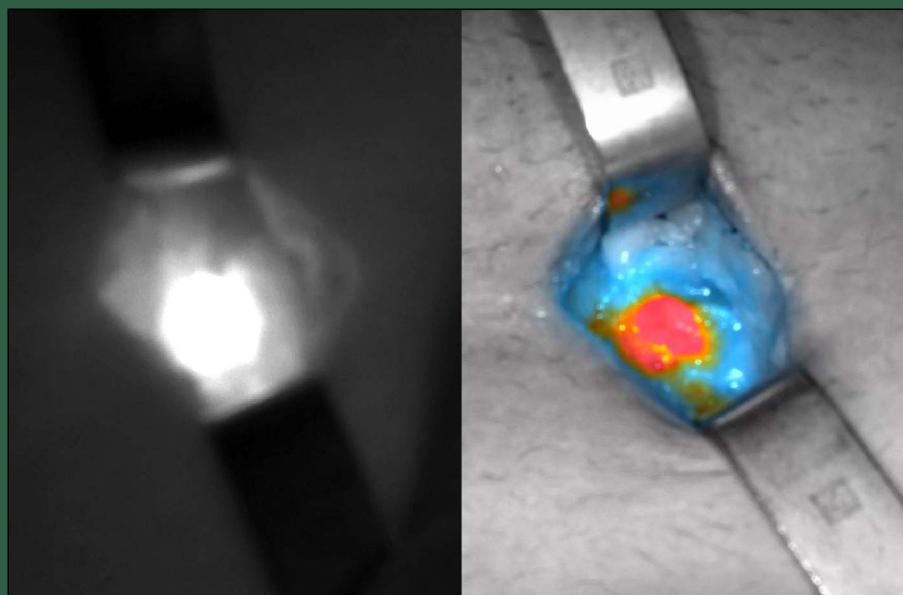


Volume 8, Nº3

Setembro 2024

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



EDITORIAL

Patient Blood Management (PBM) é o Futuro da Terapia Transfusional

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Isquemia e Angina com Artérias Coronárias Não Obstrutivas:
Uma Revisão Atualizada

RELATO DE CASO

Deteccção de Linfonodo Sentinela com Indocianina em Melanoma

RESUMO DE ARTIGO

Deteccção de Vírus Causadores de Encefalite e Predominância do
Chikungunya na Bahia, Brasil

PROTOCOLO ASSISTENCIAL

Dor Adulto



Hospital
SANTA IZABEL

Volume 8, Nº 3 · Setembro 2024
ISSN 2526-5563 / e-ISSN: 2764-2089 / DOI: 10.35753

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Setembro 2024
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Antoine Tawill

TESOUREIRO

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE

Eduardo Queiroz

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. Leonardo Landim Fernandes

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

DERMATOLOGIA

Supervisor: Profa. Dra. Jussamara Brito Santos

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Reinaldo da Silva Santos Júnior

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. Luis Fernando Pinto Johnson

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyrr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Clarissa Maria Cerqueira Mathias (Oncologia)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco

(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica / Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adna Keyne Lopes Silva

Adson Roberto Santos Neves

Alessandre Caputo Rabello

Alexandre Sá

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antero Tavares Cordeiro Neto

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

César Garcia Machado

Daniela Galvão Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Geza L Urmenyi

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jorge Andion Torreão

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Leonardo Landim Fernandes

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Marília Niedermayer Fagundes

Mateus Santana do Rosário

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Mittermayer Barreto Santiago

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Reinaldo da Silva Santos Júnior

Ricardo Eloy Pereira

Ricardo Peixoto Oliveira

Rilson Fraga Moitinho

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Thiago Pereira

Thiago Gonsalves Fukuda

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Valcellos José da Cruz Viana

Verusca de Matos Ferreira

Viviane Machicado Cavalcante

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

Revista Científica Hospital Santa Izabel é uma publicação oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, publicada trimestralmente (Março - Junho - Setembro - Dezembro) em Português e trabalhos originais bilíngues (Inglês/Português). Esta publicação foi veiculada de 2014 a 2016 com o nome Revista de Saúde do Hospital Santa Izabel Santa Casa de Misericórdia da Bahia e ISSN: 2357-7908. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Izabel, com o novo ISSN 2526-5563 /e-ISSN: 2764-2089, DOI: 10.35753 entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Izabel (HSI) é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

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

Permissões

Copyright 2024 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de ser um jornal científico aberto (Open Access),

Capa: Figura 4A e 4B. Linfonodo sentinela visível com indocianina em 2 fases da luz infravermelha. Detecção de Linfonodo Sentinela com Indocianina em Melanoma por Ronald Enrique Delgrado Bocanegra. Rev. Cient. HSI 2024;Set(8):125.

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

Anunciantes

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

Staff da Revista

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

DOI: 10.35753
ISSN 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 8 • Número 2 • Setembro 2024

ISSN 2526-5563 / e-ISSN 2764-2089

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 85** *Patient Blood Management (PBM) é o Futuro da Terapia Transfusional*
Romilton Machado

Artigo Original

- 88** Prevalence and Risk Factors of Spontaneous Hypoglycemia in Hospitalized Patients: Cross-Sectional Observational Study and Literature Review

Daniel Pazos Pinto, Filipe Quadros Costa, Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Atualização de Tema

- 100** Isquemia e Angina com Artérias Coronárias Não Obstrutivas: Uma Revisão Atualizada
Yago Santana de Oliveira, Marcelo Góes Alves da Silva, Ramon Lima Machado de Santana

- 107** *Leaks* e Fístulas Pós-Cirurgias Esofagógicas: Avanços Recentes
Luis Fernando Pinto Johnson Daniel Sadigursky Ribeiro, Marcos Dantas Morais Freire

- 114** Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe: Como Estadiar pelo TNM e Orientar Cirurgia Robótica Transoral (TORS) – Ensaio Iconográfico
Cristiane Abbehusen, Carolina Abbehusen Castelo Branco

Relato de Caso

- 122** Detecção de Linfonodo Sentinela com Indocianina em Melanoma

Ronald Enrique Delgado Bocanegra, Luis Fernando Pinto Johnson, Marcos Freire, Ramon Fernandes, Vitor Savio Melo Costa

- 128** Fibrose Cística em Paciente Adulta: Relato de Caso

Almerio de Souza Machado Júnior, Tainá Guimarães Cardoso, Gabriela Magalhães Lima Barreto, Antônio Bruno Castro Magalhães Valverde, Fernanda de Souza Silva Dantas, Juliane Penalva Costa Serra, Jorge Humberto Ardila Serra, Ceila Beatriz Oliveira Menezes, Bruno Dantas Santana, Jamocyr Moura Marinho

- 133** Oclusão Aguda de Tronco de Coronária Esquerda Durante Ablação de Arritmia Centricular: Relato de Caso

Daniel Gomes Braga dos Reis, Marina Chetto Coutinho Bispo, Ramon Lima Machado de Santana, Ricardo Peixoto Oliveira, Marcelo Goes Alves da Silva, Bráulio José Baraúna de Pinna Júnior, Thiago Silva Marques, Carlos Manoel de Oliveira Figueiredo

Resumo de Artigo

- 138** Detecção de Vírus Causadores de Encefalite e Predominância do Chikungunya na Bahia, Brasil

Mateus Santana do Rosário

Protocolo Assistencial

- 142** Protocolo de Controle da Dor

Anita Perpetua Carvalho Rocha, Andrea Karoline, Catharina Borges de Oliveira, Layse Viviane Ramos Passos, Maria Rafaela Alves de Oliveira, Ricardo Madureira, Soraia Tatiane Almeida Accioly, Durval Campos Kraychete

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

Patient Blood Management (PBM) é o Futuro da Terapia Transfusional***Patient Blood Management (PBM) is the Future of Transfusion Therapy*****Romilton Machado****¹Cirurgião Torácico, Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil*

Desde os tempos antigos tem se atribuído ao sangue um mágico poder de cura. Na época dos faraós e na Roma antiga, usava-se sangue para tratar filariose ou bebia-se o sangue dos gladiadores para tratar epilepsia. Na história da medicina, o uso do sangue como tratamento foi sendo introduzido progressivamente. Da primeira transfusão entre humanos em 1818, por Blundell, em Londres; passou pela descoberta dos tipos sanguíneos em 1901, por Landsteiner; em 1914, foi descrito o uso de citrato como anticoagulante permitindo a estocagem do sangue; e em 1942, Lundy definiu o limite da hemoglobina de 10g% como regra para indicar transfusão de sangue.

Apesar de que poucos estudos podem precisar qual é a real indicação para transfundir um paciente, a medicina pareceu endossar a magia envolta no sangue e transmite, ainda hoje, a ideia de que sangue é vida. Esta ideia permaneceu sem questionamentos até 1999, quando o TRICC Trial¹ randomizou pacientes de terapia intensiva com limites de hemoglobina em 7g% e 10g%, chamados de estratégia restritiva e liberal respectivamente. Talvez para surpresa de muitos, não houve diferença estatística entre as estratégias. Mas entre os pacientes mais jovens (idade < 55 anos) e menos graves (APACHE <20), o grupo da estratégia liberal teve uma mortalidade maior, ou seja, mesmo nos pacientes mais jovens e menos graves, o uso de mais transfusões aumentou a mortalidade. Esta foi a primeira publicação a mostrar a transfusão de sangue como fator de aumento de risco de mortalidade. Atualmente, muitos ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas concluíram que estratégias transfusionais mais restritivas apresentam menor mortalidade e menos desfechos adversos. Entender que reduzir transfusões de sangue pode

Correspondence addresses:

Dr. Romilton Viana
romilton@cirtoraxbahia.com.br

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

melhorar os desfechos clínicos dos pacientes nos mostra que as transfusões de sangue não deveriam ser o tratamento padrão para os pacientes anêmicos, e que, em muitas situações, as transfusões, ao contrário de representarem vida, podem aumentar o risco do desfecho morte.

Se continuarmos na linha do tempo, encontramos em 2005, pela primeira vez, o termo Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management – PBM*), sendo adotado pela OMS em 2010 e, em 2021, emitido um alerta mundial urgente pela adoção do PBM pela própria OMS.² O Gerenciamento de Sangue do Paciente ou Patient Blood Management (PBM) envolve a aplicação multidisciplinar de conceitos médicos baseados em evidências com o objetivo de:

- 1) Triagem, diagnóstico e tratamento adequado da anemia;
- 2) Minimização das perdas sanguíneas cirúrgicas, procedimentais e iatrogênicas e gerenciamento do sangramento por coagulopatia; e
- 3) Tolerância à anemia do paciente enquanto o tratamento apropriado é iniciado.

Resumidamente, estes são os 3 pilares do programa PBM:

- 1) Otimizar a eritropoiese do paciente;
- 2) Minimizar o sangramento;
- 3) Aproveitar a resposta fisiológica específica dos pacientes com anemia.

O estudo com PBM³ de maior número de pacientes foi publicado em 2017, compreendendo a implementação de Programa de PBM em quatro hospitais terciários da Austrália Ocidental, avaliando os resultados dos atendimentos no período de 2008 a 2016. Neste estudo, mais de 600.000 pacientes foram envolvidos. Foi relatada redução de 41% de unidades de concentrados de hemácias, plasma e plaquetas por admissão. A admissão de pacientes anêmicos para cirurgias eletivas reduziu de 20,8% para 14,4%.

As reduções foram de 28% na mortalidade geral, de 15% no tempo de estadia hospitalar, de 21% na taxa de infecção adquirida em hospitais e de 31% na incidência infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Foi relatada uma economia de recursos relacionados da ordem de 97 milhões de dólares americanos. Estes números, de fato, são impressionantes e deveriam nos induzir a revisar as nossas rotinas transfusionais. Neste caso, não apenas adotar gatilhos transfusionais mais restritivos, mas buscar ativamente tratar a anemia na sua causa, reduzir as perdas sanguíneas iatrogênicas (cirúrgicas e por coletas) e aproveitar a resposta fisiológica à anemia.

Esta é uma mudança de paradigma. A maioria dos serviços de assistência à saúde sabe que o uso racional e bem indicado de antibióticos melhora os indicadores de infecção e reduz a morbimortalidade. Podemos dizer o mesmo do controle de glicemia e dos protocolos de prevenção de tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP). Este entendimento deveria ser estendido às transfusões de sangue. A transfusão de sangue deveria ser uma exceção nos casos em que as medidas

clínicas, dentro dos princípios dos 3 pilares do PBM, não alcancem o equilíbrio do quadro clínico do paciente. A atenção integral na assistência do paciente deveria incluir cuidados para diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da anemia na sua causa. A maioria dos médicos dirá que esta já é uma preocupação dos serviços. Mas, em uma pesquisa⁴ entre cirurgiões oncológicos americanos, sendo a maioria docentes de um centro acadêmico e com mais de 10 anos de prática médica, sobre conhecimento para as opções às transfusões de sangue, o resultado foi que apenas 8,2% dos cirurgiões incluem na rotina uma investigação de anemia pré-operatória. A maioria dos cirurgiões raramente ou nunca usa alternativas à transfusão: 91,8% não usam eritropoietina, 94,6% não usam ácido tranexâmico, 95,3% não usam transfusão de sangue autóloga; 72,3% dos cirurgiões não usam *Cell Saver* para casos benignos e 90,4%, para casos malignos.

Esta realidade se reproduz aqui em nosso meio. Mesmo que reconheçamos que o melhor tratamento que podemos oferecer é aquele em que não precisemos lançar mão de transfusões de sangue, na prática da maioria dos serviços de assistência à saúde, pouca ou nenhuma atenção é dada em medidas proativas para evitar as transfusões de sangue. Nos programas de residência médica bem como na graduação médica, o tema transfusão de sangue é superficialmente abordado, enquanto o tema PBM sequer é mencionado.

A gestão do Hospital Santa Izabel aprovou a adoção de estratégias de PBM na assistência aos pacientes, estando listado no seu website entre os programas de qualidade em saúde. As ferramentas para adotarmos melhores práticas estão em nossas mãos, fazer uso destas e agir é o que nos cabe. Fazendo uma honesta reflexão: não deveria ser a nossa prática rotineiramente adotar as melhores condutas? Assim, o que nos falta para adotar na nossa rotina diária protocolos de PBM?

Referencias

1. Hébert PCL, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):409-17. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
2. WHO. The urgent need to implement patient blood management: Policy Brief. 2021 [cited 2022 Mar 25]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346655/9789240035744-eng.pdf>.
3. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, Hamdorf J, Gallagher T, Koay A, Geelhoed GC, Farmer SL. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals *Transfusion* 2017 Jun ;57(6):1347-1358. doi: 10.1111/trf.14006. Epub 2017 Feb 2.
4. Beal EW, Tsung A, McAlearney AS, Gregory M, Nyein KP, Scrape S, Pawlik TM. Evaluation of red blood cell transfusion practice and knowledge among cancer surgeons. *J Gastrointest Surg*. 2021 Nov ;25(11):2928-2938. doi: 10.1007/s11605-020-04899-7. Epub 2021 Jan 19.

ARTIGO ORIGINAL



Prevalence and Risk Factors of Spontaneous Hypoglycemia in Hospitalized Patients: Cross-Sectional Observational Study and Literature Review

Prevalência e Fatores de Risco de Hipoglicemia Espontânea em Pacientes Hospitalizados: Estudo Observacional Transversal e Revisão de Literatura

Daniel Pazos Pinto¹, Filipe Quadros Costa¹, Alina Coutinho Rodrigues Feitosa^{1,2*}

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; ²Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:

Dra. Alina Coutinho R. Feitosa
alinafeitosa@yahoo.com.br

Received: June 9, 2024

Revised: August 12, 2024

Accepted: August 20, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

Introduction: Spontaneous hypoglycemia is a blood glucose level below 70 mg/dL unrelated to insulin or oral hypoglycemic agents. **Objectives:** To assess the prevalence of spontaneous hypoglycemia (<70 mg/dL) in adult patients admitted to Hospital Santa Izabel in 2023. Additionally, a narrative review was conducted to evaluate the prevalence, risk factors, main contributing factors, and mortality associated with spontaneous hypoglycemia in hospitalized patients. **Methods:** A cross-sectional observational study reviewed an electronic medical record database of adult patients. Capillary blood glucose measurements from patients admitted to general wards, intensive care units (ICUs), and emergency services at Hospital Santa Izabel (HSI) in 2023 were analyzed. A narrative review was also performed through a non-systematic PubMed search using the terms hypoglycemia, mortality, hospital, and individuals without diabetes. The search yielded 61 articles, which, along with reference analysis, brought the total to 81 articles. After excluding duplicates and studies irrelevant to the topic, 10 articles were selected for analysis. **Results:** In 2023, HSI recorded 6,609 episodes of hypoglycemia, accounting for 2.63% of the blood glucose measurements. The prevalence of spontaneous hypoglycemia in the reviewed articles ranged from 0.01% to 0.51%. Spontaneous hypoglycemia occurs more frequently in ICU patients and the elderly. Common risk factors included heart failure, renal failure, malignancy, and pre-existing diabetes. Severe conditions such as cirrhosis, multiple organ failure, polytrauma, and sepsis were also associated with hypoglycemia. Moreover, spontaneous hypoglycemia was linked to higher mortality, with 5 out of 10 studies showing mortality rates 2 to 3 times higher in patients who experienced at least one episode. This association was not commonly observed in insulin-induced hypoglycemia. **Conclusion:** Spontaneous hypoglycemia in hospitalized patients is a rare event, typically associated with severe acute conditions and advanced age. It is more frequently linked to higher mortality compared to medication-induced hypoglycemia, with mortality rates correlating with the severity of the hypoglycemic episodes.

Keywords: Hypoglycemia; Hospital Mortality; Risk Factors; Intensive Care Units; Inpatient.

Introdução: A hipoglicemia espontânea é definida como glicemia inferior a 70mg/dL, não relacionada ao uso de insulina ou medicações hipoglicemiantes orais.

Objetivos: avaliar a prevalência de hipoglicemia (<70mg/dl) em pacientes adultos admitidos no Hospital Santa Izabel no ano de 2023. Adicionalmente, foi conduzida uma revisão narrativa sobre a prevalência, fatores de risco, principais fatores contribuintes e a mortalidade relacionados à hipoglicemia hospitalar espontânea. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional de corte transversal através da avaliação de banco de dados do prontuário eletrônico de pacientes. Foram avaliadas todas as glicemias capilares realizadas em pacientes adultos internados em unidades abertas, fechadas e pronto-atendimentos no ano de 2023 no Hospital Santa Izabel (HSI). Também foi realizada uma revisão narrativa conduzida por meio de busca não sistemática no PubMed dos termos: hipoglicemia, mortalidade, hospital em indivíduos sem diabetes. A busca resultou em 61 artigos que, complementados pela análise das referências, totalizaram 81 artigos. Após exclusão de dados repetidos e os que não tratavam do assunto em avaliação, restaram 10 artigos para a análise. **Resultados:** No ano de 2023, no HSI, ocorreram 6609 episódios de hipoglicemias, representando 2,63% das glicemias. Não foi possível diferenciar, pela natureza dos dados coletados, as hipoglicemias espontâneas das induzidas por medicações. A prevalência de hipoglicemia espontânea nos artigos avaliados variou entre 0,01% e 0,51%. Hipoglicemias espontâneas ocorreram mais frequentemente em pacientes internados em unidades fechadas e em idosos. Os fatores de risco mais comuns foram insuficiência cardíaca, renal, malignidade e diabetes prévio. Condições clínicas graves como cirrose, falência múltipla de órgãos, politraumatismo e sepse também estiveram associadas às hipoglicemias. Hipoglicemia espontânea correlacionou-se com maior mortalidade, com 5 de 10 estudos demonstrando taxas de mortalidade de 2 a 3 vezes mais altas em pacientes que apresentaram ao menos um episódio. Essa relação não foi observada na maioria dos casos de hipoglicemia induzida por insulina. **Conclusão:** Hipoglicemia de qualquer etiologia é evento comum no Hospital Santa Izabel. A hipoglicemia espontânea no hospital é um evento de prevalência incomum a raríssima e geralmente está associada a condições agudas graves e idade avançada. Relaciona-se mais frequentemente a mortes do que a hipoglicemia medicamentosa, e a mortalidade é proporcional à severidade da hipoglicemia.

Palavras-chave: Hipoglicemia; Mortalidade Hospitalar; Fatores de Risco; Diabetes Mellitus; Unidades de Terapia Intensiva; Enfermarias.

Hypoglycemia is defined as a plasma glucose level below 70 mg/dL, per the International Hypoglycaemia Study Group (IHSG) guidelines.¹ Symptoms and signs of hypoglycemia, collectively known as Whipple's triad, typically appear when glucose levels fall below 55 mg/dL. The IHSG, endorsed by international health organizations, classifies hypoglycemia into three severity levels: level 1, where glucose is <70 mg/dL; level 2, with glucose <54 mg/dL; and level 3, which is characterized by an altered mental state or physical incapacity, requiring external assistance for recovery, regardless of glucose value.

