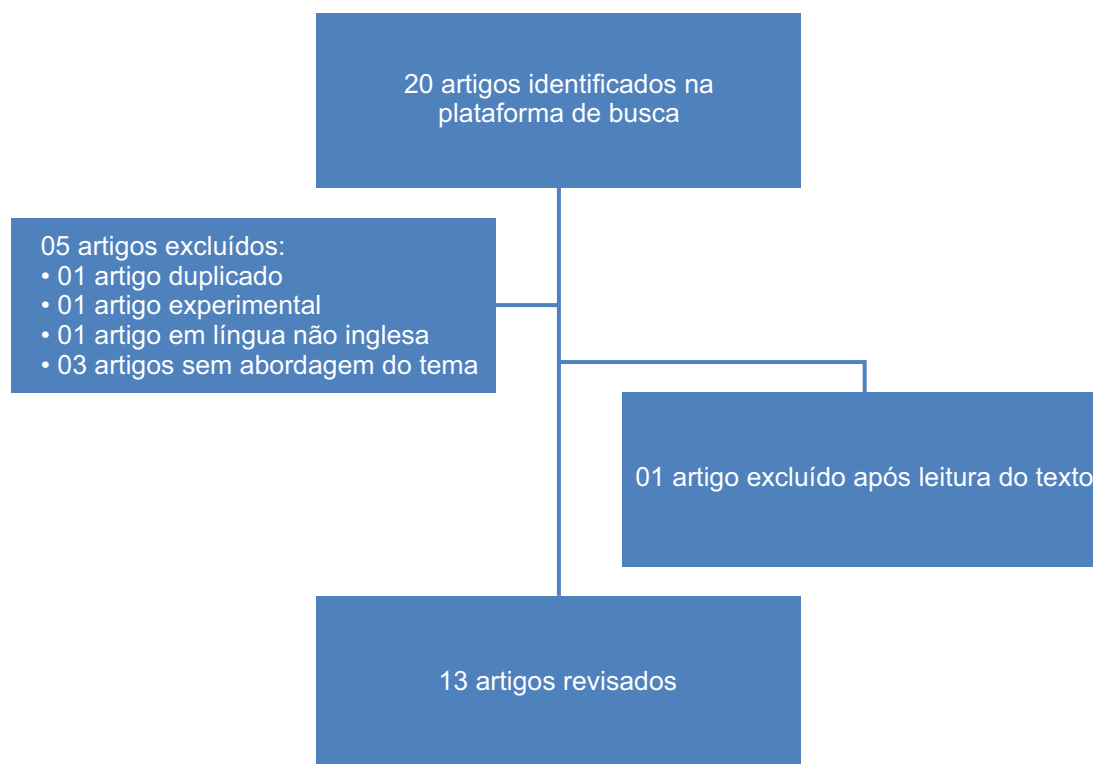
Vinte artigos foram identificados após busca na plataforma de dados PubMed, sem restrição de período. Destes, 5 artigos foram excluídos após leitura dos resumos: 2 por ausência de abordagem do tema proposto, 1 artigo duplicado, 1 artigo experimental e 1 por não ter sido publicado na língua inglesa. Desta forma, após a leitura dos resumos, 15 foram selecionados para leitura dos textos completos. Após a leitura dos textos, mais um artigo foi excluído pela impossibilidade de obtenção dos dados em investigação de forma fidedigna, assim como também, por não abordar de forma fiel o tema em investigação. Por fim, 14 artigos foram incluídos para revisão (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta o objetivo, desenho de estudo, teste utilizado e resultados pertinentes à participação das células NK em pacientes submetidos a prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata. Dos artigos revisados, 5 eram ensaios clínicos e os demais possuíam desenho misto, composto por coorte com corte transversal ou coorte e ensaio aberto. Em todos os trabalhos revisados houve investigação e avaliação da participação das células NK.

Pode-se observar heterogeneidade dos dados, com grandes diferenças na metodologia de obtenção da contagem das células NK ou da mensuração da sua atividade. Porém, houve predominância da utilização da citometria de fluxo (Tabela 1).

Apenas 3 artigos realizaram análises de sobrevida e/ou estudos de correlação entre as células NK e a recorrência bioquímica.⁸⁻¹⁰ Três artigos também descreveram valores de PSA, mas em apenas um deles houve análise pormenorizada, estabelecendo correlação entre a população das células NK e/ou sua atividade e fatores prognósticos já utilizados na prática clínica como escore de Gleason e estágio TNM.⁹

De um modo geral, 5/13 artigos investigaram de fato a contagem das células NK ou a mensuração

Figura 1. Fluxograma dos artigos revisados.

de sua atividade como fator prognóstico.⁸⁻¹² Com exceção do trabalho de Bosas e colaboradores, foi demonstrado aumento da população das células NK ou de sua atividade após PTR e uma correlação positiva entre aumento da população de células NK pós-operatória ou da sua expressão e aumento da sobrevida livre de doença/recidiva bioquímica.

Em nenhum dos artigos observou-se a correlação ou associação entre os achados de exames de imagem e os achados laboratoriais. Apenas um dos estudos avaliou a sobrevida global e estabeleceu um ponto de corte de 650pgmL para as células NK.

Discussão

A presente revisão demonstra que a presença de células tumorais pode estar associada a um estado de letargia das células NK ou mesmo a uma diminuição da sua população, haja visto que a

maioria dos pacientes submetidos a PTR cursaram com aumento da atividade das células NK ou com aumento da sua população. Além disso, observou-se também uma correlação negativa entre o aumento da população destas células e a frequência de recidiva bioquímica, com apenas um estudo demonstrando aumento da sobrevida global. É importante salientar que, embora a atividade antitumoral das células NK esteja bem documentada em tumores do pulmão e do sistema hematopoiético como leucemia,^{6,7,13} no câncer de próstata e em outros tumores sólidos, o papel das células NK ainda não está completamente elucidado. Não é possível explicar, por exemplo, qual seu papel na recidiva bioquímica ou quais fatores estariam implicados nos casos metastáticos. Assim como se comporta diante de conhecidos mecanismos de escape tumoral e as razões para diferentes respostas observadas em pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia ou com cirurgia radical.¹⁴ Com bases nos dados

Tabela 1. Avaliação da expressão das células natural killer (NK) em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia.

Ano	Autor	Tipo de estudo	Objetivo	N	Teste das Células NK	Resultados	PSA
2009	Gannon et al.(11)	Coorte	Estudar a regulação hormonal da infiltração de células imunes em pacientes com câncer de próstata tratados com terapia de privação androgênica (ADT) usando um abordagem de quantificação de assistência computacional.	75	Imunohistoquímica	Os pacientes tratados com TDA aumentaram significativamente a densidade relativa de CD3+ ($p < 0,001$) e linfócitos T CD8+ ($p < 0,001$), bem como macrófagos CD68+ ($p < 0,001$). Abundância de células CD56+ Natural Killer (NK) foi associada a um menor risco de câncer de próstata progressão do câncer ($p=0,044$), enquanto uma alta densidade de macrófagos CD68+ foi relacionada a um risco aumentado de recorrência bioquímica ($p=0,011$)	NA
2015	Yermal et al.(17)	Ensaio clínico	Avaliar a dor perioperatória, o sofrimento psicológico e a função imunológica em homens submetidos a prostatectomia.	42	Citometria de fluxo Ensaio de análise de citotoxicidade tumoral (Perkin-Elmer, Warrenton, IL)	No primeiro dia pós-operatório, o número de células NK ativas reduziu significativamente quando comparado ao grupo controle ($p=0,038$). No segundo dia pós-operatório, as células NK ainda eram numericamente menores quando comparadas ao grupo controle, mas essa diferença não foi significativa	NA
2018	Zhao et al(8)	Coorte	Analisar dados de expressão gênica de 7.826 amostras de prostatectomia coletadas prospectivamente (2013-2016) e 1.567 amostras retrospectivas com resultados clínicos de longo prazo, para um total de 9.393 amostras, todas perfiladas na mesma plataforma clínica comercial em um CLIA -laboratório certificado. O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástases à distância. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de recorrência bioquímica, sobrevida específica do câncer de próstata e sobrevida global.	9393	Decipher test. Avaliação da expressão gênica	Mastócitos, células NK e células dendríticas conferiram sobrevida livre de metástases à distância melhorada, enquanto macrófagos e células T conferiram pior sobrevida livre de metástases à distância. Embora PD-L1 não seja fator prognóstico, consistente com sua baixa expressão no câncer de próstata, PD-L2 foi expresso em níveis estatisticamente significante mais altos ($p < 0,001$) e foi associado a pior sobrevida livre de recorrência bioquímica ($HR = 1,17$ [IC 95% = 1,03 a 1,33]; $p = 0,01$), sobrevida livre de metástase à distância ($HR = 1,25$ [IC 95% = 1,05 a 1,49]; $p = 0,01$) e sobrevida específica do câncer de próstata ($HR = 1,45$ [IC 95% = 1,13 a 1,86]; $p = 0,003$). Para entender o efeito do equilíbrio de células ativadas versus células em repouso, calculou-se as proporções de mastócitos ativados e em repouso e células NK, e descobriu-se que eles conferiram sobrevida livre de metástase à distância melhorada (mastócitos: $HR = 0,67$ [IC 95% = 0,49 a 0,9]; $p = 0,009$, células NK: $HR = 0,72$ [IC 95% = 0,56 para 0,93]; $p=0,01$)	NA
2020	Lu et al(10)	Coorte prospectiva observacional	Identificar o número de células NK e a atividade das células NK (NKA) antes e após a prostatectomia, assim como elucidar a relação entre as células NK e o status do câncer de próstata.	51	NKVue, ATGen Sungnam, Korea γ -INF - PROMOCA®	Estratificação do risco pré-operatório: Baixo: 10 (19,6) Intermediário: 24 (47,0) Alto: 12 (23,5) Muito Alto (Invasão linfonodal): 5 (9,8) Pré-operatória NKA(pg/mL): 484,66 (246,32 – 818,70) Pós-operatória NKA(pg/mL): 1.054 (495,86 – 2.000) Pré-operatória NK (%): 9,02 (5,20 – 12,64) CD56bright/CD16 /CD3: 0,004 (0,002 – 0,006) CD56dim/CD16/CD3: 0,126 (0,062 – 0,229) Pós-operatória NK (%): 8,80 (5,14 – 15,21) CD56bright/CD16 /CD3: 0,005 (0,003 – 0,008) CD56dim/CD16/CD3: 0,139 (0,087 – 0,230) A NKA pós-operatória foi significativamente maior em doença de baixo estadió (1/2) que em alto estadió (3/4) (1.365 pg/mL vs.594 pg/mL, ($p = 0,014$)). Pacientes com relação da NKA > 2 e uma NKA pós-operatória > 650 pg/mL tende a ter melhor sobrevida livre de recorrência bioquímica, embora nenhuma significância estatística foi observada ($p = 0,213$ e $p = 0,158$, respectivamente).	9,56 (6,65 – 13,93)

Tabela 1. (continuação)

2020	Heninger et al(18)	Desenho misto: Ensaio aberto: Câncer de próstata (PC) vs Voluntários saudios (HV) + Coorte	Identificar alterações dentro do microambiente imunológico da medula óssea capazes de promover o estabelecimento ou a progressão de metástases em pacientes com câncer de próstata localizado.	57	Citometria de fluxo	Na avaliação da linhagem linfóide tanto no sangue periférico quanto na medula óssea, houve uma maior expressão de células NK em pacientes com câncer de próstata (PC) e uma correlação negativa com PSA e Gleason. - Células NK: PC vs HV (3,852% vs 0,8727%) - Células NKT: PC vs HV (1,558% vs 0,1502%)	+
2021	Bosas et al(9)	Ensaio aberto	Investigar a existência de um novo balanço estabelecido pós-operatoriamente entre a imunidade sistêmica e o tumor residual. Uma assinatura distinta do rearranjo foi atribuída ao baixo risco – LR - (aumento pós-operatório no CD8+, CD8+ CD69+, CD16+ CD56+, e estabilização do células supressoras derivadas da medula (MDSC)) versus HR (aumento pós-operatório no CD8+ CD69+ e aumento o MDSC).	108	Citometria de fluxo	Baixo risco (P < 0,05): - Pré-operatório: 232 (113 – 360) - Pós-operatório: 317 (176 – 484) Alto risco (P = 0,14): - Pré-operatório: 211 (119 – 320) - Pós-operatório: 328 (225 – 458) PTR aberta (RP) - Pré-operatório: 205 (106 – 329) - Pós-operatório: 294 (170 – 441) PTR laparoscópica (LP) - Pré-operatório: 223 (117 – 353) - Pós-operatório: 359 (199 – 502) As células NK (CD3 – CD16+ CD56+) recuperou-se significativamente em pacientes submetidos a ambas as técnicas cirúrgicas: RP e LP (p < 0,05), mas não em pacientes com alto risco de doença (p = 0,24). Avaliação da sobrevida, mas nenhuma correlação com a contagem das células NK ou de sua atividade foi realizada. Recidiva bioquímica ocorreu em 1283 pacientes (14,5%). Houve diferença significativa entre pacientes com alto vs baixo risco, pT2 vs pT3 e de acordo com a classificação de Gleason.	Baixo risco: Préop: 5,80 1º mês PO: 0,033 3º mês PO 0,003 Alto risco: Pré op: 7,4 1º mês PO: 0,044 3º mês PO 0,018
2021	Kaushik et al(19)	Estudo randomizado e controlado.	29 homens recém-diagnosticados com câncer de próstata localizado foram randomizados para praticar ioga por 6 semanas (n = 14) ou tratamento padrão (n = 15) antes da prostatectomia radical. O desfecho primário foi a QV autorreferida, no pré-operatório e 6 semanas no pós-operatório. Os desfechos secundários foram alterações no status das células imunológicas e nos níveis de citocinas com ioga.	29	Citometria de fluxo	O grupo que praticou ioga mostrou aumento no número de células T CD4+ e CD8+ circulantes, maior produção de interferon-gama pelas células natural killer e aumento da expressão do receptor Fc-III nas células natural killer. O grupo de ioga também mostrou diminuição do número de células T reguladoras, células supressoras derivadas de mielóides, indicando atividade antitumoral, e redução nos níveis de citocinas inflamatórias (fator estimulador de colônias de granulócitos [0,55 (0,05–1,05), p = 0,03], proteína quimioatraente de monócitos [0,22 (0,01–0,43), p = 0,04] e ligante de tirosina quinase-3 semelhante a FMS [0,91 (-0,01, 1,82), p = 0,053].	NA

