



Hospital **SANTA IZABEL**

ANO 3 | n° 01 | VOL.03 | MARÇO 2016

EDITORIAL

A importância do volume amostral em pesquisa clínica

ATUALIZAÇÃO DO TEMA

Terapia com clopidogrel e genótipo

RESUMO DE ARTIGO

Doença de Erdheim-Chester: relato de caso e revisão de literatura

Santa Casa da Bahia.

Desde 1549, a serviço do bem.

rodna



Há 467 anos, a Santa Casa da Bahia existe para fazer o bem. Suas atividades estão presentes nas áreas da saúde, cultura e educação, à frente de importantes instituições como o Hospital Santa Izabel, multicentros, o Museu da Misericórdia, o Cemitério Campo Santo, o Cerimonial Rainha Leonor, entre outras. A renda dessas atividades é revertida para a área social, na qual projetos e ações levam educação, saúde e cidadania a milhares de baianos de forma gratuita, sem vínculos religiosos, partidários e sem distinção social. São pessoas ajudando pessoas no mais puro sentido da solidariedade.

Pode se orgulhar: esta Santa Casa é da Bahia.

santacasaba.org.br



Museu da Misericórdia

Centros de Educação Infantil - CEI

IBC - Instituto Baiano do Câncer

Hospital Santa Izabel

Cemitério Campo Santo

Cerimonial Rainha Leonor

REVISTA DE SAÚDE



Hospital
SANTA IZABEL

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

- | | |
|--|---|
| 1. ANESTESIOLOGIA
Supervisora: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento | 10. MEDICINA INTENSIVA
Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho |
| 2. CANCEROLOGIA CLÍNICA
Supervisor: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros | 11. NEONATOLOGIA (Maternidade Prof. José Maria de Magalhães Netto)
Supervisora: Profª. Dra. Rosana Pellegrini Pessoa |
| 3. CARDIOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa | 12. NEUROLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus |
| 4. CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
Supervisora: Profª. Dra. Anabel Góes Costa | 13. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros |
| 5. CLÍNICA MÉDICA
Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho | 14. OTORRINOLARINGOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade |
| 6. CIRURGIA GERAL
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire | 15. PNEUMOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho |
| 7. CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire | 16. REUMATOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago |
| 8. GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (Maternidade Prof. José Maria de Magalhães Netto)
Supervisor: Prof. Dr. Rone Peterson Cerqueira Oliveira | 17. UROLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café |
| 9. HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA
Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito | |

COEDITORES DA REVISTA DE SAÚDE DO HSI

- | | |
|--|---|
| ANESTESIOLOGIA
Jedson dos Santos Nascimento | HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA
José Carlos Raimundo Brito |
| ÁREA MULTIPROFISSIONAL
Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana | MEDICINA INTENSIVA
Edson Marques Silva Filho |
| CANCEROLOGIA CLÍNICA
Dálvaro Oliveira de Castro Júnior | NEONATOLOGIA
Rosana Pellegrini Pessoa |
| CARDIOLOGIA
Gilson Soares Feitosa | NEUROLOGIA
Jamary Oliveira Filho |
| CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
Anabel Góes Costa | ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Marcos Antônio Almeida Matos |
| CIRURGIA GERAL
André Ney Menezes Freire | OTORRINOLARINGOLOGIA
Nilvano Alves Andrade |
| CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO
André Ney Menezes Freire | PNEUMOLOGIA
Jamocyr Moura Marinho |
| CLÍNICA MÉDICA
Alina Coutinho Rodrigues Feitosa | REUMATOLOGIA
Mittermayer Barreto Santiago |
| GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Rone Peterson Cerqueira Oliveira | UROLOGIA
Luiz Eduardo Café |



CONSELHO EDITORIAL

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa
Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia

Adriano Santana Fonseca
Adriano Dias Dourado Oliveira
Adson Roberto Santos Neves
Alex Guedes
Alina Coutinho Rodrigues Feitosa
Ana Lúcia Ribeiro de Freitas
Anabel Góes Costa
André Ney Menezes Freire
Angele Azevedo Alves Mattoso
Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro
Antônio Carlos de Sales Nery
Antônio Fernando Borba Fróes Júnior
Antônio Moraes de Azevedo Júnior
Augusto José Gonçalves de Almeida
Bruno Aguiar
Cristiane de Brito Magalhães
Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco
Dálvaro Oliveira de Castro Júnior
Daniela Barros
Darci Malaquias de Oliveira Barbosa
Daniel Santana Farias
David Greco Varela
Edson Marques Silva Filho
Elves Anderson Pires Maciel
Eline Lôbo de Souza
Fábio Luís de Jesus Soares
Flávio Robert Sant'ana
Gilson Soares Feitosa-Filho
Giovanna Lúcia Oliveira Bonina Costa
Guilhardo Fontes Ribeiro
Gustavo Almeida Fortunato
Gustavo Freitas Feitosa
Heitor Ghissoni de Carvalho
Humberto Ferraz França de Oliveira
Iana Conceição da Silva
Jacqueline Araújo Teixeira Noronha
Jamary Oliveira Filho
Jamile de Oliveira Andrade
Jamil Seixas Fukuda
Jamocyr Moura Marinho
Jayme Fagundes dos Santos Filho
Jedson Nascimento dos Santos
Joberto Pinheiro Sena

Joel Alves Pinho Filho
Jonas Gordilho Souza
Jorge Andion Torreão
Jorge Bastos Freitas Júnior
Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro
José Alves Rocha Filho
José Carlos Brito Filho
Lígia Beatriz Wanke de Azevedo
Livia Maria Quirino da Silva Andrade
Luciane Souza Coutinho
Lucimar Soares Garcia Rosa
Luís Fernando Pinto Jonhson
Luiz Eduardo Fonteles Ritt
Marcel Lima Albuquerque
Marcos Santos Moraes Freire
Marcos Vinícius Santos Andrade
Maria do Socorro Albuquerque Miranda
Maria Lúcia Duarte
Mariana Lesquives Vieira
Mateus Santana do Rosário
Matheus Tannus dos Santos
Maura Alice Santos Romeo
Melba Moura Lobo Moreira
Nilzo Augusto Mendes Ribeiro
Paulo José Bastos Barbosa
Pedro Antônio Pereira de Jesus
Pepita Bacelar Borges
Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana
Patrícia Falcão Pitombo
Reinaldo da Silva Santos Júnior
Renato Ribeiro Gonçalves
Ricardo Eloy Pereira
Rogério Meira Barros
Rone Peterson Cerqueira Oliveira
Rosalvo Abreu Silva
Rosana Pellegrini
Sandra Oliveira Silva
Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira
Sheldon Perrone de Menezes
Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Verusca de Matos Ferreira
Viviane Sampaio Boaventura Oliveira



EXPEDIENTE

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR
Roberto Sá Menezes

VICE-PROVEDOR
Luiz Fernando Studart Ramos de Queiroz

ESCRIVÃO
Renato Augusto Ribeiro Novis

TESOUREIRA
Ana Elisa Ribeiro Novis

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE DE SAÚDE
Eduardo Queiroz

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA
Gilson Soares Feitosa

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL
Ricardo Madureira

DIRETORA ADMINISTRATIVA E DE MERCADO
Mônica Bezerra

EXPEDIENTE

AG EDITORA
Ana Lúcia Martins
Vanessa Cerqueira

**SUMÁRIO****7 Editorial**

A importância do volume amostral em pesquisa clínica

Gilson Feitosa

9 Atualização de Tema: Cardiologia

Terapia com clopidogrel e genótipo

Marcus Vinícius Pereira de Matos

12 Atualização de Tema: Oncologia

Estratégias para preservação de laringe no câncer localmente avançado da laringe e da hipofaringe

Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

22 Relato de Caso: Clínica Médica

Doença de Erdheim-Chester: relato de caso e revisão de literatura

Izabella Fires de Luna

25 Relato de Caso: Clínica Médica

Histoplasmosse disseminada em portador de síndrome da imunodeficiência adquirida

Fernanda Rodrigues Costa

28 Relato de Caso: Neurologia

Mielopatia esquistossomótica: relato de um caso

Leila Silva Almeida Ismael

31 Resumo de Artigo: Ortopedia

Disfunção do quadril e qualidade de vida em pacientes portadores de anemia falciforme

Marcos Almeida Matos

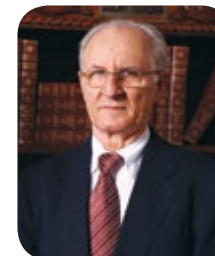
33 Artigo Multiprofissional: Enfermagem

Manejo da gangrena de Fournier: experiência de um hospital filantrópico de Salvador

Darlene Silva Azevedo

38 Protocolo de Atendimento**42 Eventos****42 Instruções aos Autores****43 Índice Remissivo Ano 2****Errata**

Na edição passada da Revista de Saúde – Hospital Santa Izabel (ANO 2 / Nº 4 / VOL. 02 / DEZEMBRO 2015), na página 50, onde se lê, Diagnóstico de Câncer na Perspectiva de Pessoas do Interior e Capital da Bahia. Leia-se, Uso de R-EPOCH e Paciente com Linfoma não-Hodgkin da Zona Cinzenta.

**A importância do volume amostral em pesquisa clínica**

Autor: Gilson Feitosa¹

As conclusões que são oferecidas em estudos médicos deverão sempre ser alvo de um adequado escrutínio antes que se apliquem, ou se generalizem.

Vickers, do serviço de bioestatística do Sloan Kettering Cancer Center em New York, em trabalho de 2003, chamava a atenção para o baixo poder estatístico de considerável número de trabalhos publicados, por vários motivos, principalmente pelo achado de variação de resultados muito acima do predito – portanto, um desvio-padrão maior do que o esperado – ou um tamanho de efeito bem menor do que o previsto.

Dada a maneira como se estabelecem as prerrogativas de estudo clínico, o erro é mais tolerável para não mostrar o que existe – falso-negativo – do que mostrar o que não existe – falso-positivo.

Certamente, seria desejável a obtenção de resultados que fossem mais precisos.

O CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) estabelece um conjunto de 25 itens necessários para atingir a melhor qualidade possível de um relato de ensaio clínico.

A descrição do cálculo do volume amostral é o 7º item a ser cumprido.

Encontra-se estabelecido que em bioestatística é aceitável um erro alfa (mostrar o que não existe), de não mais que 5%, e um erro beta (deixar de mostrar algo que exista), de 20%, conferindo um poder estatístico de 80%.

Isto é, ao estudarmos uma amostra, seus resultados tenham as chances de acerto de 95% e 80%, respectivamente, de aproximar-se da verdade absoluta, ou seja, a verdade demonstrada pelo universo do que se está avaliando. Em certas circunstâncias, o nível de exigência pode ser ainda maior.

Numa primeira visão, bastaria que se incluísse no estudo um grande número de indivíduos, para que se aproximasse do número do universo e a preocupação desse erro desaparecesse.

Obviamente, razões logísticas, financeiras e eventualmente éticas impediriam essa tentativa.

Por exemplo, se uma intervenção, depois de uma razoável observação, se mostrasse eficaz em reduzir um desfecho. Continuar o projeto, incluindo indivíduos para o grupo comparativo, estaria conhecidamente privando-os do benefício da estratégia testada.

Dessa forma, ao se delinear um estudo, há que se ter o cuidado de determinar o volume amostral que melhor atenda o tipo de estudo a ser feito e onde, basicamente, se utilizem de alguns preceitos, a saber, o erro alfa admissível, o erro beta tolerável, o comportamento da variável em outros estudos ou o tamanho do efeito desejável, entre outros, na dependência do tipo de estudo a ser desenvolvido.

Antes do delineamento de um novo estudo é desejável que tal estimativa seja feita e, para isso, existem recursos disponíveis, conforme listados abaixo:

<http://powerandsamplesize.com/Calculators/>

Open Epi - <http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>

Biomath - <http://www.biomath.info>

EpiTools epidemiological calculators - <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=home>

Java applets for power and sample size - http://homepage.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/#Download_to_run_locally

StatPages - <http://statpages.org/>

Free statistics - <http://www.freeststatistics.info/index.php>

Department of Biostatistics, Vanderbilt University - <http://biostat.me.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>

G Power - <http://www.psych.uniduesseldorf.de/aap/projects/gpower>

Power analysis for ANOVA - <http://www.math.yorku>

ca/SCS/Online/power

Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments - http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html

Statistics calculators - <http://danielsoper.com/statcalc3/default.aspx>

Laboratory animal science program - <http://web.nci.nih.gov/rtp/lasp/intra/calculation.asp>

WINPEPI (PEPI for Windows) - <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>

REFERÊNCIAS

1- Vickers AJ Underpowering in randomized trials reporting a sample size calculation. *Journal of Clinical Epidemiology* 56 (2003) 717–720

2- CharanJ , Biswas THow to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research? *Indian J Psychol Med.* 2013 Apr-Jun; 35(2): 121–126.

1- Editor RSHSI

Endereço para correspondência: gfeitosa@cardiol.br

Atualização em Cardiologia

Terapia com Clopidogrel e Genótipo



Marcus Vinícius Pereira de Matos¹

Palavras-chave: clopidogrel, genótipo CYP2C19

Key words: clopidogrel, CYP2C19 genotype

INTRODUÇÃO

O clopidogrel é um agente antiplaquetário tienopiridina, de segunda geração, que se liga irreversivelmente ao seu receptor e inibe a ativação e agregação de plaquetas mediada pelo ADP (antagonista do receptor P2Y₁₂). É um pró-fármaco que primeiro requer conversão hepática em um metabólito ativo pelo sistema do citocromo P450, antes que possa agir como um agente antiplaquetário. Uma vez ligado, o receptor é incapaz de se ligar ao ADP e a ativação das plaquetas, através desta via, é impedida de forma irreversível.¹ Contudo, existe considerável variabilidade individual de resposta ao clopidogrel e a inibição de ADP na agregação de plaquetas, que vão desde menos de 10% de inibição a quase total inibição da agregação.

VARIABILIDADE GENÉTICA E RESPOSTA AO CLOPIDOGREL

Estudos sugerem que a reatividade plaquetária residual em pacientes que receberam clopidogrel está associada com um risco aumentado de eventos cardíacos, cerebrovascular e arterial periférica.^{2,3,4} Esta variabilidade pode ser devido a fatores de farmacocinética ou a farmacodinâmica (diferenças, respectivamente, em ambas as cinéticas/concentração do metabólito ativo ou na resposta de plaquetas). A variabilidade na farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel é devido a vários fatores: variáveis demográficas, como o aumento da idade e índice de massa corpórea, idade, comorbidade como diabetes, dislipidemia e outros fatores que continuam a ser identificados. Embora variabilidade genética também desempenha um papel na agregação plaquetária em resposta ao clopidogrel, fatores genéticos e não genéticos explicam apenas uma porção da maioria de variação.⁵ A ativação plaquetária acontece através de duas reações de oxidação sequenciais, que são catalisadas pelo sistema do citocromo P450 (CYP450), que é um grupo grande e diverso

de enzimas que formam o sistema principal pela metabolização de lipídios, hormônios, toxinas e drogas. O primeiro envolve o CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C19. E o segundo envolve o CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5. Menos de 15% da pró-droga clopidogrel é ativado e os 85% restantes é hidrolisado por esterases a formas inativos e excretada. Os genes CYP são muito polimórficos e podem resultar em redução ou aumento do metabolismo de drogas.^{6,7} O CYP2C19 é a enzima hepática principal envolvida na conversão de clopidogrel no seu metabólito ativo e a perda de função alelos resulta em redução de metabólitos ativos de clopidogrel, bem como um aumento do risco para ambos os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e trombose de Stent. A variabilidade do metabolismo é parcialmente determinada por alelos variantes do gene CYP2C19.⁸

Um número de alelos diferentes e variantes alelos estrela (*) do CYP2C19 têm sido catalogados. Demonstrações laboratoriais da atividade enzimática de CYP2C19 podem ser normal, reduzida ou aumentada. O CYP2C19 * 1, do tipo selvagem, e o alelo estão associados com a atividade da enzima normal e o fenótipo “metabolizador extenso”. Testes de genotipagem clínicos estão disponíveis para vários alelos CYP2C19. Normalmente, o resultado de um paciente é classificado como um diplotipo, tipo CYP2C19 * 1 / * 1, e pode também incluir uma interpretação fenótipo metabolizador do paciente (ultrarrápida, grande, intermediário ou fraco). O * 1 (“star 1”) alelo tem atividade enzimática completa. O * 2 (“estrela 2”) e o * 3 (“estrela 3”) são alelos variantes mais comuns e resultam na perda completa de atividade enzimática. Consequentemente, os portadores do * 2 e * 3 alelos possuem reduzida formação do metabólito ativo do clopidogrel e demonstram reduzida inibição de plaquetas.^{9,10}

A Tabela 1 resume os fenótipos CYP2C19 mais comuns e as recomendações de terapia.¹¹

Tabela 1 - Fenótipos CYP2C19 mais comuns e as recomendações de terapia

Fenótipo	Detalhes do fenótipo	Exemplos de diplotipos	Terapêutica recomendada para uso de clopidogrel em síndrome coronariana e angioplastia
Ultrarrápido metabolizador	Atividade enzimática normal ou aumentada. Encontrado em 5 a 30% dos pacientes.	*1/*17 *17/*17	Dose habitualmente recomendada.
Extensivo metabolizador	Atividade enzimática normal (homozigoto do tipo selvagem). Encontrado em 35 a 50% dos pacientes.	*1/*1	Dose habitualmente recomendada.
Intermediário metabolizador	Atividade enzimática intermediária. Encontrado em 18 a 45% dos pacientes.	*1/*2 *1/*3 *2/*17	Terapia antiplaquetária alternativa se não houver contraindicação (Prasugrel, Ticagrelor)
Fraco metabolizador	Pouca atividade enzimática ou ausente. Encontrado em 2 a 15% dos pacientes.	*2/*2 *2/*3 *3/*3	Terapia antiplaquetária alternativa se não houver contraindicação (Prasugrel, Ticagrelor)

Em 2010, o US FDA emitiu um alerta para o uso do Clopidogrel (Plavix®). Afirmou que a eficácia da medicação é diminuída em CYP2C19 fracos metabolizadores (portadores homozigóticos) e testes genéticos que estão disponíveis para identificá-los auxiliarão na tomada de decisão no tratamento. O uso concomitante de um forte inibidor (por exemplo, fluvoxamina e fluconazol) ou um moderado inibidor de CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e fluoxetina) é desencorajado.¹²

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Farmacogenômica pode desempenhar um papel importante no tratamento com droga antiplaquetária em pacientes com Doença Arterial Coronária e Angioplastia, mas nenhuma aplicação generalizada na prática clínica é observada ainda. A queda da patente tornou o clopidogrel agora disponível, como um medicamento genérico, por um custo menor e dada a natureza crônica da doença arterial coronariana há uma necessidade de custo-benefício de drogas antiplaquetárias. Genotipagem para o alelo CYP2C19 pode diferenciar entre aqueles pacientes que obterão benefício de clopidogrel com boa eficácia e um custo mais baixo e os pacientes que obterão mais benefício com os antiagregantes plaquetários mais novos de melhor eficácia,

como o prasugrel e ticagrelor. Por outro lado, são necessários mais estudos para encontrar outros fatores genéticos e não genéticos que modificam o efeito das drogas antiplaquetárias, em especial o clopidogrel. Com a disponibilidade de resultados dos ensaios sobre tratamento orientado por genótipo nos próximos anos, espera-se que diretrizes possam ser desenvolvidas.^{12,13,14}

REFERÊNCIAS

1. Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combaltbert J., et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):891–6. [PubMed]
2. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908–
3. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity: an updated meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103:841–8.
4. Matetzky S, 4. Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of

recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:3171–5
5. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302:849–57
6. Savi P., Herbert J.M., Pflieger A.M., Dol F., et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(3):527–32. [PubMed]
7. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite.
8. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.*2010;304(16):1821–30. [PMC free article] [PubMed]
9. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21. [PubMed]
10. Brandt JT, Kirkwood S, Mukopadhyay N. CYP2C19*2 polymorphism contributes to a diminished pharmacodynamic response to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2006. 47:380A.
11. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–23. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
12. *Circulation.* 2010;122:537-557
13. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 379(9827), 1705–1711 (2012).
14. Panattoni L, Brown PM, Te Ao B, Webster M, Gladding P. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Ze-

aland evaluation.*Pharmacoeconomics* 30(11), 1067–1084 (2012).

1- Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência
marcus.matos@santacasaba.org.br

Atualização em Oncologia

Estratégias para Preservação de Laringe no Câncer Localmente Avançado da Laringe e da Hipofaringe



Dálvaro Oliveira de Castro Júnior¹, Ivan Marcelo Gonçalves Agra², Larissa Matos Almeida Moura¹, Alessandro Franciscon³.

RESUMO

O câncer de laringe (CL) representa 25% das neoplasias que acometem a região da cabeça e pescoço e aproximadamente 2% de todas as doenças malignas. O câncer da hipofaringe (CH) é menos comum que o CL, com o número de casos estimado em 25% do total de CL. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias são o tabagismo e o etilismo e o tipo histológico mais prevalente é o carcinoma escamocelular (CEC). A cirurgia, com ou sem radioterapia (RT), tem sido a estratégia de tratamento padrão do CL e do CH localmente avançado (estádios III e IV), porém, este procedimento implica no comprometimento da fala e na necessidade de traqueostomia definitiva, o que costuma interferir negativamente na qualidade de vida. Desta forma, abordagens terapêuticas que possibilitam a preservação da laringe têm sido pesquisadas, tendo como principal objetivo a manutenção de um órgão funcional, com preservação da fala, da deglutição e de uma via aérea pérvia. Os pacientes com tumores localmente avançados, candidatos à preservação do órgão, são submetidos a tratamentos baseados em RT, usualmente associada à quimioterapia (QT) ou imunoterapia (IT). No entanto, para pacientes criteriosamente selecionados, podem ser indicadas ressecções parciais da laringe ou hipofaringe. Esses pacientes, preferencialmente, devem ser conduzidos a instituições especializadas e avaliados, antes do tratamento definitivo, por uma equipe multidisciplinar com experiência no tratamento de câncer de cabeça e pescoço. A definição do melhor tratamento deve ser individualizada e personalizada, baseada na experiência de cada instituição.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de laringe e hipofaringe, preservação de laringe, quimioterapia e radioterapia.

INTRODUÇÃO

O câncer de laringe (CL) representa 25% dos tumores malignos que acometem a região da cabeça e pescoço e aproximadamente 2% de todas as doenças malignas¹. Segundo dados do Globocan, 156.877 casos de CL são diagnosticados anualmente no mundo, com 83.376 mortes relacionadas à doença². De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados 7.350 novos casos e 4.141 mortes por CL no Brasil em 2016³.

O câncer da hipofaringe (CH) é menos comum que o CL. O número de casos é estimado em 25% do total de CL¹. Tanto o Globocan quanto o INCA não fornecem dados específicos a respeito da incidência e mortalidade desta neoplasia^{2,3}.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias são o tabagismo e o etilismo. O tipo histológico mais comum nesses órgãos é o carcinoma epidermóide ou escamocelular (CEC), representando 90% dos casos⁴.

O sítio da laringe mais comumente acometido é a glote, com aproximadamente dois terços dos casos, seguida pela região supraglótica, com um terço dos casos, e a região subglótica com menos de 1% dos casos. Na hipofaringe, o sítio mais acometido é o seio piriforme, com aproximadamente 80% dos casos¹.

Os tumores glóticos comumente apresentam-se com rouquidão e são mais frequentemente diagnosticados em um estágio inicial. No entanto, os pacientes com CL supraglótica e subglótica, bem como os portadores de CH, geralmente apresentam doença mais avançada, uma vez que os sintomas de odinofagia e disfagia são valorizados mais tardiamente pelo paciente e pelos médicos não especialistas. Além disso, os tumores destes sítios apresentam alta propensão para a extensão locoregional decorrente da sua rica drenagem linfática^{1,4}.

ANATOMIA

A laringe é um órgão complexo, situado na região anterior do pescoço, no nível das vértebras C3-C6, unindo a parte inferior da faringe à traqueia. Apresenta três principais funções, que são: fonação, auxílio à deglutição e respiração. Sua estrutura consiste em 09 cartilagens, ligamentos e músculos.

A laringe é dividida em três regiões anatômicas:

- Laringe supraglótica, que inclui epiglote, falsas-cordas, ventrículos, pregas ariepiglóticas e aritenoides.
- Glote, que inclui as cordas vocais verdadeiras, as comissuras anterior e posterior e os ventrículos de Morgagni.
- Subglote, que começa a 1cm abaixo das cordas vocais verdadeiras e se estende até a borda inferior da cartilagem cricoide ou primeiro anel traqueal.

A hipofaringe é limitada por dois planos transversais: um passando pelo osso hioide e o outro, pela borda inferior da cartilagem cricoide.

Com isso, a hipofaringe fica dividida em três regiões anatômicas:

- Área pós-cricóide (junção faringoesofageana), que se estende das cartilagens aritenoides e dobras conectivas à borda inferior da cartilagem cricoide.
- Seio piriforme, que se estende das pregas faringo-epiglóticas à extremidade superior do esôfago. Seu limite lateral é a cartilagem tireoide e o medial é a superfície da prega aritenopiglótica.
- Parede posterior da faringe, delimitada por plano que vai do assoalho da valécula a outro, ao nível das articulações cricoaritenóideas⁵.

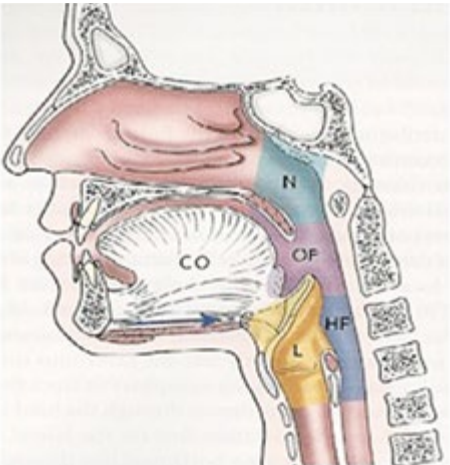


Figura 1 - CO: cavidade oral; N: nasofaringe; OF: orofaringe; L: laringe e HF: hipofaringe.

ESTADIAMENTO (AJCC 7ª EDIÇÃO – 2010)

Tumor primário (T) – Laringe supraglótica			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confinado ao local de origem com mobilidade normal de prega vocal		
T2	Invasão de estruturas adjacentes supraglóticas ou glóticas sem fixação da laringe		
T3	Fixação de prega vocal ou extensão para alguma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço paraglótico, tecidos pré-epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireoideana		
T4a	Invasão por meio da cartilagem tireoideana ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)		
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Tumor primário (T) – Laringe glótica			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1a	Tumor confinado a uma prega vocal com mobilidade normal		
T1b	Tumor confinado a ambas pregas vocais com mobilidade normal		
T2	Extensão supraglótica ou subglótica ou alteração da mobilidade de prega vocal		
T3	Tumor confinado a laringe com fixação de prega vocal ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireoideana		
T4a	Invasão por meio da cartilagem tireoideana ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)		
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Tumor primário (T) – Hipofaringe			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confinado a hipofaringe e/ou < 2 cm		
T2	Tumor confinado a duas ou mais áreas da hipofaringe, ou extensão a local adjacente ou > 2 cm e ≤ 4 cm sem fixação de hemilaringe.		
T3	Tumor > 4 cm ou com fixação de hemilaringe ou com extensão ao esôfago		
T4a	Invasão de cartilagem cricoide ou tireoide, osso hioide, glândula tireoide, esôfago ou tecidos moles do compartimento central, incluindo os músculos pré-laringes e gordura subcutânea		
T4b	Invasão de fascia pré-vertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Envolvimento linfonodal clínico (N)*			
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis		
N0	Sem evidência de metástase linfonodal		
N1	Metástase linfonodal única ipsilateral ≤ 3 cm		
N2a	Metástase linfonodal única > 3 cm em sua maior dimensão, porém ≤ 6 cm		
N2b	Metástases linfonodais múltiplas ipsilaterais, ≤ 6 cm		
N2c	Metástase linfonodal bilateral ou contralateral, ≤ 6 cm		
N3	Metástase linfonodal > 6 cm em sua maior dimensão		
Metástase à distância (M)			
M0	Sem evidência de metástase à distância		
M1	Metástase à distância		
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VISÃO GERAL DO MANEJO

Todos os pacientes com CL e CH localmente avançados (estádios III e IV) devem ser avaliados, antes do tratamento definitivo, por uma equipe multidisciplinar com experiência no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, com o objetivo de estabelecer a melhor estratégia terapêutica para cada caso e apresentar ao paciente e aos seus familiares as opções de tratamento e seus potenciais benefícios e riscos.

Esta equipe multidisciplinar é composta por cirurgião de cabeça e pescoço, radioterapeuta, oncologista clínico, otorrinolaringologista, odontologista, nutricionista, fonoaudiologia, fisioterapia, psicólogo, enfermeira e assistente social. A avaliação deste time tem o objetivo de otimizar o manejo destes pacientes, resultando em melhora da qualidade de vida e da sobrevida destes indivíduos⁶.

A escolha da estratégia do tratamento dependerá da localização e extensão do tumor, das características do paciente (idade, performance status, comorbidades e suporte familiar), da experiência e “expertise” da equipe médica, da infraestrutura da instituição e da disponibilidade de serviços de reabilitação⁷.

Devem ser discutidas as sequelas e morbidades relacionadas à cirurgia, bem como a toxicidade e sequelas do tratamento não cirúrgico. A seleção dos pacientes deve considerar também a capacidade do indivíduo de participar ativamente na reabilitação da fala e da deglutição, sendo fundamental a sua compreensão da complexidade e tempo prolongado para restabelecimento do seu status funcional, assim como o entendimento da necessidade de participação de outros profissionais como fonoaudiólogos e fisioterapeutas⁸.

A cirurgia associada ou não à radioterapia (RT) pós-operatória tem sido a estratégia de tratamento padrão do CL e do CH localmente avançado. Não obstante, este procedimento implica frequentemente na ressecção radical da laringe (laringectomia total ou faringolaringectomia), resultando no comprometimento da fala e na necessidade de traqueostomia definitiva. Por isso, abordagens terapêuticas com a intenção de preservar a função da laringe podem ser oferecidas como uma opção terapêutica para esses pacientes. A preservação da laringe (PL) em tumores avançados pode ser obtida com tratamento baseado em RT, usualmente associada à quimioterapia (QT) ou imunoterapia (IT). No entanto, para pacientes criteriosamente selecionados, podem ser indicadas ressecções parciais da laringe ou hipofaringe.

A preservação funcional da laringe, com manutenção da fala, da deglutição e da via aérea pérvia, é o objetivo principal de qualquer tratamento de preservação deste órgão. Preservar a anatomia da laringe sem a manutenção das suas funções não pode ser considerado um sucesso dessa abordagem terapêutica⁹.

TERAPIA COMBINADA

Para a maioria dos pacientes com câncer localmente avançado de laringe ou hipofaringe, potencialmente operáveis e bom *performance status*, abordagens de preservação de órgão usando combinações de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) podem ser oferecidas como alternativas terapêuticas à laringectomia total (LT), seguida por RT pós-operatória.

As alternativas terapêuticas disponíveis incluem a quimioterapia de indução (QTI) seguida por RT, a radioquimioterapia concomitante (RTQTC), em que a QT é administrada durante o período da RT, a terapia sequencial com QTI seguida por RTQTC e radioimunoterapia (RIT), quando o anticorpo monoclonal Cetuximabe é administrado durante o período da RT. A RT isolada também pode ser considerada uma estratégia de preservação de órgão para aqueles que não podem tolerar RTQTC, QTI seguida por RT ou mesmo RIT^{9,10}.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO SEGUIDA POR RADIOTERAPIA

A relação entre a sensibilidade do CEC de cabeça e pescoço à QT e a subsequente resposta à RT foi notada há aproximadamente três décadas. Num estudo que incluiu 57 pacientes com 60 tumores, 42 tumores (98%), que demonstraram pelo menos uma resposta parcial (RP) à quimioterapia baseada em cisplatina, responderam à RT. Em contraste, dos 18 tumores que não responderam à quimioterapia, apenas um respondeu posteriormente à radioterapia (6%)¹¹.

A viabilidade de preservação de órgãos funcionais utilizando a QTI, seguida por RT, foi estabelecida após a publicação do estudo do Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG), no qual 332 pacientes com CEC de laringe (estádio III ou IV) foram aleatorizados para receber 3 ciclos de QTI com Cisplatina e Fluorouracil (CF), seguido por RT definitiva ou cirurgia (laringectomia total), seguida por RT pós-operatória. Pacientes que não obtiveram pelo menos uma RP (redução de 50%) ou aqueles com qualquer evidência de progressão da doença durante

o tratamento de indução foram tratados com cirurgia e RT pós-operatória.

Num seguimento mediano de 33 meses, a taxa de sobrevida global em 2 anos foi igual em ambos os grupos de tratamento (68%) e a taxa de PL foi de 64% nos pacientes tratados com QTI seguida por RT. Uma publicação subsequente mostrou que as taxas de sobrevida em 3 anos foram de 53 e 56% para a QTI seguida por RT e cirurgia seguida por RT, respectivamente¹².

Resultados semelhantes foram observados no estudo European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 24891, em que 194 pacientes com CEC de hipofaringe (estádios II a IV) foram randomizados para receber QTI com 3 ciclos de CF seguida por RT definitiva ou cirurgia (laringectomia total com faringectomia parcial), seguido por RT pós-operatória. Os pacientes que não conseguiram alcançar uma resposta completa à quimioterapia de indução foram submetidos à cirurgia de resgate e RT pós-operatória¹³.

Em um acompanhamento mediano de 10,5 anos, não houve diferenças significativas nos desfechos. As taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) para a QTI seguida por RT e para cirurgia seguida por RT foram 10,8% e 8,5%, respectivamente. As taxas de sobrevida global (SG) foram de 13,1% e 13,8%, respectivamente. No braço QTI seguida por RT, as taxas de PL em 5 e 10 anos foram de 21,9% e 8,7%, respectivamente. Em outras palavras, 59,5% e 62,5% dos pacientes vivos em 5 e 10 anos mantiveram uma laringe normal, respectivamente¹⁴.

Baseado nesses estudos, podemos afirmar que a QTI com esquema CF seguida por RT definitiva, nos bons respondedores, é uma estratégia válida para PL, sem comprometer a SG, quando comparado com o tratamento padrão baseado em cirurgia.

Após a demonstração do benefício com a QTI com CF seguida por RT definitiva, os ensaios clínicos subsequentes avaliaram a RTQTC, a QTI (com associação de Docetaxel ao esquema CF) seguida por radioterapia definitiva e a QTI seguida por RTQTC.

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (RTQTC)

O tratamento de RTQTC consiste na administração de quimioterapia sistêmica no período da radioterapia definitiva. A quimioterapia é utilizada com o intuito de potencializar os efeitos da radioterapia nas células tumorais (radiossensibilização).

O estudo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11 incluiu 547 pacientes com CEC localmente avan-

çado de laringe glótica ou supraglótica (estádio III ou IV, T2-T4 e N0-N3), que foram randomizados para três grupos. No primeiro, os indivíduos foram submetidos à QTI com esquema CF seguida por RT. Os que apresentassem resposta inferior a 50% eram submetidos à cirurgia seguida de radioterapia. No segundo grupo, o tratamento consistia em QT (Cisplatina 100mg/m² no D1, D22 e D43) concomitante à RT. No terceiro grupo, os pacientes foram submetidos à RT isolada.

A taxa de PL em 2 anos foi significativamente maior no grupo que recebeu o tratamento concomitante (88%), quando comparado com QTI seguida por RT (75%) e RT isolada (70%). A taxa de controle locorregional também foi significativamente maior no grupo do tratamento concomitante (78% x 61% x 56%, respectivamente). Não houve diferença na SG entre os 3 braços. A toxicidade foi significativamente mais elevada nos grupos que receberam quimioterapia (82% x 81% x 61%)¹⁵. Após seguimento mediano de 10 anos, as taxas de PL e controle locorregional mantiveram-se significativamente maiores no braço do tratamento concomitante e, mais uma vez, não houve diferença na SG entre os 3 grupos¹⁶.