In individuals with diabetes, a blood glucose level below 70 mg/dL necessitates prompt attention and treatment, often leading to adjustments in their therapeutic regimen. When glucose levels drop below 55 mg/dL, it is considered a severe and clinically significant condition.¹ Hypoglycemia is most commonly seen in people with diabetes, particularly those on insulin or oral hypoglycemic agents

that stimulate insulin secretion. However, in individuals without diabetes, hypoglycemia is a rare event. When it does occur, it is typically due to drug effects, alcohol consumption, critical illness, hormonal deficiencies, or, in rare cases, insulin-secreting tumors.²

Hypoglycemia is a common occurrence in hospitalized patients, with its incidence and prevalence varying based on the definition used (e.g., glucose levels below 60 or 70 mg/dL), the patient's underlying health conditions (such as the presence or absence of diabetes), and the clinical setting (critical care vs. non-critical care units). A North American study across 126 hospitals reported a prevalence of hypoglycemia <70 mg/dL at 10.1% and severe hypoglycemia (<40 mg/dL) at 1.9%.³ Similarly, data from the National Audit of Inpatients with Diabetes in the United Kingdom in 2012 showed a 22%⁴ prevalence of hypoglycemia in hospitalized patients. Studies in critically ill patients receiving insulin therapy for strict glycemic control have reported hypoglycemia

prevalence as high as 45%.⁵ A more recent study by Gallo and colleagues noted a prevalence of 7.4% among patients with diabetes.⁶

Most hospital-based studies focus on hypoglycemia in individuals with diabetes or those receiving insulin therapy. In contrast, spontaneous hypoglycemia—occurring without the use of insulin or other hypoglycemic medications—has been less frequently studied and is considered a rare event in hospitalized patients.

Both medication-induced and spontaneous hypoglycemia have been linked to severe adverse events, including acute coronary syndrome,⁷ falls, prolonged hospital stays,⁸ higher hospitalization costs, and increased mortality both during hospitalization and after discharge.⁸⁻¹⁰ However, the role of hypoglycemia as an independent risk factor for mortality remains controversial.^{11,12} Some studies suggest that spontaneous hypoglycemia may serve as a biomarker of underlying disease severity rather than being a direct cause of death.¹³⁻¹⁵

The objective of this observational cross-sectional study, supplemented by a narrative review, is to evaluate the prevalence of hypoglycemia of any etiology at Hospital Santa Izabel in 2023. Additionally, the narrative review will explore the prevalence, risk factors, and mortality associated with spontaneous hypoglycemia in hospitalized patients. We hypothesize that hypoglycemia is a frequent occurrence at HSI.

Materials and Methods

A search was conducted using the electronic medical record database. The eligibility criteria included all patients hospitalized during the study period with available blood glucose records in their electronic medical records. Adult patients admitted to Hospital Santa Izabel under both the SUS (Unified Health System) and private health insurance plans were included, spanning various care

units: clinical and surgical wards, intensive care units (ICUs), semi-intensive care units, the hemodynamics unit, the surgical center, general and specialized emergency rooms, gastric inpatient units, and the day hospital. The data collection period covered admissions from January 1, 2023, to December 31, 2023. The search included all relevant units at Hospital Santa Izabel based on the following search argument:

1st Intern Unit Conde Pereira; 2nd Intern Unit Conde Pereira; 3rd Intern Unit Conde Pereira; 4th Intern Unit Conde Pereira; 5th Intern Unit Conde Pereira; 6th Intern Unit Conde Pereira; Surgical Center I; Surgical Center III; Hemodynamics; Health Insurance Hospitalization; SUS Hospitalization; Joaquim Neto 1st Floor - Wing A; Joaquim Neto 1st Floor - Wing B; Joaquim Neto 2nd Floor; Joaquim Neto 2nd Floor - Level 2; Joaquim Neto 3rd Floor - Wing A; Joaquim Neto 3rd Floor - Wing B; Otorhinolaryngology - Observation; Adult Dentistry - Annex; Adult Dentistry - Observation; Adult Dentistry - Virtual; Orthopedic Dentistry; ENT PA / Orthopedic PA; Pediatric PA - Observation; Adult Semi-Intensive Care; UCO - Hemodialysis; Ophthalmology ASL Unit; Gastroenterology Inpatient Unit; Pre-Procedure Unit; Cardiology ICU; Surgical ICU 2; Adult Surgical ICU; Adult Clinical ICU; Adult Clinical ICU 2; Adult Clinical ICU 3; Adult Clinical ICU 4; Neuroclinical ICU 2; UTP - Patient Transition Unit.

Note: Unit names and patient profiles may have varied over the evaluation period.

Information on Blood Glucose Levels in Hospital Santa Izabel – 2023 (Closed Units)

The electronic medical record database was searched to identify adult patients from both the SUS and private health insurance plans who were admitted to Hospital Santa Izabel between January 1, 2023, and December 31, 2023. The analysis focused on patients admitted to the following closed units: semi-intensive care, cardiology ICU, surgical ICU 2, adult surgical ICU, adult clinical ICU, adult clinical ICU 2, adult clinical ICU 3, adult clinical ICU 4, and neuroclinical ICU 2. Note: Unit names and patient profiles may have changed during the evaluation.

Glycemic Control Committee and Blood Glucose Assessment at Hospital Santa Izabel

Since 2018, Hospital Santa Izabel has employed glucose meters for capillary blood glucose measurement using remote laboratory testing guidelines and ANVISA regulation, RDC 302. These glucose meters ensure the traceability of the entire capillary blood glucose measurement process, including calibrations. They simultaneously transmit results to the patient's electronic medical record via Wi-Fi, minimizing manual input errors and streamlining the overall process.

The hospital's Glycemic Control Committee (CCGH) utilizes the UniPOC® Data Management System to manage and analyze real-time blood glucose data. Authorized users with access permissions can view all patient blood glucose readings in a structured, accessible format, detailing the time of measurement, glucose levels, patient ID, unit, and the individual who performed the test. The system also supports creating reports and graphs to track glucose trends.

Blood glucose measurements are conducted using Freestyle Precision Pro® devices, which integrate seamlessly with the hospital's Business Intelligence system. This integration allows for real-time capture of glucose data, enabling analysis to improve hospital performance indicators and glycemic control management.

Literature Review

Selection of Article

We conducted a non-systematic search using the PubMed database for this narrative review. The following search terms were applied: "hypoglycemia," "mortality," and "hospital." The search was restricted to studies involving adults admitted to open clinical, surgical, and intensive care units while excluding individuals with diabetes, pregnant women, children, and emergency admissions.

A Medical Subject Headings (MeSH) strategy was employed, using the following terms: (((("Hypoglycemia"[Mesh]) AND "Hospital Mortality"[Mesh]) AND "Adult"[Mesh]) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh]).

The initial search yielded 61 articles. A manual review of references and citations brought the total to 81 thoroughly analyzed articles. Ultimately, 10 studies were selected and summarized in Table 1.

Results

Blood Glucose Levels Performed at Hospital Santa Izabel (HSI) in 2023

In 2023, 241,177 blood glucose measurements were recorded for adult patients admitted to Hospital Santa Izabel. Of these, 91.69% of the patients had their first blood glucose measurement (to monitor for hospital hyperglycemia) performed within the first 24 hours of admission (Table 2). In closed units (including intensive care and specialized units), 88,755 blood glucose tests were conducted, with 92.06% of patients receiving their first test within 24 hours of admission (Table 3).

Prevalence of Hypoglycemia

Among the recorded measurements, the prevalence of hypoglycemia (blood glucose <70 mg/dL) was 2.63% across non-intensive care units, intensive care units, and emergency rooms. Within intensive care units (ICUs), the prevalence was slightly higher at 3.18%. Blood glucose levels ≤ 40 mg/dL were observed in 0.35% of total cases, and in closed units, this figure rose to 0.59%.

Prevalence of Hyperglycemia

Blood glucose levels ≥ 180 mg/dL were noted in 20.99% of the cases overall, with an increased prevalence of 23.17% in closed units (Tables 2 and 3).

Table 1. Description of the selected studies.

Author	Year	N	Design	Unit	Prevalence	Dx/RF Associated with Hypoglycemia	Mortality
Switzer ¹⁶	2021	2,133	Retrospective	Surgical ICU	21/2133 (0.01%)	Cirrhosis, multiple trauma, organ failure, infections, fasting	Not reported
Akirov ⁹	2017	28,948	Prospective cohort	Non-insulin treated	1594 (5.5%) <70 mg/dL 141 (0.5%) <40 mg/dL	Diabetes, malignancy, HF, CKD	Moderate: 50.7% vs 28% Severe: 70.9% vs 28%
Saliba ¹⁷	2016	642	Retrospective	Medical or surgical ICU	Not reported	Not reported	26.7% (spontaneous vs medication-induced OR: 1.22 [0.77-1.93])
Boucai ¹³	2011	31,970	Retrospective cohort	Wards	1714/31970 (0.05%)	Renal failure, HF, diabetes, COPD	1 episode HR 1.73 2 episodes HR 3.78 3 episodes HR 4.86
Kosiborod ²⁰	2009	7,820	Retrospective cohort	Patients with AMI	136/4775 (0.02% - spontaneous hypoglycemia)	-	18.4% vs. 9.2% (OR 2.32 [1.31–4.12])
Krinsley ¹⁸	2007	5,365	Retrospective	ICU	28% non reported spontaneous hypoglycemia	Septic shock, mechanical ventilation	Not reported in non-insulin patients
Mannucci ¹⁹	2006	678	Retrospective cohort	Geriatric units	55/678 (0.08%)	Respiratory failure, dementia, CKD, HF, infections, malignancy, malnutrition	2.17 [1.25–3.85]
Kagansky ²¹	2003	5,404	Case-control	Geriatric and nursing	211/5404 (0.039%)	Sepsis, hypoalbuminemia, neoplasms, elevated alkaline phosphatase, elevated creatinine	72 patients (26%) in the hypoglycemia group (with and without use of insulin and secretagogues) and 38 (14%) in the group without hypoglycemia died (P.001).
Shilo ¹²	1998	143	Case-control	General and geriatric	60 vs 83 (0.51%)	Renal failure, liver disease, malignancy, advanced age, fasting, malnutrition	48% vs 18% (OR 3.67 [1.15-11.21])
Fischer ²²	1986	7,736	Retrospective cohort	Not specified	94/7736 (0.01%)	Older age, neoplasia, HF, renal failure, liver disease, burn, infection, shock	Not reported

Dx: diagnosis; RF: risk factors; Tx: treatment; ICU: Intensive Care Unit; CKD: chronic kidney disease; HF: Heart Failure; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; OR: Odds Ratio; HR: Hazard Ratio; AMI: Acute Myocardial Infarction; UTI: Urinary Tract Infection.

Table 2. Total number of blood glucose levels performed and tracking in the first 24 hours and classification of blood glucose ranges reported in 2023 in all units with hospitalized adult patients according to the indicators of the Brazilian Diabetes Society (classification not yet published).

Data	Quantity
Total number of blood glucose tests (2023)	241,177
Number of hospitalized patients tested	15,755
First blood glucose test within 24 hours	14,445 (91.69%)
Blood Glucose Categories	Total of Patients
70-180 mg/dL	183,976 (76.3%)
100-180 mg/dL	133,641 (55.4%)
<70 or >250 mg/dL	23,071 (9.5%)
<54 or >250 mg/dL	18,680 (7.74%)
<70 mg/dL	6,609 (2.63%)
≤40 mg/dL	844 (0.35%)
≥180 mg/dL	50,623 (20.99%)

Figure 1. Distribution of blood glucose levels according to glycemic ranges in all adult patients admitted in 2023.

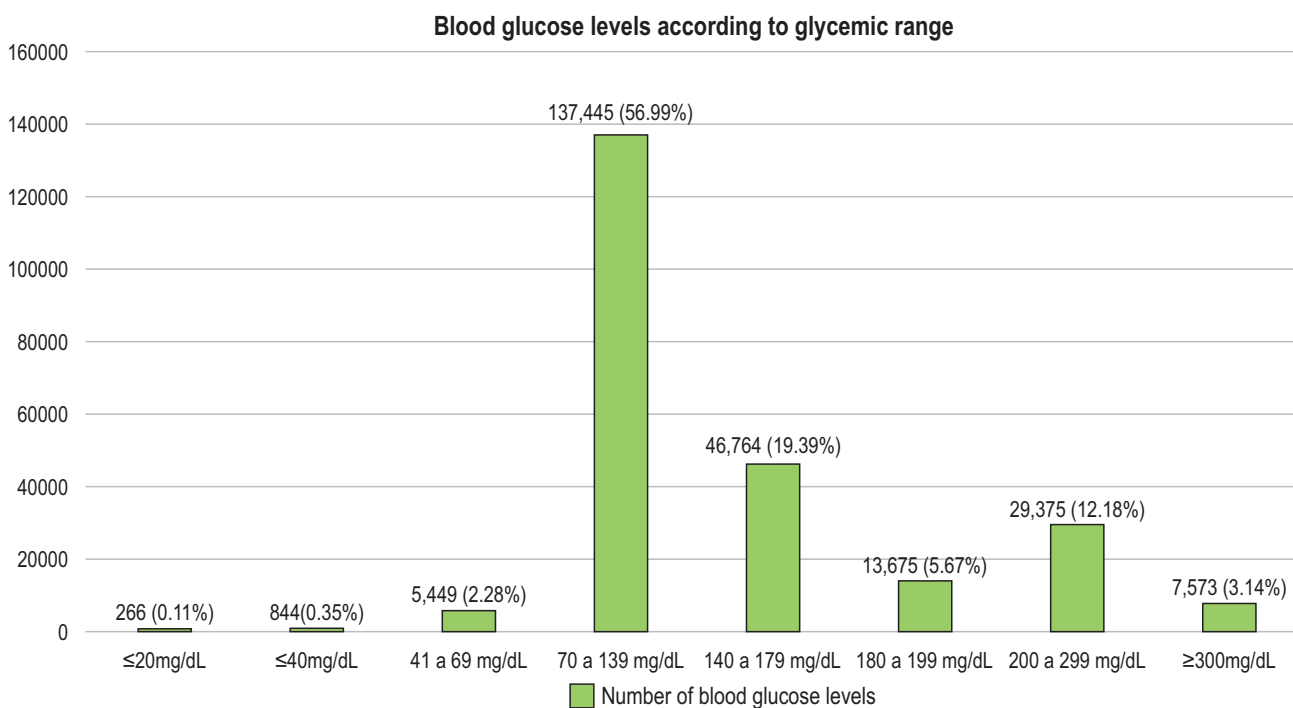
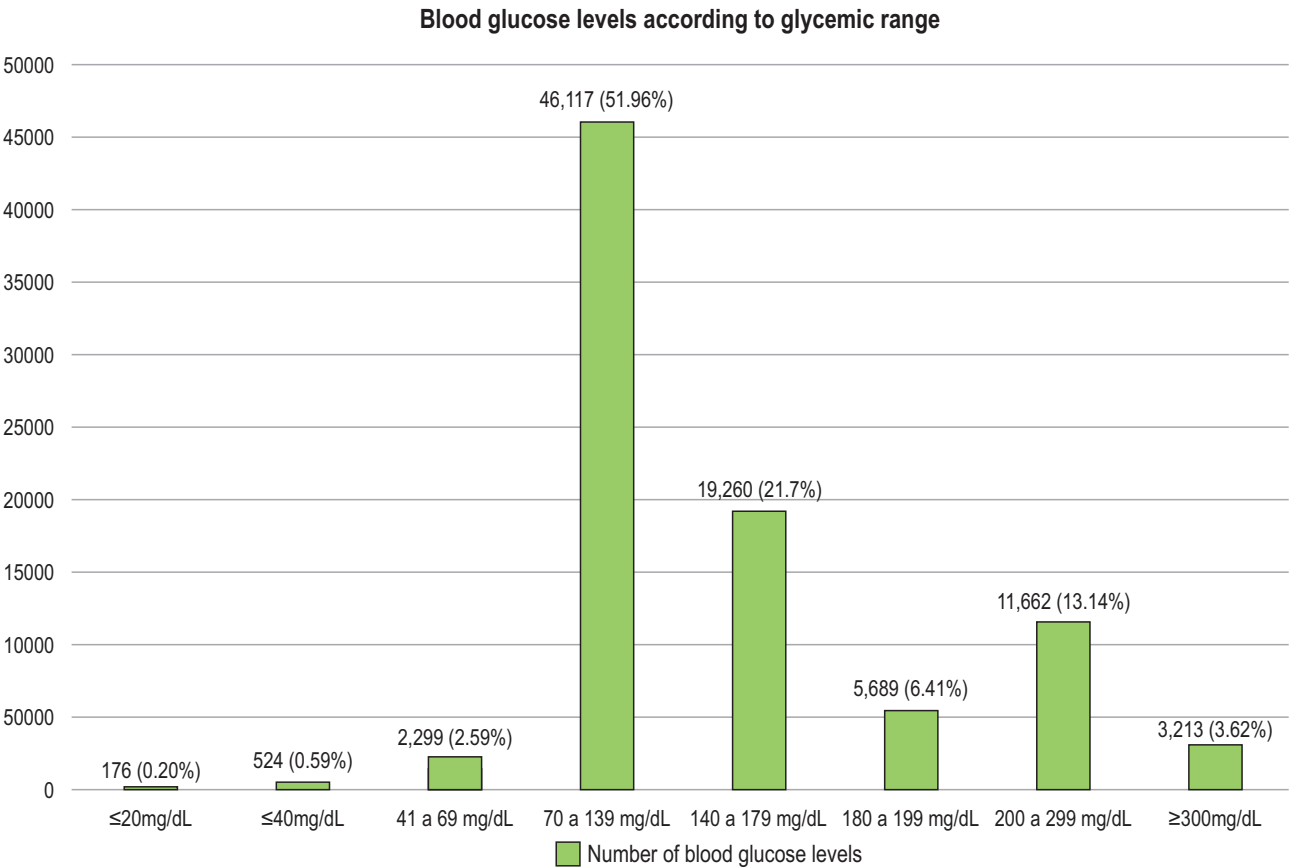


Table 3. Total number of blood glucose tests performed, first 24-Hour testing, and classification of blood glucose ranges in 2023 in closed units with hospitalized adult patients.

Data	Quantity
The number of blood glucose tests performed	88,755
The number of patients who tested blood glucose and were hospitalized	4,585
First blood glucose test within 24 hours	4,221 (92.06%)
Blood Glucose Categories	Total of Patients
70-180 mg/dL	65,320 (73.6%)
100-180 mg/dL	50,333 (56.7%)
<70 or >250 mg/dL	9,564 (10.8%)
<54 or >250 mg/dL	7,788 (8.8%)
<70 mg/dL	2,999 (3.18%)
≤40 mg/dL	524 (0.59%)
≥180 mg/dL	20,564 (23.17%)

Figure 2. Distribution of blood glucose levels according to glycemic ranges in adult patients admitted to closed units in 2023, based on indicators from the Brazilian Diabetes Society (pending publication).



Tables 2 and 3 provide detailed breakdowns of the prevalence of blood glucose ranges, further stratifying cases by unit type and glycemic categories based on indicators from the Brazilian Diabetes Society.

Prevalence

In the selected studies, the prevalence of spontaneous hypoglycemia ranged from 0.01% to 0.51%, demonstrating considerable variability. Switzer and colleagues¹⁶ found the lowest prevalence, with 0.01% in patients admitted to a surgical ICU, with 34.3% of episodes being spontaneous. Shilo and colleagues¹² reported the highest prevalence (0.51%) in non-diabetic geriatric patients, indicating that older age may contribute to increased prevalence.

Risk Factors

Most cases of spontaneous hypoglycemia were observed in patients admitted to closed units, where heart failure, renal failure, and malignancy were consistently identified as predominant risk factors across five of the nine studies analyzed. In a study by Bourcai, Southern, and Zonstein,¹³ they found that patients with renal failure (24.1% vs. 7.0%), heart failure (28.2% vs. 14%), and diabetes (51.3% vs. 31.9%) were more likely to experience hospital-acquired hypoglycemia compared with those who did not. Similarly, Switzer and colleagues¹⁶ highlighted four patient groups with greater susceptibility to hypoglycemia in surgical ICUs: patients with cirrhosis, multiple organ failure, polytrauma, and soft tissue infections, emphasizing the link between severe clinical conditions and the risk of hypoglycemia.

Other factors associated with the occurrence of spontaneous hypoglycemia include fasting, malnutrition, shock, sepsis, mechanical ventilation, the use of antibiotics, advanced age, hypoalbuminemia, low weight, and burns. For elderly individuals, the risk factors mirrored those

in other studies, with sepsis, hypoalbuminemia, and neoplasia being the most strongly associated with spontaneous hypoglycemia.¹¹

Mortality

The correlation between increased mortality and spontaneous hypoglycemia is extensively documented in the literature, with seven of the analyzed studies examining this association. Akirov and colleagues⁹ reported an overall mortality rate of 6.3%, noting significantly higher rates in groups experiencing moderate (13.9% vs. 12.9%) and severe (41.8% vs. 24.9%) spontaneous hypoglycemia compared to those treated with insulin.

In a retrospective observational study by Saliba and colleagues,¹⁷ the mortality rate was found to be higher in the spontaneous hypoglycemia group (26.7%) compared to those with medication-induced hypoglycemia; however, this association did not reach statistical significance (OR 1.22 [0.77-1.93]).

Boucai, Southern, and Zonszein¹³ observed an increased relative risk for mortality associated with a higher number of episodes of spontaneous hypoglycemia: the hazard ratio (HR) for one episode was 1.73 [1.17-2.57], for two episodes, it was 3.78 [2.32-6.15], and for three episodes it reached 4.86 [3.11-7.60]. However, when adjusted for comorbidities, this association diminished (HR 1.11 [0.76-1.64]), suggesting that these episodes might be a marker for severe disease rather than a direct cause of death. Furthermore, Kosiborod and colleagues¹⁸ found a notable association between spontaneous hypoglycemia and mortality (18.4% vs. 9.2%, OR 2.32 [1.31-4.12]) when comparing a retrospective cohort of 7,820 patients with insulin-using controls.