Tabela 1. (continuação)

2022	Schauer et al(20)	Ensaio clínico controlado	Caracterizar o efeito anticancerígeno do exercício agudo, incluindo o envolvimento de sinais inflamatórios.	20	Citometria de fluxo	O exercício aumentou a concentração de células T NK, NKT-like e CD8 na circulação. Além disso, o exercício deslocou as células do sistema imunológico para um fenótipo maduro e citotóxico, por exemplo, as células NK exibiram maior expressão de CD57, bem como menor expressão de NKG2A. Células NKT-like e CD8 exibiram expressão elevada de CD57, TIGIT e Granzyme-B. O exercício melhorou significativamente o NKCA contra K562 (+16% [5%; 27%]; $p = 0,002$) e LNCAp (+24% [14%; 34%]; $p < 0,001$), mas não PC-3. O NKCA por célula NK diminuiu durante o exercício e aumentou 1 hora após o exercício em comparação com a linha de base nas linhas celulares K562, LNCAp e PC-3. A linha de base IL-6 correlacionou-se com a concentração de linfócitos, monócitos e células T pré-exercício e inversamente correlacionou-se com a mudança de dobramento de linfócitos mobilizados e células T CD8 durante o exercício. Além disso, a IL-6 e o TNF- α basais correlacionaram-se inversamente com o NKCA contra as células PC-3 durante o exercício	7,8 (2,4-54)
2023	Siddiqui et al(21)	Ensaio de fase I, aberto e de centro único,	Apresentar os achados do primeiro ensaio pré-cirúrgico de um anticorpo anti-CD38 ou inibidor do CSF-1R, com análise do microambiente imunológico dentro do tumor primário, medula óssea e sangue periférico.	25	Citometria de fluxo	Não foram observadas alterações consistentes na frequência de subconjuntos de células imunes totais (CD38+ e CD38-combinadas) em tumores de próstata, medula óssea e PBMCs nos níveis proteicos ou transcricionais, com exceção de uma diminuição nas células NK no sangue, que é um biomarcador farmacodinâmico conhecido para o tratamento com daratumumab.	NA
2023	Djurhuus et al(22)	Ensaio clínico	Investigar se uma única carga de exercícios de alta intensidade (HIIT) no dia anterior ao procedimento cirúrgico leva a diferenças na infiltração de células NK intratumoral e/ou níveis de hipóxia comparados com a não realização de exercícios. Secundariamente, foi explorado se esses marcadores (células NK e níveis de hipóxia) estiveram associados com densidade microvascular do tumor (MVD), já que a perfusão tumoral pode ser um fator determinante de adaptações induzidas pelo exercício.	30	Imunohistoquímica	A análise por protocolo mostrou um aumento significativo na infiltração de células NK tumorais de 1,60 células/mm ² (IC 95% 0,59 a 2,62; $p = 0,004$) no grupo analisado. Além disso, o número total das sessões de treinamento foi positivamente correlacionada com a mudança na infiltração de células NK ($r = 0,526$; $p = 0,021$).	NA
2023	Lu et al(23)	Coorte	Investigar os principais reguladores na interação entre vesículas extracelulares circulantes e células NK em paciente com CAP antes e depois da remoção tumoral.	79	NKVue test Imunofluorescência	A mediana de NKA foi 411,86 pg/mL (156 – 895,6) no pré-operatório e 877,57 pg/mL (431,6 – 2.000) no pós-operatório. O número de células NK foi de 7,24% no pré-operatório e 7,82% no pós-operatório	NA
2023	Schafer et al(12)	Coorte	Estudo piloto para avaliar a relevância imunológica na disseminação do câncer em uma coorte com representação semelhante de homens afro-americanos e caucasianos. Utilizando amostras obtidas de um serviço de acesso igualitário (MHS), foi conduzido estudos da expressão gênica para estimar a quantidade absoluta e relativa de células imunes e para medir as diferenças de expressão dos genes relacionados a imunidade, assim como seu impacto na progressão da doença.	51	nSolver Cell Type Profiling module Testes genéticos avaliando a expressão gênica	Foi identificado o gene KLRC2, que codifica o receptor das células NK G2-C (NKG2C), tem relevância nas funções das células NK. Um menor tempo de sobrevida livre de recorrência esteve relacionado a uma maior expressão do gene KLRC2 ($p < 0,0001$). Baixa relação das células NK vs linfócitos infiltrados no tumor estiveram relacionado a menor sobrevida livre de metástases ($p < 0,009$)	+
2023	Sendogan et al(24)	coorte	Avaliar os subtipos de linfócitos em amostras de sangue periférico de pacientes com câncer de próstata e sua relação com características clínico-patológicas e prognóstico.	137	Citometria de fluxo	A porcentagem de linfócitos T CD4+ nas amostras de sangue periférico de pacientes com CaP diminuiu com o aumento do estágio patológico e do nível de PSA antes do tratamento cirúrgico. Neste sentido, acredita-se que a avaliação da contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico tem importância prognóstica e pode contribuir para o manejo da doença.	-

+ Avaliação da variável, porém sem expressão dos valores médios ou medianos. Alguns trabalhos trazendo como categorias de acordo com os valores do PSA; * Valor de $p < 0,05$; - Pré-op = pré-operatório; PO = pós-operatório.

expostos, é possível inferir que ocorre uma melhora da imunidade conferida pelas células NK em pacientes submetidos a prostatectomia radical, uma vez que, conforme dito antes, ocorre aumento populacional, assim como da sua atividade no pós-operatório. O benefício parece ser ainda mais acentuado quando técnicas minimamente invasivas são utilizadas.⁹ Postula-se que a própria manipulação cirúrgica seria capaz de promover uma mínima disseminação tumoral capaz de ativar o sistema imune e induzir maior imunidade.¹⁵

A falta de homogeneidade dos dados, tanto no método de obtenção da contagem das células, quanto da avaliação da sua expressão, assim como dos parâmetros de avaliação em um trabalho como este, reflete uma carência de estudos robustos acerca do tema o que impede o devido tratamento estatístico dos dados e representa uma limitação do estudo. Por outro lado, chama atenção o fato de que, mesmo em tumores de crescimento lento, com baixa taxa de mitoses, considerados inadequados para a imunoterapia, foi possível demonstrar o potencial de utilização das células NK, ou a aferição de sua atividade, como marcador prognóstico de doença.^{9,16}

Conclusão

A maioria dos artigos revisados demonstrou aumento da população de células NK ou da atividade das células NK no pós-operatório de pacientes submetidos a prostatectomia radical. A grande heterogeneidade dos dados e a ausência de estudos robustos, com a avaliação de desfechos já utilizados na prática clínica, reforçam a necessidade de novos estudos sobre o tema. Apenas um dos estudos estabeleceu um ponto de corte para utilização das células NK como marcador prognóstico.

Referências:

1. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Front Public Heal* 2022;10(February).
2. Davidson P. Screening for prostate cancer. *N Z Med J*. 2003;116(1176):1405–14.
3. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer — lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1685–7.
4. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):762–71.
5. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson S V., Egevad L et al. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med*. 2022;387(23):2126–37.
6. Maleknia M, Valizadeh A, Pezeshki SMS, Saki N. Immunomodulation in leukemia: cellular aspects of anti-leukemic properties. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(1).
7. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol*. 2018;9(AUG):1–23.
8. Zhao SG, Lehrer J, Chang SL, Das R, Erho N, Liu Y, et al. The immune landscape of prostate cancer and nomination of PD-L2 as a potential therapeutic target. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(3):301–10.
9. Bosas P, Zaleskis G, Dabkevičiene D, Dobrovolskiene N, Mlynska A, Tikuišis R, et al. Immunophenotype rearrangement in response to tumor excision may be related to the risk of biochemical recurrence in prostate cancer patients. *J Clin Med*. 2021;10(16).
10. Lu YC, Kuo MC, Hong JH, Jaw FS, Huang CY, Cheng JCH, et al. Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020;119(11):1673–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.12.015>
11. Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N, Lapointe R, Mes-Masson AM, Saad F. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* [Internet]. 2009;348(1–2):9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2009.06.004>
12. Schafer CC, Jiang J, Elsamanoudi S, Nousome D, Young DY, Song Y et al. Immunologic assessment of tumors from a race-matched military cohort identifies mast cell depletion as a marker of prostate cancer progression. *Cancer Res Commun*. 2023;3(8):1423–34.
13. Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Astarloa-Pando G, Zenarruzabeitia O, Borrego F. Modulating NK cell metabolism for cancer immunotherapy. *Semin Hematol*. 2020;57(4):213–24.
14. Sage EK, Schmid TE, Geinitz H, Gehrmann M, Sedelmayr M, Duma MN, et al. Auswirkungen von

- definitiver und Salvage-Strahlentherapie auf die Verteilung von Lymphozytensubpopulationen bei Prostatakarzinompatienten. *Strahlentherapie und Onkol.* 2017;193(8):648–55.
15. Brown MD, Van der Most R, Vivian JB, Lake RA, Larma I, Robinson BWS, et al. Loss of antigen cross-presentation after complete tumor resection is associated with the generation of protective tumor-specific cd8+ T-cell immunity. *Oncoimmunology* 2012;1(7):1084–94.
16. Htmf F, Taverna G, Giusti G, Seveso M, Hurle R, Colombo P. Hindawi Publishing Corporation mast cells as a potential prognostic marker in prostate cancer. 2014;35(6):711–20.
17. Yermal SJ, Witek-Janusek L, Peterson J, Mathews HL. Perioperative pain, psychological distress, and immune function in men undergoing prostatectomy for cancer of the prostate. *Biol Res Nurs.* 2010;11(4):351–62.
18. Heninger E, Sethakorn N, Kosoff D, Hematti P, Kuczler MD, Pienta KJ, et al. Immune profiling of the bone marrow microenvironment in patients with high-risk localized prostate cancer. *Oncotarget* 2020;11(46):4253–65.
19. Kaushik D, Shah PK, Mukherjee N, Ji N, Dursun F, Kumar AP, et al. Effects of yoga in men with prostate cancer on quality of life and immune response: a pilot randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):531–8.
20. Schauer T, Djurhuus SS, Simonsen C, Brasso K, Christensen JF. The effects of acute exercise and inflammation on immune function in early-stage prostate cancer. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2022;25(September).
21. Siddiqui BA, Chapin BF, Jindal S, Duan F, Basu S, Yadav SS, et al. Immune and pathologic responses in patients with localized prostate cancer who received daratumumab (anti-CD38) or edicotinib (CSF-1R inhibitor). *J Immunother Cancer* 2023;11(3).
22. Djurhuus SS, Simonsen C, Toft BG, Thomsen SN, Wielsøe S, Røder MA, et al. Exercise training to increase tumour natural killer-cell infiltration in men with localised prostate cancer: a randomised controlled trial. *BJU Int.* 2023;131(1):116–24.
23. Lu YC, Ho CH, Hong JH, Kuo MC, Liao YA, Jaw FS, et al. NKG2A and circulating extracellular vesicles are key regulators of natural killer cell activity in prostate cancer after prostatectomy. *Mol Oncol.* 2023;17(8):1613–27.
24. Sendogan F, Turan T, Erman H, Danacioglu YO, Isman FK, Atis RG et al. The relationship between lymphocyte subtypes with clinicopathological features and prognosis of prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Urol Res Pract.* 2023;49(4):253–8.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Abordagem Ortopédica das Fraturas Supracondilares do Úmero na Infância

Orthopedic Approach to Supracondylar Fractures of the Humerus in Childhood

Marcos Almeida Matos^{1*}

¹Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Marcos Almeida Matos
marcos.almeida@hotmail.com

Received: September 23, 2023

Revised: November 27, 2023

Accepted: December 3, 2023

Published: December 27, 2023

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

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

As fraturas supracondilares do úmero na infância são importantes pela sua alta prevalência e especialmente importante para médicos pelo mesmo motivo além de multiplicidade de opções terapêuticas e possibilidade de sequelas irreversíveis. Essas fraturas possuem incidência de 1,7 por mil e representam 15% de todas as fraturas pediátricas, perfazendo 50 a 70% das que ocorrem no cotovelo. Lesões vasculares ocorrem em 10 a 20% e lesões nervosas estão presente em 12,7% a 16,6% das fraturas. São diferenciadas em dois tipos principais: extensão e flexão. Lesões em extensão são classificadas em quatro tipos: Tipo I, Tipo II (divididos em A e B), Tipo III e Tipo IV. O tratamento conservador é realizado de forma global em cerca de 90% das fraturas supracondilares. Fraturas do Tipo I são tratadas com gesso axilopalmar por quatro a seis semanas. Lesões do Tipo IIA e IIB majoritariamente são tratadas por redução, utilizando o arco C e sob anestesia, sendo o gesso axilopalmar suficiente na maior parte dos casos, contudo aproximadamente 15% necessitam de fixação com pinos e/ou redução aberta. Fraturas do Tipo III ou IV devem ser tratadas com fixação por fios ou pinos e a redução aberta pode ocorrer em 16,7 a 23,33% dos casos. A redução aberta pode ser realizada por via posterior ou anterior e a fixação pode utilizar pinos laterais divergentes ou medial e lateral cruzados. As principais complicações destes métodos são a perda da redução e as lesões neurológicas, especialmente do nervo ulnar.

Palavras-chave: Fraturas Supracondilares do Úmero; Crianças; Complicações.

Supracondylar fractures of the humerus in childhood are important due to their high prevalence and the multitude of therapeutic options available, as well as the potential for irreversible sequelae. They have an incidence of 1.7 per thousand and represent 15% of all pediatric fractures, accounting for 50 to 70% of those occurring in the elbow. Vascular injuries occur in 10 to 20% of cases, and nerve injuries are present in 12.7% to 16.6% of the fractures. They are differentiated into two main types: extension and flexion. Extension injuries are classified into four types: type I, Type II (divided into A and B), type III, and type IV. Conservative treatment is globally performed in about 90% of supracondylar fractures. Type I fractures are treated with axillopalmar plaster for four to six weeks. Type IIA and IIB injuries are treated mainly by reduction using the crossed pin or K-wire technique and under anesthesia, with axillopalmar plaster being sufficient in most cases; however, approximately 15% require pin fixation and/or open reduction. Type III or IV fractures should be treated with pin or wire fixation, and open reduction may occur in 16.7 to 23.33% of cases. Open reduction can be performed via a posterior or anterior approach, and the fixation can use divergent lateral

pins or medial and lateral crossed pins. The primary complications of these methods are loss of reduction and neurological injuries, especially ulnar nerve damage.