O estudo MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Collaborative Group) reforçou o papel da RTQTC no tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Nesta meta-análise foram avaliados 16.485 pacientes provenientes de 87 estudos realizados entre 1965 e 2000.

A análise dos dados individuais de pacientes com CEC de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe) mostrou que a adição de QT ao tratamento locorregional conferiu redução no risco de recidiva e de morte, porém este ganho ficou restrito aos pacientes que receberam QT concomitante à RT¹⁷.

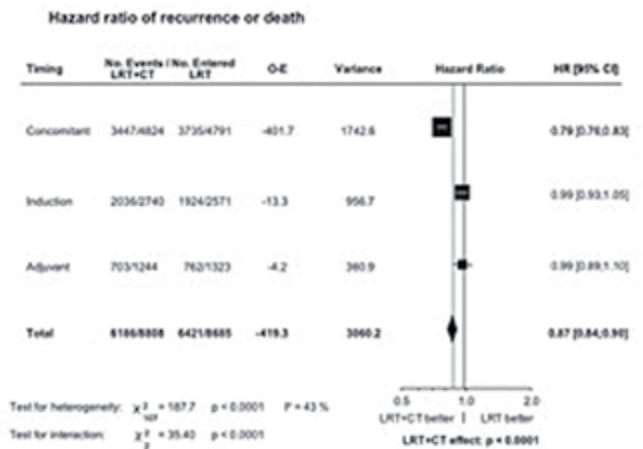


Figura 2 - Adaptada de Pignon et al. Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4-14

Na análise dos dados individuais dos 3.216 pacientes com câncer de laringe, a realização de RTQTC resultou numa redução significativa no risco de recidiva local e de morte. Na avaliação dos dados individuais dos 2.767 portadores de câncer de hipofaringe, a RTQTC também foi associada a uma redução no risco de recidiva local e de morte, porém esta diferença não atingiu a significância estatística¹⁸.

Hazard Ratios para Sobrevida Livre de Eventos					
	HR (IC 95%)	Quimioterapia			p
		Adjuvante	Indução	Concomitante	
Laringe	HR (IC 95%)	1,06 (0,85 - 1,32) - 1%	1,13 (0,92 - 1,38) - 1,4%	0,78 (0,70 - 0,87) + 5,4%	0,002
Hipofaringe	HR (IC 95%)	0,97 (0,75 - 1,25) + 0,5%	0,94 (0,81 - 1,09) + 3,3%	0,83 (0,73 - 0,93) + 3,2%	0,31

Hazard Ratios para Sobrevida Global					
	HR (IC 95%)	Quimioterapia			p
		Adjuvante	Indução	Concomitante	
Laringe	HR (IC 95%)	1,05 (0,83 - 1,33) + 0,1%	1,00 (0,81 - 1,23) + 3,8%	0,80 (0,71 - 0,9) + 5,4%	0,05
Hipofaringe	HR (IC 95%)	1,06 (0,82 - 1,38) - 2,3%	0,88 (0,75 - 1,02) + 5,3%	0,85 (0,75 - 0,96) + 4%	0,31

Figura 3 - Adaptada de Blanchard et al. Radiotherapy and Oncology 100 (2009) 4-14

Os estudos RTOG 91-11 e MACH-NC permitem concluir que a RTQTC é uma opção superior à QTI, baseada em CF seguida por RT, na obtenção de controle locorregional e preservação de laringe. A quimioterapia a ser oferecida deve ser idealmente Cisplatina 100mg/m² no D1, D22 e D43.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO SEGUIDA POR QUIMIORRADIOTERAPIA

A utilização de QTI parece melhorar o controle sistêmico do CEC de cabeça e pescoço, enquanto que o principal benefício terapêutico da RTQTC é melhorar o controle locorregional da doença¹⁹. Portanto, foi postulado que a combinação de QTI, seguida por RTQTC, poderia resultar numa melhora adicional nas taxas de sobrevida e de preservação de órgãos, em comparação com essas mesmas estratégias utilizadas isoladamente.

No estudo de fase III GORTEC 2000-01, 213 portadores de CEC de laringe ou hipofaringe (estádio III ou IV), com indicação de laringectomia total, foram aleatorizados para receber 3 ciclos de QTI com esquema DCF (Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil - 110 pacientes) ou CF (Cisplatina e Fluorouracil - 103 pa-

cientes), seguidos por RTQTC ou RT isolada nos bons respondedores. Os pacientes que não responderam à quimioterapia (redução < 50%) foram submetidos à laringectomia total, seguida de RT. O desfecho primário foi a taxa de PL em 3 anos.

Depois da QIT, a taxa de resposta global foi de 80% e 59,2% nos grupos de DCF e CF, respectivamente (P = 0,002). A taxa de PL em 3 anos foi de 70,3% no grupo DCF e 57,5% no grupo CF (P = 0,03). A SG em 3 anos foi de 60% em ambos os grupos. A sobrevida livre de doença foi de 58% e 44% no DCF e CF, respectivamente (p = 0,11). As taxas de falhas locais e regionais foram de 18,6% x 23,7% e 14,7% x 20,2% nos grupos DCF e CF, respectivamente. A laringectomia total de resgate foi realizada em 13 e 12 pacientes nos grupos DCF e CF, respectivamente (p = 0,51).

No grupo DCF, os pacientes experimentaram mais alopecia grau 2 (19,4% x 2%), mais neutropenia de grau 4 (31,5% x 17,6%) e mais neutropenia febril (10,9% x 5,8%). Os doentes tratados com CF experimentaram mais mucosite graus 3 e 4 (7,8% x 4,6%), mais plaquetopenia graus 3 e 4 (7,8% versus 1,8%) e elevação da creatinina grau 4 (2% x 0%). A toxicidade laríngea tardia grau 4 ocorreu em 6,2% e 13,6% dos pacientes nos grupos DCF e CF, respectivamente. Outras toxicidades foram semelhantes em ambos os grupos. Durante a QTI, 3 pacientes morreram no grupo DCF, enquanto que 2 faleceram no grupo CF. No grupo DCF, 62,7% dos pacientes receberam tratamento completo, sem atraso ou redução da dose, e somente 32% dos pacientes no grupo CF (p < 0.001)²⁰.

O estudo de fase III TAX 324 randomizou 501 pacientes de CEC de cabeça e pescoço localmente avançado para QTI com DCF ou CF, seguida por RTQTC (Carboplatina AUC 1,5 semanalmente), sendo que 166 desses pacientes tinham CEC de laringe ou hipofaringe, estágio III ou IV²¹. Uma análise deste subgrupo foi publicada em 2009, envolvendo 90 pacientes no grupo DCF e 76 pacientes no grupo CF. Os grupos de tratamento foram semelhantes em relação à idade, desempenho status e potencial de ressecabilidade do tumor. A sobrevida estimada em 3 anos foi de 57% e de 40% nos grupos DCF e CF (p= 0,24), respectivamente. Não houve diferença significativa nas taxas de falha locorregional (32% x 38%) e à distância (6% x 7%) entre os 2 braços.

No grupo de pacientes considerados operáveis, a estimativa de sobrevida livre de laringectomia em 3 anos foi de 52% no grupo DCF e 32% no grupo CF

(p= 0,03), levando a uma melhora absoluta de 20% em favor da QTI com DCF em 3 anos²².

O estudo de fase II Tremplin incluiu 153 pacientes com CEC de laringe e hipofaringe (estádio III ou IV), candidatos à laringectomia total. Todos os pacientes receberam inicialmente 3 ciclos de DCF. Os não respondedores (resposta <50%) foram submetidos à cirurgia seguida por RT. Todos os outros foram randomizados para RTQTC baseada em Cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43 (Grupo A) ou RTI concomitante com Cetuximabe 400mg/m² na primeira semana, seguidos por 250mg/m²/semana (Grupo B).

A toxicidade foi bastante elevada. Apenas 74% dos pacientes receberam todos os 3 ciclos de QTI. Destes, somente 43% conseguiram concluir a RTQTC com Cisplatina, enquanto que 71% terminaram a RTI com Cetuximabe.

Na análise realizada aos 3 meses, a PL foi obtida em 95% dos pacientes do grupo A e 93% no grupo B (p: 0,63). A PL funcional, 18 meses após o tratamento, foi de 87% no grupo A e 82% no grupo B (p: 0,41). Ocorreu maior chance de recidiva locorregional no grupo B, porém não houve diferença significativa na recidiva à distância entre os 2 grupos. Após um seguimento mediano de 36 meses, não houve diferença significativa na SG entre os 2 braços (75% e 73%, respectivamente). Embora as taxas de PL e SG nos 2 braços do estudo tenham sido elevadas, elas refletem apenas os desfechos dos pacientes que obtiveram resposta à QTI e foram randomizados para RT com Cisplatina ou Cetuximabe. Os desfechos de todos os 153 pacientes não foram relatados. A conclusão dos autores foi que a QTI, baseada em DCF, seguida por RTQTC com Cisplatina ou RTI com Cetuximabe, é uma estratégia viável para PL, porém apresenta substancial toxicidade global²³.

Os estudos de fase III DeCIDE e PARADIGM, que compararam QTI seguida por RTQTC com RTQTC, foram apresentados no congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2012. Esses ensaios clínicos não demonstraram diferenças significativas nas taxas de SLD e SG entre as duas abordagens. Ambos os estudos tiveram problemas estatísticos, uma vez que recrutaram pacientes lentamente, tiveram uma amostra muito menor que o previsto inicialmente e foram fechados precocemente^{24,25}.

Baseado nos estudos GORTEC 2000-01 e TAX 324, podemos afirmar que a QTI com esquema DCF,

seguida por RTQTC, melhorou as taxas de PL quando comparada à QTI com esquema CF, seguida por RTQTC. Todavia, não conferiu aumento na sobrevida livre de doença nem na sobrevida global. Como a QTI com esquema DCF, seguida por RT ou RTQTC, não foi adequadamente comparada com RTQTC, utilizando Cisplatina em alta dose, não é possível estabelecer esta abordagem como o tratamento padrão para PL nestes pacientes.

RADIOIMUNOTERAPIA

A radioimunoterapia (RIT) consiste na administração de radioterapia e de Cetuximabe, na dose de 400mg/m² na semana que antecede o começo da radioterapia, seguidos por 250mg/m²/semana durante todo o período da irradiação. O Cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 anti-EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), que, ao ligar-se ao domínio extracelular deste receptor, potencializa o efeito da radioterapia.

Bonner e colaboradores randomizaram, em um estudo de fase III, 424 pacientes portadores CEC localmente avançado de orofaringe, laringe e hipofaringe para radioterapia exclusiva ou radioterapia com Cetuximabe.

Após seguimento mediano de 54 meses, foi observada uma melhora significativa no controle locorregional (24,4 x 14,9 meses) e na SG (49,0 x 29,3 meses), favorecendo o braço da RIT. Com a exceção de erupção acneiforme e de reações infusionais, a toxicidade graus 3 e 4, incluindo a mucosite, não diferiu significativamente entre os dois grupos²⁶.

A RIT não foi testada contra a RTQTC nem contra a QTI seguida por RT e, por isso, não pode ser considerada como um tratamento padrão do CL ou do CH localmente avançado. Não obstante, a RIT pode constituir-se numa alternativa terapêutica para os pacientes com performance status ruim ou com contraindicação formal para o uso da Cisplatina.

QUAIS PACIENTES SÃO CANDIDATOS À PRESERVAÇÃO DE LARINGE COM TRATAMENTO BASEADO EM RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA?

A utilização de estratégias não cirúrgicas, com intenção de preservar a laringe, em pacientes portadores de CEC localmente avançado de laringe ou hipofaringe, deve ser encorajada. Entretanto, a seleção criteriosa dos melhores candidatos é a pedra angular

para obtenção do melhor resultado almejado: cura e controle locorregional da doença associado à preservação das funções da laringe.

Embora a combinação de RT e QT torne possível a PL em pacientes com câncer localmente avançado da laringe e hipofaringe, ela não forneceu um ganho na sobrevida global em relação à laringectomia total^{12,14,16}.

Pelo menos, 3 estudos observacionais retrospectivos mostraram uma redução na sobrevida do CL atribuída ao manejo não cirúrgico desta neoplasia. Isto se deveu provavelmente ao fato de que, fora de um protocolo de pesquisa, a seleção dos pacientes para estratégias não cirúrgicas para PL e o seguimento clínico após o tratamento não foram realizados adequadamente. Desta forma, alguns pacientes que deveriam ter sido idealmente submetidos à cirurgia foram tratados com RT e QT e muitos pacientes com recidivas locorregionais tiveram detecção tardia, não permitindo o resgate cirúrgico na maioria dos casos^{27,28,29}.

A compreensão da melhor maneira para aplicar as abordagens não cirúrgicas é, portanto, de extrema importância. Embora todos os estudos citados previamente tivessem investigado a PL, é difícil estabelecer diretrizes para a definição da melhor abordagem a ser adotada, devido às suas diferenças metodológicas entre os ensaios clínicos. Alguns incluíram apenas portadores de CEC de laringe ou de hipofaringe, enquanto outros incluíram ambos. O estadiamento também variou nos diversos estudos (somente T3, T3-T4 ou T2-T4). A identificação de bons respondedores também variou nos critérios de taxa de resposta tumoral (50%, 80% e 100%). Além disso, os desfechos primários e secundários também diferiram entre os ensaios. Finalmente, a definição de preservação da laringe variou desde preservação apenas anatômica do órgão até laringe funcional sem evidência de recidiva, traqueostomia e necessidade de alimentação por sonda enteral ou gastrostomia³⁰.

Todos estes diferentes critérios de elegibilidade e situações clínicas levam a uma aplicação inconsistente do conceito de LP, tornando a análise e a discussão deste tema bastante desafiadoras.

Alguns autores fizeram recomendações sobre o conceito de PL, a fim de aperfeiçoar a seleção de pacientes e facilitar futuras comparações entre os estudos clínicos. Recomendaram a inclusão de portadores com CEC de laringe ou hipofaringe (T2 ou T3), que não sejam candidatos para laringectomia parcial, e a exclusão de pacientes com disfunção laringea ou idade > 70 anos. Es-

tes pacientes deveriam ser estratificados pelo subsítio do tumor primário (glótico, supraglótico ou hipofaringe) e status linfonodal (N0 e N1 x N2 e N3). Também foi recomendada a criação de um novo desfecho, chamado sobrevida livre de disfunção laringoesofageana, que incorpora eventos, tais como recidiva local, morte, laringectomia parcial ou total, traqueostomia e necessidade de sonda enteral ou gastrostomia após 2 anos³¹.

Os indivíduos que falham ao esquema de preservação de laringe podem experimentar a toxicidade do tratamento sem receber seu benefício. Para evitar isso, Sherman et. al. desenvolveram um escore chamado TALK. Trata-se de um modelo prognóstico simples, capaz de prever as taxas de sucesso da terapia de PL. É baseado em 4 variáveis: Estádio T (T4), Albumina sérica (< 4g/dl), ingestão de álcool (≥ 6 latas de cerveja/dia ou equivalente) Karnofsky Performance Status (< 80%). O modelo somou um ponto para cada covariável de mau-prognóstico presente. As taxas de preservação da laringe em 3 anos foram 65%, 41% e 6% para escore 0, 1-2 e 3-4, respectivamente, com p < 0,0001³².

Os melhores candidatos ao tratamento baseado em RT e QT com a intenção de preservar as funções da laringe, em carcinomas avançados de laringe ou hipofaringe, são os que seguem:

1. Estádio T3 e T4 com infiltração mínima de cartilagem.
2. Performance status (Zubrod) 0 ou 1, com função renal adequada e idade < 70 anos.
3. Possibilidade de seguimento adequado do paciente.
4. Possibilidade de efetivo tratamento multidisciplinar (odontologia, fonoaudiologia, fisioterapia).

Consideramos como candidatos menos indicados ou inapropriados para a seleção aqueles que preenchem um dos critérios abaixo:

1. T4 com volume tumoral significativo e grossa infiltração de cartilagens e partes moles.
2. Pacientes traqueostomizados.
3. Pacientes sem possibilidade de seguimento clínico adequado.
4. Impossibilidade de tratamento multidisciplinar adequado.

TRATAMENTO CIRÚRGICO COM PRESERVAÇÃO FUNCIONAL DA LARINGE

O tratamento cirúrgico é uma das opções terapêuticas para a preservação da laringe funcional em pa-

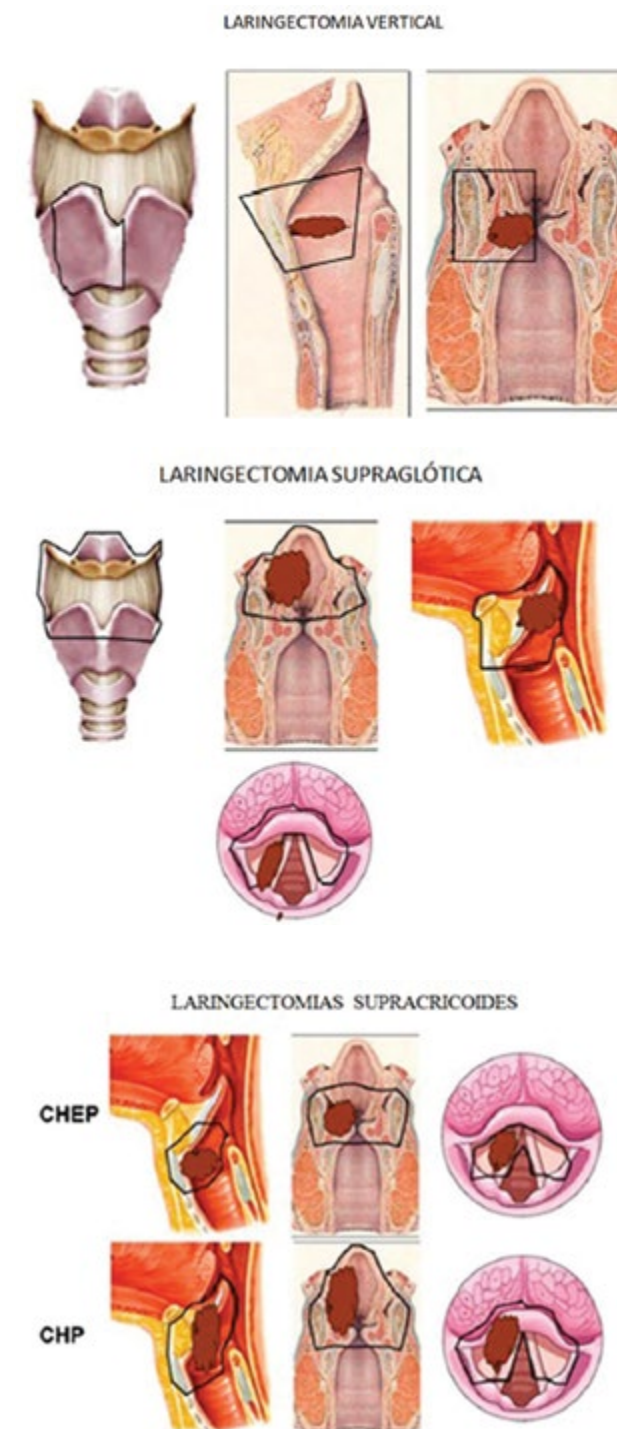
cientes portadores de tumores avançados de laringe e hipofaringe. A avaliação criteriosa por parte do cirurgião de cabeça e pescoço, que inclui a realização da videolaringoscopia diagnóstica e da laringoscopia para estadiamento, é de fundamental importância para selecionar candidatos a cirurgias preservadoras de função da laringe. Exames de imagem seccionais, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, também são indispensáveis para a decisão terapêutica.