In elderly patients, mortality was nearly twice as high during hospitalization (26% vs. 14%, $p < .001$) and continued to be elevated up to three months post-discharge.

Discussion

Physiologically, the body possesses defense mechanisms against decreased blood glucose levels, including decreased insulin secretion, increased glucagon secretion, and increased epinephrine secretion in the absence of these responses. The loss of the ability to express these counterregulatory mechanisms is termed hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF). This condition can be found in patients with diabetes mellitus, severe comorbidities, advanced age, and a history of recurrent hypoglycemia. Additionally, carbohydrate intake is crucial as a behavioral defense triggered by the perception of symptoms mediated by sympathetic activity.² Failures in any of these mechanisms predispose individuals to episodes of symptomatic hypoglycemia.

In this cross-sectional study combined with a narrative review, we investigated the prevalence of hypoglycemia and the distribution of blood glucose levels measured at Hospital Santa Izabel (HSI) in 2023. Our narrative review evaluated the prevalence, risk factors, and mortality associated with hypoglycemia episodes not caused by insulin use in the selected articles. In 2023, among adult patients admitted to HSI, the prevalence of hypoglycemia (defined as blood glucose levels <70 mg/dL) was found to be 2.63% in non-intensive, intensive, and emergency units, while the prevalence was slightly higher at 3.18% for patients admitted to intensive care units. This frequency of hypoglycemia is standard and significantly higher than the spontaneous hypoglycemia evaluated in the narrative review. The review highlighted that the included studies portrayed hypoglycemia induced by insulin or other medications, making it difficult to distinguish between the types of hypoglycemia during data collection.

In comparison, an extensive North American study conducted across 126 hospitals³ reported a prevalence of hypoglycemia (<70 mg/dL) of any etiology that was also common. However, it

exceeded the prevalence reported at HSI. In non-intensive care units, the prevalence was 3.5%, while in intensive care units, it was significantly higher at 10.1%. However, the indicator used at Santa Izabel had the denominator as "patient-sample," while the North American study used "patient-day," which could account for the discrepancies in the findings. The narrative review revealed significant variability in the prevalence of spontaneous hypoglycemia across the ten publications evaluated, ranging from 0.01% to 0.51%. This variability characterizes spontaneous hypoglycemia as an event that can be classified as very rare to uncommon. The differences observed between the HSI data and those from the reviewed literature emphasize the importance of understanding the context in which hypoglycemia occurs and the various factors influencing its prevalence and impact on patient outcomes.

The study of spontaneous hypoglycemia reveals that the associated risk factors generally correspond to severe conditions, often linked with high mortality rates. As a result, spontaneous hypoglycemia is more frequently observed in critically ill patients with advanced diseases, frequently in the final stages of life. While there is evidence indicating an association between spontaneous hypoglycemia and an increased risk of death—particularly in patients not treated with insulin—this relationship has not been consistently reported across all studies. The higher prevalence of spontaneous hypoglycemia in geriatric and intensive care units underscores the frequent presence of risk factors such as advanced age and severe clinical comorbidities, which impair counter-regulatory mechanisms. The specific characteristics of intensive care units further elevate the risk of hypoglycemia due to factors like limited food availability, prolonged fasting periods between meals, and unforeseen deviations in hospital care protocols.⁸ For instance, Switzer and colleagues¹⁶ noted a lower prevalence

of spontaneous hypoglycemia in surgical units despite potentially long fasting periods. Their study reported only 32 episodes of hypoglycemia among 2,133 patients (0.01%), with 34% classified as spontaneous. This low prevalence could be attributed to more favorable clinical characteristics of the patients in surgical units, who are typically electively operated on. A significant limitation in the reviewed studies is the lack of a clear distinction between medication-induced hypoglycemia and spontaneous hypoglycemia. This ambiguity can hinder the interpretation of findings and may obscure the true prevalence and implications of spontaneous hypoglycemia in different patient populations. Thus, future studies should strive for clarity in categorizing hypoglycemia to better understand its risk factors, prevalence, and impact on patient outcomes.

Most of the risk factors for spontaneous hypoglycemia identified in the studies we reviewed align closely with those previously documented in the literature. A systematic review of hypoglycemia in hospitalized patients highlighted associations between patient age, severe comorbidities (such as sepsis, renal dysfunction, malignancy, hypoalbuminemia, anemia, liver failure, and heart failure), endocrine disorders (including adrenal insufficiency, growth hormone deficiency, hyperthyroidism, or hypothyroidism), and low body weight with episodes of hypoglycemia in general. Episodes of hypoglycemia are particularly prevalent among patients with kidney disease, as evidenced by 6 of the 10 studies included in our review. This increased prevalence is attributed to several mechanisms, including a decrease in gluconeogenesis (mainly in the kidneys), reduced insulin degradation in peripheral tissues, decreased insulin clearance by the kidneys, anorexia, and autonomic neuropathy. Collectively, these factors elevate the risk of both iatrogenic and spontaneous hypoglycemia.²⁰ For instance, Boucai, Southern, and Zonstein¹³ reported a higher incidence of renal failure (24.1%

vs. 7.0%) among individuals who experienced spontaneous hypoglycemia episodes.²⁰ Similarly, liver disease predisposes patients—both diabetic and non-diabetic—to hypoglycemia due to its essential roles in carbohydrate metabolism, gluconeogenesis, and glycogenolysis. Liver dysfunction has been linked to an increased risk of hypoglycemia, particularly in septic patients and those with low albumin concentrations.²⁰

Seven of the 10 studies in our review investigated the relationship between mortality and hospital-acquired hypoglycemia, distinguishing between patients who developed hypoglycemia spontaneously and those whose hypoglycemia resulted from hypoglycemic therapies. The occurrence of spontaneous hypoglycemia has been associated with a higher mortality rate compared to hypoglycemia induced by therapies like insulin.^{9,17,18} This discrepancy can, in part, be explained by the notion that spontaneous hypoglycemia often reflects a severe underlying disease process. In contrast, drug-induced hypoglycemia is an anticipated clinical outcome resulting from stricter glycemic control measures¹⁰ and insulin use. For instance, Kosiborod and colleagues¹⁸ found a significantly higher mortality rate in patients with acute myocardial infarction who experienced spontaneous hypoglycemia (18.4% vs. 9.2%, $p < 0.001$). No such difference was observed in those treated with insulin (10.4% vs. 10.2%, $p = 0.92$). Severe hypoglycemia episodes can lead to serious cardiac complications, such as QT interval prolongation and reentrant arrhythmias, potentially resulting in sudden cardiac death. Additionally, increased sympathetic activity during these episodes may destabilize atherosclerotic plaques, heightening the risk of cardiovascular events.²¹ The emergence of recurrent spontaneous hypoglycemia episodes in critically ill patients, mainly those refractory to clinical interventions, may serve as a marker of imminent death, indicating multiple organ failure and dysfunction of endogenous mechanisms vital for maintaining homeostasis.

Conclusion

The prevalence of hypoglycemia of any etiology at Hospital Santa Izabel is significant and aligns closely with findings from an extensive North American study on hospital-acquired hypoglycemia. In contrast, spontaneous hypoglycemia is categorized as an very rare to sporadic occurrence within hospital settings, predominantly affecting critically ill and elderly patients, and is associated with increased mortality rates. The identification of key risk factors—such as advanced age, malignancy, sepsis, and liver and kidney diseases—underscores the necessity for vigilant monitoring of these vulnerable populations. These findings highlight the importance of implementing targeted preventive strategies to reduce the risk of hypoglycemia among at-risk groups and enhance the understanding of its implications in diverse clinical scenarios.

References

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013 May;36(5):1384–95.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28.
3. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med.* 2009 Nov;4(9):E7–14.
4. National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) - 2012 [Internet]. NHS England Digital. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-inpatient-audit/national-diabetes-inpatient-audit-nadia-2012>
5. Krinsley JS. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR? *Hosp Pract.* 2015;43(3):191–7.
6. Gallo RJ, Fang DZ, Heidenreich PA. Administrative coding *versus* laboratory diagnosis of inpatient hypoglycemia. *Diabetes Care* 2023 Jun 1;46(6):e126–7.
7. Nishioka Y, Okada S, Noda T, Myojin T, Kubo S, Ohtera S et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Database in Japan. *J Diabetes Investig.* 2020 Mar;11(2):426–34.
8. Lake A, Arthur A, Byrne C, Davenport K, Yamamoto JM, Murphy HR. The effect of hypoglycaemia during hospital admission on health-related outcomes for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019 Nov;36(11):1349–59.
9. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1;102(2):416–24.
10. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009 Apr 14;180(8):821–7.
11. Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1825–9.
12. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Aug;46(8):978–82.
13. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med.* 2011 Nov;124(11):1028–35.
14. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):49–58.
15. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008;300(8):933–44.
16. Switzer E, Schellenberg M, Lewis M, Owattanapanich N, Lam L, Inaba K. Hypoglycemia in a Surgical Intensive Care Unit. *Am Surg.* 2021 Dec;87(10):1580–3.
17. Saliba L, Cook CH, Dungan KM, Porter K, Murphy CV. Medication-induced and spontaneous hypoglycemia carry the same risk for hospital mortality in critically ill patients. *J Crit Care* 2016 Dec;36:13–7.
18. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with

- acute myocardial infarction. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1556–64.
19. Feitosa A. A Importância da Comissão de Controle Glicêmico Hospitalar (CCGH) no Hospital Santa Izabel. *Rev Cient HSI* 2019 Jun 30;3(2):86–101.
20. Pratiwi C, Mokoagow MI, Made Kshanti IA, Soewondo P. The risk factors of inpatient hypoglycemia: A systematic review. *Heliyon* 2020 May;6(5):e03913.
21. Hsu P-F, Sung S-H, Cheng H-M, Yeh J-S, Liu W-L, Chan W-L et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013 Apr;36(4):894–900.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Isquemia e Angina com Artérias Coronárias Não Obstrutivas: Uma Revisão Atualizada

Ischemia and Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries: An Updated Review

Yago Santana de Oliveira^{1*}, Marcelo Góes Alves da Silva¹,
Ramon Lima Machado de Santana¹

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

Correspondence addresses:

Dr. Yago Santana de Oliveira
ysoliveira4@gmail.com

Received: June 18, 2024

Revised: July 20, 2024

Accepted: August 25, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Angina com artérias coronárias não obstrutivas (ANOCA) e isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA) representam entidades clínicas que desafiam as abordagens tradicionais de diagnóstico e manejo da doença arterial coronariana. Estas condições são causadas por anormalidades estruturais e funcionais da microcirculação coronária, incluindo disfunção endotelial, inflamação e espasmo coronário, que resultam em isquemia miocárdica ou dor torácica anginosa, na ausência de estenoses significativas nas artérias epicárdicas. Este artigo revisa as bases fisiopatológicas da ANOCA e INOCA, destacando os mecanismos subjacentes, os desafios no diagnóstico, os avanços nos testes funcionais e as opções terapêuticas mais atuais. Também abordamos o papel de novas técnicas diagnósticas e a importância de uma abordagem multidisciplinar para o manejo de pacientes.

Palavras-chave: Angina; Isquemia Miocárdica; ANOCA; INOCA; Disfunção Microvascular Coronariana; Testes Funcionais.

Angina with non-obstructive coronary arteries (ANOCA) and ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) represent clinical entities that challenge traditional approaches to the diagnosis and management of coronary artery disease. These conditions are caused by structural and functional abnormalities of the coronary microcirculation, including endothelial dysfunction, inflammation, and coronary spasm, which result in myocardial ischemia or anginal chest pain in the absence of significant epicardial stenoses. This article reviews the pathophysiological basis of ANOCA and INOCA, highlighting the underlying mechanisms, diagnostic challenges, advances in functional testing, and the latest therapeutic options. We also discuss the role of new diagnostic techniques and the importance of a multidisciplinary therapeutic approach in the management of patients.

Keywords: Angina; Myocardial Ischemia; ANOCA; INOCA; Coronary Microvascular Dysfunction; Functional Tests.

A angina do peito é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de

nitroglicerina e derivados. Acomete portadores de doença arterial coronariana (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica, em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão não controlada e pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial.¹

Podendo cursar com angina, a isquemia miocárdica é determinada por um desequilíbrio entre o estado de consumo energético do miocárdio e a oferta de oxigênio pelo fluxo sanguíneo coronário. Isto se deve a várias condições; em particular, doença obstrutiva epicárdica por aterosclerose, disfunção microvascular coronária, inflamação e vasoespasmos contribuem para a fisiopatologia multifacetada e complexa da doença cardíaca isquêmica.²

Com o avanço da tecnologia e com o advento de novos estudos sobre o assunto, a fisiopatologia da doença microvascular e novos testes funcionais trazem à tona o protagonismo de conceitos de doenças já conhecidas. A ANOCA (do inglês, *angina with open coronary arteries* - angina com artérias coronárias não obstrutivas) e INOCA (do inglês, *ischemia with no obstructive coronary artery disease* - isquemia com artérias coronárias não obstrutivas) são duas entidades que compõem o conjunto de anormalidades funcionais e estruturais da disfunção/doença microvascular coronariana (DMC).

Geralmente, a DMC é classificada como disfunção microvascular na ausência de DAC obstrutiva, em doenças miocárdicas, ou pode estar presente na DAC obstrutiva ou iatrogênica, como pós-revascularização percutânea.^{3,4} Diante disso, se antes exigia-se a presença de doença macrovascular como condição *sine qua non* para a definição de síndromes coronarianas crônicas, agora inclui-se a DMC como um fator também prevalente e que pode caracterizar todo o espectro da síndrome coronariana crônica.⁵

Estudos indicam que até 70% dos pacientes submetidos à angiografia invasiva não apresentam doença arterial coronariana obstrutiva.⁶ Este

percentual pode variar conforme o contexto clínico da indicação da angiografia. Destes pacientes, a maior parte é do sexo feminino (50 a 70% dos casos), ao passo que os homens representam cerca de 30% a 50% dos que exibem coronariografia sem achados obstrutivos.⁷

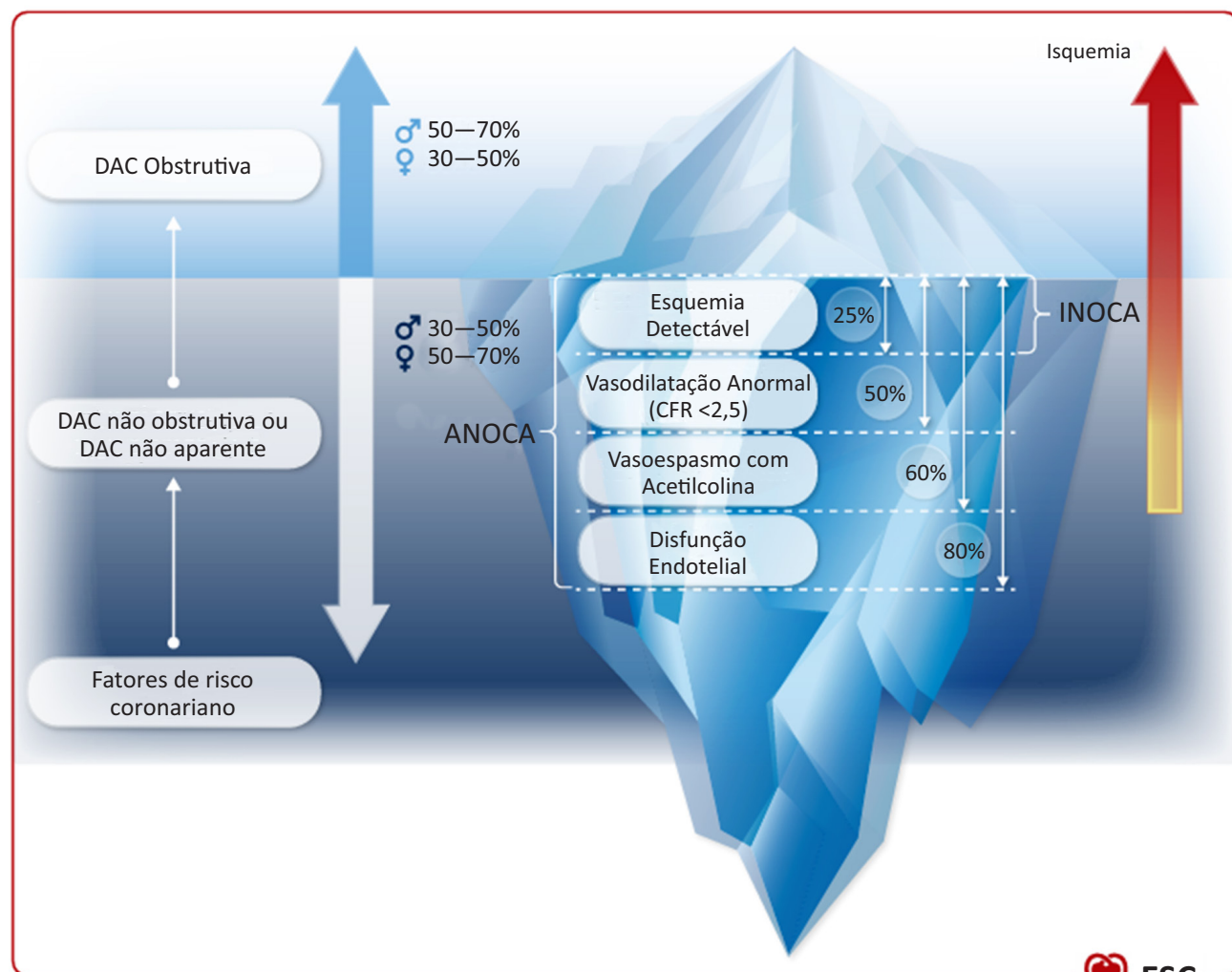
Fisiopatologia

Através do teste invasivo utilizando a acetilcolina ou a adenosina, podemos identificar os seguintes tipos da DMC: disfunção endotelial com vasodilatação prejudicada; angina vasoespástica epicárdica; angina vasoespástica microvascular; combinações de mecanismos supracitados; e a resposta ambígua, ou seja, presença de sintomas anginosos sem que seja identificado seu mecanismo. A disfunção microvascular é uma característica da INOCA, sendo esta integrante do grupo da ANOCA (Figura 1), conforme as diretrizes para o manejo de síndromes coronarianas crônicas do ESC 2024.⁸

O espasmo epicárdico (angina vasoespástica epicárdica) geralmente não está associado a fatores de risco tradicionais, exceto ao tabagismo. Acredita-se que esse tipo de vasoespasmos seja causado por dois mecanismos principais: disfunção endotelial e hiperreatividade das células musculares lisas. Esses mecanismos respondem de maneira diferente aos estímulos do sistema nervoso autônomo, dependendo se os estímulos são do sistema simpático (como exercícios ou um teste de estimulação fria) ou se os estímulos são do sistema parassimpático e provocam uma resposta exacerbada (por exemplo, espasmos noturnos).⁹

A angina microvascular é proveniente de alterações estruturais ou funcionais e/ou vasoconstrição anormal das arteríolas coronárias. As alterações vasculares estão associadas a remodelamento microvascular, não incluindo, necessariamente, placas de ateroma. Estão relacionadas a fatores de risco, como diabetes, hipertensão e insuficiência renal, ou evidência de aterosclerose epicárdica difusa.¹⁰

Figura 1. Prevalência das características da doença em pacientes com ANOCA/INOCA encaminhados para teste funcional coronariano invasivo.



Adaptado de ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2024;45(36):3415-3537. Figure 12. Prevalence of disease characteristics in patients with ANOCA/INOCA referred for invasive coronary functional testing. ANOCA: angina with open coronary arteries - angina com artérias coronárias não obstrutivas; INOCA: ischemia with no obstructive coronary artery disease - isquemia com artérias coronárias não obstrutivas; CAD: coronary artery disease - doença arterial coronariana; CFR: coronary flow reserve - reserva de fluxo coronariano; Ach: acetylcholine – acetilcolina.⁸

Já as alterações funcionais têm a disfunção endotelial como um importante contribuinte para a doença microvascular. O mecanismo apresenta uma combinação de rarefação capilar, compressão extrínseca e remodelamento vascular anormal, incluindo fibrose intersticial.^{4,11} Com o desenvolvimento de fatores de risco para doença cardiovascular e aterosclerose, o endotélio vascular torna-se disfuncional e a resposta vasodilatadora às intervenções farmacológicas e

fisiológicas é atenuada, resultando em prejuízo do aumento do fluxo sanguíneo coronariano ou vasoconstrição com redução franca do fluxo sanguíneo.¹²

Vale ressaltar que o estresse oxidativo, causado pela superprodução e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) celular, juntamente com a consequente resposta inflamatória, são considerados os principais mecanismos patogênicos da DMC.¹³

Como uma forma de associar a fisiopatologia com a busca diagnóstica da doença microvascular, é importante entender a reserva de fluxo coronariano (RFC). Esta é definida como a razão entre o fluxo coronariano máximo após estímulo hiperêmico e o fluxo em estado basal. Ela reflete a capacidade funcional do leito coronariano de aumentar a oferta de sangue diante de um aumento da demanda miocárdica de oxigênio.¹⁴ Boa parte dos pacientes com ANOCA apresentam a RFC prejudicada. Assim como a RFC, um outro parâmetro para avaliar a função das artérias coronárias é a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC). Consiste em uma medida mais específica que considera a velocidade do fluxo, geralmente obtida por métodos invasivos como o “*doppler flow wire*” ou de forma não invasiva pela ecocardiografia Doppler sob estresse.¹⁵

Conforme evidenciado no estudo iPOWER, a RVFC estava prejudicada em grande proporção e estava associada à idade, hipertensão, tabagismo atual, frequência cardíaca elevada em repouso e colesterol HDL baixo,¹⁶ o que mostra a associação desses fatores de risco à disfunção microvascular coronariana.