Keywords: Supracondylar Fractures of the Humerus; Childhood; Complications.

Introdução

As fraturas supracondilares do úmero na infância são importantes pela sua alta prevalência, pela multiplicidade de opções terapêuticas e pela possibilidade de sequelas irreversíveis. Também ganham destaque pela grande frequência de lesões neurovasculares associadas a estes traumas e por questões inerentes à escolha dos métodos de tratamento. Todas estas características e mais o fato de acometer a faixa etária ao redor de seis anos, quando a criança inicia a prática de atividades físicas com menor supervisão, tornam este capítulo da ortopedia especialmente importante para médicos (ortopedistas, neurologistas, vasculares e pediatras) e também para pacientes e familiares.

Conceito e Epidemiologia

As fraturas supracondilares do úmero são aquelas que ocorrem na região acima dos côndilos lateral e medial do úmero distal; têm incidência de 1,7 por mil e representam 15% de todas as fraturas pediátricas, perfazendo 50 a 70% das que ocorrem no cotovelo. Têm maior prevalência nas crianças entre três a 10 anos com pico ao redor dos seis, acometendo três meninos para cada menina e apresenta leve preferência pelo lado esquerdo. Ocorrem associadas a politraumatismo em 9,5% dos casos geralmente em crianças mais velhas e em cerca de 1% dos casos são fraturas abertas.¹⁻⁵

Mecanismo de Trauma

As fraturas supracondilares foram diferenciadas em dois tipos principais que guardam relação com o mecanismo do trauma que as produz: extensão e flexão. Estas lesões ocorrem geralmente por queda sobre a mão espalmada com o cotovelo em extensão e raramente por trauma direto com

cotovelo em flexão (geralmente em crianças de mais idade). O tipo que ocorre em extensão representa 97 a 99% dos casos e pode ocorrer com o antebraço pronado em 75 das vezes, produzindo um desvio do fragmento distal em direção pósteromedial. Quando o antebraço está em supinação, o fragmento se desvia para póstro-lateral e este subtipo representa cerca de 25% das lesões. O tipo que ocorre em flexão é mais raro e tem prevalência de 1 a 3% dos episódios, sendo o fragmento distal desviado para anterior (Figura 1).¹⁻³

Alguns fatores anatômicos contribuem para a ocorrência destas fraturas. Na região supracondilar, o úmero possui menor diâmetro ântro-posterior e a fossa coronoide tem parede fina e ainda pobremente ossificada. A frouxidão ligamentar no cotovelo própria desta faixa etária faz com que a carga axial aplicada na queda sobre a mão espalmada seja transferida pelo antebraço até o olecrano. Ocorre então um fulcro na fossa do olecrano (no úmero), realizando transferência de energia mecânica para a região supracondilar e produzindo impacto com deformação, ou seja, fratura dos dois pilares supracondilares.^{1,2,5}

Características Clínicas

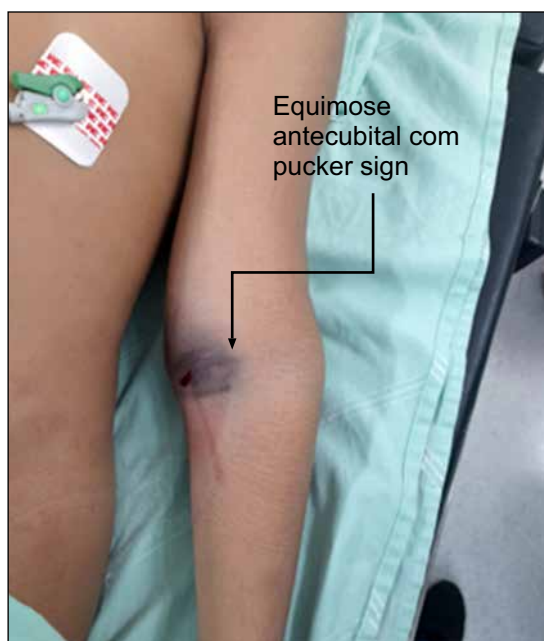
Nos casos de fraturas expostas, as lesões de pele são facilmente identificáveis às vezes com fragmentos ósseos visíveis, entretanto a maioria destas fraturas são traumas fechados e com maior dificuldade de diagnóstico. História do trauma e sinais clínicos como dor, edema, equimose ou hematoma, limitação funcional, calor, rubor e deformidade são comuns neste tipo de fratura. A deformidade característica é conhecida por sua forma de “s” itálico no cotovelo e também é comum a presença de equimose estriada na fossa antecubital denominada sinal de Kirmisson que pode apresentar uma prega mais profunda (conhecido como “pucker sign” ou sinal da prega

Figura 1. Fratura que ocorreu em flexão evidenciando desvio anterior do fragmento distal e fratura que ocorreu em extensão com fragmento distal posteriorizado.



antecubital) e indica que houve lesão do músculo braquial pelo fragmento proximal do úmero (Figura 2).²⁻⁴

Figura 2. Deformidade em “S” itálico no cotovelo característico da fratura supracondilar desviada, notando-se também equimose antecubital (sinal de Kirmisson) com prega profunda (pucker sign) e ainda lesão de pele que indica provável exposição do foco de fratura.



Avaliação Clínica

Em todos os casos, há necessidade de avaliação da condição neurovascular do membro, posto que fraturas supracondilares estão associadas e lesões desta natureza. Na vascularização deve ser verificado o pulso braquial, radial e ulnar, além da perfusão capilar avaliada no leito ungueal (volta da perfusão até três segundos é normal; de três a cinco e sofrível; mais de cinco é isquemia). Normalmente, as lesões vasculares ocorrem em cerca de 10 a 20% das fraturas com grandes desvios, o pulso radial tende a estar ausente à palpação em apenas 4% das fraturas tipo III e a isquemia de Volkmann (síndrome compartimental) tem prevalência de menos de 1%.^{2,4}

As lesões nervosas estão presente em 12,7% das fraturas em extensão e em 16,6% das fraturas em flexão. No tipo extensão o nervo mediano lesa em cerca de 8,6% dos casos (ramo interósseo anterior isoladamente em 5,3%), nervo radial em 5,6% (ramo interósseo posterior isoladamente em 1,1%), nervo ulnar em 2,3%. No tipo flexão o nervo radial está lesado em cerca de 5,1% dos casos e o nervo ulnar em 16,6%. A sensibilidade deve ser avaliada nos dermatômos chaves: primeira prega dorsal para o nervo radial; polpa do indicador para o nervo mediano; e polpa do

dedo mínimo para o nervo ulnar. No caso da motricidade, devem ser examinados o nervo interosseo anterior, que é ramo do nervo mediano (sinal o “OK” com flexão das falanges distais do polegar e do indicador), nervo radial (sinal do “legal” com extensão do polegar) e o nervo ulnar com a abdução e adução dos dedos. As lesões com desvio pósterio-medial tendem a lesar o nervo radial, aquelas com desvio pósterio-lateral tendem a lesar o nervo mediano, já o nervo ulnar tende a ser lesado nos desvios anteriores (tipo flexão).^{6,1-4}

Avaliação Radiográfica

A avaliação radiográfica das fraturas supracondilares do úmero deve ser realizada com radiografia simples em AP e P. Ressalte-se que nem sempre é fácil realizar estas incidências em crianças com fraturas desviadas em consequência da dor e do edema que resulta em grande limitação da mobilidade. Nas fraturas sem desvios ou “ocultas”, um sinal indireto é a presença de dissensão do coxim adiposo nas regiões anterior ou posterior da articulação do cotovelo conhecido

como “sinal do coxim adiposo”, que ocorre em até 75% destas lesões. Outros sinais importantes são: linha umeral anterior, ângulo de Baumann, ângulo capitulo-diafisário, sinal da ampulheta, linha rádio-capitular e o esporão rotacional ou “sinal da espinha de peixe” (Figuras 3 e 4).^{7,8}

Não há necessidade de lançar mão de outras formas de avaliação por imagem, tais como tomografia ou ressonância magnética. Nos casos em que há suspeita de lesão vascular, a avaliação pelo ultrassom com doppler pode ser necessária, ou mesmo a arteriografia transoperatória. Já as lesões neurológicas podem ser detectadas clinicamente, sem realização de qualquer outro exame em situação de emergência.^{1-4,7,8}

Classificação

As fraturas supracondilares em extensão foram classificadas inicialmente por Gartland em 1959 e, posteriormente, esta classificação foi modificada por Wilkins em 1984, e por Leitch, em 2006. Tais fraturas são divididas em quatro tipos (Quadro 1).^{2,9,10}

Figura 3. Dois sinais radiográficos importantes nas fraturas supracondilares do úmero: Ângulo de Baumann (normal entre 10 a 20°) e linha umeral anterior (normal cortar o capitulo aproximadamente no centro).



Figura 4. Fratura supracondilar do úmero do tipo Gartland IIA evidenciando desvio rotacional caracterizado pelo sinal da espinha de peixe.



Tratamento Ortopédico

O tratamento das fraturas supracondilares do úmero varia de acordo com a classificação de gravidade de Gartland. As fraturas do tipo I não apresentam desvios significantes e são tratadas conservadoramente com aparelho gessado axilopalmar. A dor e edema devem ser controlados com medicação analgésica e/ou anti-inflamatórios, sendo necessário avaliar perfusão e quadro neurológicos antes de instituir o tratamento. As reavaliações podem ser realizadas semanalmente

com a troca da imobilização e a consolidação primária, embora varie de acordo com a idade, geralmente dura entre quatro a seis semanas.¹¹⁻¹³

As fraturas do tipo IIA e IIB podem ter tratamentos bastante diferentes. As do tipo IIA podem ser reduzidas facilmente sob anestesia e seguir com tratamento conservador; a redução destas fraturas exige apenas aplicação de força posterior para anteriorização do fragmento distal. As do tipo IIB têm desvio posterior e rotacional (evidenciado pelo sinal da espinha de peixe) e, por este motivo, necessitam que os dois desvios sejam reduzidos: lembrar que muitas vezes também existe desvio em varo ou valgo. A fixação é realizada com aparelho gessado axilopalmar e a chance destas fraturas requererem redução aberta ou fixação interna é mínima, ficando ao redor de 15%, sendo mais frequente para o tipo IIB.^{14,15}

A diferença entre as fraturas tipo III e IV só pode ser identificada durante a tentativa de redução no centro cirúrgico, pois fraturas tipo III reduzem mais facilmente tendo em vista que existe periosteio intacto posteriormente, enquanto no tipo IV o fragmento distal está completamente desgarrado. Estas fraturas não são consideradas estáveis e necessitam de redução de todos os desvios (medial/lateral; ântero-posterior, varo e valgo), além de ser aconselhável a fixação interna com pinos para garantir que não haja perda da redução após colocação de aparelho gessado.^{14,15}

Quadro 1. Classificação de Gartland modificada para fraturas supracondilares do úmero em extensão.

Classificação de Gartland	Características
Tipo I	Fraturas sem desvio (menor que 2 mm)
Tipo II	Fraturas com desvio posterior, mas mantendo contato cortical posterior
Tipo IIA	Sem desvio rotacional
Tipo IIB	Com desvio rotacional
Tipo III	Fraturas completamente desviadas e sem contato eficiente na cortical posterior
Tipo IV	Fraturas com ruptura circunferência, incluindo-se o periosteio posterior

A redução aberta é necessária em cerca de 16,7 a 23,33% dos casos e está indicada quando não se consegue restituir a anatomia após o máximo de três ou quatro tentativas de redução.^{11,16}

Levando-se em consideração a prevalência de cada tipo de lesão supracondilar, a redução aberta ocorre em um percentual global de 10% dos casos, geralmente naquelas dos tipos IIB, III e IV. Fraturas que após redução podem ser mantidas na posição anatômica em cerca de 120° de extensão geralmente são consideradas estabilizadas. Também são aceitáveis fraturas tipo II com desvios menores que 2mm, com ângulo côndilo-diafisário menor que 18° (em comparação ao lado contralateral sem lesão). Fraturas nas quais a linha umeral passa anterior ao capítulo, com desvios rotacionais ou com cominuição medial tendem a ser instáveis e necessitam de fixação com pinos. Dentre os fatores que contribuem para redução aberta podem ser citados: demora maior que 12 horas para tratamento (o edema dificulta a redução fechada), fraturas expostas, lesões vasculares ou risco de síndrome compartimental, e a interposição de nervo após a redução.^{12,17}

A redução fechada deve ser realizada pelo método de Chanrley sob anestesia geral e com

auxílio do intensificador de imagens (arco C). Após a redução os desvios pósterio-mediais são melhor estabilizados com o antebraço em pronação, enquanto os pósterio-laterais estabilizam em supinação, ainda que ambos possam ser mantidos em posição neutra (semipronação).¹⁸ As fixações mais comuns preconizam colocação de dois ou três fios ou pinos de 2mm laterais divergentes ou dois pinos cruzados (um lateral e outro medial, Figura 5). Os pinos laterais são mais estabilizantes (11,6% de perda de redução *versus* 12,4% nos laterais) contudo têm maior chance de lesão do nervo ulnar (4% *versus* 0,3% nos laterais).^{11,12,16,17}

Referências

1. Zorrilla J, Prada-Cañizares A, Marti-Ciruelos R, Pretell-Mazzini J. Supracondylar humeral fractures in children: current concepts for management and prognosis. *Int Orthop*. 2015;39(11):2287-96.
2. Duffy S, Flannery O, Gelfer Y et al. Overview of the contemporary management of supracondylar humeral fractures in children. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31:871–881.
3. Holt JB, Glass NA, Shah AS. Understanding the epidemiology of pediatric supracondylar

Figura 5. Fratura supracondilar do úmero fixada com dois fios de Kirschner cruzados, um lateral e outro medial.