Pacientes com estágio clínico III e IV podem ser portadores de tumores estádios T1 e T2, associados a estádios N1 a N3. Para esses pacientes, temos a possibilidade de realizar laringectomias parciais verticais ou horizontais como opção terapêutica que preserva as funções da laringe. Os resultados funcionais e oncológicos das cirurgias para pacientes portadores de CEC de laringe e hipofaringe, estádios T1 e T2, são similares ou superiores aos alcançados com o tratamento baseado em radioterapia³³.

Pacientes portadores de tumores estádios T3 e T4, que permanecem com integridade de função do complexo cricoaritenóideo e sem sinais de extensão subglótica significativa (> 1cm em comissura anterior e > 5mm em comissura posterior), podem ser candidatos a cirurgias parciais da laringe. Para os pacientes com estágio T3, a cirurgia indicada é uma laringectomia supracricóide com cricohioideopiglotopexia (CHEP) ou com cricohioideopexia (CHP). Usualmente, a CHEP é indicada para tumores glóticos e a CHP para tumores supraglóticos. Pacientes criteriosamente selecionados, portadores de tumores estágio T4, com mínima invasão da cartilagem tireoide, também podem ser selecionados para esse tipo de cirurgia que preserva as funções da laringe³³.

A indicação das laringectomias parciais exige experiência por parte do cirurgião de cabeça e pescoço, assim como a disponibilidade na instituição de serviço de fonoaudiologia com experiência na reabilitação desses pacientes. O tempo para reabilitar a deglutição desses pacientes pode superar 30 dias. Reabilitar a voz pode exigir treinamento fonoaudiológico superior a 3 meses. Entretanto, com cirurgiões e fonoaudiólogos treinados, e com pacientes bem selecionados, os resultados funcionais dessas cirurgias são muito bons, com pacientes plenamente reabilitados³³.

Abaixo podemos ver a representação esquemática das principais técnicas de laringectomias parciais que preservam as funções da laringe.



Figuras 4, 5 e 6 - Modificada de Rodrigo JP et. al. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. Act Otorrinolaringol Esp 2011; 62 (3): 231

CONCLUSÃO

Pacientes portadores de tumores localmente avançados de laringe e hipofaringe (estádios III e IV), preferencialmente, devem ser avaliados e conduzidos a instituições especializadas no tratamento do câncer. A definição do melhor tratamento deve ser individualizada e personalizada, baseada na experiência de cada instituição. Preservar a função da laringe é um dos objetivos do tratamento. As opções disponíveis para PL vão desde as laringectomias e faringectomias parciais até as abordagens baseadas em RT e QT. A escolha do melhor tratamento passa pela seleção criteriosa dos pacientes, associada a uma discussão multidisciplinar que embase a melhor opção terapêutica. A RTQTC é atualmente considerada o tratamento padrão quando a laringectomia parcial não estiver indicada ou o paciente não aceitar a cirurgia. Em pacientes selecionados, pode ser utilizada a estratégia com QTI, seguida por RT.

REFERÊNCIAS

- 1) Carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço. Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(4): 361-76.
- 2) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- 3) <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tipos-decancer/site/home/laringe>.
- 4) Cardesa A, Gale N, Nadal A, et. Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005, p. 118-121.
- 5) Moore, Keith L. Anatomia Orientada para a Prática Clínica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- 6) Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, et al. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. Am J Otolaryngol 2013; 34:57.
- 7) Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. J Clin Oncol 2015; 33:156.
- 8) Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 143:650.
- 9) American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006; 24:3693.
- 10) Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. J Clin Oncol 2013; 31:833.
- 11) Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. Cancer 1984; 54:811.
- 12) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991; 324:1685.
- 13) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88:890.
- 14) Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol 2012; 23:2708.
- 15) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349:2091.
- 16) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 2013; 31:845.
- 17) Pignon JP, Le Maître A, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17346 patients. Radiotherapy and Oncology 2009; 92:4.
- 18) Blanchard P, Baujat B, Holostenco V. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. Radiotherapy and Oncology 2011; 100:33.
- 19) Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al: Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. Ann Oncol 2004, 15:1179.
- 20) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009; 101:498.
- 21) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357:1705.
- 22) Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: Survival, surgery, and organ preservation. Ann Oncol 2009; 20:921.
- 23) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMP-LIN Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 2013; 31:853.
- 24) Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Proc Am Soc Clin Oncol 2012; 30 (suppl): abstr 5500.
- 25) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation (sequential chemoradiation) versus concurrent chemoradiation alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:257.
- 26) Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010; 11:21.
- 27) Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care and survival. Laryngoscope 2006; 116(Suppl. 11):1.
- 28) Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2007; 133:1270.
- 29) Forastiere AA. Larynx preservation and survival trends: should there be concern? Head & Neck 2010; 32:14.
- 30) Lagha A, Chraiet N, Labidi S, et al. Larynx preservation: What is the best non-surgical strategy? Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013; 88:447.
- 31) Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations – a consensus panel summary. Head & Neck 2009; 31:429.
- 32) Sherman EJ, Fisher SG, Kraus DH, et al. TALK score: development and validation of a prognostic model for predicting larynx preservation outcome. Laryngoscope 2012; 122:1043.
- 33) Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Suarez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011; 62(3):231.

- 1- Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel.
- 2- Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Izabel.
- 3- Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Izabel.

Endereço para correspondência:
dalvarojr@gmail.com

Relato de Caso – Clínica Médica

Doença de Erdheim-Chester: Relato de Caso e Revisão de Literatura



Izabella Fires de Luna¹, Mateus Santana do Rosário¹, Fernanda Menezes Hassan¹, Yuri Vieira Matias¹, Augusto Leite Ganguçu¹, Leonardo Pereira Santana¹.

Palavras-chave: doença de Erdheim-Chester, fibrose retroperitoneal, osteoesclerose

INTRODUÇÃO

Doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma forma rara de histiocitose não-Langerhans, descrita por Jakob Erdheim e William Chester, em 1930, e inicialmente denominada granulomatose lipoide¹. Desde então, somente cerca de 500 foram relatados mundialmente². A entidade se caracteriza pela infiltração xantomatosa ou xantogranulomatosa dos tecidos por histiócitos ou macrófagos espumosos carregadores de lipídios³.

A DEC é uma doença multissistêmica e suas manifestações clínicas estão ligadas aos órgãos acometidos: tipicamente ossos longos, retroperitônio com envolvimento perirrenal, coração, pulmões, sistema nervoso central, pele, hipófise e órbitas.

CASO CLÍNICO

Paciente RRG, feminina, 35 anos, portadora de transtorno bipolar do humor com sintomas psicóticos, admitida no departamento de clínica médica do HSI, em 20/11/15, com poliartrite simétrica iniciada há cerca de um ano. Relatou aumento do volume abdominal, associado à febre baixa intermitente, lesões de pele escabiose-like (Figura 1), dentes e cabelos quebradiços e amenorreia no mesmo período. Quatro dias antes da admissão em nosso serviço, procurou atendimento em unidade de emergência com aumento importante do volume abdominal, dor em flancos, massa palpável em flanco direito e febre. No interrogatório sistemático apresentava polidipsia e poliúria.

Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, emagrecida e com mucosas hipocrômicas. Temperatura corporal: 37,2°C. A pele estava ressecada, com pápulas e máculas hiperocrômicas; tinha edema de MMII discreto; sinais de flogose em articulações de joelhos; crépitos em base de hemitórax esquerdo; e

abdome bastante aumentado de tamanho, com massa palpável em flanco direito de, aproximadamente, 10 cm em seu maior diâmetro, com contornos irregulares e sem delimitação precisa.

Exames laboratoriais mostraram anemia hipocrômica normocítica, com ferro sérico baixo, níveis plasmáticos de albumina reduzidos e densidade urinária baixa. Evidenciado também hipogonadismo hipogonadotrófico com prolactina elevada e T4L baixo com TSH normal.

Tomografia de abdome mostrou infiltração retroperitoneal, perirrenal e aumento do volume do pâncreas difuso (Figura 2A). Radiografia de ossos longos com áreas de osteoesclerose cortical próximas às articulações (Figura 2B). Tomografia de tórax com opacidades em vidro fosco em lobos superiores, atenuação em mosaico, nódulos centrolobulares em bases pulmonares e derrame pleural bilateral (Figura 2C). Ressonância de sela túrcica com alterações inespecíficas, não sendo possível excluir a possibilidade de hipofisite linfocítica (Figura 2D).

Realizada a laparotomia exploradora, que evidenciou “omental cake” e ascite hemorrágica. Biópsia de omento, mostrando tecido adiposo infiltrado difusamente por células epitelioides com núcleos redondos, caracterizados como histiócitos. A imuno-histoquímica evidenciou CD68 e Fator XIIIa positivos e CD1A e S100 negativos. Indicando, juntamente com os achados clínicos e radiológicos, o diagnóstico de Doença de Erdheim-Chester.

DISCUSSÃO

Doença de Erdheim-Chester é uma condição rara, cerca de 500 casos foram relatados na literatura global, e a maior parte deles, nos últimos 10 anos³. DEC é heterogênea na forma de apresentação, pode variar

de uma doença focal indolente para uma falência de órgãos com risco de vida. Essas características tornam seu diagnóstico um desafio na prática clínica. A paciente do caso relatado não se encontra no grupo epidemiológico típico da doença. A maioria dos pacientes diagnosticados possui idade entre 40 e 70 anos (variando de 4 a 87 anos), média de 53 anos, e predominam os indivíduos do sexo masculino².

A patogênese era controversa, porém estudos recentes definiram a DEC como um distúrbio clonal marcado pela frequente hiperativação da enzima proteínquinase ativada por mitógenos, sinalizada por meio inflamatório. A histiocitose não-Langerhans é tipicamente diferenciada da histiocitose Langerhans, por características imuno-histoquímicas dos histiócitos, que na DEC apresentam CD68 e Fator XIIIa positivos e CD1a e S100 negativos, sendo a mutação V600E no gene BRAF específica da doença⁴.

As manifestações clínicas são variáveis e dependerão dos órgãos acometidos. Estes geralmente são ossos longos, sistema nervoso central, pulmões, hipófise, sistema cardiovascular, retroperitônio e pele. No caso relatado podemos notar o acometimento de ossos longos, hipófise, retroperitônio, pele e pulmões. O acometimento de ossos longos é o mais comum e está virtualmente presente em todos os pacientes diagnosticados, entretanto não possui repercussões clínicas em 50% dos casos. Os achados típicos radiológicos são a osteoesclerose simétrica de diáfises de ossos longos e absorção nas extremidades de ossos longos na cintilografia. Os pacientes sintomáticos queixam-se principalmente de dor nos membros inferiores e joelhos e, na maioria, sintomas ósseos são as primeiras manifestações da doença, como é descrito no caso².

Em retroperitônio, a doença acomete estruturas como glândulas suprarrenais, rins, artérias renais, ureteres e espaços anatômicos adjacentes e bordas de peritônio. Esses achados ocorrem em mais de 68% dos pacientes, sendo a maioria deles assintomáticos. Quando surgem sintomas, são renais obstrutivos, como: hidronefrose, insuficiência renal e hipertensão renovascular. Apenas 30% dos pacientes com acometimento de peritônio apresentam massas palpáveis, incluindo apalpação do rim no exame físico. A infiltração perirrenal aparece como uma borda renal irregular na TC, gerando uma imagem de “rim cabeludo”¹. Além do acometimento usual de retroperitônio, a paciente do relato apresenta também acometimento de mesentério, que é raro⁵.

Diabetes insipidus, causado pela infiltração da hipófise, é a manifestação endócrina mais frequente da DEC (25%). Casos raros (3%) de infiltração hipófise, levando a pan-hipopituitarismo, como o descrito no caso anteriormente relatado. Ainda apresentou acometimento de pele não usual, pápulonodular disseminado, o tipicamente descrito é a presença de xatomas e xantelasmas⁶. Sintomas constitucionais estão presentes na maioria dos casos de DEC, entre eles estão febre, fraqueza, perda de peso e sudorese noturna; fadiga associada à anemia microcítica também pode estar presente³.

O comprometimento pulmonar é majoritariamente assintomático, porém é observado envolvimento de parênquima e pleura em 40 a 50% dos casos. Quando sintomático, o paciente pode apresentar-se com tosse seca ou dispneia aos moderados esforços. Os achados em TC de tórax são inespecíficos, com o suave espessamento da pleura e fissuras, geralmente bilateral, derrame pleural simétrico, pequenos nódulos centrolobulares, lesões císticas e opacidades em vidro fosco⁷.

O diagnóstico da doença de Erdheim-Chester baseia-se em dois pilares: radiológico e imuno-histopatológico. O primeiro pode ser obtido por radiografia de ossos longos, com o achado de osteoesclerose diáfisária bilateral simétrica; ou por cintilografia óssea com tecnécio 99, com captação anormalmente intensa das extremidades distais dos ossos longos. Histologicamente há presença na microscopia óptica de histiócitos Não-Langerhans com citoplasma e o sinofílico ou espumoso, granulomas polimórficos, fibrose, presença de xantogranulomatose e agregados linfocíticos³. Na imunomarcagem CD68 e fator XIIIa positivos, CD1a e S-100 negativos. A biópsia é obrigatória para confirmar o diagnóstico e pesquisar a mutação V600E no gene BRAF, para orientar o tratamento⁴.

Quanto ao tratamento, não existem ensaios randomizados para DEC, as indicações para tratamento foram feitas, em sua maioria, por estudos prospectivos. A primeira linha de tratamento é o uso de interferon alfa, cuja evidência foi obtida em estudos mais amplos, com metodologia mais adequada ou o uso combinado de glicocorticoide e anakinra. Como segunda linha, existem infliximab, inatinib e cladribine. Para os pacientes com a mutação V600E no gene BRAF, o uso de vemurafenib é comprovadamente eficaz. Existem estudos em estágios pré-clínicos sobre a utilização de tocilizumab e a associação sirolimus e prednisona⁴.

IMAGENS



Figura 1 - Alteração de pele em face cicatricial

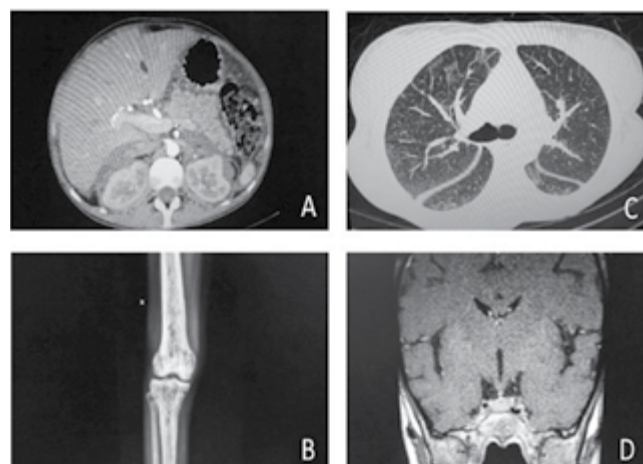


Figura 2 - A: TC de abdome: infiltração retroperitoneal, perirrenal e aumento do volume do pâncreas difuso. B: radiografia de joelho: áreas de osteoesclerose cortical. C: TC de tórax: opacidades em vidro fosco em lobos superiores, atenuação em mosaico, nódulos centrolobulares em bases pulmonares. D: RNM de sela túrcica: diminuição do realce da hipofise.

REFERÊNCIAS

- 1- Chester W. Uber lipoid granulomatose. Virchows Arch (Path Anat) 1930; 279:561-602.
- 2- Cavalli G, Guglielmi B, Berti A et al. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim-Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. Ann Rheum Dis 2013; 72:1691
- 3- Mazor D, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the

literature. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013, 8:137

4- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood 2014; 124:483

5- Perlat A, Decaux O, Se M et al. Erdheim-Chester disease with predominant mesenteric localization: Lack of efficacy of interferon alpha. Joint Bone Spine. 2009. 76:312-320

6- Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F et al. Erdheim-Chester Disease. Curr Rheumatol Rep. 2014. 16:412

7- Antunes C, Graça B, Donato P. Thoracic, abdominal and musculoskeletal involvement in Erdheim-Chester disease: CT, MR and PET imaging findings. Insights Imaging. 2014. 5:473-482.

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência:
izabella.fl@gmail.com

Relato de Caso – Clínica Médica

Histoplasmose Disseminada em Portador de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



Fernanda Rodrigues Costa¹, Vitor Maia Teles Ruffini¹, Juliane Penalva Costa Serra¹, Itana Naiara Costa Ribeiro², Morena Oliveira Costa¹, Mateus Santana do Rosário¹.

Palavras-chave: histoplasmose disseminada, HIV, SIDA
Key words: disseminated histoplasmosis, HIV, AIDS

RELATO DE CASO

RSS, 22 anos, masculino, união estável, católico, procedente de Salvador, trabalha com tapeçaria de veículos. Admitido com febre e astenia há 02 meses.