Quadro Clínico

A combinação de sintomas como dor torácica e dispneia é comum. Pacientes com angina microvascular, muitas vezes, relatam dor torácica semelhante à angina, geralmente aos esforços e, às vezes, em repouso. A ANOCA é mais comum em mulheres e os indivíduos afetados geralmente apresentam baixa resposta a nitratos. Em alguns casos, em vez de angina, os pacientes podem ter angina equivalente, como dispneia aos esforços, ou sintomas atípicos, como náuseas, vômitos, tonturas ou fadiga. No espasmo microvascular, que também é mais comum em mulheres, a angina instável pode ocorrer com uma resposta variável aos nitratos.¹⁷ Ainda falando dos distúrbios vasomotores, devido à disfunção endotelial, o principal sintoma é a angina aos

esforços, enquanto nos distúrbios vasomotores desencadeados pela hiper-reatividade das células musculares lisas dos vasos coronários (como na angina de Prinzmetal), a angina tende a ocorrer em repouso ou torna-se instável, especialmente à noite.⁹

Diagnóstico

Visto que nenhum método possibilita a análise direta da microcirculação coronariana *in vivo* em humanos, tanto o diagnóstico da ANOCA quanto da INOCA baseia-se na avaliação funcional invasiva da microcirculação coronariana.^{9,18} Não menos importante, a avaliação inicial com a história clínica e exame físico são norteadores na investigação. Testes não invasivos, como ecocardiografia sob estresse, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), angiotomografia de coronárias com perfusão e ressonância magnética cardíaca (RMC), permitem diagnosticar ANOCA/INOCA medindo a RFC.¹⁰

Embora apresentem um valor preditivo negativo bom, as técnicas não invasivas não apresentam valores preditivos positivos adequados, justamente por apresentar a doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva como diagnóstico diferencial. Para a prática médica, faz-se necessário descartar a DAC obstrutiva antes que o diagnóstico de doença microvascular seja feito. Somente técnicas híbridas como angiotomografia de coronárias com a análise da perfusão miocárdica do PET-CT oferecem imagens combinadas das artérias coronárias epicárdicas e testes funcionais da microcirculação coronariana em um único teste.¹⁰ O grande obstáculo para essa combinação está no custo, o que culmina na baixa disponibilidade do método.

Em casos ainda incertos sob realização de testes não invasivos, o cateterismo cardíaco, antes utilizado meramente para identificar estenoses anatomicamente significativas, tem evoluído com novas técnicas para servir de teste funcional. Isso permite a avaliação refinada de

estenoses, testes provocativos para detecção de lesões epicárdicas ou espasmos microvasculares, além de uma avaliação funcional da doença microvascular.

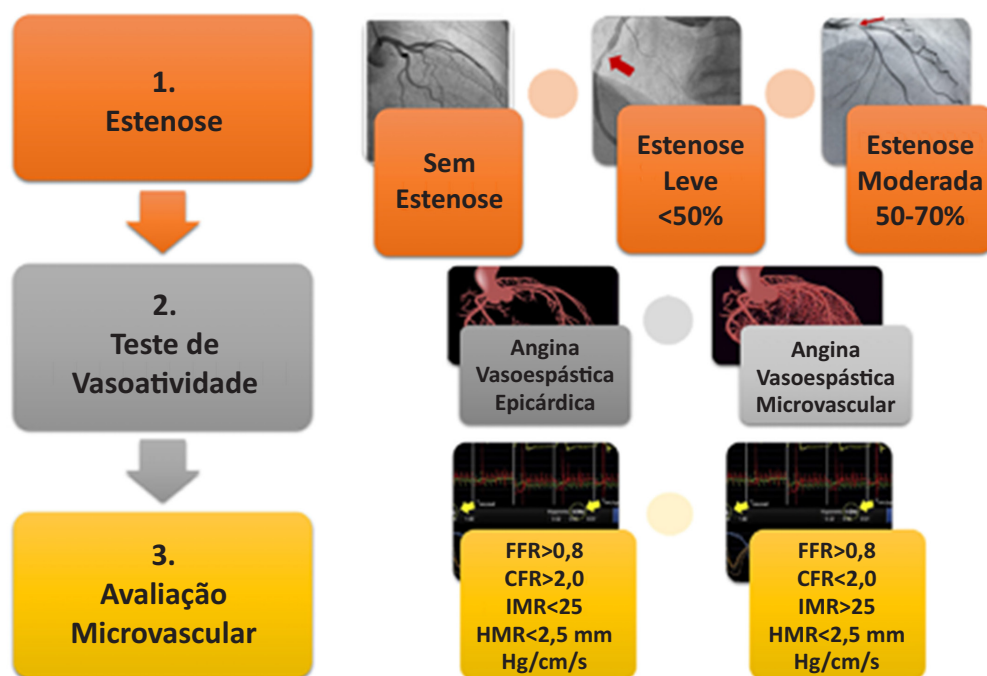
Os testes funcionais (Figura 2) supracitados consistem nos seguintes métodos: reserva de fluxo fracionada (do inglês, *fractional flow reserve* - FFR) e relação instantânea sem ondas (do inglês, *instantaneous wave-free ratio* - iFR) – através da mensuração do fluxo e da pressão intracoronária, servem para avaliar a significância das lesões intracoronarianas; resistência de velocidade de fluxo microvascular/miocárdica hiperêmica (do inglês, *hyperaemic microvascular/myocardial velocity resistance* - HMR), índice de resistência microvascular (IRM) e reserva de resistência microvascular (RRM) – avaliam a função microvascular. A disfunção microvascular coronariana é definida como uma RFC < 2,0 e/ou uma IRM > 25.³

Tratamento da ANOCA/INOCA

O manejo de pacientes com doença cardíaca microvascular não tem apenas o tratamento medicamentoso como arma para melhorar a angina e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Também consiste em uma abordagem multidisciplinar, colocando a autonomia do paciente no centro da conduta. Somando-se a isso, a terapia baseada em procedimentos e dispositivos figura como alternativa no tratamento da ANOCA.¹⁹

O tratamento inicial da angina microvascular é baseado em anti-isquêmicos tradicionais. Vários medicamentos (por exemplo, ranolazina, xantinas, ivabradina, trimetazidina) e terapias não farmacológicas (como estimulação da medula espinhal, contrapulsção externa melhorada) foram propostos e podem ajudar a alcançar um alívio significativo da angina.^{20,21} Em pacientes

Figura 2. Avaliação microvascular através de teste funcional.



Adaptado de American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice 42 (2024) 100391. Figure 2, Central ilustration. FFR: fractional flow reserve - reserva de fluxo fracionada; CFR: coronary flow reserve - reserva de fluxo coronariano; IMR: Index of microcirculatory resistance - índice de resistência microvascular; HMR: Hyperemic microvascular resistance - Resistência hiperêmica à velocidade do miocárdio.³

com angina microvascular e reserva de fluxo coronariano reduzido e/ou elevação do índice de resistência microvascular (que pode refletir remodelamento arteriolar), betabloqueador (BB), bloqueador dos canais de cálcio (BCC), ranolazina e inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) são usados.²²

Nos casos que envolvem espasmo microvascular ou epicárdico após teste de acetilcolina, além de angina vasoespástica, os BCCs são a primeira linha de tratamento, podendo, em alguns casos, lançar mão do uso concomitante de dois medicamentos da mesma classe em doses elevadas. Diante de novas perspectivas, há estudos com a zibotentana, um antagonista dos receptores de endotelina - vasoconstritor envolvido na regulação do tônus vascular -, evidenciando melhoria significativa na capacidade de exercício e redução da dor torácica em pacientes diagnosticados com angina microvascular, podendo ser eficaz na redução dos sintomas.²³

Conclusão

É importante entender que 75% dos pacientes com ANOCA não terão isquemia documentada e, conseqüentemente, serão subdiagnosticados e subtratados. Para evitar esse problema, o entendimento da fisiopatologia dessa doença e a utilização de testes funcionais de forma adequada tornam-se protagonistas na conduta. Por fim, o controle dos fatores de risco (tratamento da pressão arterial e da dislipidemia, por exemplo) e a adoção de um estilo de vida saudável são fundamentais no tratamento da angina microvascular. Não menos importante, a adesão medicamentosa associada à relação médico-paciente compõe a base para a melhor conduta.

Referências

1. Luiz E, Machado César A. Diretrizes de doença coronariana crônica - Angina estável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004;83.
2. Severino P, D'amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG 2020;21:1–30.
3. AlShaikh S, Rohm CL, Sutton NR, Burgess SN, Alasnag M. INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2024 Jun 1;42.
4. Pruthi S, Siddiqui E, Smilowitz NR. Beyond coronary artery disease: assessing the microcirculation. *Interventional Cardiology Clinics Elsevier Inc.*; 2023;12:119–29.
5. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1352–71.
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504–20.
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen J, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734–44.
8. Budaj A, Buechel RR, Alfonso Chiariello G, Grete Semb A, Senior R, Van Craenenbroeck EM, et al. Milan Milojevic 1 (Serbia). Torsten Doenst [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae177/7743115>.
9. Escobar C, Lara JG, Escaned J, Ruiz AC, Ibañes EG, Frieria LF, et al. Diagnosis and treatment of patients with ANOCA. Consensus document of the SEC-Clinical Cardiology Association/SEC-Interventional Cardiology Association/ SEC-Ischemic Heart Disease and Acute Cardiac Care Association/ SEC-Cardiovascular Imaging Association. *REC: Interventional Cardiology* 2024 Apr 1;6(2):106–16.
10. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2625–41.
11. Mehta PK, Huang J, Levit RD, Malas W, Waheed N, Bairey Merz CN. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis* 2022;363:8–21.

12. Viviany R. Taqueti, MD, MPHa and Marcelo F. Di Carli Md. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art Review. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
13. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Lüscher TF, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: Recent progress and clinical implications. *Eur Heart J.* 2021;42(26):2590–604.
14. Osório AFF, Kowatsch I, Tsutsui JM, Trindade MLH, Andrade JL, Ramires JAF et al. Avaliação de reserva de fluxo coronariano e miocárdico pela ecodopplercardiografia transtorácica e ecocardiografia com contraste miocárdico em pacientes com lesão na artéria coronária descendente anterior. 2004;13–22.
15. de Abreu JS, Lima JWO, Diógenes TCP, Siqueira JM, Pimentel NL, Neto PSG et al. Reserva de velocidade de fluxo coronariano durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):134–42.
16. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER study. *J Am Heart Assoc.* 2015;5(3).
17. Meeder JG, Hartzema-Meijer MJ, Jansen TPJ, Konst RE, Damman P, Elias-Smale SE. Outpatient management of patients with angina with no obstructive coronary arteries: How to come to a proper diagnosis and therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* Frontiers Media SA 2021;8.
18. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovascular Research* Oxford University Press 2020;116:841–55.
19. Tavella R, Beltrame JF. Shortcomings in managing patients with ischemia with nonobstructed coronary arteries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022 Jul 1;15(7):E008746.
20. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Lüscher TF, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: Recent progress and clinical implications. *European Heart Journal* Oxford University Press 2021;42:2590–604.
21. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2014;14:31–40.
22. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease: Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation.* 2018;138(14):1463–80.
23. Morrow A, Young R, Abraham GR, Hoole S, Greenwood JP, Arnold JR et al. Zibotentan in Microvascular Angina: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Circulation* 2024.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Leaks e Fístulas Pós-Cirurgias Esofagogástricas: Avanços Recentes

Leaks and Fistulas after Esophagogastric Surgeries: Current Advances

**Luis Fernando Pinto Johnson^{1,2,3*}, Daniel Sadigursky Ribeiro²,
Marcos Dantas Morais Freire^{1,3}**

¹Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Santa Izabel; ²Programa de Residência em Cirurgia Geral; ³Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica;
Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Luís Fernando P. Johnson
fernando.johnson@icloud.com

Received: June 7, 2024

Revised: July 31, 2024

Accepted: August 15, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Fístulas e *leaks* pós-cirurgias esofagogástricas são complicações graves associadas a alta morbimortalidade, aumento do tempo de internação e dos custos hospitalares. A incidência dessas complicações pode chegar a 30% e o manejo delas é complexo, envolvendo uma abordagem multidisciplinar. Recentemente, avanços significativos foram alcançados no manejo dessas complicações, com o desenvolvimento de técnicas endoscópicas, como o uso de cliques *over-the-scope* (OTSC), *stents* metálicos autoexpansíveis (SEMS), drenagem interna endoscópica e terapia de vácuo endoscópico com resultados promissores. O uso individual e por vezes combinado dessas técnicas tem mostrado bons resultados. Embora o manejo continue desafiador e não haja um protocolo universal estabelecido, a personalização do tratamento com base nas características do paciente e do defeito parece ser o futuro do tratamento dessas complicações. Este artigo revisa os avanços recentes no tratamento de fístulas e *leaks* pós-gastrectomia, com foco nas técnicas endoscópicas e suas implicações na prática clínica moderna.

Palavras-chave: Gastrectomia; Fístula; *Leaks*; Tratamento Endoscópico.

Post-esophagogastric fistulas and leaks are serious complications associated with high morbidity and mortality, prolonged hospital stays, and increased healthcare costs. The incidence of these complications can reach up to 30%, and their management is complex, requiring a multidisciplinary approach. Recently, significant advances have been made in managing these complications with the development of endoscopic techniques, such as over-the-scope clips (OTSC), self-expandable metallic stents (SEMS), internal endoscopic drainage, and endoscopic vacuum therapy, all of which have shown promising results. The individual and sometimes combined use of these techniques has yielded good outcomes. Although managing these conditions remains challenging and no universal protocol has been established, tailoring treatment to the patient's and defect's characteristics appears to be the mainstay for treating these complications. This article reviews recent advances in treating post-gastrectomy fistulas and leaks, focusing on endoscopic techniques and their implications for modern clinical practice.

Keywords: Gastrectomy; Fistula; Leaks; Endoscopic Treatment.

As esofagectomias e gastrectomias são procedimentos comumente realizados no tratamento de doenças benignas e malignas, como em cirurgias bariátricas e neoplasias esofagogástricas, em todo o mundo com taxas variáveis de complicações e mortalidade. Fístulas e *leaks* pós-cirurgias esofagogástricas representam complicações potencialmente graves, associadas a alta morbimortalidade, prolongamento da hospitalização, aumento dos custos associados a cuidados à saúde e impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados.¹ A incidência dessa complicação varia muito na literatura, com relatos de até 30% conforme o tipo de cirurgia realizada. Seu tratamento é complexo e requer atenção multidisciplinar, com mortalidade descrita entre 20 e 40% dos casos considerando o tratamento conservador e cirúrgico.²

O tratamento conservador padrão inclui dieta oral zero com repouso intestinal, suporte nutricional adequado com uso inicial de nutrição parenteral e antibioticoterapia de amplo espectro. O tratamento cirúrgico convencional pode representar um desafio técnico, além de estar associado a alta morbimortalidade, reservado atualmente para pacientes graves, com peritonite difusa e franca contaminação abdominal.³

Não existe, atualmente, um protocolo universal para a abordagem de *leaks* e fístulas, sendo o tratamento ajustado para cada cenário de acordo com a apresentação clínica, tamanho do defeito, presença de coleções e disponibilidade de materiais.³

Nos últimos anos, avanços significativos no tratamento dessas complicações têm sido alcançados incluindo novas técnicas endoscópicas de clipagem *over-the-scope* (OTSC), uso de *stents* endoscópicos, drenagem endoscópica e terapia de pressão negativa, com resultados promissores.⁴

Este artigo tem como objetivo revisar os progressos recentes no manejo de fístulas e *leakages* após cirurgias esofagogástricas, discutindo novas abordagens terapêuticas, evidências clínicas atuais e suas implicações na prática cirúrgica moderna.

Clipes Endoscópicos

Clipes endoscópicos são usados em diversas patologias do trato gastrointestinal e seu uso no tratamento de *leaks* e fístulas vem ganhando força, principalmente em situações benignas como a cirurgia bariátrica.³

O uso de clipes convencionais geralmente está limitado a defeitos menores que 20mm, com resolução do quadro e reduzido tempo de internamento. Realizado idealmente tão logo quanto o diagnóstico do defeito, ou após redução do processo inflamatório e infeccioso.⁵

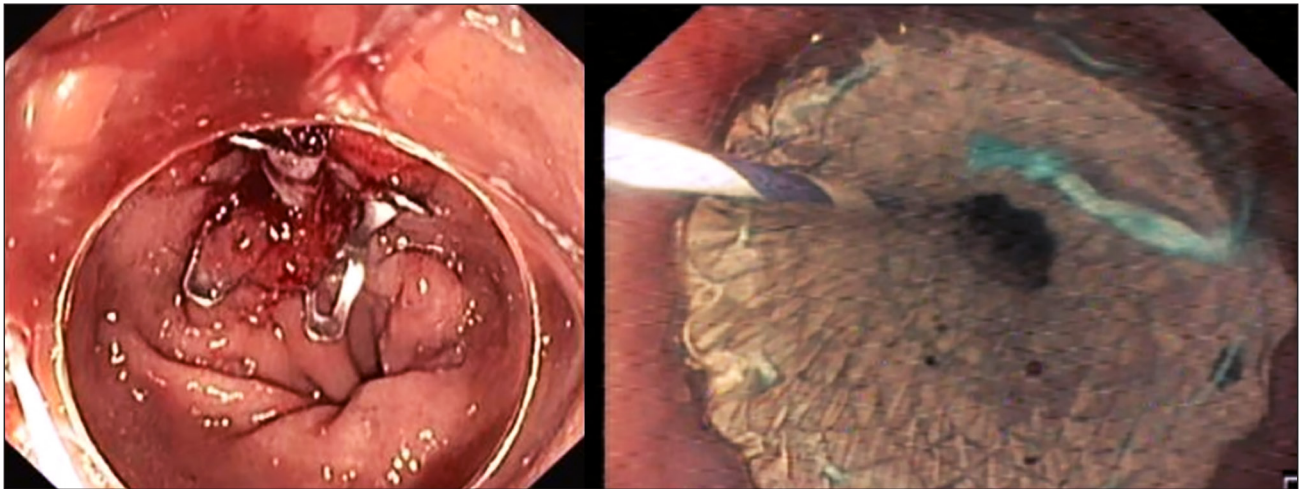
O sistema *over-the-scope clipping* (OTSC), com clipes maiores e com maior força, podem ser usados em defeitos de até 30mm, com maior eficácia em defeitos de 10-20mm. Sua eficácia no tratamento de fístulas é variável na literatura, com estudos mostrando resolução em 31-81% dos casos.⁶ A Figura 1 mostra o aspecto final da inserção do dispositivo.

Mizrahi e colaboradores (2021)⁶ encontraram uma baixa eficácia no uso de OTSC como terapia endoscópica única em pacientes submetidos a *sleeve* gástrico, resolvendo pequenas fístulas (*leakages*) em 31% dos casos. Em estudo com pequena casuística (26 casos), quando associado a terapia de resgate com *stent* autoexpansível endoscópico (SEMS), o sucesso terapêutico chegou a 50%.⁶

Uma metanálise publicada recentemente avaliou o uso de OTSC em 61 pacientes com *leaks* após cirurgia bariátrica, com uma taxa de sucesso terapêutico de 81% (95% CI 67.3 - 91.7), (I²= 39%, p = 0.15), apesar de alta taxa de reintervenção (35.0% (95% CI 11.7 - 64.7), com importante heterogeneidade (I²= 68%, p = 0.04).⁷

A taxa de sucesso terapêutico com essa modalidade é maior nos casos de *leaks* (precoces) em comparação a fístulas (tardias). Um dos maiores ensaios clínicos multicêntricos com 188 pacientes mostrou uma taxa de sucesso de 73,3% para *leaks* comparado a 42,9% para fístulas. Uma das maiores revisões sistemáticas sobre o assunto com 388 casos de fístulas e 97 casos de *leaks* (não

Figura 1. Comparação lado a lado de aspecto final após inserção do OTSC (à esquerda) e SEMS (à direita).



Fonte: Adaptado de Cereatti (2021)³ e Jonh (2020)²⁶.

limitados a casos associados a gastrectomias) mostrou sucesso em 51% e 66% dos casos respectivamente.³

As complicações mais comuns do procedimento são migração do clipe, fibrose, estenose local, isquemia e aumento do tamanho do defeito, reportado em até 1,7% dos casos.⁸

Stent Endoscópico

Os *stents* endoscópicos foram inicialmente desenvolvidos para estenoses associadas a doenças malignas do trato gastrointestinal, contudo atualmente versões totalmente ou parcialmente cobertas são usadas no tratamento de *leaks* e fístulas com sucesso.⁹

Seu objetivo é selar o defeito anastomótico e desviar o conteúdo intraluminal para possibilitar a cicatrização da mucosa afetada, além de promover um retorno precoce a alimentação oral e reduzido risco de estenose. Os *stents* metálicos autoexpansíveis são os mais utilizados mundialmente por possibilitar cobertura em maiores ângulos, possuir menor diâmetro e maior praticidade de posicionamento.⁹ A Figura 1 mostra o aspecto endoscópico após da inserção do dispositivo.