- humeral fractures in the United States: identifying opportunities for intervention. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(5):e245-e251.
4. Poggiali P, Nogueira FCS, Nogueira MPM. Management of supracondylar humeral fracture in children. *Rev Bras Ortop*. (Sao Paulo) 2020;57(1):23-32.
 5. Little KJ. Elbow fractures and dislocations. *Orthop Clin North Am*. 2014;45(3):327-40.
 6. Babal JC, Mehlman CT, Klein G. Nerve injuries associated with pediatric supracondylar humeral fractures: a meta-analysis. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(03):253–263
 7. Gorelick L, Robinson D, Loberant N et al. Assessment of the normal and pathological alignment of the elbow in children using the trochleocapitellar index. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:60.
 8. Sato K, Mimata Y, Takahashi G et al. Validity of the distance between the anterior humeral line and capitellum as a quantitative measure of supracondylar humeral fracture in children. *Injury*. 2020;51(6):1321-1325.
 9. Barton KL, Kaminsky CK, Green DW et al. Reliability of a modified Gartland classification of supracondylar humerus fractures. *J Pediatr Orthop*. 2001; 21:27–30.
 10. Wilkins KE. The operative management of supracondylar fractures. *Orthop Clin North Am*. 1990; 21:269–289.
 11. Al-Algaway AA, Aliakbar AH, Witwit IH. Open *versus* closed reduction and k-wire fixation for displaced supracondylar fracture of the humerus in children. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29:397–403.
 12. Vaquero-Picado A, Gonzalez-Moran G, Moraleda L. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *EFORT Open Rev*. 2018;3:526–40.
 13. Shah M, Agashe MV. Supracondylar humerus fractures: classification based treatment algorithms. *Indian J Orthop*. 2020;55(1):68-80.
 14. Tangadulrat P, Adulkasem N, Suganjanasate K et al. Is subclassification of Gartland extension-type pediatric supracondylar fracture into types IIA and IIB necessary for treatment decision? A result of pediatric orthopedist's survey and review of literature. *J Pediatr Orthop B*. 2023;32(4):378-386.
 15. Ariyawatkul T, Eamsobhana P, Kaewpornasawan K. The necessity of fixation in Gartland type 2 supracondylar fracture of the distal humerus in children (modified Gartland type 2A and 2B). *J Pediatr Orthop. B* 2016; 25:159–164.
 16. Koşucu T, Şimşek EK, Haberal B, Dincer R, Kovalak E, Baykal YB. Does posterior approach always lead to poor functional and cosmetic outcomes in displaced pediatric supracondylar humeral fractures? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29(4):523-529.
 17. Prashant K, Lakhota D, Bhattacharyya TD et al. A comparative study of two percutaneous pinning techniques (lateral *vs* medial–lateral) for Gartland type III pediatric supracondylar fracture of the humerus. *J Orthop Traumatol*. 2016; 17(3):223–229
 18. Prusick VW, Gibian JT, Ross KE et al. Surgical technique: Closed reduction and percutaneous pinning of posterolaterally displaced supracondylar humerus fractures. *J Orthop Trauma* 2021;35:e108–15.



RELATO DE CASO

Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST em Paciente Jovem sem Comorbidades

Acute Coronary Syndrome with ST Elevation in a Young Patient without Comorbidities

Nadson Duarte Silva Júnior^{1*}, Renato Moraes Pereira Figueiredo¹, Marcus Vinicius Santos Andrade^{1,2}, Gilson Soares Feitosa¹

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

A Síndrome Coronariana Aguda é uma importante causa de morbimortalidade em nosso meio. Frequentemente acomete jovens em idade produtiva. Existem fatores de risco bem documentados e alguns emergentes a serem investigados. Este trabalho é um relato de caso de um paciente jovem, sem comorbidades, que apresentou infarto agudo do miocárdio, sem evidências de aterosclerose e histórico de exposição recente a tabagismo, esteroides anabolizantes e estimulantes.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Adultos Jovens; Tabagismo.

Acute coronary syndrome is a significant cause of morbidity and mortality in our country. It often affects young people of working age. There are well-documented risk factors and some emerging ones to be investigated. This work is a case report of a young patient without comorbidities who presented with acute myocardial infarction without evidence of atherosclerosis and a history of recent exposure to smoking, anabolic steroids, and stimulants.

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Young Adults; Smoking.

Correspondence addresses:

Dr. Nadson Duarte Silva Jr.
nadsonduarte@gmail.com

Received: September 14, 2023

Revised: November 12, 2023

Accepted: December 10, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Introdução

A despeito dos avanços da cardiologia, as síndromes coronarianas agudas (SCA) permanecem como importante causa de morbimortalidade em nosso meio. Existe associação com exposição durante o tempo a fatores de risco para aterosclerose, de modo que se trata de doença de grande incidência e que acompanha o envelhecimento e o aumento da sobrevida populacional.¹

Não obstante, destaca-se que, apesar de poucos dados epidemiológicos precisos, pacientes jovens apresentam-se frequentemente com SCA. Neste contexto, destaca-se a prevalência de tabagismo, história familiar de doença arterial coronariana precoce e a dislipidemia como fatores de risco mais comumente associados.^{2,3}

As influências das mudanças recentes no estilo de vida e dos hábitos como fator de risco para doença aterosclerótica são relevantes e fazem

parte dos aspectos semiológicos a serem pesquisados nestes casos. Trata-se de uma área de grande interesse para a cardiologia, embora ainda não se tenha evidências robustas disponíveis.^{1,2}

Supõe-se que diversos fatores podem influenciar e tornar mais precoce a apresentação das SCA. Pontua-se, atualmente, antigos e repaginados elementos, como o tabagismo na forma de dispositivos eletrônicos para fumar (DEPF), uso indiscriminado de esteroides anabolizantes (EA) para fins estéticos, hábitos alimentares e estresse relacionado ao trabalho. Apesar de razoáveis suposições, estes últimos elementos ainda não apresentam confirmações científicas e permanecem sob investigação.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 36 anos, sem comorbidades prévias, apresentou episódio de dor precordial em queimação, com duração de 15 min e intensidade 8/10 que o despertou na madrugada e evoluiu com resolução espontânea. No dia seguinte, apresentou novo episódio de dor com as mesmas características e duração. Manteve-se estável, sem sintomas durante o dia. No terceiro dia, referiu recorrência da dor, em queimação, com piora da intensidade 10/10, associada à sudorese e irradiação para o membro superior esquerdo, com duração mais prolongada e sem fatores de melhora, motivo pelo qual buscou atendimento na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de referência após 2 horas do início da dor. Exame físico sem alterações, exceto por tatuagens em tórax e ombro direito.

Paciente era praticante regular de musculação e refere que, nas 2 semanas que precederam o evento, decidiu iniciar uso de esteroides anabolizantes e fez uso de 1mL de enantato de testosterona, por via intramuscular, em cada semana, assim como vinha em uso rotineiro de cigarro eletrônico. Neste período participou de um evento festivo no qual relata

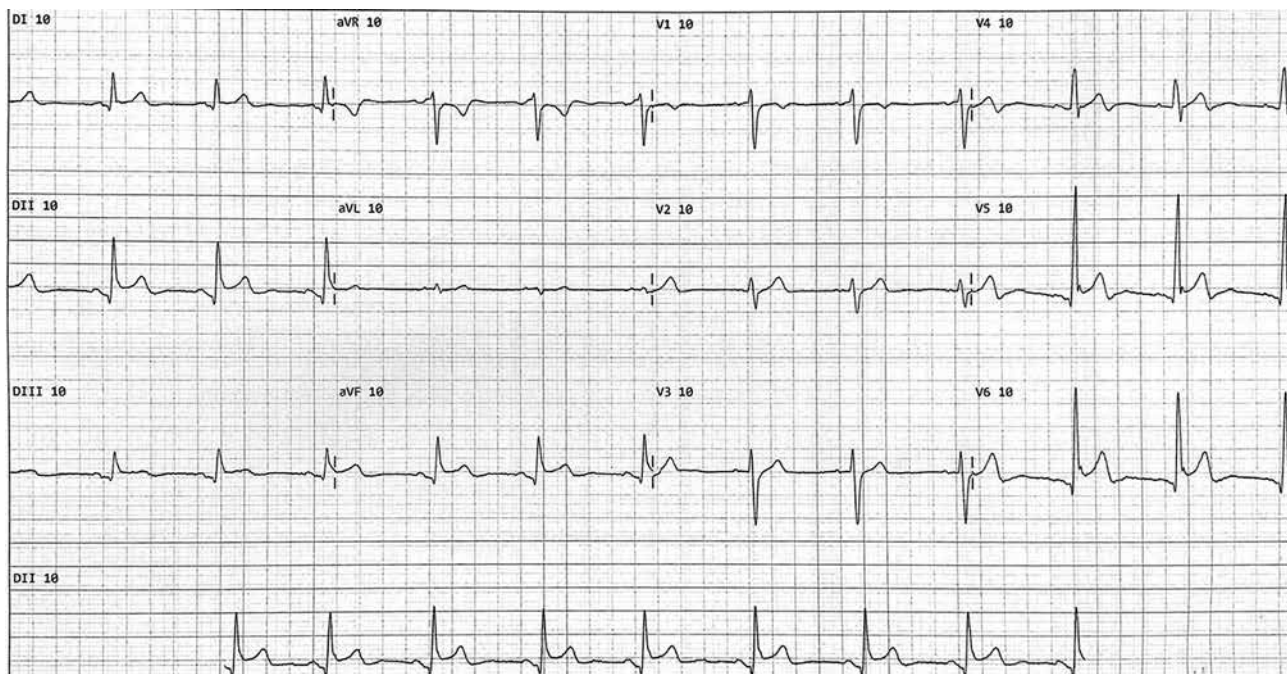
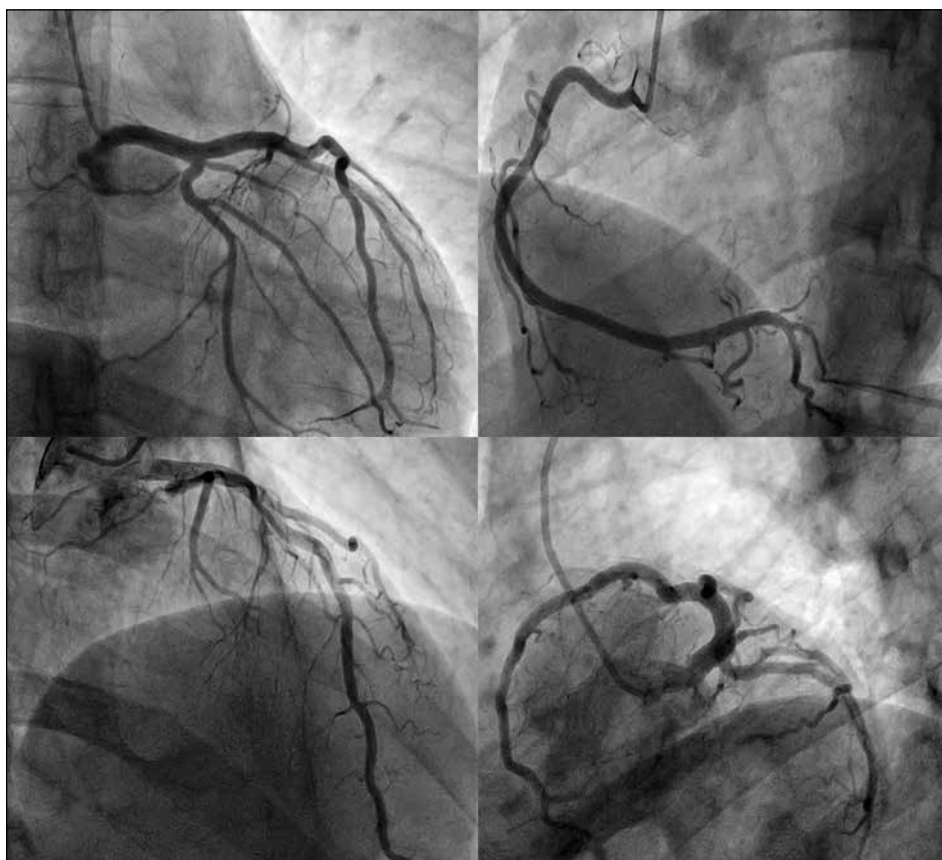
ter ingerido pontualmente aproximadas 1250mL de bebida energética composta de taurina (5000mg/1250mL), cafeína (399mg/1250mL) associada ao consumo de 1 maço de cigarro. No dia seguinte os sintomas tiveram início.

Os sinais vitais mostravam pressão arterial de 130/80mmHg, frequência cardíaca de 88bpm e saturação de oxigênio de 98%. A história familiar era negativa para hipercolesterolemia ou doença cardiovascular. O eletrocardiograma de admissão revelou ritmo sinusal, supra desnivelamento do segmento ST em parede inferior e padrão de repolarização precoce (Figura 1).

Paciente foi submetido a trombólise endovenosa com Tecnecteplase® com uma variação de tempo (delta T) de aproximadamente 2 horas e 30 minutos entre o início da dor e a infusão do medicamento (tempo porta agulha). A Troponina-T cardíaca de alta sensibilidade chegou a 0,825mg/L. O perfil lipídico em jejum mostrou lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C) baixo de 31mg/dL e níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C) de 98mg/dL. Os níveis de glicose e hemoglobina glicada (HbA1C) estavam dentro da faixa de normalidade. Os outros exames laboratoriais analisados estavam normais.

Foi diagnosticado infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST). Ao ecocardiograma com doppler colorido transtorácico, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava preservada (FEVE de 61%). Uma angiografia coronária invasiva (cateterismo cardíaco) revelou ausência de lesões oclusivas e artérias coronárias isentas de aterosclerose (Figura 2).

O paciente foi mantido em terapia clínica com dupla anti-agregação plaquetária (ácido acetil salicílico e clopidogrel) em doses de manutenção após ter realizado doses de ataques de ambas as substâncias, sem o uso de estatinas. Feita abordagem breve para cessação do tabagismo e orientação quanto aos riscos do uso de EA e bebidas energéticas acima do recomendado pelas agências de saúde (2000mg/dia).

Figura 1. Eletrocardiograma admissional.**Figura 2.** Angiografia em múltiplas incidências – Ausência de lesões ateroscleróticas.