Referia febre diária, sem padrão temporal, sudorese, astenia intensa e perda ponderal de 20 kg no período. No início apresentou diarreia autolimitada com fezes líquidas, sem sangue, muco ou restos alimentares. Curso com piora dos sintomas, procurando atendimento médico em unidade de emergência. Realizou teste rápido para HIV, que foi positivo, e hemograma que evidenciou anemia, recebendo transfusão de hemácias. Foi transferido para unidade hospitalar para investigação do quadro, na qual chegou assintomático.

Negava comorbidades prévias, uso de drogas injetáveis e comportamento sexual de risco. Tinha tatuagem em tórax e criava pássaros há 3 anos. No exame físico admissional, encontrava-se em regular estado geral, descorado e emagrecido (IMC: 14kg/m²), febril (38°C), porém sem sinais de resposta inflamatória sistêmica. Linfonodos palpáveis em cadeia cervical anterior direita indolores, móveis e fibroelásticos, menores que 0,5cm. Cavidade oral com lesões compatíveis com monilíase oral. Exame abdominal evidenciou espaço de Traube ocupado, com baço não palpável à manobra de Schuster e fígado palpável a 3cm do rebordo costal direito, indolor, com borda regular e lisa. Demais sistemas sem alterações.

Foi iniciada investigação para febre prolongada em paciente imunocomprometido. Exames complementares evidenciaram pancitopenia, com anemia microcítica normocrômica (Hb: 8,3); leucopenia com linfocitopenia (Leucograma: 1500) e plaquetopenia (Plaquetas: 82.000). Elevação de transaminases, enzimas canaliculares e LDH (3370). Hipoalbuminemia (Alb: 2,5), hiponatremia (Na: 133), hipocalcemia (Ca iônico: 1,01), alargamento do tempo de protrombina (TP: 68%), hipertrigliceridemia

(TG: 324) e ferritina de 114.757 (VR: 30-400ng/mL). Hemoculturas e urocultura negativas. Hormônios tireoidianos normais. FAN, Anti-Ro, VDRL, sorologias de hepatite B e C não reagentes. Radiografia de tórax sem alterações. Ultrassonografia de abdome total mostrou esplenomegalia. Sorologia para HIV 1 e 2 reagente e linfócitos TCD4+ de 4 células/mm³. Esfregaço de sangue periférico normal. Foi realizado o mielograma, que evidenciou setores granulocítico hiperclerular, maturação conservada; eritrocítico hiperclerular, maturação normoblástica; megacariocítico normocelular, plaquetogênico e linfomoplasmocitário sem alterações morfológicas, observando-se a presença de frequentes estruturas semelhantes a histoplasma (Figura 1).

Firmado o diagnóstico de Histoplasmose disseminada (HD), corroborado por sorologia para Histoplasma reagente e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Iniciada terapia antirretroviral (TARV) com Lamivudina, Tenofovir e Efavirenz e terapia antifúngica, composta por terapia inicial com Anfotericina B desoxicolato, na dose de 1mg/kg/dia por via intravenosa, por 14 dias, e posterior terapia de manutenção com Itraconazol, na dose de 400mg/dia, por via oral. Também foi introduzida profilaxia para outras doenças oportunistas, associadas à SIDA. Durante todo o período do tratamento, o paciente evoluiu sem intercorrências, com normalização de transaminases e enzimas canaliculares, além da resolução da hiperferritinemia. Recebeu alta após 32 dias de internamento, em uso de Itraconazol, com orientação de manter acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Histoplasmose é uma micose endêmica no Brasil, causada por Histoplasma capsulatum. Seu espectro clínico varia desde doença assintomática a doença disseminada com risco de vida. Classifica-se em três categorias: pulmonar, sistêmica e disseminada.¹ A HD

é definida como doença sistêmica, sem melhora após 3 semanas, associada a evidências clínicas, radiológicas e/ou laboratoriais de envolvimento de tecidos extrapulmonares²

Após a inalação dos conídeos presentes no solo, ocorre disseminação do *Histoplasma* no interior de macrófagos, através do sistema retículo-endotelial.⁵ A resposta imune ao *Histoplasma* é do tipo celular e leva a ativação dos macrófagos e controle da doença. Contudo, fungos podem manter-se viáveis no corpo por vários anos e serem reativados após imunossupressão.⁵ Por isso, a HD acomete principalmente imunocomprometidos, com grande aumento nos casos relatados após o surgimento da SIDA em 1980, sendo uma doença definidora de SIDA desde 1987.^{1,3-5} A HD ocorre normalmente em valores de CD4 menores que 150 cels/mm.³⁻⁶ Além do HIV, outras causas de imunossupressão aumentam o risco de HD, como inibidores de TNF alfa, corticosteroides, transplantados e neoplasias hematológicas.^{1,5,6}

A apresentação clínica da histoplasmose depende do estado imune do paciente. A maioria dos casos é assintomático ou oligossintomático.⁶ A forma pulmonar e suas complicações são mais comuns em indivíduos imunocompetentes. Já a HD é mais comum em imunossuprimidos, como o paciente descrito.⁵

HD acomete predominantemente órgãos ricos em macrófagos, como fígado, baço, linfonodos e medula óssea. O envolvimento das adrenais é comum. A presença de infiltrados pulmonares, osteomielite, sinovite, endocardite, assim como o acometimento da vesícula biliar, timo, mamas e tireoide são incomuns.^{5,6}

A apresentação clínica do paciente do caso foi clássica. A HD em pacientes com SIDA é caracterizada por febre, anorexia, adinamia, mal-estar e perda de peso. Sintomas gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia, podem estar presentes e simular outras infecções oportunistas. O exame físico comumente evidencia hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, palidez, petéquias e lesões em pele e mucosas.^{5,6}

Exames complementares evidenciam corriqueiramente elevação de transaminases, enzimas canaliculares, LDH, VHS, proteína C reativa e ferritina. Hipoalbuminemia e pancitopenia são comuns. Hipercalemia e alterações em radiografia de tórax, como infiltrado retículo-nodular, são incomuns.^{5,6}

A presença de hipotensão ortostática, náuseas, vômitos, hipercalemia, hiponatremia e eosinofilia sugere

insuficiência adrenal secundária a HD.^{5,6} Formas graves podem se apresentar, como sepse, CIVD, insuficiência renal aguda, meningoencefalite e insuficiência respiratória aguda, sendo mais comuns em crianças e portadores de SIDA. A síndrome de ativação macrofágica pode complicar a HD em pacientes com SIDA.⁶

O diagnóstico baseia-se na documentação do fungo nos tecidos ou líquidos corporais e nas reações sorológicas.⁵ Em HD, o método com maior sensibilidade (92%) é a detecção de antígenos na urina e/ou soro. A pesquisa de antígenos pode ser utilizada para monitorar a resposta terapêutica.^{6,7} Sua limitação é a reação cruzada com outras micoses sistêmicas (falsos positivos).⁷ A microscopia direta de sangue periférico, aspirado de linfonodos ou medula óssea, é o método mais simples para diagnóstico, detectando *Histoplasma* na medula óssea em 75% dos casos de HD.⁷ A cultura do sangue, líquidos corporais ou tecidos é o padrão ouro para o diagnóstico, com sensibilidade de 85%. Sua limitação é o tempo para sua realização, de 6 semanas.^{6,7} A sorologia é relativamente sensível (71%) e pode ser utilizada associada a outros métodos, por não diferenciar doença ativa de prévia em amostra isolada. Em imunossupressos pode ocorrer falso negativo.^{6,7} Outros métodos diagnósticos são histopatologia e técnica de PCR.^{5,6} O teste cutâneo com histoplasmina não é diagnóstico.^{5,6,7}

O tratamento instituído no paciente relatado segue as recomendações do Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis.² Segundo este, as formas moderadas a graves de HD (presença de imunossupressão grave, sepse, disfunção orgânica, envolvimento do SNC e pancitopenia) devem ser feitas com tratamento inicial com Anfotericina B (AnfoB), por 1-2 semanas, seguido de Itraconazol por pelo menos um ano.² AnfoB lipossomal (3mg/kg/dia) deve ser a formulação de escolha, por ter maior taxa de resposta e menor mortalidade, quando comparada à outras. Quando não disponível, o uso de AnfoB desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia) é aceitável em pacientes com baixo risco de disfunção renal. Itraconazol deve ser utilizado na dose de 600mg/dia, por 3 dias, seguindo-se a dose de 400mg/dia, devendo-se preferir a formulação líquida, que é melhor absorvida, e monitorar seu nível sérico. Fluconazol, Cetoconazol, Voriconazol e Posaconazol são agentes de segunda linha.²

Pacientes com HD leve podem ser tratados com uso exclusivo de Itraconazol. Isto é raro na HD, na qual a maioria dos pacientes tem formas graves.²

A suspensão do Itraconazol em HD e SIDA pode ser considerada após um ano, caso o paciente esteja em uso de TARV, com TCD4 maior que 150cels/mm³, hemoculturas negativas e antigenúria inferior a 2ng/ml. Caso contrário, mantém-se Itraconazol 200mg/dia indefinidamente.²

O início da TARV deve ser imediato, já que a síndrome de reconstituição imune é rara. E, quando ocorre, tende a ser leve.²

FIGURA

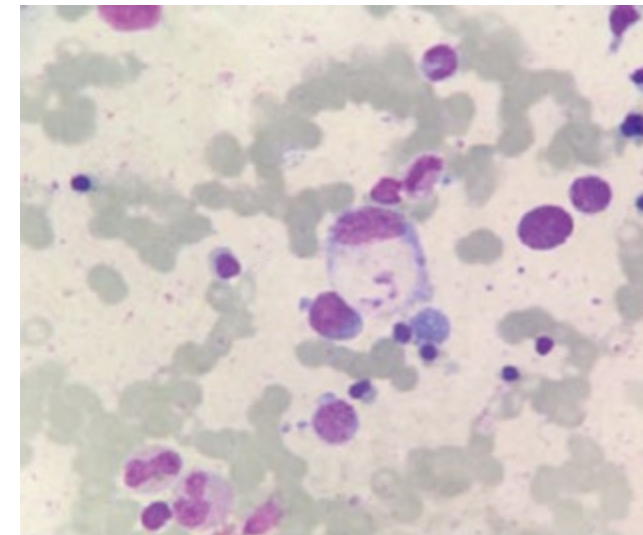


Figura 1 - *Histoplasma* sp. no interior de macrófago em amostra de aspirado de medula óssea. Fotografia cedida por Dr. Valdir Santana Lisboa.

REFERÊNCIAS

1. MAHA, A. A. et al. Systemic Histoplasmosis: A 15-Year Retrospective Institutional Review of 111 Patients. *Medicine*, Minnesota, v. 86, n. 3, p. 162-169, may. 2007.
2. WHEAT, L.J. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Indianapolis, v. 45, n. 7, p. 807-825, oct. 2007.
3. COUPPIÉ, P. et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. *Clinical Infectious Diseases*, French Guiana, v.38, n. 1, p. 134-138, dec. 2004.
4. DAMASCENO, S. L. et al. Disseminated histoplas-

mosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*, Fortaleza, v. 57, n. 7, p. 1-8, aug. 2013.

5. FERREIRA, M. S; BORGES, A. S. Histoplasmose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberlândia, v. 42, n. 2, p. 192-198, mar/abr. 2009.

6. KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis a clinical and laboratory update. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, Michigan, v. 20, n. 1, p. 115–132, jan. 2007.

7. KUROWSKI, R.M.D.; OSTAPCHUK, M.M. D. Overview of histoplasmosis. *American Family Physician*, Louisville, v. 66, n.12, dec. 2002.

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel.

2- Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel.

Endereço para correspondência:
nanda.rcosta@hotmail.com

Relato de Caso – Neurologia

Mielopatia Esquistossomótica: Relato de um Caso.



Leila Silva Almeida Ismael¹; Gabriel Xavier Pereira Souza¹;
Antônio Fernando Ribeiro da Silva Júnior¹; Jamary Oliveira-Filho¹.

Palavras-chave: mielopatia esquistossomótica; esquistossomose

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por helmintos trematódeos do gênero *Schistosoma*. Existem 05 espécies ao redor mundo, no Brasil, *Schistosoma mansoni* é o único responsável pela doença. A esquistossomose é endêmica em vários estados brasileiros, incluindo a Bahia. Dentre as formas de apresentação da doença, o acometimento do sistema nervoso central é associado a importante potencial de morbidade, sendo a medula espinhal o local mais frequentemente afetado no SNC.¹

RELATO DE CASO

Paciente de 52 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Salvador-BA, relata que há 12 dias da admissão iniciou quadro de dor lombar progressiva. Refere que esta irradiava para membros inferiores, com melhora parcial ao uso de analgésicos, evoluindo com piora progressiva ao longo dos dias. Na admissão, além do quadro de dor lombar, apresentava retenção urinária, seguida da perda de controle dos esfíncteres, parestesia abaixo do nível da cicatriz umbilical e fraqueza em membros inferiores, que impediam de deambular.

Ao exame da admissão, paciente vigil, lúcida e orientada, sem alterações da fala e linguagem. Nervos cranianos sem alterações. Apresentava hipotonia em membros inferiores. A força estava preservada em membros superiores, mas reduzida em membros inferiores, com força muscular grau 2/5 em membro inferior direito, grau 0/5 à flexão da perna esquerda e dorsiflexão do pé esquerdo, com demais grupamentos musculares do membro inferior esquerdo com força grau 2/5. Os reflexos eram vivos e simétricos em membros superiores, com arreflexia patelar bilateral e aquileos presentes e simétricos. O reflexo cutâneo-abdominal estava ausente

bilateral e o reflexo cutâneo-plantar era indiferente bilateral. O exame da sensibilidade revelou um nível sensitivo em T12, com hipoestesia de todas as modalidades sensitivas, mais intensa em região selar.

O estudo do líquido mostrou aspecto límpido e incolor, com 150 células e predomínio de linfócitos, glicose 53mg/dl, proteínas 68mg/dl. Os exames de PCR com pesquisa dos vírus herpes simples e citomegalovírus foram negativos. Paciente submetida à realização de exame de ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna dorsal que evidenciava alteração difusa do sinal do cordão medular de D5 a L1, com focos de realces discretos, associados a leve intumescimento do mesmo, sugerindo lesão inflamatória (Figura 01). ARNM de crânio e coluna lombar não apresentaram alterações sobre estruturas neurais.

Após análise de imagem e correlação com clínica, levantada à suspeita de mielopatia por doença inflamatória/infecciosa, sendo optado por terapia com imunodepressor. Foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona, um grama ao dia por 05 dias, obtendo melhora da fraqueza em membros inferiores e da hipoestesia. Permaneceu sem controle de esfíncteres e necessitando de cateterismo intermitente. Ao exame pós-tratamento, o paciente cursou com melhora da paraparesia em membros inferiores de predomínio distal, grau 3/5, em membro inferior direito e grau 2/5, em membro inferior esquerdo. Manteve arreflexia patelar bilateral, com demais reflexos osteotendíneos, presentes e simétricos. Apresentava nível sensitivo em L1-L2, com hipoestesia em todas as modalidades sensitivas. Paciente recebeu alta hospitalar após 07 dias de internamento, com prescrição de prednisona 40 mg/dia e orientação de manter seguimento ambulatorial.

Em retorno ambulatorial após 1 mês, paciente relatava melhora da fraqueza em membros inferiores, já

sendo possível permanecer em ortostase com apoio bilateral e estabilização da articulação do joelho. Sem alterações no quadro de hipoestesia, ainda necessitava de realização de cateterismo intermitente. Solicitado antiaquaporina IV e mantida dose de prednisona.

Após 5 meses, paciente retorna ao ambulatório com melhora progressiva do quadro motor, já sendo possível deambulação sem apoio, retornando às suas atividades habituais. Não necessitava mais de realização de cateterismo intermitente, porém com incontinência urinária à noite. Trouxe à consulta resultado de antiaquaporina IV negativa e ELISA no LCR para esquistossomose positivo, além de resultado de biópsia de ampola retal com 02 ovos de *Schistosoma mansoni*. Foi aumentada a dose de prednisona para 60 mg/dia e prescrito praziquantel 60mg/Kg em dose única. Paciente vem com melhora progressiva do quadro neurológico, em consulta de revisão com melhor controle de esfíncteres e já tendo iniciado desmame de corticoterapia. Segue em acompanhamento ambulatorial com neurologia.



Figura 1 - Mielopatia esquistossomótica – Imagem RNM de coluna dorsal (T2 sagital), evidenciando aumento do sinal difuso D5 a L1 e aumento de diâmetro medular por provável etiologia inflamatória.

DISCUSSÃO

A mielorradiculopatia esquistossomótica ocorre com maior frequência nas formas aguda e intestinal crônica da esquistossomose. Em grande parte dos in-

divíduos portadores da forma hepatoesplênica, pode ocorrer uma deposição silenciosa dos ovos na medula espinhal e encéfalo.^{1,2}

As fêmeas do *S. mansoni* habitam o sistema venoso portal e, através da veia mesentérica, liberam ovos do parasita nas fezes dos indivíduos contaminados. Devido a um fluxo retrógrado venoso, estes ovos podem atingir o plexo venoso de Batson, um sistema avalvular que conecta o sistema portal e a veia cava às veias do canal espinhal. Essa migração pode ser exacerbada por manobras que aumentem a pressão intra-abdominal. A maior incidência de mielopatia esquistossomótica na região lombossacra também pode ser atribuída a esse mecanismo de migração.^{1,2}

Uma vez depositados no SNC, os ovos levam a um processo inflamatório que irá variar de acordo com o sistema imune do hospedeiro. A apresentação mais comum é a formação de granulomas. Entretanto, outros mecanismos de lesão podem ocorrer, por uma resposta inflamatória microscópica com necrose, vacuolização e atrofia do SNC, sendo associada a pior prognóstico. E devido a uma vasculite secundária de origem imunológica nos ramos da artéria espinhal anterior, levando a infartos medulares.^{2,3}

Um quadro subagudo iniciado por dor lombar que irradia para membros inferiores, seguido de fraqueza e alteração da sensibilidade por dermatômos sacrais ("hipoestesia em sela"), associado à disfunção vesical e intestinal, constituem um modelo clássico de apresentação da mielopatia por esquistossomose.³ Peregrino et. al., descrevem como sintomas iniciais mais prevalentes: dor lombar, parestesias e disfunção vesical, sendo a forma clínica mais frequente a mielorradiculite. Nesse mesmo estudo, 61,2% dos pacientes tiveram a doença instalada entre 9-30 dias.^{4,5}

O diagnóstico se baseia na união entre quadro neurológico compatível com mielorradiculite, associada à evidência de infecção por técnicas microscópicas ou sorológicas e exclusão de outros diagnósticos diferenciais (tabela 01). O primeiro exame a ser solicitado deve ser pesquisa de ovos nas fezes. Sendo este negativo, deve-se partir para pesquisa no LCR ou biópsia de ampola retal. Técnicas de reação imunológicas específicas para esquistossomose (imunofluorescência ou ELISA) positiva são consideradas evidência de infecção do SNC pelo parasita.^{2,4,6} A RNM da coluna toraco-lombar auxilia no diagnóstico, sendo as alterações mais frequentes encontradas: hipossinal em T1, hipersinal em T2, realce heterogêneo

pós-contraste gadolínico e alargamento do diâmetro medular e/ou cone.⁷

O tratamento inclui o uso de corticoide para reduzir o processo inflamatório por um período de várias semanas a meses. Raramente é necessária cirurgia para descompressão medular. O praziquantel usado em terapia de dose única, 40 mg/kg/dia a 60 mg/Kg/dia, age eliminando o verme fêmea adulto, não age sobre as formas jovens larvais. Outra opção de anti-parasitário é oxaminiquine 30mg/Kg/dia, por 02 dias, efetivo apenas para *S. mansoni*.^{2,4,5,6}

A esquistossomose é uma doença endêmica no Brasil. O reconhecimento precoce de acometimento do SNC auxilia para um melhor prognóstico. É fundamental o reconhecimento dessa patologia por profissionais de saúde, a fim de diagnosticar, tratar e iniciar o processo de reabilitação.