A taxa de sucesso terapêutico com essa modalidade varia entre 48-100% na literatura.³ Liesenfeld e colaboradores (2021)⁹ demonstraram o resultado de uso de SEMS em pacientes oncológicos com resolução da lesão em 65% dos casos, com tempo de permanência médio no trato gastrointestinal de 44 dias. O sucesso terapêutico foi associado a uso de *stents* mais longos e calibrosos.⁹

Mustafa (2023)¹⁰ publicou uma revisão com 23 pacientes com *leaks* operados por câncer e demonstrou um sucesso terapêutico final em 87% dos casos, com 3 óbitos. Em 54% dos pacientes, o resultado foi atingido com apenas 1 *stent*. O tempo médio de retenção do *stent* foi de 68 dias.¹⁰

O uso do SEMS parece ser mais efetivo em anastomoses esofagojejunais e gastrojejunais e menos efetivo em anastomoses esofagogástricas, possivelmente associado ao ângulo da anastomose entre as estruturas.^{3,10}

A associação de SEMS com outras modalidades de tratamento endoscópico, como OTSC e drenagem interna endoscópica pode melhorar a eficácia do tratamento. Um estudo de 2021 com 30 pacientes mostrou um resultado de sucesso terapêutico inicial em 50% dos casos, atingindo

77% de resolução de leakages quando combinado com drenagem interna endoscópica ou OTSC.¹¹

A complicação mais comum associada ao uso de SEMS são sintomas de dor abdominal e torácica, associado a náuseas e vômitos (90%), geralmente tratado como sintomáticos. A taxa de necessidade de remoção de *stent* por sintomatologia persistente é baixa.¹² A migração do *stent* foi reportada na literatura entre 18-37,5% dos casos, sendo mais comum em *stents* totalmente cobertos.^{3,9,12}

Complicações infrequentes, mas potencialmente graves, são perfuração do trato gastrointestinal (4-5%), sangramento (5-9%), estenose (5%) e formação de fístulas (1-3%).^{3,9,12}

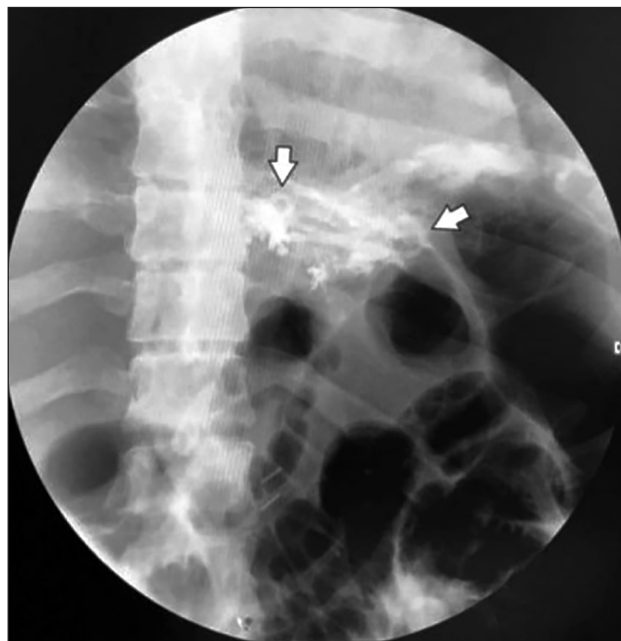
Drenagem Interna Endoscópica

Nos últimos anos, a modalidade de drenagem interna endoscópica ganhou mais espaço no tratamento de fístulas e *leaks*, em preferência a tratamentos com *stents* e cliques. Consiste no uso de drenos duplo *pigtail* posicionados através no orifício fistuloso para realizar drenagem interna de secreções, obstruir o orifício fistuloso, permitir reintrodução precoce da alimentação oral, além de promover re-epitelização mecânica do trajeto fistuloso.³

Para o correto uso dessa técnica, faz-se necessário um estudo completo do tamanho do defeito com uso de exames contratados, além de exploração do trajeto fistuloso por endoscopia, se factível. O tempo de permanência dos drenos varia de 30 a 90 dias, relacionado à resolução da fístula. A estratégia de alimentação no pós-procedimento não é consenso. Alguns autores liberam alimentação oral no primeiro dia, no caso de fístulas crônicas, outros mantêm o uso de dieta enteral por até 30 dias, principalmente no caso de *leaks* e fístulas precoces.³ A Figura 2 mostra o aspecto radiológico após inserção de drenagem interna endoscópica utilizando dois *stents double pigtail*.

A maior parte dos estudos sobre essa técnica são séries de caso com poucos pacientes. Os resultados mostram resolução em 69% a 85%

Figura 2. Aspecto radiológico final após implante de dois *stents double pigtail* para drenagem interna endoscópica.



Fonte: Adaptado de Sidique e colaboradores (2020).¹³

dos casos, com tempo total de tratamento de até 16 meses.¹³⁻¹⁵

Donatelli e colaboradores (2021)¹⁶ apresentaram o resultado do uso de DIE em 617 pacientes com *leaks*, fístulas e coleções abdominais no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Houve sucesso terapêutico em 84,7% dos pacientes. As maiores taxas de resolução foram em pacientes com *leaks* (89,5%) e coleções abdominais (90%).¹⁶

A taxa de complicação do procedimento foi de 4,5%, sendo sangramento digestivo por erosão a mais comum, com 2,4%. A maior parte das complicações forma resolvidas de forma conservadora, sem necessidade de transfusão ou procedimentos adicionais.^{15,16}

Terapia de Vácuo Endoscópico (TVE)

Criado inicialmente para controle de *leaks* em cirurgia colorretal, é o método endoscópico de tratamento de fístulas e leakages que mais cresce mundialmente. O vácuo endoscópico contínuo garante drenagem de secreções, promove aumento

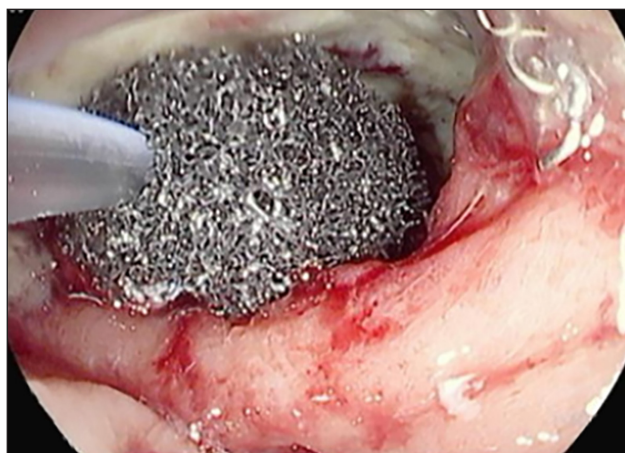
de granulação, reduz edema tecidual e permite cicatrização dos tecidos por segunda intenção.³

A Figura 3 mostra o aspecto endoscópico após inserção de sistema de vácuo endoscópico com uso de espuma e sonda digestiva.

No trato gastrointestinal alto, essa terapia pode ser feita de duas formas: intraluminal (sonda dentro da luz), ou intracavitária (sonda dentro da cavidade fistulosa, em caso de grandes lesões). Pode ser realizado com uso de sondas nasogástrica ou nasoenteral com espuma de poliuretano na extremidade em aspiração. Outras técnicas também descritas usam filmes macro porosos na extremidade. Dispositivos simples de aspiração podem ser usados para redução de custo, mas tem menor precisão sobre a pressão alvo. O dispositivo tem de ser rotineiramente trocado por via endoscópica, a cada 5-7 dias, com 3-6 procedimentos em média para finalizar o tratamento, com tempo total de 11-25 dias.^{3, 17}

Em 2021, Zhang¹⁸ demonstrou uma taxa de sucesso de 89,1% com TVE no tratamento de 72 pacientes que desenvolveram *leaks* após esofagectomia intratorácica, com baixas taxas de eventos adversos de 5,4% (sangramento e relacionados a anestesia).¹⁸ De forma semelhante, Kuehn¹⁹ (2017) mostrou em uma revisão de literatura uma taxa de sucesso terapêutico de 90% em pacientes com leaks pós-esofagectomia.¹⁹

Figura 3. Aspecto radiológico final após implante de dois *stents pigtail* para drenagem interna endoscópica.



Fonte: Adaptado de Cereatti (2021).³

Uma metanálise de 2021 avaliou 498 pacientes com diferentes tipos de lesões transmuralis do TGI alto (perfurações, *leaks* e fístulas), com 85% de resolução do defeito com uso de TEV apenas, sem diferença na taxa de resolução ou mortalidade entre os tipos de lesão.²⁰

Tavares e colaboradores²¹ (2021) publicaram uma revisão sistemática com 522 pacientes submetidos a esofagectomia e gastrectomia que evoluíram com *leaks* e fístulas, tratados com TVE. A taxa de sucesso total foi de 81,6%, sendo 79,5% em pacientes pós-esofagectomia e 90% em pacientes pós-gastrectomia.²¹

Estudos comparando TVE com uso de SEMS mostram resultado favorável para o uso do vácuo. Tavares e colaboradores²¹ mostraram uma diferença de 16% favorecendo vácuo endoscópico, com menor taxa de mortalidade.²¹ Outros estudos apresentaram resultados semelhantes, como Do Monte Júnior e colaboradores²² (2021), com diferença no sucesso terapêutico de 21% comparando as modalidades, com redução de 12% em mortalidade.²²

As complicações mais descritas para esse procedimento são deslocamento da sonda, com necessidade de reposicionamento endoscópico, sangramento do trato gastrointestinal e estenose, variando entre 8-20% de incidência.²⁰⁻²³

Novas modalidades de tratamento combinando *stents* endoscópicos com terapia vácuo surgiram nos últimos anos, mas ainda com poucos estudos e com número pequeno de pacientes. Consiste em *stents* cobertos com nitinol e espuma de poliuretano, com cateter de aspiração na extremidade. Apesar de poucos estudos, os resultados são promissores, com 80 a 100% de taxa de sucesso do fechamento de *leaks* e fístulas.^{24,25}

Comparativo entre os Métodos

A Tabela 1 apresenta uma comparação entre os métodos de acordo com a literatura atualizada.

Tabela 1. Comparação dos métodos de tratamento de fistulas e *leaks* em cirurgias esofagogástricas.

Tratamento	Taxa de Sucesso (%)	Complicações mais Comuns	Custo Estimado	Duração de Tratamento (dias)	Limitações
OTSC Clipe	51-81%	Migração do clipe, fibrose, estenose	Moderado	-	Lesões menores que 30mm
SEMS	65-87%	Migração do <i>stent</i> , dor abdominal, perfuração, sangramento	Alto	44-68	Alta taxa de migração, necessidade de reposicionamento
Drenagem Interna Endoscópica	69-85%	Sangramento, estenose, deslocamento do dreno	Moderado	30-90	Tempo de tratamento prolongado
Terapia vácuo endoscópico	81,6-90%	Sangramento, estenose, deslocamento da sonda	Alto	11-25	Maior custo, necessidade de reposicionamento

Fonte: Adaptado de Hallit e colaboradores², Cereatti e colaboradores³, Tavares e colaboradores⁴, Makino e colaboradores⁵, Mizrahi e colaboradores⁶, Doyle e colaboradores⁷, Wei e colaboradores⁸, Liesenfeld e colaboradores⁹, Cengiz e colaboradores¹⁰, Donatelli e colaboradores¹⁶, Gutschow e colaboradores¹⁷, Zhang e colaboradores¹⁸, Kuehn e colaboradores¹⁹, Jung e colaboradores²⁰, Tavares e colaboradores²¹, do Monte Junior e colaboradores²², Kouladouros e colaboradores²³.

Conclusão

Fístulas e *leaks* pós-cirurgias do trato gastrointestinal alto representam complicações desafiadoras com impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes, além de prolongarem o tempo de internação e aumentarem os custos hospitalares. O tratamento dessas complicações evoluiu significativamente com o desenvolvimento de técnicas endoscópicas, com bons resultados e impacto na mortalidade.

O uso combinado dessas abordagens permite um tratamento personalizado e menos invasivo, oferecendo melhores desfechos clínicos. A contínua evolução dessas tecnologias pode proporcionar melhorias adicionais no manejo dessas complicações, consolidando seu papel na prática cirúrgica moderna.

Referências

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):24-36.

2. Hallit R, Calmels M, Chaput U, Lorenzo D, Becq A, Camus M et al. Endoscopic management of anastomotic leak after esophageal or gastric resection for malignancy: a multicenter experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1-11.

3. Cereatti F, Grassia R, Drago A, Conti CB, Donatelli G. Endoscopic management of gastrointestinal leaks and fistulae: What option do we have? *World J Gastroenterol.* 2020;26(29):4330-40.

4. Tavares G, Tustumi F, Tristão LS, Bernardo WM. Endoscopic vacuum therapy for anastomotic leak in esophagectomy and total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(5).

5. Makino H, Nomura S, Maruyama H, Yokoyama T, Hirakata A, et al. Endoscopic application of clipping, over-the-scope clip (OTSC) and stenting for a fistula and anastomotic leakage of upper gastrointestinal tract. *Integr Cancer Sci Therap.* 2019;6(1):1-5.

6. Mizrahi I, Grinbaum R, Elazary R, Mordechay-Heyn T, Kahahna N, Epshtein J, et al. Staple line leaks following laparoscopic sleeve gastrectomy: Low efficacy of the over-the-scope clip. *Obes Surg.* 2021;31(2):813-9.

7. Doyle WN, Netzley A, Mhaskar R, Diab AF, Ganam S, Sujka J, et al. Endoscopic closure techniques of bariatric surgery complications: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(5):2894-9.

8. Wei MT, Ahn JY, Friedland S. Over-the-Scope Clip in the treatment of gastrointestinal leaks and perforations. *Clin Endosc.* 2021;54(6):798-804.

9. Liesenfeld LF, Schmidt T, Zhang-Hagenlocher C, Sauer P, Diener MK, Müller-Stich BP, et al. Self-expanding metal stents for anastomotic leaks after upper gastrointestinal cancer surgery. *J Surg Res.* 2021;267:516-26.

10. Cengiz M, Odemis B, Durak MB. Endoscopic treatment of esophagogastric and esophagojejunal anastomotic leaks: A single tertiary center experience. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(41).

11. Hallit R, Calmels M, Chaput U, Lorenzo D, Becq A, Camus M, et al. Endoscopic management of anastomotic leak after esophageal or gastric resection for malignancy: a multicenter experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1-11.
12. Shehab HM, Hakky SM, Gawdat KA. An endoscopic strategy combining mega stents and over-the-scope clips for the management of post-bariatric surgery leaks and fistulas (with video). *Obes Surg.* 2016;26(5):941-8.
13. Siddique I, Alazmi W, Al-Sabah SK. Endoscopic internal drainage by double pigtail stents in the management of laparoscopic sleeve gastrectomy leaks. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(7):831-8.
14. Toh BC, Chong J, Yeung BP, Lim CH, Lim EK, Chan WH, et al. Endoscopic internal drainage with double pigtail stents for upper gastrointestinal anastomotic leaks: Suitable for all cases? *Clin Endosc.* 2022;55(3):401-7.
15. Fuentes-Valenzuela E, García-Alonso FJ, Tejedor-Tejada J, Nájera-Muñoz R, de Benito Sanz M, Sánchez-Ocaña R, et al. Endoscopic internal drainage using transmural double-pigtail stents in leaks following upper gastrointestinal tract surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(10):744-50.
16. Donatelli G, Spota A, Cereatti F, Granieri S, Dagher I, Chiche R, et al. Endoscopic internal drainage for the management of leak, fistula, and collection after sleeve gastrectomy: Our experience in 617 consecutive patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(8):1432-9.
17. Gutschow CA, Schlag C, Vetter D. Endoscopic vacuum therapy in the upper gastrointestinal tract: When and how to use it. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(3):957-64.
18. Zhang CC, Liesenfeld L, Klotz R, Koschny R, Rupp C, Schmidt T, et al. Feasibility, effectiveness, and safety of endoscopic vacuum therapy for intrathoracic anastomotic leakage following transthoracic esophageal resection. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):72.
19. Kuehn F, Loske G, Schiffmann L, Gock M, Klar E. Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc.* 2017;31(9):3794-801.
20. Jung DH, Yun HR, Lee SJ, Kim NW, Huh CW. Endoscopic vacuum therapy in patients with transmural defects of the upper gastrointestinal tract: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11).
21. Tavares G, Tustumi F, Tristão LS, Bernardo WM. Endoscopic vacuum therapy for anastomotic leak in esophagectomy and total gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(5).
22. Do Monte Junior ES, de Moura DTH, Ribeiro IB, Hathorn KE, Farias GFA, Turiani CV, et al. Endoscopic vacuum therapy *versus* endoscopic stenting for upper gastrointestinal transmural defects: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc.* 2021;33(6):1041-52.
23. Kouladouros K. Applications of endoscopic vacuum therapy in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc.* 2023;15(6):567-73.
24. Lange J, Kähler G, Bernhardt J, Knievel J, Dormann A, Hügler U, et al. The VACStent trial: Combined treatment of esophageal leaks by covered stent and endoscopic vacuum therapy. *Surg Endosc.* 2023;37(5):3796-804.
25. Pattynama LMD, Eshuis WJ, van Berge Henegouwen MI, Bergman JJGHM, Pouw RE. Vacuum-stent: A combination of endoscopic vacuum therapy and an intraluminal stent for treatment of esophageal transmural defects. *Front Surg.* 2023;10:11557.
26. John A, Chowdhury SD, Kurien RT, David D, Dutta AK, Simon EG, et al. Self-expanding metal stent in esophageal perforations and anastomotic leaks. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(5):445-9

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe: Como Estadiar pelo TNM e Orientar Cirurgia Robótica Transoral (TORS) – Ensaio Iconográfico

Oropharynx Squamous Cell Carcinoma: How to Stage by TNM and Guide Transoral Robotic Surgery (TORS) – Iconographic Essay

Cristiane Abbehusen^{1,2*}, Carolina Abbehusen Castelo Branco³

¹Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia; ²DASA; ³Escola Bahiana de Medicina;
Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dra. Cristiane Abbehusen
cristiane.abbehusen@
santacasaba.org.br

Received: June 15, 2024

Revised: August 2, 2024

Accepted: August 22, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

O CEC é a neoplasia mais comum da orofaringe e o estadiamento TNM é utilizado para a decisão terapêutica. Nesta atualização, são exemplificados os achados de imagem que devem ser descritos nos laudos radiológicos em relação ao tumor primário e a disseminação linfonodal, baseados no estadiamento TNM e nos critérios cirúrgicos para indicação de TORS.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas; Orofaringe; Papiloma Vírus Humano; Estadiamento; Cirurgia Robótica Transoral.

SCC is the most common neoplasm of the oropharynx and TNM staging is used for the therapeutic decision. This update provides examples of the imaging findings that should be described in radiological reports, in relation to the primary tumor and lymph node dissemination, based on TNM staging and surgical criteria for TORS indication.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma; Oropharynx; Human Papilloma Virus; Staging; Transoral Robotic Surgery.

O carcinoma de células escamosas (CEC) é a histologia mais comum das neoplasias de orofaringe, representando cerca de 90% dos casos. Os fatores de risco são álcool, tabaco e o HPV (Papiloma vírus humano), este último com aumento da importância nos últimos anos. Globalmente, a prevalência da associação com o HPV aumentou de 32,3% antes de 1995 para 52,9% na década recente; e, nos EUA, correspondem atualmente a 80% dos casos de CEC de orofaringe.¹

O CEC HPV relacionado e o CEC HPV negativo apresentam características clínicas, epidemiológicas e prognósticas diversas, assim como critérios diferentes de estadiamento TNM, e, como consequência, opções particulares de tratamento.²

O estadiamento TNM é utilizado para a estratificação dos pacientes e decisão terapêutica pelos oncologistas, radio-oncologistas e cirurgiões de cabeça e

pescoço. As opções terapêuticas em orofaringe são quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e cirurgia, a qual pode ser convencional/aberta ou transoral robótica (TORS), podendo ser adotadas isoladamente ou em combinação, dependendo do estágio tumoral.

Neste ensaio iconográfico, são exemplificados os achados de imagem que devem ser descritos nos laudos de pacientes com neoplasia de orofaringe, tanto relacionados ao tumor primário, quanto à doença linfonodal, e sugerido um modelo de laudo estruturado, baseado no estadiamento TNM e em critérios cirúrgicos para a realização de TORS, que pode facilitar a análise dos exames de TC e RM, e colaborar assertivamente na condução destes pacientes.

Estadiamento TNM

Os quatro subsítios tumorais da orofaringe incluem o palato mole; pilares tonsilares e tonsilas palatinas ou amigdalianas; base da língua, ou seja, o terço posterior da língua, após as papilas circunvaladas linguais; e, a parede posterior. A orofaringe faz parte do trato aerodigestivo superior e possui estruturas linfoepiteliais, como as tonsilas palatinas e lingual, onde mais comumente se origina o CEC HPV relacionado. A caracterização de neoplasia relacionada ao HPV necessita de forte coloração nuclear e citoplasmática para p16, ao estudo histológico imuno-histoquímico, superior a 70% das células tumorais.¹

O estadiamento neoplásico fornece uma orientação acerca do prognóstico e possibilita a criação de organograma de tratamento direcionado para cada estágio tumoral. A oitava revisão do estadiamento TNM pela AJCC/UICC de 2017 definiu critérios diferentes para o CEC de orofaringe HPV relacionado e o CEC HPV negativo (Tabela 1), devido aos dados de melhor prognóstico e de evolução clínica mais favorável das neoplasias relacionadas ao vírus. A sobrevida global em 5 anos, por exemplo, do CEC HPV negativo é em torno de 40% e alcança 90% no CEC HPV relacionado.²

Em relação ao estadiamento do tumor primário (T), a maior novidade foi a criação do estadiamento específico para o CEC HPV relacionado, incluindo apenas neste, o estágio T0 para o cenário de tumor primário desconhecido e linfonodo cervical positivo para p16, e, excluído o estágio T mais avançado, o T4B, considerado cirurgicamente irresssecável.