Discussão

Existem séries de casos que mostram a associação do uso prolongado de EA com aterosclerose acelerada e apresentação precoce de SCA em pacientes jovens, no entanto, não foram encontrados relatos de eventos trombóticos agudos em que se documentasse o uso por curto período destas substâncias.^{3,4}

Este caso ilustra a possibilidade do evento coronariano agudo estar associado ao aumento da trombogenicidade já descritas em associação ao uso de EA e potencializada pelo tabagismo ou vice-versa. Não se pontua níveis seguros para o consumo dessas substâncias e, notavelmente, reconhece-se a associação com um estado pró-trombótico, principalmente, pelo aumento da ativação e agregação plaquetária.^{2,5,6}

O uso indiscriminado de esteroides anabolizantes parece ser um problema crescente. Os estudos que vem sendo conduzidos sobre o uso terapêutico, não incluem jovens e não vem mostrando benefícios inequívocos no tratamento de hipogonadismo em pacientes idosos e que de fato se avaliam as indicações para uso.^{7,8}

Ainda neste sentido, os DEPF foram introduzidos no mercado com relatos de benefícios para uso em pacientes tabagistas para cessar o hábito, no entanto, cientificamente, nunca demonstrou nenhum efeito positivo para este fim. Nos últimos anos o uso de tais dispositivos vem aumentando entre os pacientes mais jovens, favorecendo o início precoce do hábito deletério nesse grupo, além de inúmeras outras complicações pulmonares.⁹

Conclusão

No contexto da prevenção primária, reforça-se a preocupação em contornar a desinformação com estratégias de comunicação e educação mais efetivas. No que diz respeito à prevenção secundária desta patologia, permanecem lacunas no conhecimento quanto às melhores

estratégias medicamentosas. Extrapolam-se o bom senso e a opinião de especialistas para instituir a terapia padrão para SCA por tempo individualizado.

Referências

1. Brasil. Aterosclerose e arteriosclerose. Ministério da saúde – Biblioteca Virtual em Saúde, 2021.
2. Soeiro AM, Fernandes FL, Soeiro MC, Serrano Jr CV, Oliveira Jr MT. Características clínicas e evolução em longo prazo de pacientes jovens com síndrome coronariana aguda no Brasil. *Clinical characteristics and long-term progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil*. EINS Einstein (São Paulo) 2015;13(3)Jul-Sep. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015AO3381>
3. Gomes D, Paiva MS, Ranchordás S et al. Síndrome coronariana aguda em um jovem do sexo masculino com uso prolongado de esteroides androgênicos anabolizantes. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(2):e20220233.
4. Christou GA, Christou KA, Nikas DN, Goudevenos JA. Acute myocardial infarction in a young bodybuilder taking anabolic androgenic steroids: A case report and critical review of the literature. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(16):1785-96. doi: 10.1177/2047487316651341.
5. Santos F, Prates A, Stringhini V, & Adami ER. Influência do tabagismo no infarto agudo do miocárdio. *Peer Review* 2023;5(22):104–115. <https://doi.org/10.53660/1211.prw2715>.
6. de Silva Lima DM, Mendonça IO, Moura NS, Mattos RT. Fatores preditores para infarto agudo do miocárdio (IAM) em adultos jovens. *Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - SERGIPE*, 2018;5(1):203. Recuperado de <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/6136>.
7. Lincoff AM, Bhasin S, Flevary P et al. TRAVERSE Study Investigators. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
8. Vigen R, O'Donnell, Baron AE et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310:1829-1835.
9. Oliveira VH, Jr., Araujo BC. O uso de cigarro eletrônico por jovens e efeitos adversos ao sistema cardiovascular. *Society and Development* 2022; 11(4):e56811427886. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27886>.



RELATO DE CASO

Avaliação Invasiva de Síncope Recorrente: Relato de Caso

Invasive Assessment of Recurrent Syncope: A Case Report

Alessandre C. Rabello^{1*}, Felipe Dourado Marques¹

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

Síncope é um sintoma comum na prática clínica e muitas vezes representa um desafio na elucidação de sua causa. Os bloqueios bifasciculares (BRE, BRD e BFASE, BRD e BFIPE) podem cursar com paroxísticos bloqueios atrioventriculares transitórios e serem causas de síncope de repetição. O estudo eletrofisiológico representa o gold standart na avaliação de síncope na vigência de distúrbios na condução intraventricular. Neste artigo, apresentamos um caso de paciente com síncope de repetição e bloqueio bifascicular (BRD e BFASE) que foi submetido a avaliação invasiva da condução intraventricular por meio do estudo eletrofisiológico. A constatação de intervalo HV prolongado (HV=78 ms) e a ocorrência de BAV 2º grau pós hisiano pode indicar com maior certeza a conduta de implante de marcapasso. O implante de marcapasso bicameral empregando técnica de estimulação fisiológica foi bem sucedido e o paciente manteve-se sem recorrência de sintomas.

Palavras-chave: Síncope; Bloqueios Bifasciculares; Marcapasso.

Correspondence addresses:

Dr. Alexandre C. Rabello
ritmologia@uol.com.br

Received: September 20, 2023

Revised: November 28, 2023

Accepted: December 15, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Syncope is a regular symptom in current clinical practice and represents a challenge in diagnostic assessment. The findings in patients with chronic bifascicular blocks (LBB, RBB, and LAHB or RBB and LPHB) may cause paroxysms and transient AV block to relate to recurrent syncope. The electrophysiologic study is revealed to be a gold standard in the assessment of syncope and interventricular disturbances. We reported a patient with recurrent syncope and bifascicular block (RBB and LAHB) that the electrophysiologic test showed a prolonged HV interval (HV= 78 ms) and pós-hissian second-degree AV block allowed an indication of pacemaker implantation properly. The dual chamber pacing was implanted successfully using a physiologic pacing bundle branch, and the patient no longer had symptoms. Keywords: Syncope; Bifascicular Blocks; Pacemaker.

Introdução

Síncope é um sintoma comum na prática clínica, correspondendo de 1 a 3% das admissões em unidades de emergências e 6% das internações hospitalares. Apesar de ter um curso benigno na maioria das vezes, a síncope exige atenção em paciente selecionados, sobretudo nos idosos e portadores de cardiopatia estrutural. Em alguns casos, o diagnóstico etiológico pode ser desafiador e a propedêutica cardiológica extensa, gerando custos excessivos.

Neste relato de caso, apresentamos um indivíduo com síncope de repetição e abordagem diagnóstica otimizada baseada em diretrizes.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 78 anos, diabético tipo II e dislipidêmico, com histórico de 3 episódios de perda transitória de consciência tipo sincopal, sem pródromos, padrão desliga-liga, sendo um em ortostase e outros dois eventos em posição sentada, procurou auxílio médico em unidades de emergência no interior da Bahia, sem elucidação dos quadros. Após terceiro episódio, foi internado em julho 2022, em hospital terciário para investigação diagnóstica. Não apresentava outros sintomas associados. Idoso, sem limitação funcional, realizava caminhadas regularmente. Estava em uso de empagliflozina 10mg/dia, metformina 850mg/dia e sinvastatina 20mg/dia.

O exame físico era normal, com ritmo regular, FC=60 bpm, pressão arterial normal. Ao ECG, ritmo sinusal, intervalo PR normal com bloqueio de ramo direito (BRD) e bloqueio fascicular ântero-superior esquerdo (BFASE) (Figura 1). Ecocardiograma transtorácico apresentava-se sem anormalidades estruturais, função ventricular esquerda preservada, com disfunção diastólica tipo I. Paciente manteve-se assintomático na UTI e a monitorização cardíaca contínua não registrou bradiarritmias ou taquiarritmias. O exame de Holter mostrou função sinusal normal, sem registros de pausas ou bloqueios, sem ocorrência de taquiarritmias nas 24 horas de gravação.

Diante da histórica clínica de síncope de provável origem cardíaca, tendo a hipótese de lesão do sistema excito-condutor atrioventricular, paciente foi submetido a estudo eletrofisiológico (EEF) que evidenciou bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau pós hisiano, representado pela medida do intervalo HV=78 ms (intervalo de normalidade 35-55ms) e presença de BAV do segundo grau pós-hissiano tipo 2:1, durante estimulação atrial programada, denotando lesão grave no sistema His-Purkinje (Figura 2).

Diante do diagnóstico de bloqueio pós-hissiano no EEF, que denota grave lesão do sistema His-Purkinje com alto risco para evolução da BAV, paciente foi submetido a implante de marcapasso

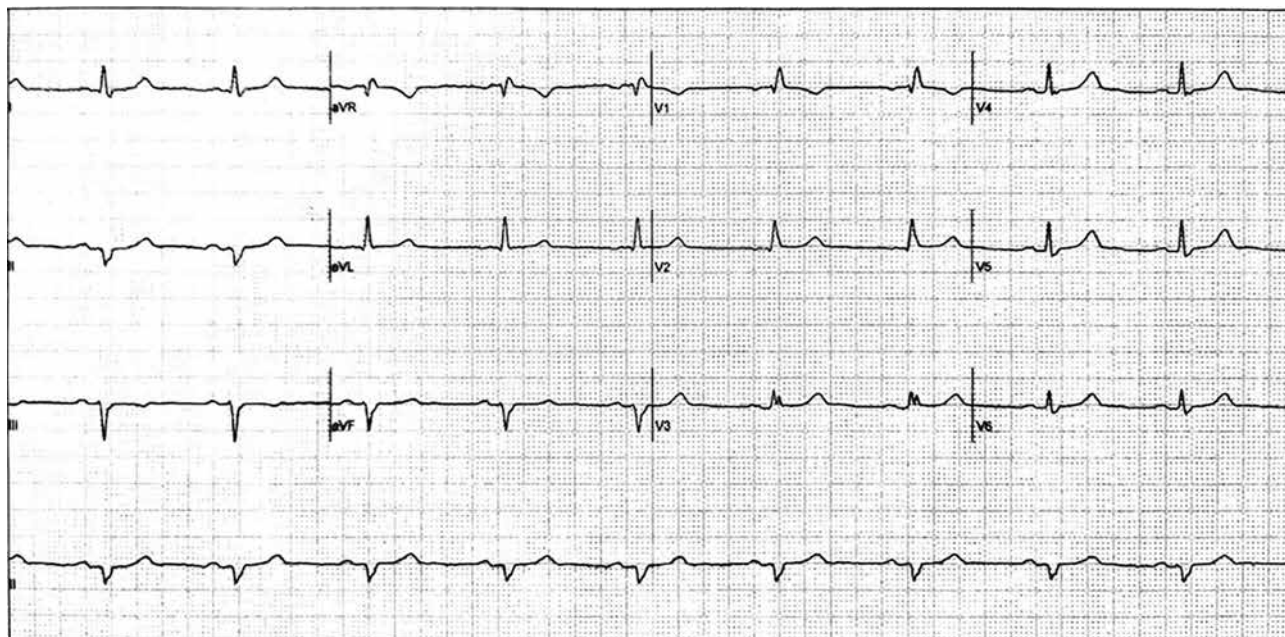
bicameral empregando técnica de estimulação fisiológica (Figura 3). Paciente segue com boa evolução clínica, sem novos quadros sincopais.

Discussão

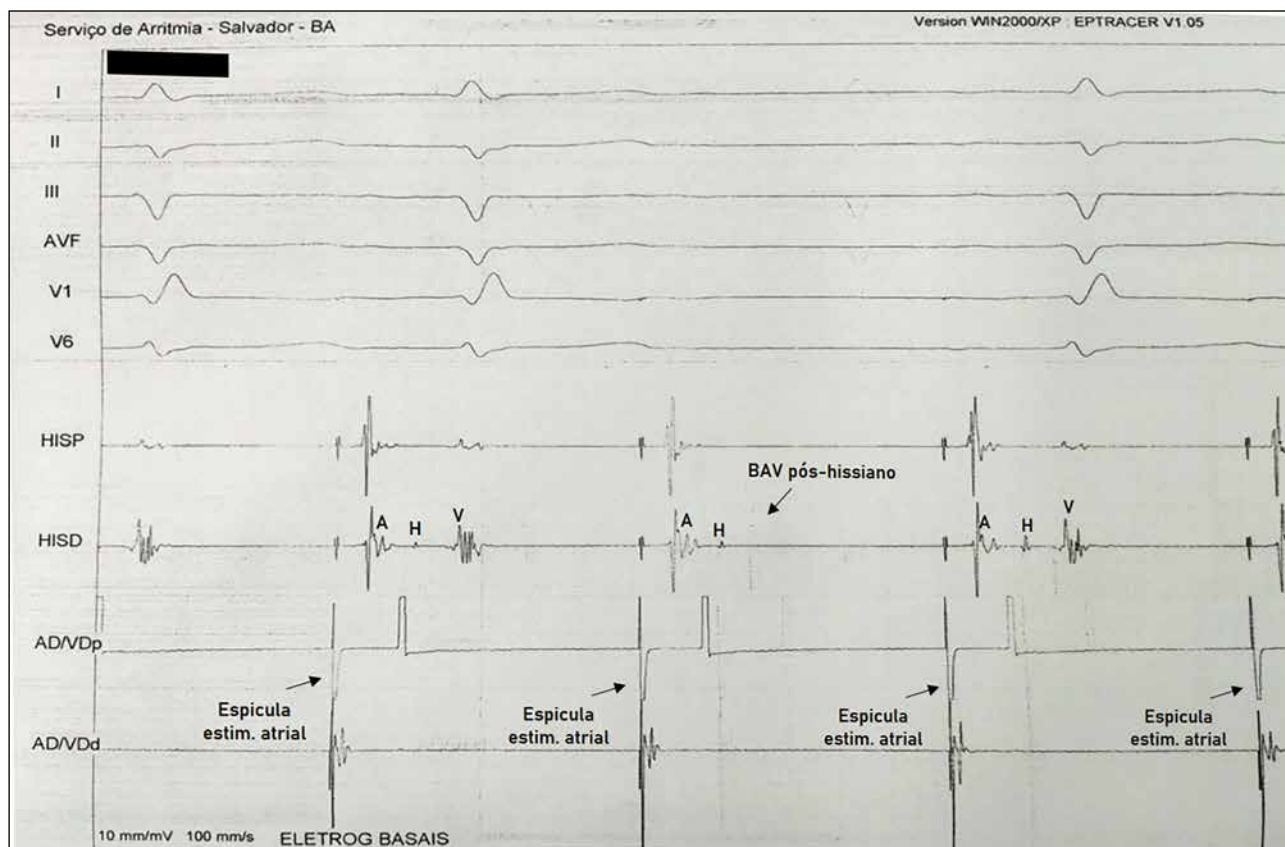
A síncope é definida como perda transitória da consciência, decorrente de hipoperfusão cerebral difusa, de início súbito, curta duração, com recuperação completa e espontânea. A cessação súbita do fluxo cerebral por 6 a 8 segundos é o suficiente para ocasionar perda de consciência. Pode vir acompanhada de pródromos de mal-estar, náuseas, sudorese e palidez cutânea, o que favorece a suspeita clínica de síncope reflexa. Nos casos de síncope tipo “desliga-liga”, em que não se observa pródromos, a hipótese de síncope arritmogênica deve ser considerada.