Tabela 1 - Principais diagnósticos diferenciais da mielopatia esquistossomótica

Diagnóstico Diferencial	Detalhes do fenótipo	Exemplos de diplotipos
Desmielinizantes Esclerose Múltipla Neuromielite óptica (doença de Devic)	Medula cervical com envolvimento até 02 segmentos contíguos. Acometimento de mais 03 segmentos medulares contíguos.	• RNM de crânio com gadolínio • LCR: celularidade, bandas oligoclonais • Teste de potencial evocado • Pesquisa anti-aquaporina IV
Infecciosas Herpes vírus simples Herpes zoster Citomegalovírus HTLV -1	Hipersinal em medula cervical, torácica ou lombar. Hipersinal em cone medular e raízes de cauda equina. Lesão em medula torácica.	• Sorologias séricas • LCR: cultura, sorologia e PCR
Lúpus eritematoso sistêmico	4 ou mais segmentos medulares acometidos.	• Exame físico • Sorologias séricas

Degeneração Subaguda combinada	Lesão em medula cervical e torácica superior	• Dosagem de vitamina B12
Neuroesquistossomose	Hipersinal em cone medular e raízes de cauda equina	• Reação (ELISA) para esquistossomo-se no líquido • Parasitológico de fezes • Biópsia de ampola retal

REFERÊNCIAS

1. Carod-Artal, Francisco Javier. Neurological complications of Schistosoma infection. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 102.2 (2008): 107-116.

2. Silva, Luciana Cristina dos Santos, et. al. Schistosomal myeloradiculopathy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37.3 (2004): 261-272.

3. Cho, Tracey A., Henrikas Vaitkevicius. Infectious myelopathies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 18.6 (2012): 1351-1373.

4. Peregrino, Alberto Jorge Pereira, et. al. Esquistossomose medular: análise de 80 casos. Arq Neuropsiquiatr. 60.Suppl 1 (2002): 603-8.

5. Carvalho, Otavio Augusto Moreno de. (2013). Mansonic neuroschistosomiasis. Arquivos de Neuropsiquiatria, 71(9B), 714-716

6. Wingerchuk, Dean M., Brian G. Weinshenker. Acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, and neuromyelitis optica. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 19.4, Multiple Sclerosis (2013): 944-967.

7. Carvalho, Gustavo Balthazar da Silveira, et. al. Diagnóstico diferencial das lesões inflamatórias e infecciosas do cone medular utilizando a ressonância magnética. Radiol. bras 46.1 (2013): 51-55.

1- Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel
Endereço para correspondência
leilaismael@hotmail.com

Resumo de Artigo – Ortopedia

Disfunção do Quadril e Qualidade de Vida em Pacientes Portadores de Anemia Falciforme



Marcos Almeida Matos¹, Luanne Lisle¹

Referência original: Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos, MA. Hip Dysfunction and Quality of Life in Patients With Sickle Cell Disease. Clinical Pediatrics (2015), 54(5):1354-1358

Palavras-chave: qualidade de vida, necrose avascular, anemia falciforme, quadril

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a doença hematológica mais prevalente na Bahia, no Brasil e no mundo. A anemia falciforme é produzida por um defeito genético que implica na produção de uma hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina s (ou falcêmica), que sob baixas tensões de oxigênio se polimeriza e leva à modificação da hemácia para a chamada forma de foice ou falcêmica. Esta doença é caracterizada por crises vaso-oclusivas que determinam complicações crônicas e agudas de toda ordem nos portadores desta condição, tais como acidente vascular cerebral, atraso no desenvolvimento, infecções, trombose, complicações respiratórias e cardiovasculares. Uma das complicações crônicas mais frequentes em pacientes com anemia falciforme é a necrose avascular ou osteonecrose da cabeça femoral. Esta complicação leva à destruição de parcial ou total da articulação do quadril, gerando maior sofrimento, dor e limitação funcional. Desta forma, a disfunção do quadril ocasionada na anemia falciforme contribui para piorar ainda mais a qualidade de vida dos pacientes, especialmente na faixa etária pediátrica. Por este motivo, o objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de vida em pacientes portadores de anemia falciforme com disfunção do quadril.

MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo, transversal, comparativo com um grupo de 71 pacientes portadores de anemia falciforme, separados em dois grupos. O grupo que apresentava anemia falciforme apenas com 54 crianças e o grupo que apresentava também disfunção do quadril com 17 crianças. A disfunção do quadril foi avaliada por meio de exames físico e radiográfico as-

sociados ao questionário de quadril de Charnley modificado. Esses dois grupos foram comparados para avaliar a qualidade de vida em suas principais dimensões com o uso do instrumento PedsQL 4.0 na sua versão para o português brasileiro.

RESULTADOS

A prevalência de disfunção do quadril nesta amostra foi de 23,9% e a maioria dos pacientes com disfunção foi também considerada como tendo necrose avascular da cabeça femoral. Os achados do estudo revelaram que pacientes com anemia falciforme e disfunção do quadril apresentam escores mais baixos de qualidade de vida tanto globalmente como nos domínios atividade física, social e escolar, quando comparados a pacientes pediátricos com anemia falciforme sem necrose óssea.

DISCUSSÃO

A disfunção do quadril é uma condição muito prevalente na anemia falciforme e que tem a capacidade de piorar ainda mais a condição clínica do paciente. Na maioria das vezes, a principal causa desta disfunção é a necrose avascular da cabeça femoral que, por sua gravidade, pode evoluir para destruição total da articulação do quadril. Esta condição geralmente se inicia na infância e, assim, esta faixa etária deve ser o alvo dos estudos, tendo em vista que medidas preventivas e de tratamento podem ser instituídas precocemente para minimizar esta grave complicação. Por suas características de produzir, dor, sofrimento humano e limitação funcional, ficou comprovado que a disfunção do quadril afeta negativamente a qualidade de vida global

destas crianças, sendo especialmente prejudicial nas dimensões atividades, social e escolar. Percebe-se que os impactos da limitação física se refletem na vida social, aumentando o estigma já existente sobre esta doença, que afeta basicamente a população negra e dos estratos econômicos mais baixos. É também de se notar que as complicações esqueléticas da anemia falciforme são capazes não só de produzir absenteísmo, como também dificuldade de adaptação e aprendizagem escolar. Esses dados em conjunto são importantes para a criação de políticas públicas para anemia falciforme que levem em conta a percepção do sujeito sobre a sua condição e que também tenham como alvo prevenção e tratamento precoce da disfunção do quadril na infância, para melhorar a assistência e qualidade de vida desses pequenos pacientes.

1 - Serviço de ortopedia do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência:
marcos.almeida@hotmail.com

Artigo Multiprofissional – Enfermagem

Manejo da gangrena de Fournier: experiência de um hospital filantrópico de Salvador



Darlene Silva Azevedo¹

RESUMO

INTRODUÇÃO: a Gangrena de Fournier (GF) é uma doença pouco diagnosticada, com alto índice de morbimortalidade. As causas podem ser idiopáticas ou estar associada a fatores predisponentes, entre estes, o trauma local. As manifestações clínicas caracterizam-se por lesões mínimas até comprometimento dos planos fasciais profundos. Estabelecendo o diagnóstico, a conduta inicial é a estabilização do paciente, o uso do antibiótico de largo espectro, seguido do desbridamento cirúrgico até a segunda parte do tratamento, que consiste na terapia nutricional e, principalmente, nos cuidados com a ferida. **OBJETIVO:** relatar o caso de um paciente com diagnóstico de Fratura de Quadril decorrente de acidente automobilístico, que evoluiu com GF, em um Hospital Filantrópico de Salvador (HFS), visando discutir os aspectos relacionados ao manejo de enfermagem referente à área afetada, para bom êxito no processo cicatricial da lesão. **MÉTODO:** trata-se de um relato de caso, referente a um paciente com GF, interno da UTI de um HFS, avaliando a evolução clínica e complicações durante o manejo de enfermagem na região afetada. **RESULTADOS:** a GF para uma evolução favorável é o reconhecimento precoce, o desbridamento cirúrgico, acompanhados de uma terapia com antibióticos de amplo espectro e o manejo da enfermagem referente aos cuidados com as lesões. **CONCLUSÃO:** apesar da gravidade da GF, medidas terapêuticas já adotadas, juntamente com o manejo da equipe de enfermagem nos cuidados com o paciente e, em especial, com a ferida, demonstraram-se bastante eficazes no controle da doença, permitindo reconstrução cirúrgica das áreas atingidas, a fim de diminuir a morbimortalidade da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Gangrena de Fournier; cuidados de enfermagem; enfermagem.

KEY WORDS: Fournier Gangrene; nursing care; nursing.

INTRODUÇÃO

A Gangrena de Fournier é uma doença pouco diagnosticada, com alto índice de morbimortalidade, descrita inicialmente por Baurienne, em 1764, e posteriormente pelo urologista francês J. A. FOURNIER em 1883. Recebeu o nome de Síndrome de Fournier, em homenagem ao urologista francês Jean Alfred Fournier, que a descreveu com detalhes em dois trabalhos publicados em 1863 e 1864¹. A Síndrome de Fournier é descrita na literatura como infecção polimicrobiana, causada por bactérias aeróbias e anaeróbias, que atuam de maneira sinérgica, levando a uma fascite necrotizante, rapidamente progressiva, que acomete a genitália, região perianal e a região perineal². Esta síndrome está classificada em primária, quando uma causa inicial não é identificada, e secundária, quando fatores causadores são previamente identificados³. A síndrome de Fournier inicialmente era descrita na literatura como uma síndrome exclusivamente do sexo masculino, sendo que atualmente continua apresentando incidências elevadas em homens, porém não sendo uma patologia exclusiva do público masculino, pois já existem também casos descritos sobre necrose vulvar^{4,5}. Ela é caracterizada por uma endarterite obliterante, seguida de uma isquemia e trombose dos vasos subcutâneos, que resultam em necrose da pele e tecido celular subcutâneo adjacente⁶, sendo o último secundário a uma isquemia local e efeito sinérgico das bactérias, mesmo antes da evidência de eritema, crepitação e formação de bolhas. As causas podem ser idiopáticas ou estar associadas a fatores predisponentes, que incluem diabetes mellitus, trauma local, extravasamento de urina, intervenção cirúrgica perirretal ou perineal⁷, extensão de infecção pe-

riuretral/anal^{8,9}, abscesso anorretal, infecção genitourinária^{10,11}, alcoolismo, imunossupressão e doença renal ou hepática. As manifestações clínicas caracterizam-se por lesões mínimas em estágio inicial, mas, com o alastrar do processo infeccioso, compromete os planos fasciais profundos^{12,13}. Os sinais e sintomas mais frequentes são: dor, edema, eritema, necrose de escroto ou região perianal e perineal, febre e calafrios. Outras manifestações incluem: cianose, odor fétido, crepitação, cianose e flictenas. O diagnóstico precoce é de extrema relevância para o decréscimo das taxas de mortalidade, sendo predominantemente baseado em sinais clínicos e no exame físico, além de achados laboratoriais. Exames de imagens podem ajudar a mostrar a existência de gás, se não ocorrer crepitação, mas falso-negativos podem acontecer^{14,15}. Estabelecendo o diagnóstico, a conduta inicial é a estabilização do paciente de modo global, iniciando no aspecto metabólico, hemodinâmico, antibiótico de largo espectro, seguido do desbridamento cirúrgico até a segunda parte do tratamento, que consiste na terapia nutricional e principalmente nos cuidados com a ferida.¹⁶

OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de fratura de quadril e fratura de rádio direito, decorrente de acidente automobilístico, que evoluiu com gangrena de Fournier, em um Hospital Filantrópico de Salvador, visando discutir os aspectos importantes relacionados ao manejo e cuidados de enfermagem, referente à área afetada, para bom êxito no processo cicatricial da lesão.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso, compreendido entre o período de 26 de novembro 2014 e 07 de fevereiro de 2015, referente a um paciente com Síndrome de Fournier, interno da UTI de um Hospital Filantrópico de Salvador, avaliando toda evolução clínica e complicações durante o manejo e cuidados de enfermagem na região afetada. Para consubstanciar o estudo foi consultada a literatura pertinente ao tema proposto, respaldando a avaliação diária e as intervenções e cuidados de enfermagem relacionados às lesões e evolução clínica do caso.

RELATO DE CASO

Paciente SCMM, nascimento em 24/01/1989, sexo masculino, 25 anos, solteiro, proveniente de João Pessoa-PB, foi encaminhado ao Hospital Filantrópico de Salvador após história de acidente automobilístico e

posterior procedimento cirúrgico para reconstrução de quadril com colocação de prótese. Iniciou com quadro de dor peniana, com hiperemia e edema em região pubiana, com queda do estado geral, com indicação cirúrgica para retirada de prótese de região pélvica com sinais de infecção do sítio, com suspeita de osteomielite. No momento da internação apresentava-se lúcido, hipocorado e eupnéico, febril, prostrado e hemodinamicamente estável. Ao exame físico, notado área de necrose, com secreção purulenta, edema e eritema, já atingindo escroto e perineal (Figura 1).



Figura 1 - A Gangrena de Fournier – Registro fotográfico do início do tratamento, com esfacelos e infectada.

Ao exame laboratorial apresentou 37.500 leucócitos e 59% de bastões. No primeiro dia de internamento foi admitido na UTI Clínica para estabilização do quadro de sepse, no 5º DIH, após estabilização da infecção, foi realizado desbridamento onde se diagnosticou Gangrena de Fournier, e a mesma já se encontrava em estágio avançado internamente, sendo necessária intervenção agressiva. Foi necessário um tratamento intensivo com antibioticoterapia de amplo espectro, sendo interrompido por melhora clínica e laboratorial até alta hospitalar. Concomitantemente, foi iniciado curativos diários de longa duração, em média de 3 horas por dia, sendo realizada assepsia com escova embebida com digliconato de clorexidina a 2%, soro fisiológico e carvão ativado durante três dias. Depois, durante 59

dias de internação, foi realizado diariamente o desbridamento físico, utilizando lâminas de bisturi nº 11 e nº 15 na região pubiana e região perineal, realizando primeiramente assepsia em toda a extensão da lesão, com escova embebida com digliconato de clorexidina a 2%, irrigação com soro fisiológico em temperatura ambiente para retirada da solução, depois colocados gases estéreis umidificados com soro fisiológico e Ácidos Graxos Essenciais (AGE) em toda a região aberta (figuras 2 e 3), em seguida aplicado alginato de cálcio nos testículos e na base peniana e, por fim, colocado acetato de celulose + emulsão de petrolato como cobertura primária. Sendo finalizado o curativo com compressa algodoadada, com dimensão 15cm x 60cm em toda extensão da lesão e fixado com transpore.



Figura 2 - A Gangrena de Fournier – Em uso dos produtos: Ácidos Graxos Essenciais (AGE) + Alginato de Cálcio + Acetato de Celulose + Emulsão de Petrolato como cobertura primária.



Figura 3 - A Gangrena de Fournier – Registro fotográfico da lesão com melhora da infecção, apresentando tecido de granulação.

Durante o internamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi necessário a administração de sedação com propofol (8 ampolas), mais 10mg de Dimorf durante todo o procedimento do curativo para efetividade do procedimento. Após boa evolução da lesão, sendo observadas as presenças iniciais de tecido de granulação, sem fibrina ou sinais flogísticos, foi iniciado curativo diário com assepsia, utilizando escova embebida com digliconato de clorexidina a 2%, irrigação com soro fisiológico 0,9% para retirada do excesso da solução e aplicação em toda extensão de gases estéreis embebidos com Ácidos Graxos Essenciais (AGE) por toda área afetada pela lesão, utilizados como cobertura gases algodoados por toda extensão, fixando com transpore. No 73º DIH foi suspensa a antibioticoterapia e, após esse momento, o paciente evoluiu sem intercorrências, observando-se progressão do processo de cicatrização, sendo realizados mais duas trocas de curativo diárias até sua alta (figura 4).



Figura 4 - A Gangrena de Fournier – Curativo finalizado com cobertura: compressa algodoadada com dimensão 15 cm X 60 cm em toda extensão da lesão e fixado com transpore.