O estadiamento TNM da disseminação para linfonodos (N) também apresenta critérios específicos para neoplasia HPV relacionada e HPV negativa. A principal diferença foi a não inclusão de extensão extranodal (ENE) para os casos p16 positivo, nos quais são consideradas apenas a maior dimensão linfonodal, a multiplicidade e a lateralidade dos linfonodos. De acordo com esta atualização, a presença de ENE somente determina piora do estadiamento clínico dos pacientes com CEC HPV negativo.

Extensão Extranodal (ENE)

A ENE é um critério fundamental para a decisão terapêutica em CEC de orofaringe HPV negativo, muitas vezes indicando quimioterapia. A ENE é definida com extensão tumoral além da cápsula linfonodal e invasão das estruturas adjacentes.³ A presença de extensão extranodal é um fator de pior prognóstico, reduzindo a sobrevida global em 50% e aumentando o risco de recorrência local e de metástases à distância, as quais podem ser investigadas através de TC de tórax e de abdome total ou, preferencialmente, por PET-CT.

Os exames de imagem, TC e RM, podem sugerir a presença de ENE, com uma sensibilidade e especificidade em torno de 80,9% e 72,2% e 74,4% e 72,2%, respectivamente.^{3,4}

Os critérios de imagem na TC e na RM para extensão extranodal são: linfonodomegalia com contornos irregulares; realce capsular irregular; densificação da gordura perilinfonodal; densificação e/ou infiltração de músculos adjacentes; conglomerado linfonodal; envolvimento circunferencial de vasos, acima de 270 graus da sua circunferência; e, espessamento ou infiltração da superfície cutânea adjacente (Figura 1).^{3,4}

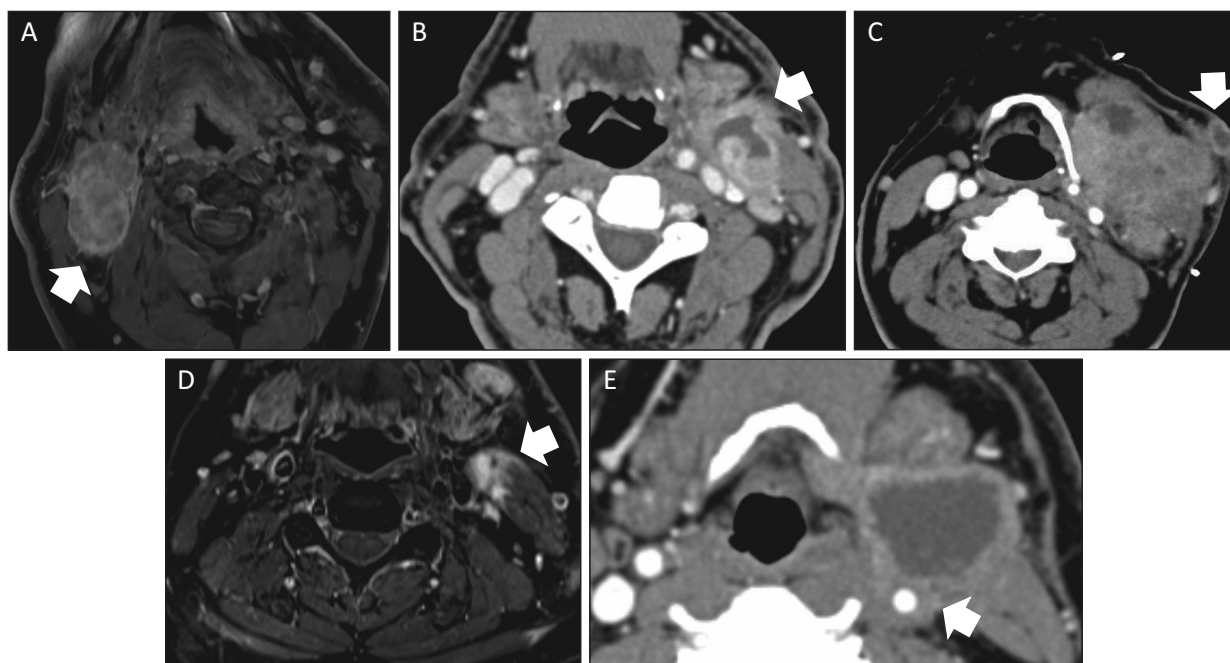
Tabela 1. Estadiamento TNM de neoplasia de orofaringe (8ª revisão da AJCC/UICC de 2017).

Estágio T	HPV NEGATIVO
T1	Tumor $\leq 2,0$ cm
T2	Tumor 2,0 – 4,0 cm
T3	Tumor $\geq 4,0$ cm ou superfície lingual da epiglote
T4A	Laringe, músculos extrínsecos da língua, palato duro, músculo Pterigoide medial e mandíbula
T4B	Músculo Pterigoide lateral, placas pterigoides, nasofaringe lateral, base do crânio, artéria carótida
Estágio T	HPV RELACIONADO
T0	Tumor primário desconhecido e linfonodo cervical p16 positivo
T1	Tumor $\leq 2,0$ cm
T2	Tumor 2,0 – 4,0 cm
T3	Tumor $\geq 4,0$ cm ou superfície lingual da epiglote
T4	Laringe, músculos extrínsecos da língua, palato duro, músculo Pterigoide medial e mandíbula
Estágio N	HPV NEGATIVO
N0	Sem linfonodos
N1	Um unilateral, < 3 cm, ENE (-)
N2A	Um unilateral, 3 – 6 cm, ENE (-)
N2B	Múltiplos unilaterais, 3 – 6 cm, ENE (-)
N2C	Múltiplos bilaterais ou contralateral, 3 – 6 cm, ENE (-)
N3A	Linfonodo > 6 cm, ENE (-)
N3B	ENE (+)
Estágio N	HPV RELACIONADO
N0	Sem linfonodos
N1	Um ou mais ipsilaterais, nenhum > 6 cm
N2	Bilateral ou contralateral, nenhum > 6 cm
N3	Linfonodo(s) > 6 cm

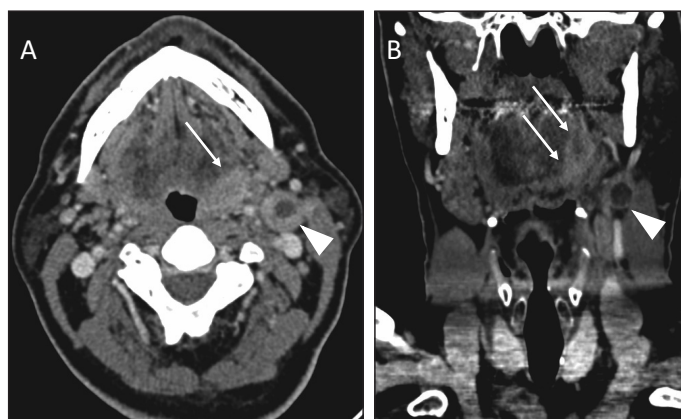
Laudo Estruturado

A escolha do tipo de tratamento depende do estadiamento TNM e, por conseguinte, os exames de imagem, TC e RM, têm papel fundamental na condução das neoplasias de orofaringe, pois conseguem identificar o subsítio primário do tumor, mensurar os maiores eixos tumorais em vários planos de corte e avaliar precisamente a sua extensão locoregional, em acordo com todos os critérios descritos no estadiamento TNM,

bem como caracterizar o comprometimento linfonodal patológico, cujos principais achados pela imagem são: aumento volumétrico (menor diâmetro transversal acima de 1,0 cm para a grande maioria dos níveis cervicais); formato arredondado; contornos irregulares; realce heterogêneo pelo contraste venoso; e, sobretudo a presença de necrose central ou degeneração cística, considerada o achado de imagem mais específico (Figura 2). Os exames de imagem ainda conseguem definir os níveis linfonodais cervicais

Figura 1. Critérios de imagem para extensão extranodal.

A. Contornos irregulares (seta). B. Densificação dos planos adiposos perilinfonodais (seta). C. Conglomerado linfonodal e invasão da pele (seta). D. Espessamento e edema do músculo adjacente. E. Envolvimento circunferencial de vaso (seta).

Figura 2. Tumor de fossa tonsilar esquerda.

(seta em A), medindo > 4,0 cm no eixo craniocaudal (setas em B). Linfonodomegalia ipsilateral nível IIA, com necrose central, menor que 3,0 cm, sem ENE (cabeças de seta em A e B). Estágio T3 N1.

comprometidos, assim como as dimensões, a quantidade, a lateralidade e os sinais de ENE.

A fim de facilitar a comunicação entre as subespecialidades médicas que conduzem os pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, particularmente de orofaringe, é interessante a realização de laudos de imagem mais objetivos e direcionados, guiados pelos critérios do

estadiamento TNM, a exemplo do laudo estruturado sugerido neste trabalho (Tabela 2).

Opções Terapêuticas

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia são as opções de tratamento para o CEC orofaríngeo e podem ser usadas

Tabela 2. Modelo de laudo estruturado de TC e RM.

LAUDO ESTRUTURADO

NEOPLASIA DE OROFARINGE

1. LESÃO PRIMÁRIA

1.1 Sítio:

Tonsila palatina () direita () esquerda

Base de língua ()

Palato mole ()

Parede posterior ()

1.2 Medidas:

_____ x _____ cm

1.3 Extensão:

Anterior:

Sulco glossofaringeo ()

Assoalho da boca ()

Musculatura extrínseca da língua ()

Palato duro ()

Placas pterigoides ()

Lateral:

Gordura do espaço parafaríngeo ()

Músculo Pterigoide medial ()

Músculo Pterigoide lateral ()

Mandíbula ()

Medial:

Cruza linha média ()

Palato mole e úvula () : desloca () invade ()

Posterior:

Musculatura pré-vertebral ()

Artéria carótida interna () - quantos graus ()

Superior:

Nasofaringe ()

Base do crânio ()

Inferior:

Laringe ()

2. LINFONODOS

2.1 Ipsilaterais:

Nível () _____ x _____ cm - ENE ()

Nível () _____ x _____ cm - ENE ()

...

2.2 Contralaterais:

Nível () _____ x _____ cm - ENE ()

Nível () _____ x _____ cm - ENE ()

...

2.3 Retrofaringeos:

Direito () _____ x _____ cm

Esquerdo () _____ x _____ cm

2.4 Mediastinais:

Local () _____ x _____ cm

3. INFORMAÇÕES TORS

Artéria carótida com trajeto retrofaringeo ()

Invasão do músculo Constritor da faringe;

sim ()

duvidosa ()

Extensão craniocaudal significativa ()

RESUMO:

isoladamente ou em combinação, dependendo do estágio tumoral. Devido ao excelente prognóstico e a sobrevida superior do CEC HPV relacionado, o seu protocolo de tratamento vem sendo modificado para uma abordagem de “desintensificação”, que consegue manter resultados oncológicos favoráveis e minimizar a morbidade intrínseca ao tratamento.^{4,5}

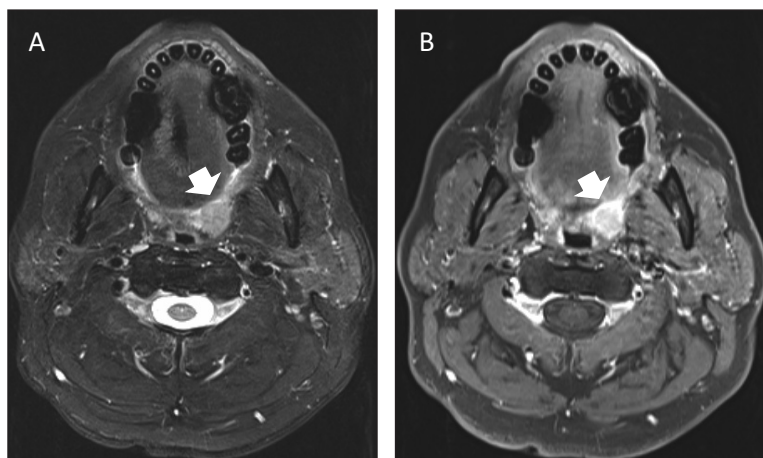
Neoplasias em estágio inicial (T1 e T2) (Figura 3), com pouca doença linfonodal e sem extensão extranodal, nos pacientes p16 negativo, geralmente seguem para tratamento cirúrgico do tumor primário e esvaziamento

cervical modificado, podendo ser complementado com radioterapia adjuvante. Nas neoplasias avançadas (T3 e T4) (Figuras 4 e 5), geralmente o tratamento escolhido é bimodal, com radioterapia e quimioterapia. A quimioterapia adjuvante é também comumente indicada em casos com ENE e com margem cirúrgica comprometida ao estudo histológico pós-operatório.

Em decorrência dos efeitos adversos a longo prazo da radioterapia associada à quimioterapia e da alta morbidade da cirurgia tradicional por meio de mandibulectomia, que reduzem a qualidade de vida, particularmente em pacientes jovens

www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br

Figura 3. Tumor na tonsila palatina esquerda, menor que 2,0 cm, sem extensão locorregional.



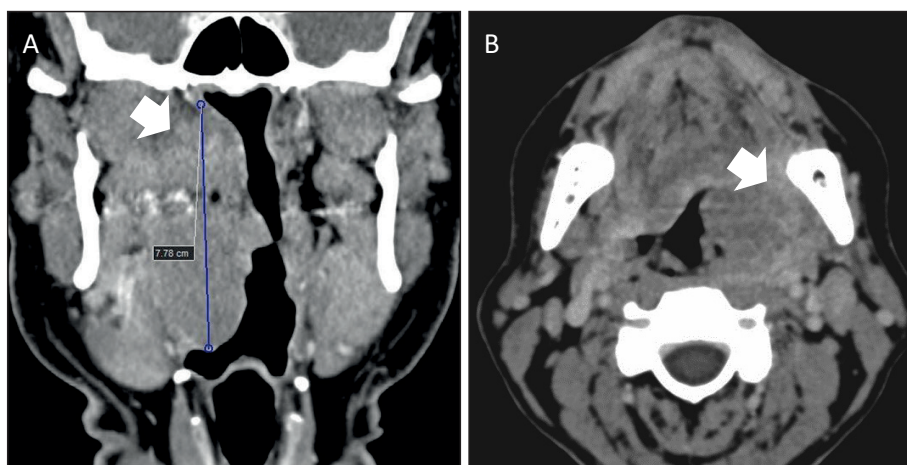
Estágio T1 para CEC HPV negativo ou relacionado.

Figura 4. Tumor primário estágio T3 tanto para CEC HPV relacionado quanto HPV negativo.



Invasão da superfície lingual da epiglote (setas), além de linfonodomegalias bilaterais, com sinais de extensão extranodal à direita (cabeça de seta em C): N3B para CEC HPV negativo e N2 para CEC HPV relacionado.

Figura 5. Neoplasias de CEC avançadas e irresssecáveis cirurgicamente.



A. TC plano coronal. Extensão superior alcançando a nasofaringe (seta). B. Extensão lateral para os músculos pterigoides medial e lateral (seta).

que podem conviver com as consequências por muito tempo, recentemente, a cirurgia robótica transoral (TORS) surgiu como um tratamento de primeira linha, particularmente em CEC de orofaringe HPV relacionado, da fossa tonsilar e em estágio inicial.^{6,7}

A TORS evita déficits funcionais das abordagens externas tradicionais, podendo também reduzir a necessidade de terapia adjuvante ou mesmo ser a terapia única, quando a margem negativa é alcançada pelo procedimento e não há doença linfonodal. Apesar dessas vantagens, entretanto, existe um risco de margem cirúrgica comprometida ou exígua (margem inferior a 1,0 mm entre o tumor e a mucosa normal retirados pela TORS), com consequente indicação de terapia adjuvante, mesmo em tumores T1 e T2 iniciais, podendo inclusive ser necessária a terapia trimodal, com quimioterapia e radioterapia, além da cirurgia, com alta taxa de morbidade para os pacientes. Ademais, como os resultados oncológicos em tais casos são semelhantes aos da associação de RT e QT, é fundamental selecionar criteriosamente os pacientes para a TORS.^{6,7}

Cirurgias Transoral Robótica (TORS)

A TORS é uma opção cirúrgica atualmente muito em voga para CEC de orofaringe, sobretudo de fossa tonsilar, nas seguintes situações: estágios iniciais (T1 e T2); sem extensão inferior significativa para base de língua e valécula; sem extensão superior para a nasofaringe; sem extensão medial, invadindo o palato mole e úvula; e, sem doença linfonodal ou apenas com doença linfonodal discreta, sem sinais de ENE; informações podem ser acessadas tanto pela TC quanto pela RM pré-operatórias.^{6,7}

Em relação à identificação de pacientes com maior risco de margem comprometida após TORS, atualmente, a Ressonância Magnética é considerada o melhor método de imagem para a identificação pré-cirúrgica de sinais de invasão tumoral da parede da faringe e notadamente do músculo constritor faríngeo, que contorna

todo o espaço mucosofaríngeo do pescoço. A invasão deste músculo impossibilita o alcance de margem livre pelo procedimento,⁸ e, por consequência, a RM vem sendo considerada como método de imagem mais completo para a avaliação pré-terapêutica de pacientes com CEC de orofaringe.

A avaliação de invasão do músculo constritor da faringe é melhor realizada através de sequências de alta resolução de RM ponderadas em T2, sem supressão de gordura, com fina espessura de corte, nos planos coronal e axial, nas quais o músculo íntegro se apresenta como imagem linear regular de marcado hipossinal, à semelhança dos outros ventres musculares. A presença de irregularidade de contornos deste músculo, indefinição do mesmo e alteração de sinal (edema ou densificação) da gordura do espaço parafaríngeo em contiguidade, são sinais de imagem suspeitos para sua invasão (Figura 6).⁸

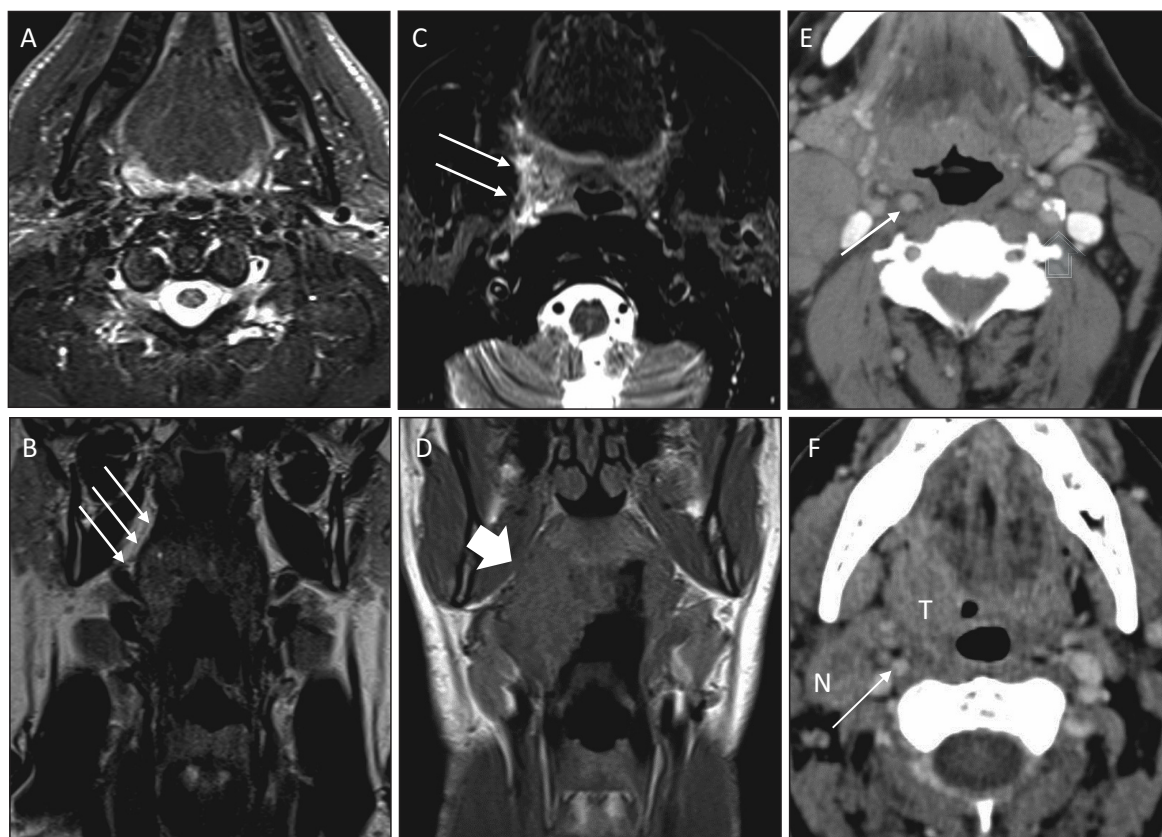
Outro dado de imagem importante para a indicação de TORS é ausência de trajeto retrofaríngeo da artéria carótida interna, que aumenta risco cirúrgico para complicações vasculares, também facilmente avaliada através dos exames de imagem.