A história clínica da síncope, fator desencadeante, uso de medicamentos, presença de cardiopatia estrutural e alterações no ECG representam dados clínicos fundamentais e grande acurácia na investigação dos quadros de síncope. Neste contexto, foram criados escores de avaliação de risco de pacientes (Score OESIL) e escores que permitem discernir a etiologia das síncope em causa cardíaca e não cardíaca. O escore EGSYS (*Evaluation of Guideline in Syncope Study*) é um escore com variáveis clínicas e eletrocardiográficas desenvolvido para avaliar a probabilidade de síncope de etiologia cardíaca.¹ Envolve 6 variáveis: (1) presença de doença cardíaca ou ECG de 12 derivações alterado (+3 pontos); (2) palpitações antes da síncope (+4 pontos); (3) síncope desencadeada no esforço físico (+3 pontos); (4) síncope em posição deitada (+2 pontos); (5) pródromos vegetativos (-1 ponto); (6) existência de fatores precipitantes (-1 ponto). Valores de escore EGSYS ≥ 3 tem uma sensibilidade e especificidade para diagnóstico de síncope de etiologia cardíaca de 92% e 69%, da mesma forma que determina baixa mortalidade nos doentes com EGSYS < 3 .

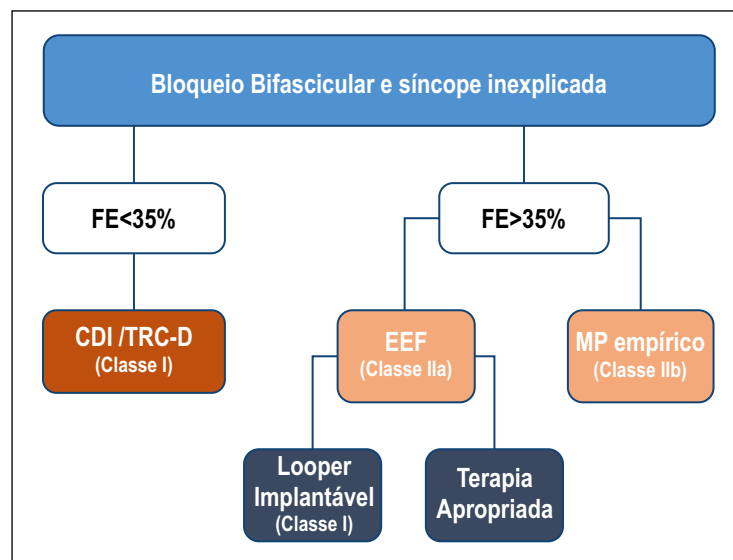
A presença de bloqueio bifascicular no ECG de 12 derivações sugere que a causa de

Figura 1. Eletrocardiograma basal.

Ritmo sinusal com intervalo PR normal com Bloqueio de Ramo Direito (BRD) e Bloqueio Fascicular Antero-superior Esquerdo (BFASE) – Bloqueio bifascicular. Frequência cardíaca 60 bpm. Velocidade 25mm/s, amplitude 10mm/mv.

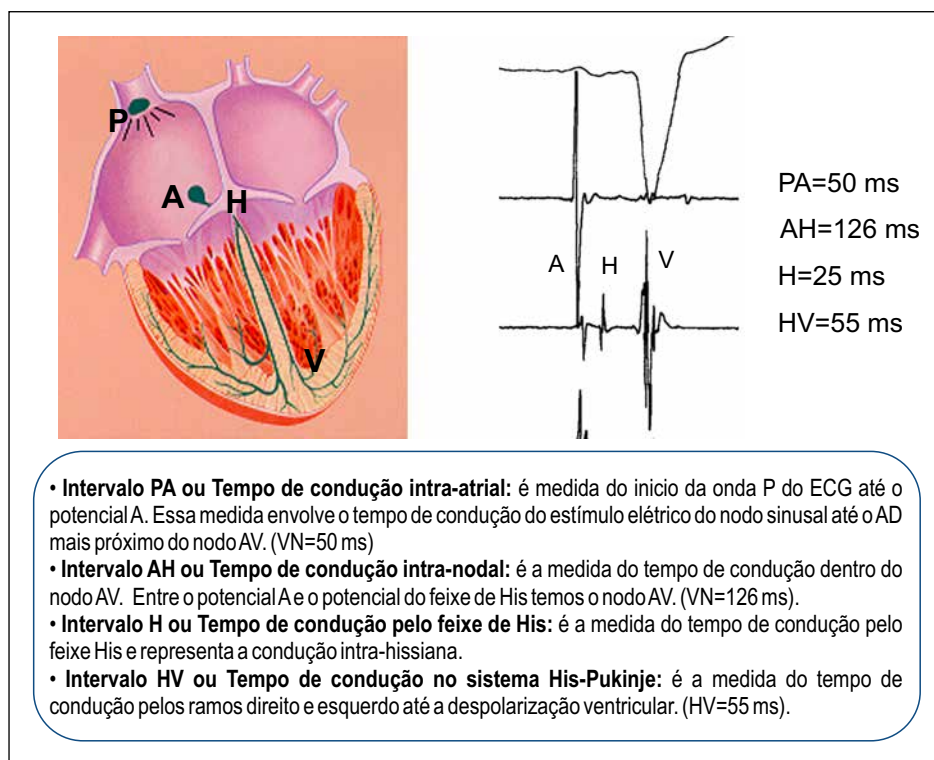
Figura 2. Estudo eletrofisiológico. Intervalo HV basal 78ms (BAV primeiro grau pós-hissiano).

BAV segundo grau tipo 2:1 pós-hissiano frente estimulação atrial com ciclo 600ms (100bpm). Cateter HSD posicionado no feixe de His; A: potencial atrial; H: potencial de His; V: potencial ventricular.

Figura 4. Algoritmo terapêutico de pacientes com síncope inexplicada e bloqueio bifascicular.

CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC-CDI multissítio; EEF: estudo eletrofisiológico; MP: marcapasso.

Fonte: ESC Guidelines 2018.²

Figura 5. O estudo eletrofisiológico.

Medida dos intervalos e tempos de condução utilizados durante EEF para definição do nível de bloqueio.

do intervalo HV, que representa a atividade elétrica no sistema His-Purkinje:⁴

- (1) Intervalo HV > 70 ms na vigência de sintomas;
- (2) Intervalo HV > 100 ms independente de sintomas;
- (3) Bloqueio pós hisiano espontâneo ou frente estimulação atrial FC < 150bpm;
- (4) Bloqueio de ramo alternante;
- (5) Intervalo HV > 100 ms após infusão de procainamida ou flecainida;
- (6) Bloqueio pós hisiano de 2º grau ou 3º grau após infusão de procainamida ou flecainida.

Conclusão

Neste relato de caso, apresentamos paciente com síncope de repetição com características de causa cardíaca, que após investigação cardiológica à propedêutica não invasiva,

permanecia inexplicada. Diante da presença de distúrbio da condução intraventricular no ECG, a estratégia invasiva de estudo eletrofisiológico pode esclarecer o mecanismo da síncope e o implante de marcapasso foi realizado com maior certeza.

Referências

1. del Rosso A, Ungar A, Maggi R et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620-1626.
2. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* 2018;39:1883–1948.
3. Clinical Intracardiac Electrophysiologic Testing: Technique, Diagnostic Indications, and Therapeutic Uses. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:478-503.
4. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, Swiryn S, Deedwania PC, Smith T, Denes P, Rosen KM. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455-1464.



RELATO DE CASO

Síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) por Sulfassalazina em paciente em tratamento para Doença Inflamatória Intestinal

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) by Sulfasalazine in a patient being treated for Inflammatory Bowel Disease

Isabela Caroso Marques¹, Yandra Gordiano Amâncio¹, Marjorie Desiree Medrado Mascarenhas¹, Gilson Soares Feitosa¹

¹Serviço de Residência em Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Isabela Caroso Marques
isabela.med15@gmail.com

Received: September 28, 2023

Revised: November 24, 2023

Accepted: December 8, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

A síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma reação adversa medicamentosa grave caracterizada por uma extensa erupção cutânea associada ao envolvimento de órgãos viscerais, linfadenopatia, eosinofilia e linfocitose atípica. Este trabalho é um relato de caso de uma paciente que apresentou um quadro de DRESS induzido por sulfassalazina diante de uma suspeita de retocolite ulcerativa, diagnóstico questionável, sendo necessário mais exames complementares para diagnóstico definitivo.

Palavras-chave: DRESS; Doença Inflamatória Intestinal.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is a severe adverse drug reaction characterized by an extensive skin rash associated with visceral organ involvement, lymphadenopathy, eosinophilia, and atypical lymphocytosis. This work is a case report of a patient who presented with DRESS induced by Sulfasalazine due to suspected Ulcerative Colitis, a questionable diagnosis given the findings of the investigation tests carried out during her hospitalization.

Keywords: DRESS; Inflammatory Bowel Disease.

Introdução

A síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) é uma reação adversa medicamentosa grave caracterizada por uma extensa erupção cutânea associada ao envolvimento de órgãos viscerais, linfadenopatia, eosinofilia e linfocitose atípica.¹ A sulfassalazina é uma droga que pode ser utilizada nas fases de indução e manutenção da doença inflamatória intestinal (composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa e doença de Crohn) e está associada a efeitos adversos importantes, como discrasias sanguíneas, efeitos gastrointestinais e reações de hipersensibilidade, dentre elas, a DRESS.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 22 anos, parda, solteira, estudante, natural e procedente de Conceição do Coité-BA, sem comorbidades prévias, relatou rash cutâneo há 2 semanas da admissão, inicialmente em pés e antebraços, pruriginoso e indolor, sem saída de secreções ou descamação (Figura 1A), com progressão posterior para demais regiões dos membros superiores, inferiores e tronco. Há 10 dias, notou edema importante em face, posteriormente generalizado, com extensão para membros superiores e inferiores (Figura 1B). Referiu ainda episódio febril único (37,8°C) no período, além de alguns picos subfebris (2 episódios por semana) nas últimas duas semanas. Associou início dos sintomas supracitados ao uso de sulfassalazina. Há 5 dias da admissão, evoluiu com quadro de náuseas e diversos episódios de vômitos (com restos alimentares e sem sangue), que permaneceram por 3 dias, tendo procurado gastroenterologista, que recomendou a suspensão de sulfassalazina. Evoluiu com astenia intensa, mal-estar e confusão mental, quando procurou por atendimento em hospital municipal de sua cidade, sendo regulada para nosso serviço.

Ao interrogatório sistemático, referiu perda ponderal não quantificada no período, tendo percebido roupas folgadas, além de cefaleia de forte intensidade, unilateral, pulsátil, iniciada na primeira semana de uso da sulfasalazina. Relatou surgimento de escoriações em braços bilateralmente em locais onde foi insuflado esfigmomanômetro (Figura 1C). Referiu ainda quadro de diarreia intermitente recorrente há 8 semanas da admissão, associada a dor abdominal e fezes líquidas com sangue e muco, cerca de 4 vezes ao dia. Buscou gastroenterologista nesse contexto, o qual solicitou retossigmoidoscopia (descrita como mucosa do reto apresentando múltiplas erosões, confluentes, planas rasas, ocupando todas as paredes do órgão e laudo conclusivo como retocolite ulcerativa), com anatomopatológico evidenciando colite crônica ativa leve, sem

achados etiologicamente específicos. Após estes resultados, iniciou uso de sulfassalazina (500mg 6/6h) para tratamento de retocolite ulcerativa. Desde o início do tratamento, referiu ritmo intestinal diário, 1 vez ao dia, sem sangramentos ou alterações no aspecto das fezes.

Relatou que faz uso de anticoncepcional hormonal (drospirenona 3mg + etinilestradiol 0,03 mg) há 4 anos. Nega alergias alimentares ou medicamentosas. Refere calendário vacinal completo (4 doses para COVID-19, última em dezembro de 2022). Última vacina administrada em janeiro de 2023 (hepatite B). Negou internações ou cirurgias prévias. Negou etilismo, tabagismo e uso de outras drogas. É praticante de musculação 3 vezes por semana e Yoga 2 vezes por semana. Hábitos alimentares balanceados, com baixa ingestão de carboidratos e gorduras. Parceria sexual fixa há 4 anos. Relatou que os pais são hígidos. Irmã possui diagnóstico de síndrome do intestino irritável. Avó materna foi diagnosticada com HAS e neoplasia de colo de útero aos 83 anos. Avô materno faleceu por complicações da cardiopatia chagásica. Negou nefropatias, hepatopatias e outras comorbidades conhecidas entre familiares.

Ao exame físico admissional, apresentava-se eupneica em ar ambiente, normocárdica, normotensa, afebril, normoglicêmica. Peso: 64,0 kg; Altura: 1,57 m/ IMC 25,9 kg/m². Em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, afebril, eupneica, acianótica, anictérica, mucosas normocoradas e hidratadas. Presença de rash cutâneo generalizado não descamativo, associado a edema infiltrativo generalizado (membros inferiores, face e tronco), sem cacifo, além de escoriações em região de braços bilateralmente. Sem alterações ao exame físico de cabeça e pescoço, aparelho respiratório e cardiovascular. Abdome semi-globoso à custa de panículo adiposo, sem cicatrizes, retrações ou abaulamentos, flácido, ruídos hidroaéreos presentes. Timpânico à percussão, espaço de Traube livre. Doloroso à palpação profunda em hipocôndrio direito, sem sinais de irritação

Figura 1. A. Lesões cutâneas iniciais. **B.** Edema infiltrativo visto à admissão. **C.** Escoriações em braço após insuflação de manguito. **D.** Remissão do rash cutâneo após 7 dias de tratamento.



peritoneal. Sinal de Murphy negativo. Fígado palpável a 3 cm de rebordo costal direito, de borda romba e superfície lisa, sem nodulações palpáveis. Exame físico neurológico sem alterações.