RESULTADOS

A Gangrena de Fournier é uma fasciíte necrotizante que acomete as regiões perineal e genital⁷. Trata-se de uma importante causa de morbimortalidade, sendo os principais determinantes para uma evolução favorável o reconhecimento precoce e um extensivo debridamento cirúrgico, acompanhados de uma terapia com antibióticos de amplo espectro e medidas de suporte multi-

profissional¹¹. Entre as medidas de suporte tornar-se de extrema relevância destacar o manejo da enfermagem referente aos cuidados com as lesões provenientes da Síndrome de Fournier. Os curativos diários com uso de antisséptico químico, soro fisiológico em temperatura ambiente para ação inicial eliminando a flora bacteriana existente e inibindo a proliferação da mesma, o desbridamento físico realizado com destreza e precisão para retirada de tecidos desvitalizados e da área necrosada, expondo tecido saudável, para proporcionar uma maior irrigação tecidual, acelerando o processo de granulação celular e, conseqüentemente, a cicatrização. Além do uso associado do AGE, Alginato de cálcio, acetato de celulose + emulsão de petrolato como cobertura primária foram imprescindíveis para o desfecho satisfatório do caso. A literatura descreve que os cuidados locais com a ferida, uma vez controlada a infecção, também devem ser motivo de atenção¹². Entre os agentes propostos para esse fim, a literatura tem suprido uma vasta relação que abrange substâncias diversas, como a colagenase liofilizada¹⁷. Independentemente da substância aplicada, a experiência mostra que o principal aspecto relevante no curativo é a assepsia mecânica com soro fisiológico associado à clorexidina degermante ou soro fisiológico sem associação e até mesmo com água e sabão neutro. Com isso, o uso da técnica asséptica na manipulação das lesões minimizam as chances de complicações e auxiliam na eficácia do tratamento, evitando, desta forma, a terapêutica com a Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB), indicada na literatura como tratamento de primeira escolha para fechamento das lesões, devido sua ação proporcionar o aumento na tensão de oxigênio tecidual, que aumenta a síntese de colágeno, angiogênese, epitelização e a resistência a bactérias¹⁸, porém, apesar desta terapia ser de excelente eficácia, a mesma, por outro lado, apresenta-se como um grande impasse para sua utilização o seu alto custo no tratamento e a escassez de serviços que disponibilizem esse tratamento.

CONCLUSÃO

Apesar da reconhecida gravidade da Síndrome de Fournier, medidas terapêuticas adotadas, como rápida intervenção, desbridamento precoce e antibioticoterapia de amplo espectro, juntamente com o manejo da equipe de enfermagem nos cuidados com o paciente e, em especial, com a ferida, relacionando os curativos diários, a assepsia com antisséptico e o desbridamento mecânico, demonstraram-se bastante eficazes no controle da doença, permitindo reconstrução cirúrgica das áreas atingidas, a fim de diminuir a morbimortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

- 1- MÁRQUEZ, J.R.; MARTÍNEZ,C.E.; ESCOBAR, J.; HORMAZA, J.A.; SÁNCHEZ, W.Fascitis necrotizante del periné: Gangrena de Fournier. Hospital Militar Central.Bogotá. Rev. Col. Gastroenterol, 2000, 3p. Disponível em: <www.bireme..br/cgibin/ wxislind.exe/iah/online/> Acesso em: 15 Jun. 2015.
- 2- Laucks SS. Fournier's gangrene. Surg Clin North Am 1994; 74: 1339-52.
- 3- Eltorai IM, Hart GB, Strauss MB, Montroy R, Juler GL. The role of hyperbaric oxygen in the management of Fournier's gangrene. Int Surg 1986;71(1): 53-8.
- 4- Adinolfi MF, Voros DC, Moustoukas NM, Hardin WD, Nichols RL. Severe systemic sepsis resulting from neglected perineal infections. South Med J. 1983;76(6):746-9. 5.
- 5- Addison WA, Livengood CH 3rd, Hill GB, Sutton GP, Fortier KJ. Necrotizing fasciitis of vulvar origin in diabetic patients. Obstet Gynecol. 1984;63(4): 473-8.
- 6- Vick R, Carson CC 3rd. Fournier's disease. Urol Clin North Am. 1999;26(8):841-9.
- 7- Klič A, Aksoy Y, Klič L. Fournier's gangrene: etiology, treatment and complications. Ann Plast Surg. 2001;47(5):523-7.
- 8- Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. Br J Urol. 1998;81(3):347-55.
- 9- Efem SE. The features and a etiology of Fournier's gangrene. Postgrad Med 1994;70(826):568-71.
- 10- Patey R, Smith A. Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Am. 1992;19:149.
- 11- Spirnack J, Resnick M, Hampel N. Fournier's Gangrene. Report of 20 patients. J Urol.1984;131(2): 289-91.
- 12- Cardoso JB, Féres O. Gangrena de Fournier. Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP [Internet]. 2007;40(4):493-9. Available from: http://www.fmrp.usp.br/revista/2007/vol40n4/1_gangrena_de_fournier.pdf.
- 13- Xeropotamos NS, Nousias VE, Kappas AM. Fournier's gangrene: diagnostic approach and therapeutic challenge. The European journal of surgery = Acta chirurgica [Internet]. 2002 Jan [cited 2015JAN 10];168(2):91-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113277>.
- 14- Bernaldo de Quirós JM, Argüelles Riera Y, Portela Carril M, Ruiz Fontán J, Pazos Riveiro A. [Fournier's gangrene: computerized tomography findings]. Arch

Esp Urol. 1997;50(3):294-6.

15- Okizukz H, Sugimura K, Yoshizako T. Fournier's gangrene: diagnosis based on MR findings. AJR Am J Roentgenol. 1992;158(5):1173-4

16- Costa IMC, Cabral ALSV, Pontes SS De, Amorim JF de. Fasciíte necrosante: revisão com enfoque nos aspectos dermatológicos. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. 2004 Apr [cited 2015JUL03];79(2):211- 24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000200010&lng=pt&nrm=iso&tl ng=pt

17- Ullah S, Khan M, Asad Ullah Jan M. Fournier's gangrene: a dreadful disease. The surgeon:journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland [Internet]. 2009 Jun[cited 2015 AUG 08];7(3):138-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/19580176>

18- Wang C, Lau J. Hyperbaric oxygen therapy in treatment of hypoxic wounds [Internet]. Boston: CMS; 2001. Available at: <http://www.cms.gov/coverage/download/id37.pdf>

1- Serviço de Enfermagem – Comissão de Cuidados com a Pele - Hospital Santa Izabel

Endereço para contato:
darlene.silva27@yahoo.com.br

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO - TEV

1. OBJETIVO

Criar rotina de Profilaxia de TEV (Tromboembolismo Venoso) para pacientes adultos internados e após alta hospitalar.

2. META TERAPÊUTICA

Separar os pacientes por grupo de risco de TEV.
Estabelecer os métodos de profilaxias adequados a cada grupo de risco.
Monitorar os pacientes internados e identificar os casos - eventos (episódios de TEV durante internamento e após alta hospitalar).

3. TERMOS E DEFINIÇÕES

TEV – Tromboembolismo Venoso (compreende qualquer dos seguintes eventos: Trombose Venosa Profunda e/ou Tromboembolismo Pulmonar)

Caso – Evento – Todo paciente em que se defina o diagnóstico de TEV (clínico e/ou radiológico) durante o internamento hospitalar ou no período após alta hospitalar, associado ao risco cirúrgico individual de cada procedimento. Devem ser excluídos aqueles pacientes que forem admitidos, provenientes do domicílio ou de outras unidades de assistência médica, com TEV agudo não associados a cirurgias ou internações recentes nesta unidade hospitalar.

4. ELEGIBILIDADE

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes internados no HSI por mais de 24 horas.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes em hospital-dia, pacientes em processo de realização de exames clínicos, radiológicos ou laboratoriais eletivos ou de urgência e que não requeiram internamento por mais de 24 horas.

5. PONTOS CRÍTICOS

Avaliação de todos os pacientes internados por mais de 24h para risco TEV.

Identificação de pacientes sem profilaxia adequada ao grau de risco de TEV.

Estabelecimento da profilaxia quando indicado (profilaxia química e/ou mecânica).

Identificação precoce dos casos-eventos.

Execução dos exames de imagem (dopler venoso

de membros inferiores, angiotomografia de veias de MMII e angiotomografia de tórax) para confirmação dos casos-eventos.

6. MARCADORES DO PROCESSO

6.1. Inicialmente, a meta é aplicar o protocolo pelo menos 1 vez durante a internação em 100% dos casos em:

Unidades de Terapia Intensiva

Enfermaria de Ortopedia SUS (São Luiz)

Enfermaria Oncologia SUS (Santa Maria)

Pacientes Cirúrgicos Eletivos (SUS e Convênios)

Pacientes das Equipes de Clínica Médica/Hospitalistas e Oncologia Convênio

6.2. Após implantação de novo Sistema de Assistência, (MV) atingir avaliação de 100% dos pacientes adultos internados e 100% para todos os pontos críticos.

7. INDICADORES DE RESULTADO

7.1. AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO PROTOCOLO

Porcentagem de pacientes cirúrgicos para os quais foi aplicado o protocolo (cálculo: número de pacientes cirúrgicos que tiveram o protocolo preenchido pelo menos 1 vez durante o internamento x 100/total de pacientes internados para cirurgias (eletivas ou de urgência).

Porcentagem de pacientes clínicos para os quais foi aplicado o protocolo (cálculo: número de pacientes clínicos que tiveram o protocolo preenchido pelo menos 1 vez durante o internamento x 100/total de pacientes internados por motivos clínicos).

7.2. AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO CORRETA DO PROTOCOLO

Porcentagem de pacientes com aplicação adequada do protocolo quando indicado profilaxia (cálculo: número de pacientes que tiveram cada uma das classificações indicativas de profilaxia (Risco Alto e Risco Intermediário no Protocolo Cirúrgico e Indicação de Profilaxia no Protocolo Clínico) x 100/total de pacientes com a mesma classificação do numerador).

Observação

A Geração de Indicadores será semanal, baseada na coleta de dados, conforme descrito a seguir:

As avaliações de aplicação dos protocolos (item

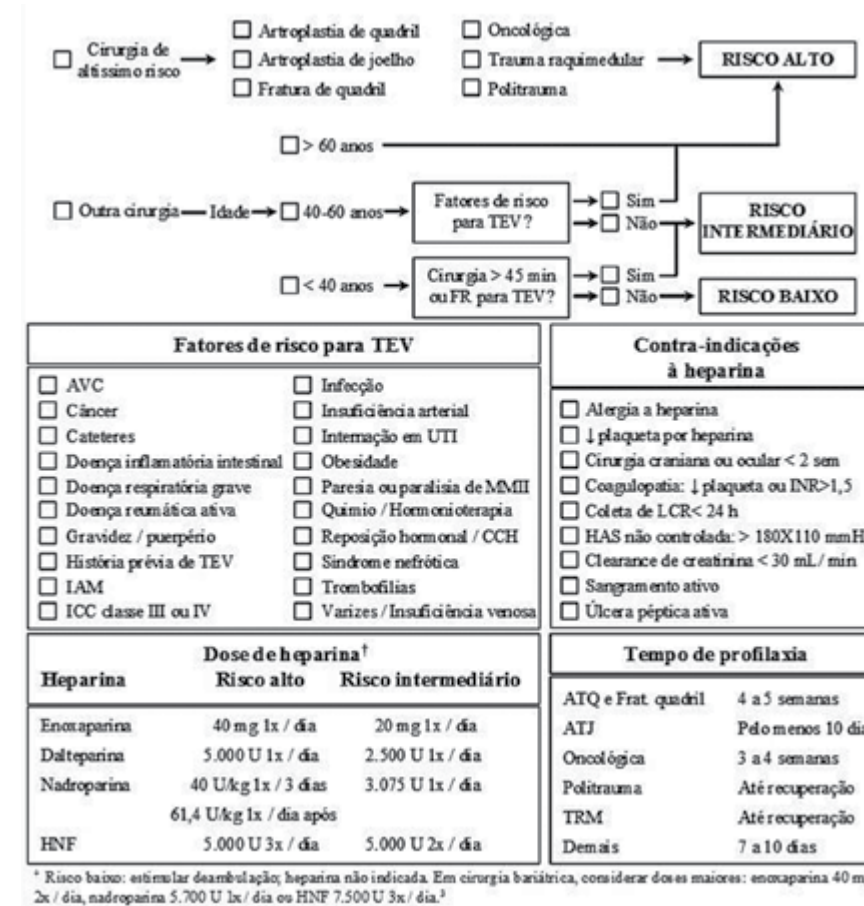
6.1) serão feitas com o total de pacientes internados e o total de protocolos preenchidos corretamente.

A avaliação de aplicação correta (item 6.2) será por

amostragem de 20% do total de protocolos preenchidos, devendo este número aumentar progressivamente até atingir 100% de avaliação.

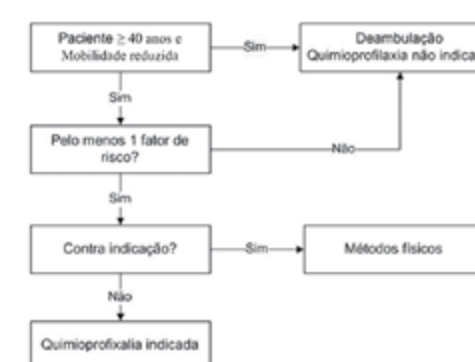
8. DESCRIÇÃO DO PROCESSO

8.1. AVALIAÇÃO DE PACIENTES CIRÚRGICOS (DIRETRIZ BRASILEIRA DE PROFILAXIA DE TEV – CFM).



8.2. AVALIAÇÃO DE PACIENTES CLÍNICOS (DIRETRIZ BRASILEIRA DE PROFILAXIA DE TEV – CFM)

Fluxograma para avaliação de risco



Mobilidade Reduzida: permanecer deitado ou sentado na beira do leito por mais da metade das horas em que permanece acordado.

- Fatores de Risco:
- Abortamento recorrente.
 - Acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico (história atual ou nos últimos 3 meses de acidente vascular cerebral isquêmico que leva à redução da mobilidade e/ou paresia/paralisia dos membros inferiores. Inclui também AVCH = hemorragia intracerebral primária e aguda, com restrição da mobilidade, porém, neste caso, deve-se avaliar o uso de profilaxia mecânica até 2 a 4 dias do evento, com estabilidade clínica e radiológica para adicionar a profilaxia farmacológica de TEV).
 - Anticoncepcional hormonal.
 - Câncer (pacientes com metástases locais ou distantes e/ou que vêm em tratamento com quimioterapia ou radioterapia nos últimos 6 meses).
 - Cateter venoso central.
 - Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa).
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou insuficiência respiratória.
 - Doença reumatológica ativa.
 - Idade > 55 anos.
 - Infarto agudo do miocárdio atual.
 - Infecção (infecção torácica, pneumonia, infecção grave de pele/subcutânea, ITU alta/pielonefrite, infecção abdominal, infecção cerebral ou sepse).
 - Insuficiência arterial periférica.
 - Insuficiência cardíaca, classe funcional III ou IV.
 - Internação em unidade de terapia intensiva.
 - Obesidade (IMC ≥ 30).
 - Paresia ou paralisia de membros inferiores.
 - Puerpério (até 4 semanas).
 - Quimioterapia (pacientes recebendo quimioterapia ou inibidores da angiogênese, talidomida e lenalidomida durante os últimos 6 meses).
 - Hormonoterapia (pacientes recebendo hormonoterapia atualmente ou durante os últimos 3 meses (exemplo: tamoxifeno, flutamida).
 - Reposição hormonal/contraceptivos (uso atual ou até o último mês de terapia de reposição hormonal ou de contraceptivos orais ou injetáveis de depósito).
 - Síndrome nefrótica em atividade (proteinúria de 24 horas > 3g).
 - Tabagismo.
 - TEV prévio.

- Trombofilias (pessoal ou antecedente familiar de trombose).
- Varizes/insuficiência venosa periférica.

8.3. MEDIDAS PROFILÁTICAS (PROTOCOLO CLÍNICO E CIRÚRGICO)

- 8.3.1. Métodos de Profilaxia Física:
- Meias elásticas de compressão gradual.
 - Dispositivo de Compressão Pneumática Intermitente (CPI).
- 8.3.2. Quimioprofilaxias (com dose padrão):
- HNF (5000 U Sc de 8/8 horas).
 - HBPM SC 1 vez ao dia (Delteparina 5000U ou Enoxaparina 40 mg ou Nadroparina 3800 U em pacientes com <70 kg e 5700 em pacientes com ≥ 70kg ou Fundaparinux 2,5 mg).
 - Warfarina (oral) – Ajustar a dose para RNI entre 2 e 3 (indicado apenas em: artroplastia e fratura de quadril, artroplastia de joelho, politrauma).
 - Dabigatrana – 220mg VO 1 vez ao dia – 1ª dose: 110 mg 1 a 4 horas após o término da cirurgia (Indicado apenas em: artroplastia de quadril e artroplastia de joelho).
 - Rivaroxabana – 10 mg, via oral, 1 vez ao dia - 1ª dose: 10 mg, 6 a 8 horas após o término da cirurgia (indicado apenas em: artroplastia de quadril e artroplastia de joelho).
- Obs. 1: sempre dar preferência aos métodos químicos de profilaxia.
- Obs. 2: em caso de risco muito elevado, considerar a associação de métodos.
- Obs. 3: em pacientes cirúrgicos com risco INTERMEDIÁRIO: considerar o uso de metade das doses de heparinas.
- Obs. 4: em pacientes com insuficiência renal, deve-se preferir a profilaxia com HNF SC e fazer ajuste da dose pelo valor do TTPA.

CrCl (mL/min)	0	10	20	30	40	50	60
Enoxaparina 40mg	Precaução no uso			Sem restrição			
Fondaparina 2.5	Contraindicado			Pode reduzir dose para 1.5mg			
HNF 5000 UI	Sem restrição						
Dabigatrana	Contraindicado			Precaução no uso			
Rivaroxabana	Não		Precaução no uso				

8.3.3. Tempo de Tratamento Profilático Químico e/ou Mecânico

- Pacientes Cirúrgicos
- Artroplastia de Quadril: pelo menos 4 semanas.
 - Fratura de Quadril: pelo menos 4 semanas.
 - Artroplastia de Joelho: pelo menos 10 dias.
 - Oncológicas (pélvicas e abdominais): pelo menos 3 semanas.
 - Politrauma e Trauma Raquimedular: até recuperação completa (deambulação).
 - Demais cirurgias: pelo menos 7 dias (mesmo que volte a deambular).
- Obs.: Se o tempo de imobilidade for maior que os tempos previstos acima, a profilaxia deve ser estendida até a recuperação com deambulação satisfatória.