Conclusão

O estadiamento TNM deve ser o guia para a elaboração dos laudos radiológicos das neoplasias de orofaringe, pois indica as informações necessárias para a decisão do melhor tratamento para cada paciente, e, o radiologista deve também fornecer outros dados de imagem que orientam o planejamento de uma possível TORS.

Abreviações

CEC: Carcinoma de células escamosas; SCC: Squamous cell carcinoma; HPV: Papiloma vírus Humano; TC: Tomografia Computadorizada; RM: Ressonância Magnética; PET-CT: Tomografia por emissão de pósitrons com a Tomografia Computadorizada; TNM: Tumor, Linfonodo, Metástase; TORS: Cirurgia Robótica Transoral, QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Figura 6. Seleção pré-cirúrgica de pacientes pra TORS.

A. T2 plano axial: Pequeno tumor T1 (<2,0 cm) na tonsila palatina direita, com linha íntegra do músculo (seta). B. T2 plano coronal: músculo íntegro (setas). C. Sinais de edema na gordura do espaço parafaríngeo, sugerindo invasão do músculo constritor da faringe (setas). D. Tumor primário volumoso (4,5 cm e alcançando a base da língua). E. Artéria carótida interna direita com trajeto retrofaríngeo (seta). F. Trajeto vascular normal (seta).

Referências

1. Kato MG, Baek C, Vhatuverdi P, Gallagher R, Kowalsky LP, Leemans CR, Warnakulasuriva S, Nguyen SA, Day TA. Update on oral and oropharyngeal cancer staging – International perspectives. *World J Otorhinolaryngol Head and Neck Surg.* 2020 Mar;6(1):66–75.
2. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): A multicentric, multinational, individual data analysis. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):239–251. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00013-X.
3. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2016;62:60–71.
4. Sungryeal K, Hannah P, Eun JH, Se Hye Jeon YJ. Assessment of radiologic extranodal extension using combinatorial analysis of nodal margin breakdown and metastatic burden in oropharyngeal cancer. *Cancers* 2023;15:3276.
5. Beltz A, Zimmer S, Michaelides I, Evert K, Psychogios G, Bohr C, Künzel J. Significance of extranodal extension in surgically treated HPV-positive oropharyngeal carcinomas. *Front Oncol.* 2020;10:1394.
6. Bunch PM, Patwa HS, Hughes RT, Porosnicu M, Waltonen JD. Patient selection for transoral robotic surgery (TORS) in oropharyngeal squamous cell carcinoma. What the surgeon wants to know. *Top Magn Reson Imaging.* 2021;30:117–130.
7. Baskin RM, Boyce BJ, Amdur RM, Mendenhall WM, Hitchcock K, Silver N, Dziegielewski PT. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. *Cancer Management and Research* 2018;10:839–846.
8. Kim YJ, Jeong WJ, Bae YJ et al. MRI-based assessment of the pharyngeal constrictor muscle as a predictor of surgical margin after transoral robotic surgery in HPV-positive tonsillar cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:2320–26.

RELATO DE CASO



Detecção de Linfonodo Sentinela com Indocianina em Melanoma

Sentinel Lymph Node Detection with Indocyanine in Melanoma

Ronald Enrique Delgado Bocanegra^{1*}, Luis Fernando Pinto Johnson¹, Marcos Freire¹,
Ramon Fernandes¹, Vitor Savio Melo Costa¹

¹Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do Hospital Santa Izabel (Santa Casa de Misericórdia da Bahia); Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Ronald E. D. Bocanegra
rdelgado_m@yahoo.es

Received: July 17, 2024

Revised: August 28, 2024

Accepted: August 31, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Este estudo teve como objetivo demonstrar a viabilidade da detecção de linfonodo sentinela utilizando verde de indocianina e um aparelho com sistema de fluorescência com luz infravermelha em pacientes com melanoma. Um paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo foi submetido à injeção peritumoral de verde de indocianina diluída antes do início da cirurgia. Sob imagem de fluorescência com luz infravermelha no intraoperatório, o linfonodo sentinela foi identificado no paciente. O linfonodo fluorescente foi visualizado imediatamente após a injeção e permaneceu viável durante todo o procedimento cirúrgico. Não houve complicações relacionadas à técnica de fluorescência e o linfonodo sentinela foi removido com sucesso. Em nosso caso, realizamos previamente marcação de linfonodo sentinela com linfocintilografia, o mesmo linfonodo foi identificado com o verde de indocianina, o que facilitou a sua localização e remoção, oferecendo maior segurança e precisão durante a cirurgia. Mais estudos prospectivos são necessários para podermos protocolar essa técnica para uso rotineiro nos hospitais. **Palavras-chave:** Verde de Indocianina; Linfonodo Sentinela; Melanoma; Cirurgia Oncológica; Fluorescência; Videolaparoscopia.

This study aimed to demonstrate the feasibility of sentinel lymph node detection using indocyanine green and a device with an infrared fluorescence system in patients with melanoma. A patient diagnosed with cutaneous melanoma underwent a peritumoral injection of diluted indocyanine green before surgery. Under intraoperative infrared fluorescence imaging, the sentinel lymph node was identified in the patient. The fluorescent lymph node was visualized immediately after injection and remained visible throughout the surgical procedure. There were no complications related to the fluorescence technique, and the sentinel lymph node was successfully removed. In our case, we previously performed sentinel lymph node marking with lymphoscintigraphy, and the same lymph node was identified with green indocyanine, facilitating its location and removal, offering more excellent safety and precision during surgery. More prospective studies are needed to protocol this technique for routine use in hospitals. **Keywords:** Indocyanine Green; Sentinel Lymph Node; Melanoma; Oncological Surgery; Fluorescence; Videolaparoscopy.

A detecção precisa do linfonodo sentinela (LS) é crucial no manejo do melanoma cutâneo, uma vez que auxilia na determinação do estágio

da doença e no planejamento do tratamento adequado. A técnica de biópsia do LS utilizando verde de indocianina (ICG) e um sistema de fluorescência com luz infravermelha tem mostrado resultados promissores na melhoria da identificação e remoção dos linfonodos sentinela em pacientes com melanoma. Estudos anteriores demonstraram a eficácia do ICG na linfangiografia fluorescente para identificação do LS, destacando sua aplicabilidade em cirurgias oncológicas.^{1,2}

Pameijer e colaboradores¹ e Cloyd e colaboradores² foram pioneiros ao explorar o uso de ICG na identificação do LS em pacientes com melanoma cutâneo, relatando alta taxa de sucesso na detecção dos linfonodos. Lafreniere e colaboradores³ reforçaram esses achados em uma revisão sistemática, indicando que o uso de ICG e imagem de fluorescência próxima ao infravermelho é uma técnica segura e eficaz.

Adicionalmente, Vahabzadeh-Hagh e colaboradores⁴ e Göppner e colaboradores⁵ apresentaram evidências do uso de sistemas como o SPY Elite e FOVIS, respectivamente, que mostraram alta precisão na identificação do LS em melanomas localizados na cabeça e pescoço. Jiang e colaboradores⁶ também demonstraram a aplicabilidade do ICG em melanomas acral, expandindo o uso desta técnica para diferentes subtipos de melanoma.

Estudos mais recentes, como os realizados por Zhang e colaboradores⁷ e Korn e colaboradores⁸, confirmaram que a combinação de ICG com outras tecnologias de imagem melhora significativamente a acurácia da biópsia do LS. Knackstedt e Gastman⁹ também observaram que a adição de linfocintilografia à fluorescência com ICG aumenta a precisão diagnóstica.

Pesquisas atuais continuam a explorar novas abordagens, como o uso do azul de metileno em combinação com fluorescência, conforme investigado por Cwalinski e colaboradores.¹⁰ Além disso, Lese e colaboradores¹¹ e Kwizera e colaboradores¹² investigaram a sensibilidade diagnóstica da detecção transcutânea do LS com

ICG, apresentando resultados promissores para procedimentos menos invasivos.

Wölffer e colaboradores¹³ recentemente realizaram uma revisão sistemática e meta-análise, consolidando a eficácia do ICG na detecção do LS em melanoma cutâneo, destacando a importância de estudos adicionais para padronizar e protocolar essa técnica para uso rotineiro.

Relato de Caso

Apresentamos o relato de caso de um paciente do sexo masculino de 47 anos de idade com melanoma na perna esquerda com indicação de ressecção ampla e linfonodo sentinela.

Na véspera da cirurgia foi realizada a marcação de linfonodo sentinela com linfocintilografia e durante o intraoperatorio foi utilizado como dupla marcação uma substância fluorescente denominada verde de indocianina, com diluição de 25mg em 10mL de líquido de injeção (4 seringas de 1mL), que foram injetadas intradermicamente em 4 quadrantes do tumor.

Em seguida, utilizamos o sistema de vídeo com conversão de imagem de luz branca para modo infravermelho para detectar a fluorescência da indocianina. (plataforma 1688 4 K Advanced Imaging Modalities [AIM] da Stryker com Tecnologia de imagem de fluorescência SPY-PHI®) (Figuras 1-4).

O linfonodo identificado foi submetido a detecção da radiação com o gamma probe dando resultado positivo, confirmando assim que o linfonodo detectado foi o sentinela.

Discussão

A utilização de dupla marcação com linfocintilografia e verde de indocianina (ICG) no caso clínico aqui apresentado demonstrou resultados promissores, com a detecção precisa do mesmo linfonodo sentinela (LS) por ambos os métodos. Essa abordagem combinada pode indicar um avanço significativo na técnica de biópsia do LS em pacientes com melanoma cutâneo,

Figura 1. Imagem do local onde a indocianina foi injetada.

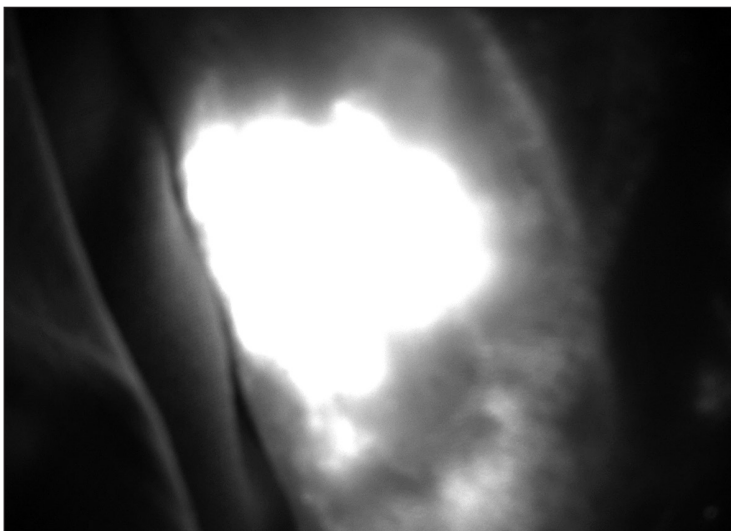


Figura 2. Trajeto da indocianina no subcutâneo após injeção.

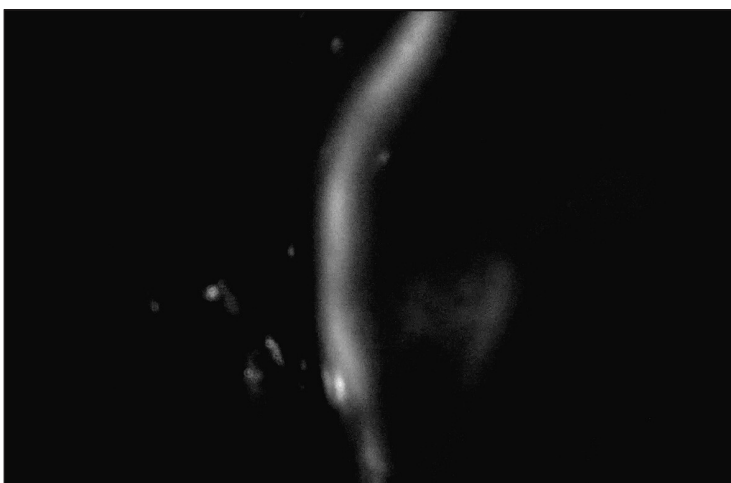


Figura 3. Local do linfonodo sentinela identificado com indocianina.

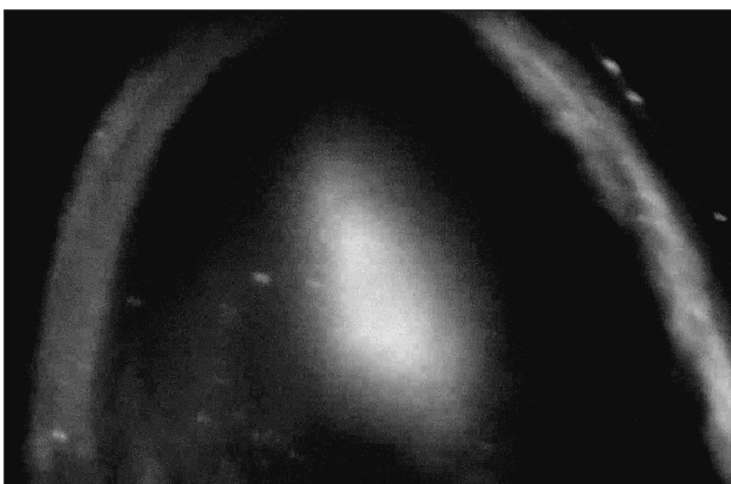
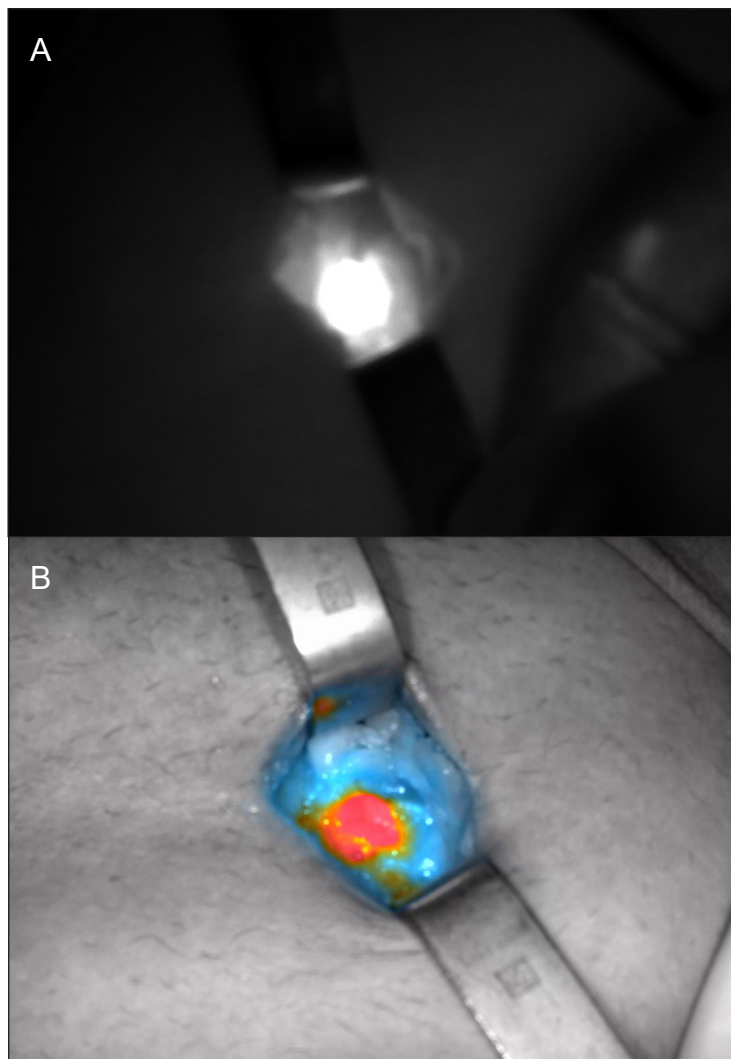


Figura 4A e 4B. Linfonodo sentinela visível com indocianina em 2 fases da luz infravermelha.



sugerindo que o ICG pode ser uma ferramenta eficaz e confiável.

Estudos prévios, como os de Pameijer e colaboradores¹ e Cloyd E colaboradores², já haviam evidenciado a eficácia do ICG na identificação do LS em melanoma, ressaltando a alta taxa de sucesso na detecção dos linfonodos. A revisão sistemática de Lafreniere e colaboradores³ também confirmou a segurança e eficácia do uso do ICG e da fluorescência próxima ao infravermelho.

No presente caso, a detecção do LS foi facilitada pela visualização imediata proporcionada pelo ICG, conforme observado por Vahabzadeh-Hagh

e colaboradores⁴ e Göppner e colaboradores⁵ em suas investigações com sistemas como o SPY Elite e o FOVIS. A combinação dessas tecnologias permitiu uma identificação clara e precisa dos linfonodos sentinela, aumentando a confiança no procedimento cirúrgico.

Jiang E colaboradores⁶ e Zhang e colaboradores⁷ reforçaram a aplicabilidade do ICG em diferentes subtipos de melanoma, enquanto Korn e colaboradores⁸ destacaram a melhoria na acurácia diagnóstica ao combinar ICG com outras técnicas de imagem. Knackstedt e Gastman⁹ também observaram que a adição de linfocintilografia à fluorescência com ICG aumentou a precisão

diagnóstica, corroborando os resultados obtidos no caso clínico atual.

A introdução de novas abordagens, como a combinação do azul de metileno com fluorescência investigada por Cwalinski e colaboradores¹⁰, e a detecção transcutânea do LS com ICG estudada por Lese E colaboradores¹¹ e Kwizera e colaboradores¹², demonstram a crescente versatilidade e potencial do ICG na cirurgia oncológica.

A recente revisão sistemática e meta-análise realizada por Wölffer E colaboradores¹³ consolidou a eficácia do ICG na detecção do LS em melanoma cutâneo, destacando a importância de estudos adicionais para padronizar e protocolar essa técnica para uso rotineiro.

A experiência clínica relatada neste estudo, aliada às evidências da literatura, sugere que o uso do ICG em combinação com linfocintilografia pode melhorar significativamente a acurácia e segurança na detecção do LS em pacientes com melanoma. A adoção desta técnica poderia representar um avanço importante no manejo cirúrgico do melanoma, reduzindo o risco de complicações e aumentando a precisão diagnóstica.

Conclusão

A utilização do verde de indocianina (ICG) em combinação com linfocintilografia para a detecção do linfonodo sentinela (LS) em pacientes com melanoma cutâneo mostrou-se eficaz e precisa, conforme evidenciado pelo caso clínico apresentado. A abordagem de dupla marcação permitiu a identificação e remoção bem-sucedida do LS, corroborando os achados de estudos anteriores que destacaram a alta taxa de sucesso e segurança do uso do ICG na linfangiografia fluorescente.

Este estudo confirma que a adição do ICG à linfocintilografia pode aumentar significativamente a acurácia da biópsia do LS, oferecendo uma visualização imediata e contínua dos linfonodos durante a cirurgia. A

literatura atual, incluindo as revisões sistemáticas e meta-análises, reforça a eficácia do ICG como um método complementar ou alternativo aos procedimentos convencionais de marcação do LS.

Portanto, a implementação rotineira do verde de indocianina para a detecção do linfonodo sentinela em melanoma cutâneo tem o potencial de melhorar os resultados cirúrgicos, reduzir complicações e aumentar a precisão diagnóstica. Estudos prospectivos adicionais são necessários para padronizar esta técnica e validar sua eficácia em larga escala, o que poderia estabelecer o ICG como uma ferramenta indispensável no manejo cirúrgico do melanoma.

Referências

1. Pameijer CR, Leung A, Neves RI, Zhu J. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel node identification in patients with melanoma. *Am J Surg.* 2018 Sep;216(3):558-561. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395022.
2. Cloyd JM, Wapnir IL, Read BM, Swetter S, Greco RS. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel lymph node identification in cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2014 Dec;110(7):888-92. doi: 10.1002/jso.23745. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25124992.
3. Lafreniere AS, Shine JJ, Nicholas CR, Temple-Oberle CF. The use of indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging to assist sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2021 May;47(5):935-941. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.027. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33121851.
4. Vahabzadeh-Hagh AM, Blackwell KE, Abemayor E, St John MA. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma of the head and neck using the indocyanine green SPY Elite system. *Am J Otolaryngol.* 2018 Sep-Oct;39(5):485-488. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.05.006. Epub 2018 May 17. PMID: 29803536.
5. Göppner D, Nekwasil S, Jellestad A, Sachse A, Schönborn KH, Gollnick H. Indocyanine green-assisted sentinel lymph node biopsy in melanoma using the "FOVIS" system. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Feb;15(2):169-178. doi: 10.1111/ddg.12794. PMID: 28214320.