Aos exames complementares observou-se anemia normocrômica e normocítica (Hb 9,2) hipoproliferativa (reticulócitos 2,3%) com ferritina normal 110,9 (13 a 150 ng/mL) e índice de saturação de transferrina baixo: 14% (VR 15-50%), LDH aumentado: 607 (VR 135-214), porém haptoglobina normal e COOMBS negativo, ácido fólico (11,19) e Vitamina B12 (308) dentro dos valores de normalidade. Além disso, leucocitose com eosinofilia [Leucograma 27010; Eosinófilos 16% (VR 0-4%)], enzimas canaliculares e hepáticas aumentadas (FA 278; GGT 293; TGP 197; TGO 85), hipoalbuminemia (2,6 - VR: 3,5-5,2), PCR 0,38, calprotectina fecal 440mcg/g (VR < 50), IgE 226,8 (VR até 158) | C3 90 (87-200) | FAN não reagente, anti-DNA não reagente, C4 consumido < 8 (VR 19 a 52), ANCA-P reagente (1:80), anti-músculo liso negativo, anti-mitocôndria não reagente. Sorologias virais não reagentes. No momento da alta hospitalar, apresentava melhora da anemia (Hb 11,2), queda importante do leucograma bem como da eosinofilia (9.830; 2% eosinófilos).

Foram realizados exames de imagem como colangioressonância, que apresentou leve esplenomegalia homogênea, pequena quantidade de líquido livre peritoneal no abdome superior, em volume inespecífico; e enterografia por ressonância magnética exibindo espessamento parietal circunferencial e segmentar de alças do jejuno proximal situadas no hipocôndrio esquerdo, apresentando redução da motilidade, baixo sinal em T2 e restrição à difusão, com realce preservado pelo contraste, cujo aspecto sugere processo inflamatório de aspecto crônico. Diante do acometimento de jejuno, interroga-se o diagnóstico prévio de retocolite ulcerativa, sendo necessário mais exames complementares para diagnóstico definitivo.

Diante de eosinofilia, associada à rash cutâneo generalizado infiltrativo, hepatoesplenomegalia e

elevação de transaminases e enzimas canaliculares, suspeitou-se de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), logo, optado por iniciar corticoterapia sistêmica (prednisona 60 mg/dia, equivalente a 1mg/kg), evoluindo com melhora completa do edema infiltrativo (Figura 1D) e perda ponderal significativa (cerca de 8 kg em 7 dias). Após alta hospitalar foi realizado desmame de corticoterapia semanalmente a nível ambulatorial, com remissão completa do rash cutâneo, assim como dos sintomas gastrointestinais, mantendo ritmo intestinal regular, com dejeções sem sangue ou muco.

Além disso, optou-se por repetir exames endoscópicos com novas biópsias para confirmação diagnóstica entre doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn x Retocolite Ulcerativa) e/ou outros diagnósticos diferenciais e assim iniciar tratamento de manutenção específico.

Discussão

A prevalência de DRESS é estimada entre 0,9 a 2 casos por 100.000 pessoas por ano. Entretanto, a prevalência pode chegar a 1 caso a cada 1000 exposições a drogas de alto risco como os anticonvulsivantes, sulfonamidas, alopurinol, antituberculostáticos e vancomicina.²⁻³ A patogênese da síndrome não é bem definida, suportando 2 hipóteses: resposta imune específica à droga, com ativação de células T CD4+ e CD8+ que produzem fatores inflamatórios como TNF alfa e IFN gamma;⁴ e reativação de vírus da família Herpesviridae, que está associado a 75% dos casos de DRESS.⁵

A fase de latência entre o uso da medicação e o início dos sintomas pode durar entre 1 a 8 semanas.⁶

As alterações cutâneas são as mais características da síndrome e o edema facial está presente em cerca de 70% dos casos. A maioria dos pacientes (80%) apresenta acometimento acima de 50% da superfície corporal de forma simétrica.⁷

Os sinais clínicos e laboratoriais associados são: febre, linfadenopatia, anormalidades

hematológicas: eosinofilia acima de 700 microL, leucocitose, linfocitose com atipia, neutrofilia, monocitose; e anormalidade laboratorial ou clínica envolvendo qualquer órgão visceral.⁸

O fígado é o órgão mais comumente afetado pela síndrome.⁹ As alterações nos testes de função hepática são geralmente leves e transitórias, com padrão colestático sendo o mais prevalente (37%), seguido do padrão misto (27%). Em torno de 50% dos casos há aumento de até 10x no valor das enzimas hepáticas.¹⁰

A identificação e a suspensão da medicação causadora é a conduta principal no tratamento da síndrome de DRESS. Para casos leves sem acometimento de órgãos ou apenas alteração de enzimas hepáticas em até 03x o limite superior da normalidade, o tratamento pode ser realizado com o uso de corticoide tópico de alta potência para inflamação ou prurido cutâneo. Em casos graves com envolvimento de órgãos, principalmente pulmão e rim, a primeira linha de tratamento é o corticoide sistêmico na dose de 0,5-1mg/kg, com desmame lento a partir de 8 a 12 semanas para evitar recidivas.¹¹ O benefício do uso de corticoide sistêmico no acometimento grave isolado do fígado não é bem definido. Pacientes que se apresentam com insuficiência hepática aguda (coagulopatia, encefalopatia hepática), devem ser encaminhados prontamente para um centro de transplante hepático.¹²

Conclusão

Reações a drogas são situações frequentes e potencialmente graves. O reconhecimento precoce da síndrome de DRESS é essencial devido à sua alta morbidade e necessidade de suspensão da droga o mais breve possível.

O diagnóstico da doença inflamatória intestinal deve ser baseado na história clínica compatível, exames laboratoriais, endoscópicos e biópsias. Dessa forma, para o tratamento adequado dessa paciente, é ainda necessário realizar um novo exame endoscópico para reavaliação do diagnóstico definitivo.

Referências

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250.
2. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome identified in the electronic health record allergy module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):633. Epub 2018 Aug 31.
3. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21(6):489.
4. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301. Epub 2019 Apr 16.
5. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, Rogez S et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010;2(46):46ra62.
6. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):606. Epub 2019 Sep 25.
7. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071.
8. Kridin K, Brüggen MC, Walsh S, Bensaid B, Ranki A, Oppel E, Mey, et al. Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):753. Epub 2022 Dec 19.
9. Wu X, Yang F, Chen S, Xiong H, Zhu Q, Gao X et al. Clinical, viral and genetic characteristics of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in Shanghai, China. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):401.
10. Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jun;72(6):984-91. Epub 2015 Mar 20.
11. Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, Aoyama Y. Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(7):701. Epub 2017 Mar 1.
12. BggIchai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, Moreau D, Besch C, Francoz C et al. Acute liver failure/injury related to Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and prognostic factors. *Transplantation* 2017;101(8):1830.

RESUMO DE ARTIGO



Efeito Sexo-Específico da Mutação Termolábil C677T no Gene da Metilenotetrahidrofolato Redutase na Doença Arterial Coronariana Avaliada Angiograficamente em Brasileiros

Sex-Specific Effect of the Thermolabile C677T Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene on Angiographically Assessed Coronary Artery Disease in Brazilian

Heitor Ghissoni de Carvalho^{1*}, Larissa Gonçalves Coutinho¹, Amanda Silva Fraga², Marcelo Góes Alves da Silva²

¹Programa de Residência Médica de Cardiologia do Hospital Santa Izabel (HSI); ²Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HSI; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Heitor Ghissoni
heitor.ghissoni@gmail.com

Received: September 30, 2023

Revised: November 21, 2023

Accepted: December 12, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Conhecendo-se a importância da hiper-homocisteinemia na ocorrência de DAC, o presente trabalho tem como objetivo resgatar conceitos de um trabalho extremamente relevante publicado na revista *Human Biology* em 2007 sobre a interação do homozigoto 677T com o sexo como um preditor de DAC, independente de outros fatores de risco clássicos e grupo étnico.

Palavras-chave: DAC; Mutação 677T; Sexo.

Knowing the importance of hyperhomocysteinemia in the occurrence of CAD, the present work aims to rescue concepts from an extremely relevant work published in 2007 on the interaction of the 677T homozygote with sex as a predictor of CAD, independent of other risk factors classics and ethnic group.

Keywords: CAD; 677T Mutation; Sex.

Resumo Crítico

A doença arterial coronária (DAC) é uma das principais causas de óbito globalmente. Novos elementos têm emergido como indicadores da doença, podendo ser empregados para identificar indivíduos com risco elevado. Um desses elementos é o acréscimo do nível de homocisteína. A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima crucial no metabolismo da homocisteína e é suscetível a uma mutação (C677T) que, apesar de ser rara e de efeito congênito, pode tornar a enzima termolábil, resultando na redução de sua atividade, o que conduz à hiper-homocisteinemia

Artigo Original: Rios DLS, D'Onofrio LO, Carvalho HG, Santos-Filho Ademar, Galvão-Castro Bernardo. Sex-Specific Effect of the Thermolabile C677T Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene on Angiographically Assessed Coronary Artery Disease in Brazilians. *Hum Biol.* 2007;79(4):453–61.

e ao aumento do risco de DAC. Um nível elevado de homocisteína ocasiona lesão endotelial direta através de um processo oxidativo seguido pela ativação plaquetária e formação de trombos. Além disso, estimula a resposta inflamatória arterial, o crescimento de células musculares lisas vasculares e a formação de neointimas, contribuindo para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas.

O estudo de Rios e colaboradores (2007) englobou 772 indivíduos (480 caucasianos e 292 afro-brasileiros) submetidos à coronariografia devido a sintomas associados à DAC no centro de hemodinâmica do Hospital Santa Izabel em Salvador. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: a) portadores de DAC ($n = 484$) com pelo menos uma estenose luminal obstrutiva $\geq 50\%$; b) indivíduos sem lesões (controle) ($n = 288$). Aqueles com lesões intermediárias (lesões obstrutivas luminais $< 50\%$) foram excluídos da amostra. O DNA foi extraído mediante o método de precipitação salina e técnica de reação em cadeia da polimerase para investigar o polimorfismo do gene. As frequências alélicas foram calculadas a partir das frequências genotípicas.

A frequência do alelo 677T mostrou-se elevada em brasileiros caucasianos em comparação com afro-brasileiros (28,1% *versus* 18,3%), resultando

em aumento de casos de DAC no primeiro grupo em comparação com o grupo controle (10,4% *versus* 1,4%, $p = 0,014$) em homens, mas não em mulheres. Não houve associação da DAC nos indivíduos com mutação afro-brasileiros, independentemente do sexo. A interação entre homozigose 677TT e sexo masculino manteve-se como um preditor significativo de DAC ($p = 0,021$). Isso sugere que homens homozigotos para a mutação apresentam um risco aumentado de DAC (*Odds Ratio* = 9,157), independentemente de outros fatores de risco para DAC e etnia.

Algumas limitações apresentam-se no presente trabalho, incluindo a pequena amostragem de pacientes, a baixa frequência de mutação do genótipo C677T no grupo de afro-brasileiros, a mistura étnica já conhecida na população brasileira, além da pouca factibilidade de extração do DNA para identificação da mutação. Porém, com os dados apresentados através da análise de regressão logística multivariada, pode-se concluir com este estudo que o polimorfismo C677T MTHFR está associado a um aumento do risco de DAC em homens caucasianos brasileiros, sendo a interação entre o genótipo 677T e sexo masculino um fator preditor significativo e independente de doença arterial coronariana.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL



	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	--

Marcela Lordelo,^{1*} André Ney Menezes Freire¹, Jedson dos Santos Nascimento¹,
 Carla Pereira de Oliveira¹, Carine Orleans Albuquerque¹
¹Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

1. OBJETIVO

1.1. O documento visa normatizar a política de jejum em toda a Instituição, para garantia da segurança do paciente na prescrição do jejum durante seu atendimento no HSI.

1.2. Estabelecer a conduta segura na prescrição do jejum, assim como monitorar o tempo deste, aos pacientes atendidos no HSI, submetidos a procedimentos anestésicos e cirúrgicos, exames laboratoriais, de bioimagem ou por indicação clínica, com participação ativa da equipe multiprofissional.

1.3. Reduzir o impacto das alterações metabólicas e nutricionais, como aumento da prevalência de desnutrição e diminuição da resposta imunológica, provocado pela privação de nutrientes no jejum prolongado.

2. SIGLAS

HSI – Hospital Isabel Izabel;

RNM – Ressonância magnética;

SNE – Sonda Naso Enteral;

SENEP – Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral;

TC – Tomografia Computadorizada;

Correspondence addresses:

Dra. Marcela Lordelo
 marcela.lordelo@santacasaba.org.br

Received: June 26, 2023

Revised: July 31, 2023

Accepted: August 10, 2023

Published: September 30, 2023

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

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

Denominação: PRC.INST. – 0011/01.2024 - Jejum

Elaborado por: Darci Malaquias (Coordenadora da Nutrição Clínica)

Validado por: Dra. Catharina Borges (Médica Anestesiologista)

Carla Fuezi (Gerente de Práticas Assistenciais)

Aprovado por: Dra. Andréa Karoline (Gerente Técnica Assistencial) **Em:** 04/01/2024

Abrangência da Aplicação: Institucional

Nível de Confidencialidade: Público Interno

 Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA	PROTOCOLO CLÍNICO
	JEJUM

PET-CT – Tomografia por emissão de Pósitrons;

CPRM – Colangiopancreatografia;

IRC – Insuficiência Renal Crônica;

TRR – Time de Resposta Rápida;

DM – Diabetes Mellitus;

RGE – Refluxo Gástrico Esofágico.

3. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- Não se aplica.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Aplica-se a todos os pacientes internados ou atendidos em nível ambulatorial no Hospital Santa Izabel que necessitem de jejum, durante seu tratamento, para realização de procedimentos com sedação ou contraste.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não se aplica.

6. CASOS ESPECIAIS

- Para realização de gastrostomia endoscópica, a programação do jejum será de 8h. Não será realizada abreviação do jejum para esses casos.
- Para realização de traqueostomias, será necessário jejum de 4h.
- Para os pacientes que serão submetidos a colonoscopia, o jejum mínimo será de 3h após término da medicação para o preparo do cólon, iniciando o jejum a partir deste momento – obedecendo ao tempo máximo de 8h.
- Para o exame PET-CT não haverá abreviação de jejum, visto que o oferecimento de qualquer alimento favorece a alteração do nível de glicose sanguínea impactando no resultado do exame.