- Pacientes Clínicos
- Pelo menos por 6 dias.
 - Não é recomendado o uso de profilaxia indefinidamente (em domicílio, nas altas com Home Care ou para instituições de cuidados (asilos, aasas de repouso e equivalentes), mesmo que permaneçam os riscos clínicos de TEV.

8.4. CONTRAINDICAÇÕES DE PROFILAXIA

- Química (Protocolo Clínico e Cirúrgico)
- Sangramento Ativo
 - Hipersensibilidade a Heparinas
 - Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH)
 - Úlcera Gastrointestinal Ativa
 - HAS não controlada (TAS > 180mmHg ou TAD>110mmHG)
 - Coagulopatia (Plaquetopenia <100.000/mm³ ou RNI>1,5)
 - Insuficiência Renal (Clearance <30mL/min)
 - Cirurgia de SNC ou Oftalmológica recente (< 2 semanas)
 - AVC hemorrágica há menos de 10 dias ou ainda sem estabilidade clínica e tomográfica do sangramento
 - Bloqueio Espinhal ou Coleta de LCR < 24 horas Mecânica (Protocolo Clínico e Cirúrgico)
 - Fratura Exposta de Membros Inferiores
 - Infecção Ativa de Membros Inferiores
 - Insuficiência Arterial Periférica de Membros Inferiores
 - Úlcera de Membros Inferiores
 - Insuficiência Cardíaca Grave

9. RESPONSABILIDADES

9.1. APLICAÇÃO DO PROTOCOLO

Análise do Risco, Indicação de Profilaxia, Tipo de

Profilaxia, Escolha da Medicação com Doses, Quando Iniciar e Reaplicação Periódica:

Médico Assistente nas Unidades Abertas e Médico Plantonista nas Unidades Fechadas

Obs.: caberá ao médico responsável a reavaliação do protocolo a cada 48h ou antes disso, se houver mudança no quadro clínico que justifique mudança na conduta de profilaxia.

9.2. APLICAÇÃO DA PROFILAXIA NO PACIENTE

Colocação da Profilaxia Mecânica e Aplicação da Química – Equipe de Enfermagem

9.3. DISPENSAÇÃO DAS MEDICAÇÕES

Farmácia Clínica

9.4. DISPENSAÇÃO DO MATERIAL E EQUIPAMENTOS DA PROFILAXIA MECÂNICA

Setor de Materiais Médicos

10. MEMBROS ELABORADORES

Dr. Edgard Passos de Souza
Dr. Maurício de Amorim Aquino
Dr. Flávio Robert Santanna
Dra. Rosângela Vasconcelos
Olga Silveira Martins
Jeany Oliveira Barreto
Débora Helena Santiago
Camilla Cumming Vieira

11. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

- Diretriz de Terapia e Profilaxia Antitrombótica Baseada em Evidências para a Prática Clínica do American College of Chest Physicians - Edição 9
- Diretrizes para a Profilaxia de TEV do Conselho Federal de Medicina
- Manual de Profilaxia de Tromboembolismo Venoso no Paciente Internado da Sanofi Aventis.

Eventos Fixos

NOME DO EVENTO	LOCAL	DIA DA SEMANA	HORÁRIO
SESSÃO DE HEMODINÂMICA	AUDITÓRIO JORGE FIGUEIRA	2ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÃO DE CASOS CLÍNICOS E ARTIGOS EM CLÍNICA MÉDICA	AUDITÓRIO JORGE FIGUEIRA	3ª FEIRA	10 ÀS 12 HORAS
SESSÃO DE ATUALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA	AUDITÓRIO JORGE FIGUEIRA	5ª FEIRA	11 ÀS 12 HORAS
SESSÃO MULTIDISCIPLINAR DE ONCOLOGIA	AUDITÓRIO JORGE FIGUEIRA	5ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÕES DE OTORRINOLARINGOLOGIA	SALA DE TREINAMENTO 04	3ª E 6ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÃO DE TERAPIA INTENSIVA	SALA DE TREINAMENTO 04	4ª FEIRA	11 ÀS 13 HORAS
SESSÃO DE RADIOLOGIA TORÁCICA (PNEUMOLOGIA)	SALA DE TREINAMENTO 04	4ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÕES DE NEUROLOGIA	AUDITÓRIO DO SENEP	4ª FEIRA	17 ÀS 19 HORAS
	SALA DE TREINAMENTO 04	5ª FEIRA	16 ÀS 19 HORAS
SESSÕES DE UROLOGIA	AUDITÓRIO DO SENEP	3ª FEIRA	07 ÀS 08 HORAS
	AUDITÓRIO DO SENEP	4ª A 6ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÃO DE CIRURGIA GERAL	AUDITÓRIO DO SENEP	3ª FEIRA	08 ÀS 10 HORAS
SESSÕES DE ANESTESIOLOGIA	SALA DE TREINAMENTO 01	2ª A 6ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÃO DE PNEUMOLOGIA	AUDITÓRIO DO SENEP	5ª FEIRA	08 ÀS 10 HORAS
SESSÕES DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA	SALA DE TREINAMENTO 02	5ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
	SALA DE TREINAMENTO 03	6ª FEIRA	07 ÀS 09 HORAS
SESSÃO DE ARRITMOLOGIA	SALA DE TREINAMENTO 03	4ª FEIRA	13 ÀS 15 HORAS
SESSÕES DE REUMATOLOGIA	SALA DE TREINAMENTO 02	4ª FEIRA	07:30 ÀS 09:00 HORAS
	SALA DE TREINAMENTO 01	5ª FEIRA	09:00 ÀS 10:30 HORAS

Eventos Futuros

NOME DO EVENTO	LOCAL	DATA
XXXI Congresso Norte e Nordeste de Cardiologia e 28º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia	Othon Palace Hotel	11 a 14 de maio
Simpósio Satélite do Hospital Santa Izabel no XXXI Congresso Norte e Nordeste de Cardiologia e 28º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia	Othon Palace Hotel	12 de maio, das 12h10 às 13h50

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Especificações do Editorial - Normatização Geral

Classificação manuscritos	Nº máximo de autores	TÍTULO: Nº máximo de caracteres com espaço	RESUMO: Nº máximo de palavras
Editorial	2	100	0
Atualização de tema	4	100	250
Resumo de artigos publicados pelo HSI	10	100	250
Relato de casos	6	80	0

Continuação:

Classificação manuscritos	Nº máximo de palavras com referência	Nº máximo de referências	Nº máximo de tabelas ou figuras
Editorial	1.000	10	2
Atualização de tema	6.500	80	8
Resumo de artigos publicados pelo HSI	1.500	10	2
Relato de casos	1.500	10	2

AUTOR	Vol.	Nº	PÁG.
Aguiar, Bruno	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Albuquerque, Marcel Lima	Vol. 02	(nº01)	pg. 20
Albuquerque, Marcel Lima	Vol. 02	(nº04)	pg. 26
Almeida, Clarissa Félix	Vol. 02	(nº01)	pg. 35
Almeida, Isis Barreto Silva	Vol. 02	(nº03)	pg. 43
Almeida, Pâmela	Vol. 02	(nº03)	pg. 21
Almeida, Thalita Sacramento de Brito	Vol. 02	(nº03)	pg. 47
Amoedo, Luiz Carlos Araújo	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Amorim Júnior, Djalma Castro de	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Andrade, Jamile de Oliveira	Vol. 02	(nº04)	pg. 50
Andrade, Marcus V. S.	Vol. 02	(nº04)	pg. 43
Andrade, Nilvano Alves de	Vol. 02	(nº02)	pg. 43
Araújo, Sérgio Eduardo Alonso	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Barbosa, Darci Malaquias de Oliveira	Vol. 02	(nº01)	pg. 47
Barbosa, Paulo José Bastos	Vol. 02	(nº02)	pg. 37
Barreto, Enio Ribeiro Maynard	Vol. 02	(nº01)	pg. 35
Barros, Rogério Meira	Vol. 02	(nº02)	pg. 41
Branco, Renan Carvalho Castello	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Brito, José Carlos Raimundo	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Britto, Clarissa Iole Souza Guia de	Vol. 02	(nº01)	pg. 35
Café, Luiz Eduardo	Vol. 02	(nº02)	pg. 34
Cardoso, Thales Costa	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Castro, Dálvaro Oliveira	Vol. 02	(nº02)	pg. 34
Castro, Luiz Eduardo Lago de	Vol. 02	(nº04)	pg. 31
Cobas, Eduardo Costa	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Costa, Giovanna Lúcia Oliveira Bonina	Vol. 02	(nº01)	pg. 47
Costa, Nila Orrico	Vol. 02	(nº01)	pg. 08
Cumming, Camila	Vol. 02	(nº01)	pg. 55
Cumming, Camila	Vol. 02	(nº02)	pg. 50
Cumming, Camila	Vol. 02	(nº03)	pg. 52
Cumming, Camila	Vol. 02	(nº04)	pg. 53
Dantas, Felipe	Vol. 02	(nº01)	pg. 38
Dias, Washington Luiz Vieira	Vol. 02	(nº02)	pg. 47
Espinheira, Leonardo Trindade D’andrea	Vol. 02	(nº02)	pg. 34
Farias, Daniel Santana	Vol. 02	(nº03)	pg. 16
Farias, Daniel Santana	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Feitosa, Alina Coutinho Rodrigues	Vol. 02	(nº02)	pg. 19

AUTOR	Vol.	Nº	PÁG.
Feitosa, Gilson Soares	Vol. 02	(nº01)	pg. 7
Feitosa, Gilson Soares	Vol. 02	(nº03)	pg. 7
Feitosa, Gilson Soares	Vol. 02	(nº04)	pg. 7
Fernandes, Rony Brito	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Fernandez, Maira Kalil	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Ferreira Neto, Arnaldo Amado	Vol. 02	(nº02)	pg. 41
Ferreira, Luciano Santana de Miranda	Vol. 02	(nº01)	pg. 39
Ferreira, Luciano Santana de Miranda	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Ferreira, Marcelo Gottschald	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Flores, Murilo Pereira	Vol. 02	(nº04)	pg. 8
Fortunato, Gustavo Almeida	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Freire, André Ney Menezes	Vol. 02	(nº01)	pg. 47
Freire, André Ney Menezes	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Freire, André Ney Menezes	Vol. 02	(nº02)	pg. 12
Freire, Marcos Dantas Moras	Vol. 02	(nº02)	pg. 12
Fukuda, Jamile Seixas	Vol. 02	(nº04)	pg. 40
Fukuda, Thiago Gonçalves	Vol. 02	(nº04)	pg. 40
Guedes, Bruno França	Vol. 02	(nº04)	pg. 8
Gusmão, Maurício Santos	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Jesus, Pedro Antonio Pereira de	Vol. 02	(nº03)	pg. 16
Jesus, Pedro Antonio Pereira de	Vol. 02	(nº04)	pg. 15
Jesus, Pedro Antônio Pereira de	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Kerckhof, João Paulo	Vol. 02	(nº04)	pg. 8
Lima, Meyline Andrade	Vol. 02	(nº03)	pg. 21
Lima, Meyline de Andrade	Vol. 02	(nº01)	pg. 39
Lima, Meyline de Andrade	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Lima, Rodrigo Teixeira	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Lopes, Alfredo Rogério Carneiro	Vol. 02	(nº02)	pg. 12
Lopes, Giovany Renzo	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Loureiro, Camila Melo Coelho	Vol. 02	(nº01)	pg. 20
Lucas, Larissa	Vol. 02	(nº02)	pg. 31
Lucas, Larissa Ferreira	Vol. 02	(nº04)	pg. 50
Macedo, Christian	Vol. 02	(nº01)	pg. 08
Macedo, Huarne João José Tenório	Vol. 02	(nº02)	pg. 12
Machado, Romilton Viana	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Marinho, Jamocyr Moura	Vol. 02	(nº01)	pg. 20
Marinho, Jamocyr Moura	Vol. 02	(nº04)	pg. 26

AUTOR	Vol.	Nº	PÁG.
Martinelli, Gustavo	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Matos, Marcos Almeida	Vol. 02	(nº01)	pg. 41
Matos, Marcos Almeida	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Matos, Marcos Almeida	Vol. 02	(nº04)	pg. 22
Matos, Marcos Almeida	Vol. 02	(nº02)	pg. 41
Matos, Marcos Almeida	Vol. 02	(nº04)	pg. 49
Melo, Iury Andrade	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Mendes, Carlos Ramon Silveira	Vol. 02	(nº01)	pg. 39
Mendes, Carlos Ramon Silveira	Vol. 02	(nº03)	pg. 21
Mendes, Carlos Ramon Silveira	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Moitinho, Rilson Fraga	Vol. 02	(nº03)	pg. 30
Moraes, Eduardo Dias de	Vol. 02	(nº03)	pg. 21
Moreira, Aline Monteiro da Silva	Vol. 02	(nº03)	pg. 47
Moreira, Melba Moura	Vol. 02	(nº01)	pg. 38
Muccini, Paulo Henrique	Vol. 02	(nº04)	pg. 31
Nascimento Júnior, Reynaldo Rocha do	Vol. 02	(nº02)	pg. 7
Neves, Fábio Oliveira	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Oliveira Filho, Jamarly	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Oliveira Filho, Jamarly	Vol. 02	(nº03)	pg. 16
Oliveira Filho, Jamarly	Vol. 02	(nº04)	pg. 40
Oliveira, Ludymilla Silva Ramos Batista de	Vol. 02	(nº04)	pg. 50
Oliveira, Marianna Machado	Vol. 02	(nº04)	pg. 31
Oliveira, Ricardo Lopes Moraes	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Oliveira, Tiago Argolo Bittencourt	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Ourives, Cristiano	Vol. 02	(nº01)	pg. 08
Pereira, Cátia Moura Galvão Eloy	Vol. 02	(nº01)	pg. 08
Pereira, Davidson França	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Pereira, Ricardo Eloy	Vol. 02	(nº01)	pg. 08
Pereira, Sérgio Tadeu Lima Fortunato	Vol. 02	(nº02)	pg. 26
Pereira, Thiago Carvalho	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Pessoa, Rosana Pellegrini	Vol. 02	(nº03)	pg. 43
Pimentel, Maurício Guimarães	Vol. 02	(nº03)	pg. 39
Pinho, Joel Alves	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Pires, Matheus Mendes	Vol. 02	(nº04)	pg. 40
Ribeiro, Thiago Franchischetto	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Ritt, Luiz Eduardo	Vol. 02	(nº03)	pg. 8
Romeo, Maura	Vol. 02	(nº02)	pg. 31

AUTOR	Vol.	Nº	PÁG.
Rosa, Lucimar Soares Garcia	Vol. 02	(nº01)	pg. 47
Rosário, Mateus Santana do	Vol. 02	(nº03)	pg. 16
Rosário, Mateus Santana do	Vol. 02	(nº01)	pg. 32
Rosário, Mateus Santana do	Vol. 02	(nº04)	pg. 15
Ruffini, Vitor Maia Teles	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Saito, Elisa	Vol. 02	(nº03)	pg. 21
Sanjuan, Isadora Teles	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Santana, Flávio Robert	Vol. 02	(nº04)	pg. 22
Santana, Leonardo Pereira	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Santos Filho, Jayme Fagundes dos	Vol. 02	(nº03)	pg. 12
Santos, Adson Roberto Neves	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Santos, Fernando Oliveira	Vol. 02	(nº01)	pg. 44
Santos, Itana Cirino Araujo Oliveira	Vol. 02	(nº01)	pg. 35
Santos, Jussamara Brito	Vol. 02	(nº01)	pg. 35
Sapucaia, Ricardo Aguiar	Vol. 02	(nº01)	pg. 39
Sapucaia, Ricardo Aguiar	Vol. 02	(nº04)	pg. 46
Sena, Joberto Pinheiro	Vol. 02	(nº03)	pg. 35
Sena, Joberto Pinheiro	Vol. 02	(nº04)	pg. 34
Silva, Diego de Oliveira e Almeida	Vol. 02	(nº02)	pg. 34
Sousa, Anna Paula Duque	Vol. 02	(nº01)	pg. 27
Souza, Mirlaine Carvalho Muniz de	Vol. 02	(nº04)	pg. 37
Souza, Ricardo Antenor de Souza	Vol. 02	(nº02)	pg. 34
Tanure, Aleixo Abreu	Vol. 02	(nº04)	pg. 22
Teixeira, Adriano	Vol. 02	(nº01)	pg. 38
Trinchão, Marcella Siqueira	Vol. 02	(nº03)	pg. 47
Vieira, Bruno Christino	Vol. 02	(nº03)	pg. 30
Xavier-Souza, Gabriel	Vol. 02	(nº04)	pg. 40

SANTA IZABEL UM HOSPITAL COMPLETO

ACREDITAÇÃO MÁXIMA NO PAÍS



O Hospital Santa Izabel conquistou a Acreditação Máxima da ONA (Organização Nacional de Acreditação), uma certificação de tamanha importância que apenas 2% dos hospitais brasileiros a possuem. Um verdadeiro mérito à excelência na gestão hospitalar, englobando critérios de segurança do paciente e integração entre os setores. Este é o Santa Izabel: um hospital completo, com atendimento acolhedor, tecnologia avançada e referência em Cardiologia, Neurologia, Oncologia, Ortopedia e Pediatria, dentre 39 especialidades. E agora com Acreditação Máxima no país. Mais um motivo de orgulho para todos nós.



**Hospital
SANTA IZABEL**

O Santa Izabel é um grande hospital. Mas, para eles, somos ainda maiores.

Hospital Santa Izabel: referência em cardiologia,
oncologia, neurologia, ortopedia e também em pediatria.

Referência em pronto
atendimento pediátrico 24h.

Maior quantidade de leitos de UTIs
pediátricas da cidade: são 16 leitos
que atendem às mais diversas
especialidades, inclusive de alta
complexidade, como cardiologia,
oncologia e neurologia.

O Santa Izabel é especializado na
assistência a recém-nascidos com
cardiopatia congênita e capacitado
para atendimento pós-operatório
de cirurgia cardíaca pediátrica.

São 53 leitos de enfermarias
pediátricas, com brinquedoteca,
escola hospitalar, atividades lúdicas
e uma completa rede de apoio
para pacientes e seus familiares,
que inclui psicólogos, fonoaudiólogos,
enfermeiros e médicos.



Hospital
SANTA IZABEL