	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	---

7. TRATAMENTO

- Tempo Máximo de Jejum Absoluto: 08 horas.
- Abreviação do tempo de jejum com oferecimento de dieta líquida restrita (água de coco, chá com açúcar, limada) ou solução de maltodextrina 12,5%, 2h antes do procedimento.
- Padronização de volume: crianças menores de 6 meses, solução de maltodextrina 12,5%, volume de acordo com o habitualmente utilizado pela criança; crianças de 6 meses a 2 anos, solução de maltodextrina ou dieta líquida restrita até um volume de 100 mL; crianças acima de 2 anos e adultos, dieta líquida restrita ou suplemento nutricional a base de solução de maltodextrina – 200 mL.

Contraindicações para abreviação:

- ☐ Cirurgia de emergência, situações de retardo no esvaziamento gástrico (obesidade mórbida, IRC, Diabéticos, megaesôfago, hérnia hiatal volumosa e gestantes), obstrução intestinal, disfagia e pancreatite.

PRESCRIÇÃO DO JEJUM	
Pacientes cirúrgicos, exames na hemodinâmica, BIOIMAGEM, ECO transesofágico, litotripsia, procedimentos outros sob anestesia (sedação): Pacientes adultos e pediátricos	
Alimento Ingerido	Tempo mínimo de Jejum
Refeição branda/pastosa/semilíquida	8 horas
Suco sem resíduo/chá com torradas	6 horas
Fórmula infantil e composto lácteo	6 horas
Leite materno	4 horas
Dieta líquida restrita ou sem resíduo	2 horas
Dieta geral/enteral	8 horas

Observações:

- ☐ **Dieta branda/pastosa/semilíquida:** dietas constituídas de alimentos sólidos ou itens com estrutura modificada por técnicas de preparo e cozimento, que requerem maior tempo para o processo digestório;

	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	---

- ☐ **Fórmula infantil/composto lácteo:** específicos para cada idade;
- ☐ **Leite materno:** secreção das glândulas mamárias;
- ☐ **Dieta líquida restrita:** líquidos isentos de resíduo, facilmente absorvida no trato digestório;
- ☐ Pacientes com jejum prolongado (>48h), por qualquer condição clínica e/ou com aceitação irregular da dieta que o coloque em risco nutricional, deverá ser avaliado pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional.

Exames Bioimagem / Videoendoscopia	Tempo Mínimo de Jejum
Esofagograma, trânsito intestinal e enema baritado	8 horas
CPRE e PET-CT	6 horas
RNM cardíaca com estresse, RM Abdômen Total, RM Abdômen Superior, RM Pelve/Próstata	4 horas
Enterotomografia, Enterorressonância e Colangiorressonância	6 horas
USG Abdômen Total e USG Abdômen Superior	6 horas
Doppler de Artérias Renais, Doppler de Aorta e Artérias Ilíacas, Veia Cava Inferior e Veias Ilíacas e Doppler Hepático / Veia Porta	6 horas
Cintilografia de tireoide, captação cervical, pesquisa de corpo inteiro com iodeto-131 IE, radioterapia sem sedação, RNM com contraste	2 horas
Ecocardiograma com stress farmacológico	4 horas

Exames Laboratoriais	Tempo Mínimo de Jejum
Colesterol total e frações, soro, Triglicérides, soro	Obrigatório 12 horas
Glicose, soro/plasma	Obrigatório 8 horas
PTH – Paratormônio (molécula intacta), soro Cortisol 8h Cortisol 16h AAT, soro	Desejável 4 horas
Ferro, soro	Jejum obrigatório: Adultos 8 horas e crianças 4 horas

 Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	---

Exames Laboratoriais	Tempo Mínimo de Jejum
Hemograma, sangue total TSH (hormônio tireoestimulante), soro AST/TGO, soro ALT/TGP, soro T4 Livre, soro T4, soro Uréia, soro Creatinina, soro GGT, soro Ácido Úrico, soro Sódio, soro Potássio, soro Ferritina, soro Creatinoquinase (CK), soro FSH, soro T3, soro VHS – Velocidade de hemossedimentação, sangue PSA, soro Estradiol, soro LH, soro Cálcio, soro Cálcio Ionizado, sangue total Bilirrubinas, soro Fósforo, soro Prolactina, soro Magnésio, soro Coagulograma, sangue total Falcemia ABO e RH Reticulócitos Coombs direto Coombs indireto Gasometria arterial e venosa Tempo de coagulação, Tempo de sangramento BHCG Dengue Amilase Albumina	Jejum não obrigatório

	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	--

7.1. Hidratação e Aporte Calórico

- Após 8 horas de jejum, o médico do TRR deverá ser acionado, pela enfermagem, para avaliar a necessidade de introdução do soro glicosado em prescrição médica.

7.2. Orientações para Diabéticos

- Evitar variabilidade (picos e vales). A glicemia capilar deverá ser monitorada a cada 4h (ou conforme a orientação do médico assistente: a cada 01, 02 ou 06h), devendo o médico assistente ou sobreaviso prescrevê-la. Se glicemia abaixo de 70 mg/dL, fazer bolus lento de 60 mL glicose hipertônica a 25% intravenosa e instalar aporte de glicose em 5 a 10 g/h (preferir 5 g/h), repetir HGT a cada 15 minutos, até que a glicemia fique acima de 80 mg/dL por duas vezes. Depois repetir HGT em 01h e manter a monitoração a cada 04h. A infusão de glicose deve ser suspensa quando a glicemia for superior a 120 mg/dL.

8. MONITORIZAÇÃO

- Realizado através das seguintes ferramentas:
 - ☐ Painéis das unidades;
 - ☐ Ícone com sinalização de inserção do paciente no Protocolo de Jejum em prontuário eletrônico;
 - ☐ Pannel de agendamento da bioimagem para programação de jejuns, pelas nutricionistas;
 - ☐ Pannel de jejum para acompanhamento pelas nutricionistas;
 - ☐ Pannel do centro cirúrgico;
 - ☐ Pannel do BI para gerenciamento e tratativa das não conformidades, pelos gestores.

9. INDICADORES

- Permite avaliar o desempenho, seguindo três aspectos relevantes: Controle, Comunicação e Melhoria.

 Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA	PROTOCOLO CLÍNICO
	JEJUM

- Adesão no Cumprimento do Tempo Máximo de Jejum Absoluto
 - ☐ Avaliar o cumprimento do tempo de jejum máximo estabelecido no protocolo em 8 Horas.
 - ☐ **Fórmula:** $\text{Total de protocolos com jejum} \leq (8 \text{ horas}) \times 100$
Total de protocolos/mês
 - o **Meta:** 70%
 - o **Periodicidade:** Mensal

10. RESPONSABILIDADES

10.1. Pré Internamento

- Prestar orientações do jejum e abreviação do jejum;
- Oferecer abreviação de jejum àqueles que não abreviarem em casa.

10.2. Médico Assistente

- Prescrever e orientar o paciente sobre procedimento e necessidade do jejum;
- Comunicar ao serviço de enfermagem.

10.3. Médico Anestesiologista

- Aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido pré-operatório contendo as orientações específicas do jejum a ser realizado;
- Responder às solicitações de avaliações pré-anestésicas para programação do jejum pré-operatório.

10.4. Enfermeiro

- Orientar e monitorar as recomendações para o jejum;
- Abrir o jejum do paciente, em sistema.

 Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA	PROTOCOLO CLÍNICO
	JEJUM

10.5. Nutricionista

- Planejar o jejum, conforme necessidade;
- Programar abreviação de jejum, em sistema;
- Orientar paciente/responsável, sobre a abreviação do jejum;
- Imprimir etiqueta da abreviação e da liberação de dieta;
- Finalizar jejum em sistema.

10.6. Atendente de Nutrição

- Suspender ou liberar a entrega da dieta, de acordo com a orientação da nutricionista
- Entregar abreviação do jejum e orientar paciente/responsável, quanto ao consumo imediato

10.7. Outros profissionais equipe multi

- Acompanhar tempo de jejum paciente, através dos painéis da unidade

10.8. Bioimagem

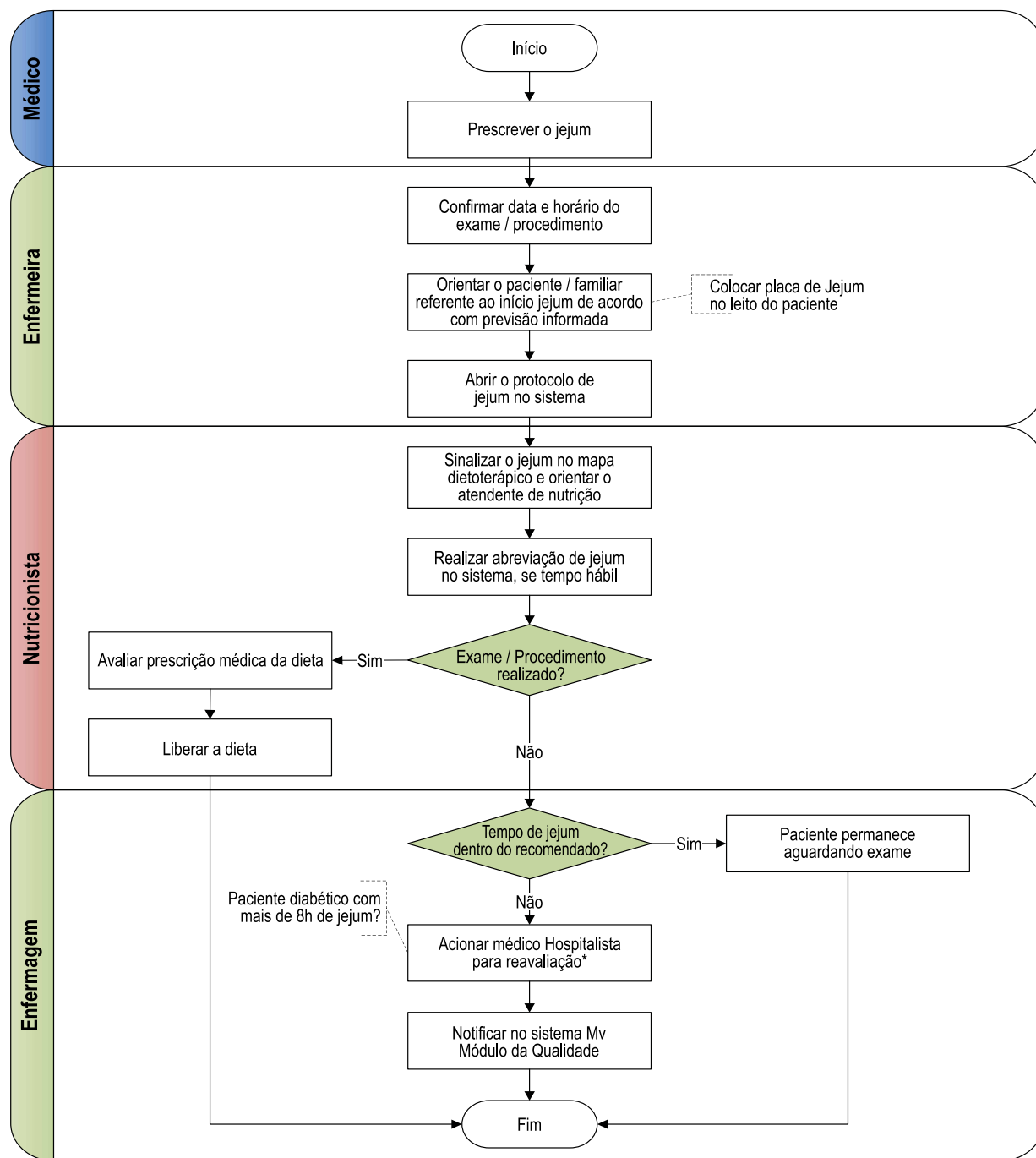
- Marcar data e horário dos exames e fazer alinhamento com as unidades de internação e UTIs;
- Comunicar às unidades qualquer alteração na programação, que impacte no prolongamento do jejum;
- Sugerir abreviação de jejum, se necessário.

10.9. Centro Cirúrgico / Hemodinâmica

- Monitorar tempo de jejum dos pacientes, através do painel do centro;
- Comunicar às unidades qualquer alteração na programação, que impacte no prolongamento do jejum;
- Sugerir abreviação de jejum.

	PROTOCOLO CLÍNICO
	JEJUM

11. FLUXOGRAMA



* **Condutas para pacientes diabéticos:** se glicemia abaixo de 70 mg/dl: fazer bolus lento de 60 ml glicose hipertônica a 25% intravenosa e instalar aporte de glicose em 5 a 10 g/h (preferir 5 g/h), repetir HGT a cada 15 minutos, até que a glicemia fique acima de 80 mg/dl por duas vezes

 Hospital SANTA IZABEL Santa Casa BA	PROTOCOLO CLÍNICO JEJUM
---	---

12. REFERÊNCIA NORMATIVA

Practice Guidelines for Preoperative Fasting: Carbohydrate-containing clear liquids with or without protein, chewing gum, and pediatric fasting duration - A Modular Update of the 2017 American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2023; 138:132-5.

Resolução 2.147, Anexo I, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 2017. Conselho Federal de Medicina.

Consensus Statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. Thomas M, Morrison C, Newton R, et al. *Paediatr Anaesth*. 2018;28:411-4.

Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *ANESTHESIOLOGY*, March 2011 - Volume 114.

Nascimento JEA, Campos AC, Borges A, Correia MITD, Tavares GM. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional no Perioperatório. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2011.

Aguilar-Nascimento JE, Almeida Dias AL, Dock-Nascimento DB, Correia MI, Campos AC, Portari-Filho PE, et al. Actual preoperative fasting time in Brazilian hospitals: the BIGFAST multicenter study. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:107-12.

Aguilar-Nascimento JE, Doca-Nascimento DB. Redução do tempo de jejum pré-operatório: uma tendência baseada em evidências. *World J Gastrointest Surg*. 2010

Ernani Aloysio Amaral, Marcelo Aparecido Medeiros Silva*, Luísa Victória Lustosa Soares, Francis José de Jesus Nunes, Mariana Lívia Sevirino Avelar, Ísis Caldeira Prates, João Paulo Almeida, Iago Felipe de-Almeida: Preoperative fasting: consensuses and controversie. August 2019.

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.