6. Jiang K, Luo B, Hou Z, Li C, Cai H, Tang J, Yao G. Application of an indocyanine green surgical fluorescence imaging system in sentinel lymph node biopsy of acral malignant melanoma. *Ann Transl Med.* 2021 Sep;9(18):1456. doi: 10.21037/atm-21-4366. PMID: 34734008; PMCID: PMC8506787.
7. Zhang R, Yang R, Lang Z, Wu B, Shao P, Liu P, Zhong X, Contreras CM, Xu RX. Coaxial projective imaging for sentinel lymph node mapping in melanoma. *JAAD Case Rep.* 2021 Jul 2;15:46-50. doi: 10.1016/j.jder.2021.06.023. PMID: 34401429; PMCID: PMC8355834.
8. Korn JM, Tellez-Diaz A, Bartz-Kurycki M, Gastman B. Indocyanine green SPY elite-assisted sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Apr;133(4):914-922. doi: 10.1097/PRS.000000000000006. PMID: 24675193.
9. Knackstedt R, Gastman BR. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy improves the accuracy of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2021 Jul 1;148(1):83e-93e. doi: 10.1097/PRS.00000000000008096. PMID: 34181617.
10. Cwalinski T, Skokowski J, Polom W, Marano L, Swierblewski M, Drucis K, Roviello G, Cwalina N, Kalinowski L, Roviello F, Polom K. Fluorescence imaging using methylene blue sentinel lymph node Biopsy in Melanoma. *Surg Innov.* 2022 Aug;29(4):503-510. doi: 10.1177/15533506221074601. Epub 2022 Feb 27. PMID: 35225083.
11. Lese I, Constantinescu MA, Leckenby JI, Zubler C, Alberts I, Hunger RE, Wartenberg J, Olariu R. Transcutaneous sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma with indocyanine green and near-infrared fluorescence: A diagnostic sensitivity study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Sep 9;101(36):e30424. doi: 10.1097/MD.00000000000030424. PMID: 36086773; PMCID: PMC10980478.
12. Kwizera A, Obaid A, Tran D, Rubarth C, Preskitt JT. Use of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022 Dec 6;36(2):201-204. doi: 10.1080/08998280.2022.2147385. PMID: 36876243; PMCID: PMC9980704.
13. Wölffer M, Liechti R, Constantinescu M, Lese I, Zubler C. Sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma using indocyanine green-based near-infrared fluorescence imaging: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2024 Jul 12;16(14):2523. doi: 10.3390/cancers16142523. PMID: 39061163; PMCID: PMC11274776.

RELATO DE CASO



Fibrose Cística em Paciente Adulta: Relato de Caso

Cystic Fibrosis in an Adult Patient: Case Report

Almerio de Souza Machado Júnior¹⁻³, Tainá Guimarães Cardoso¹, Gabriela Magalhães Lima Barreto¹, Antônio Bruno Castro Magalhães Valverde¹, Fernanda de Souza Silva Dantas¹, Juliane Penalva Costa Serra¹, Jorge Humberto Ardila Serra¹, Ceila Beatriz Oliveira Menezes¹, Bruno Dantas Santana², Jamocyr Moura Marinho^{1*}

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel; ²Serviço de Radiologia do Hospital Santa Izabel; ³Centro de Referência em Fibrose Cística da Bahia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Jamocyr Moura Marinho
jamocyr@hotmail.com

Received: June 20, 2024

Revised: July 27, 2024

Accepted: August 14, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de alta morbidade e mortalidade e tem como causa básica a alteração do gene da proteína chamada de Regulador de Condutância Transmembrana da FC (CFTR), esta proteína provoca um aumento da viscosidade das secreções pulmonares, o que favorece a obstrução das vias respiratórias e infecções pulmonares graves. Até 2012 o tratamento era baseado na expressão fenotípica dos pacientes, quando surgiram medicamentos moduladores da CFTR, com melhoras importantes nos sintomas e na sobrevida dos pacientes com esta doença. Este relato descreve um caso avançado de FC e enfatiza que a exacerbação tratada adequadamente traz benefícios rápidos. Além disso, a instituição do modulador CFTR melhora a doença pulmonar muito rapidamente. **Palavras-chave:** Fibrose Cística; CFTR; Regulador de Condutância Transmembrana da Fibrose Cística.

Cystic Fibrosis (CF) is a disease with high morbidity and mortality. It is caused by pathogenic variants of the CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. This gene encodes the CFTR membrane protein. The abnormally encoded molecule results in thick lung secretions, favoring airway obstruction followed by inflammation and severe lung infections. Until 2012, treatment was based on the phenotypic expression of patients, when CFTR modulating drugs appeared, with improvements in symptoms and survival of patients with this disease. This report describes an advanced case of CF and emphasizes that an appropriately treated exacerbation brings rapid benefits. Furthermore, the institution of the CFTR modulator improves lung disease very quickly. **Keywords:** Cystic Fibrosis; CFTR; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

A fibrose cística (FC) é uma doença sistêmica, de transmissão autossômico-recessiva causada por mutações patogênicas do gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - Regulador de Condutância Transmembrana da FC). Levando a infecções pulmonares frequentes. Essas, representam 90% da morbimortalidade na fibrose cística.¹ O presente relato descreve um caso acompanhado em um hospital de Salvador, Bahia, em junho de 2024, com alterações pulmonares bastante avançadas.

Relato de Caso

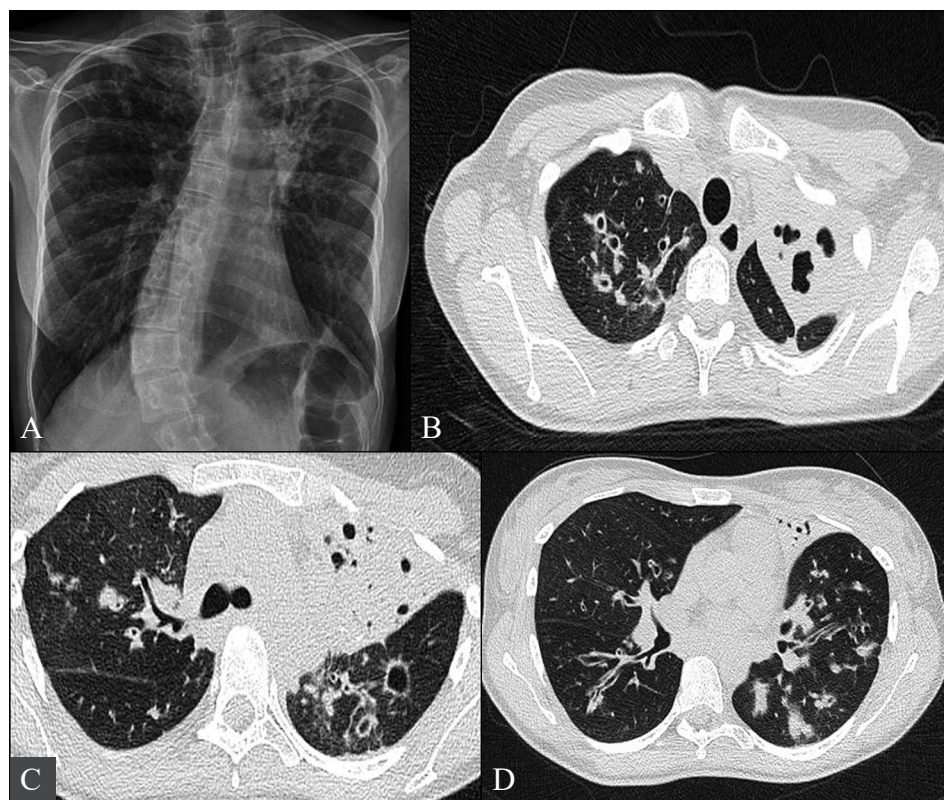
Paciente do sexo feminino, 31 anos, internada no mês de junho, com história de tosse, secreção purulenta, escarros sanguíneos e dispneia aos mínimos esforços há cerca de 30 dias, apesar de uso de antibióticos domiciliar.

Foi diagnosticada com fibrose cística quando tinha 21 anos, pelo teste do cloro no suor, que mostrou uma dosagem de 80mmol/L e por teste genético da CFTR, revelando alterações no gene CFTR F508Del e p.Arg334Trp. A paciente apresentava, além das importantes alterações pulmonares, sintomas de insuficiência pancreática, osteopenia, sinais de colelitíase e baixo peso corporal, com IMC de 16 kg/m². A tomografia de tórax realizada em junho de 2024 mostrou alterações importantes do parênquima pulmonar (Figura 1).

Apaciente apresentava exacerbações infecciosas pulmonares recorrentes (três ou mais por ano), causadas por bactérias de alta patogenicidade, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e, neste caso, por *Burkholderia cepacia*, conforme cultura de escarro.

A última avaliação de função pulmonar evidenciou grave redução do VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro 1 segundo) de 860 mL, representando apenas 28% do previsto. Comparativos de exames anteriores mostravam uma rápida e progressiva diminuição da função pulmonar ao longo dos últimos oito anos, com perda de mais da metade do VEF1 nesse período. Neste internamento, além de antibióticos, foi iniciado tratamento específico para as mutações genéticas da paciente, visando à regulação da CFTR, com o medicamento Trikafta®, (elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor). Após 15 dias houve

Figura 1. Radiografia e tomografia de tórax de junho de 2024.



(A) Radiografia com fibroatelectasia e destruição do lobo superior direito, além de escoliose, (B e C) tomografia com Fibroatelectasia do LSD e lesões escavadas contralateral, (D) comprometimento das bases pulmonares.

melhora clínica significativa, com redução da tosse, melhora da dispneia e ganho de peso de 2,5 kg.

Discussão

A fibrose cística é uma doença sistêmica, causada por mutações patogênicas do gene da CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7, com herança autossômica recessiva. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas.² Globalmente, estima-se 70.000 a 90.000 pacientes com FC.³ No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo, sugere-se ser em torno de 1: 7.000 nascidos vivos.⁴

Esse gene codifica a Proteína Reguladora de Condução Transmembrana da FC (CFTR). Esta proteína é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo. A CFTR funciona como um canal de cloro na superfície das membranas celulares e sua atuação deficiente ou ausente desencadeia o aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e água para dentro das células, com consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas e concentrações elevadas de cloreto no suor.⁵

Essa sequência favorece a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos (no sexo masculino) e vias biliares; que, no decorrer de anos, danifica irreversivelmente o aparelho respiratório. As mutações da CFTR têm relação direta com a gravidade da doença e são divididas em 6 classes (Tabela 1).⁶

Diagnóstico

A triagem neonatal, estabelecida no Brasil, baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Em casos positivos, em decorrência do índice de falsos positivos, realiza-se o teste do suor em duas amostras, para confirmar o diagnóstico da FC.⁷ O teste é considerado positivo quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e negativo quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados inconclusivos. Pacientes com resultados positivos e inconclusivos devem ser encaminhados para o Centro de Referência e realizar a pesquisa de mutações da CFTR.

A paciente, atualmente com 31 anos de idade, apesar de apresentar quadro clínico e evolução sugestivos de FC, foi diagnosticada tardiamente,

Tabela 1. Classes de mutações da CFTR e relação com a gravidade da doença.

Classe I (Produção)	Ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína. Gravidade alta.
Classe II (Processamento)	Síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Gravidade alta.
Classe III (Regulação)	A regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR.
Classe IV(Condução)	A condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR. Fenótipo de menor gravidade.
Classe V (Síntese reduzida)	Síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Fenótipo de menor gravidade.
Classe VI (degradação acelerada)	Proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz.

aos 21 anos, através do teste do suor, pois não existia, à época da sua natividade, a triagem neonatal pelo SUS. Outra razão para o atraso no diagnóstico foi, provavelmente, a baixa suspeição clínica relacionada à FC. Como complemento ao diagnóstico, foi realizado o teste genético, por meio do sequenciamento de nova geração (NGS), sendo identificadas as mutações patogênicas no gene da CFTR: R334W e F508del. Estas variantes são caracterizadas por terem função mínima e produzirem doença grave.

Tratamento

Até 2012 os pacientes eram tratados conforme a sua expressão fenotípica, ou seja, através da fluidificação das secreções respiratórias, tratamento das frequentes e graves infecções pulmonares, reposição de enzimas pancreáticas, suplementação nutricional, fisioterapia respiratória e reabilitação física, oxigênio e transplante pulmonar. Mesmo com estes tratamentos, que melhoram a morbidade, os pacientes ainda apresentam uma alta taxa de mortalidade.

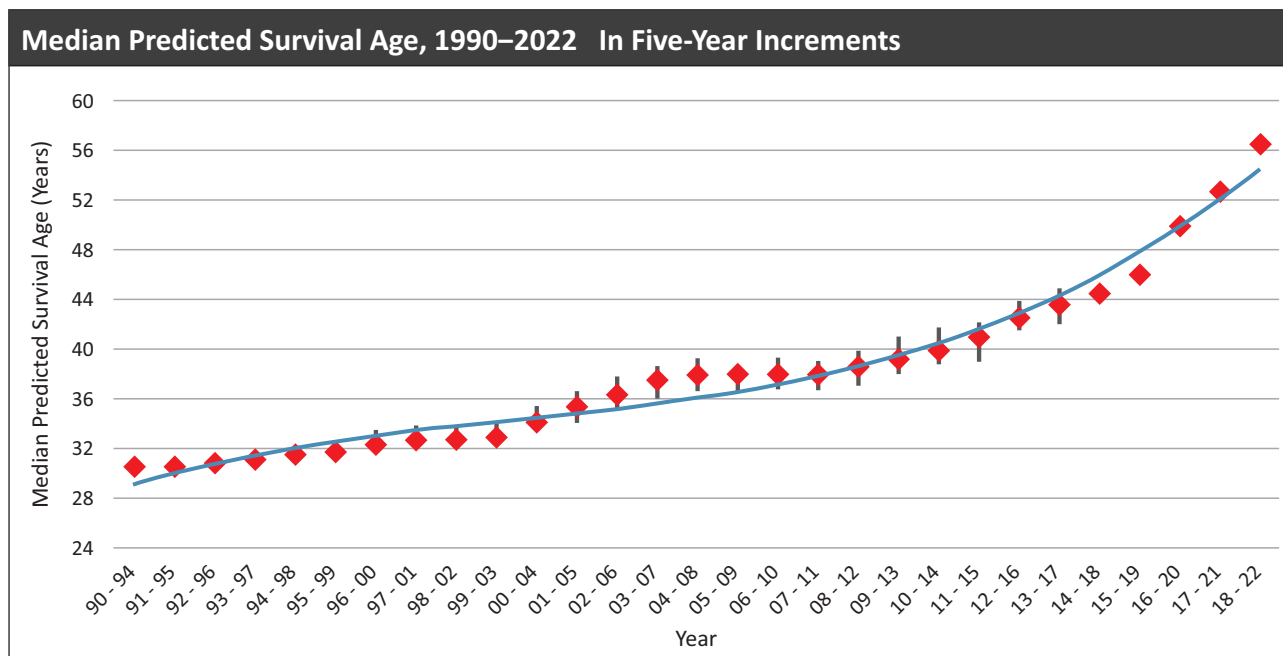
Felizmente, em 2012, surgiram medicamentos moduladores da CFTR, que atuam diretamente na causa da fibrose cística e corrigem sua função de forma total ou parcial.⁸ Esses moduladores (ivacaftor, lumacaftor-ivacaftor, ivacaftor-tezacaftor e elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor – ETI), proporcionaram mudanças fundamentais no tratamento da FC, com aumento muito significativo na sobrevida dos pacientes,⁹ (Gráfico 1) como também tem proporcionado uma diminuição dos transplantes de pulmão.¹⁰

As indicações e eficácia dessas terapêuticas dependem das mutações da CFTR. Portanto, todos os pacientes com FC devem ser submetidos à genotipagem da CFTR para determinar se eles carregam uma mutação que os tornem elegíveis para terapia com um ou mais dos moduladores da CFTR.

Conclusão

A paciente apresentava-se com doença muito avançada e com indicação de encaminhamento para fila de transplante pulmonar. Entretanto, após

Gráfico 1. Sobrevida de pacientes com fibrose cística no período de 1990 a 2022.



Fonte: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2022 Annual Data Report.⁹

a terapia com os moduladores da CFTR, vem com melhora significativa e provavelmente não mais necessitará do transplante.

Os moduladores da CFTR representam um avanço extraordinário no tratamento da FC, pois têm como alvo a produção ou função da proteína CFTR mutante e não as suas consequências fisiopatológicas. Representam uma classe de medicamentos que atua modulando a produção, o processamento intracelular e/ou a função da proteína CFTR defeituosa. Melhoram rapidamente a qualidade de vida e função pulmonar dos pacientes, com aumento significativo na sobrevida desses pacientes.

Referências

1. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28:279-88
2. Farrell, Philip M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics* 2017;181:S4 - S15.e1.
3. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21:456–462.
4. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245.
5. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CFTR. <https://www.omim.org/entry/60242>
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65.
7. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
8. Pettit RS, Fellner C. CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *PT* 2014; 39: 500–511.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2022 Annual Data Report, Bethesda, Maryland. ©2023 Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
10. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21:489-496.



RELATO DE CASO

Oclusão Aguda de Tronco de Coronária Esquerda Durante Ablação de Arritmia Centricular: Relato de Caso

Acute Left Main Occlusion During Ventricular Arrhythmia Ablation: Case Report

Daniel Gomes Braga dos Reis¹, Marina Chetto Coutinho Bispo^{1*}, Ramon Lima Machado de Santana¹, Ricardo Peixoto Oliveira¹, Marcelo Goes Alves da Silva¹, Bráulio José Baraúna de Pinna Júnior¹, Thiago Silva Marques¹, Carlos Manoel de Oliveira Figueiredo¹

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

Correspondence addresses:

Dra. Marina Chetto C. Bispo
marinachetto@gmail.com

Received: June 15, 2024

Revised: July 18, 2024

Accepted: August 24, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução: Extrassístoles ventriculares são frequentes na população. Assintomáticas em sua maioria, podem estar relacionadas a palpitação e taquicardiomiopatia. Quando representam >10% dos batimentos em 24h se relacionam a sintomas e risco de disfunção ventricular. O tratamento farmacológico com betabloqueadores pode não ter efetividade em parte dos pacientes. A ablação por cateter das arritmias ventriculares pode ser curativa nesses casos e, embora segura, pode estar associada a sérias complicações. É relatado um caso de paciente com severa complicação aguda durante ablação transcaterter de arritmia ventricular.

Palavras-chave: Extrassístoles Ventriculares; Ablação Transcaterter; Síndrome Coronariana Aguda.

Introduction: Ventricular extrasystoles are common in the population. Most of them are asymptomatic and might be related to palpitation and tachycardiomyopathy. When they represent >10% of the heartbeats in 24 hours, they are related to symptoms and risk of ventricular dysfunction. Pharmacological treatment with beta-blockers may not be effective in some patients. Catheter ablation of ventricular arrhythmias can be curative in these cases, but although usually safe, it might be related to serious complications. A case of a patient with a severe acute complication during transcatheter ablation of ventricular arrhythmia is reported.

Keywords: Ventricular Extrasystoles; Transcatheter Ablation; Acute Coronary Syndrome.

Relato de Caso

Paciente de 34 anos, sexo masculino, admitido com quadro de palpitações em repouso há 1 ano e 4 meses. Sintomas manifestados diariamente, com duração de 40 minutos, principalmente à noite. Refere que os sintomas não se relacionavam com esforço. Em investigação ambulatorial, foi evidenciada, ao

Holter, presença de extrassístoles ventriculares com carga >10%. Iniciado metoprolol, sem melhora do quadro. Por persistência de sintoma e desejo de não utilizar medicação adicional, optou em conjunto com médico assistente por ablação da arritmia.

Em 10 de outubro de 2023, foi submetido a procedimento de ablação por radiofrequência, cujo mapeamento eletroanatômico localizou foco arritmico em região pósterio-lateral de via

de saída do ventrículo esquerdo (subvalvar) (Figura 1).

Cerca de 10 minutos ao término das aplicações de radiofrequência, ainda em mesa cirúrgica, cursou com quadro de hipotensão, agitação e palidez, seguido de precordialgia intens;, evidenciando-se à cardioscopia, supradesnivelamento de ST, confirmado por eletrocardiografia, em D1 e AVL (Figura 2). POCUS (*point of care ultrassound*)

Figura 1. Mapeamento eletroanatômico de extrassístole ventricular.

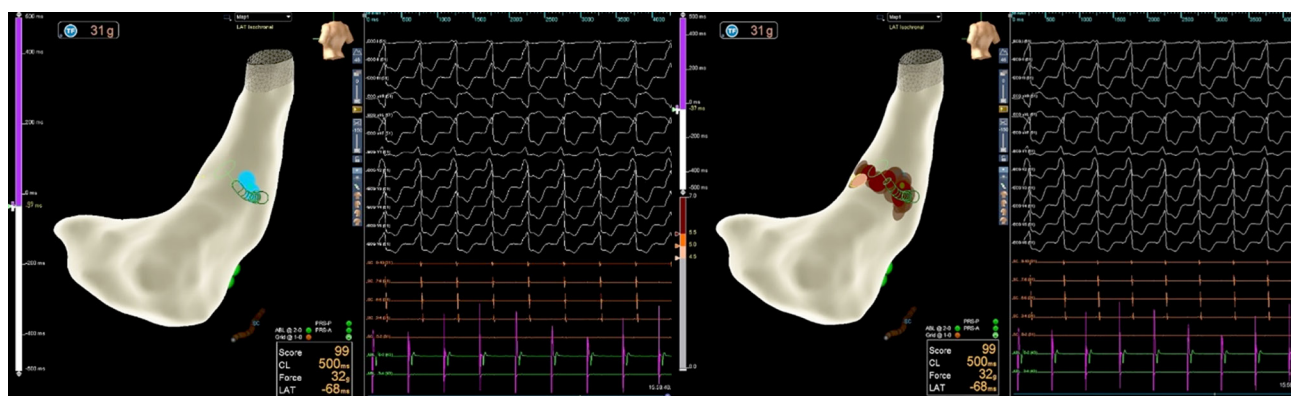
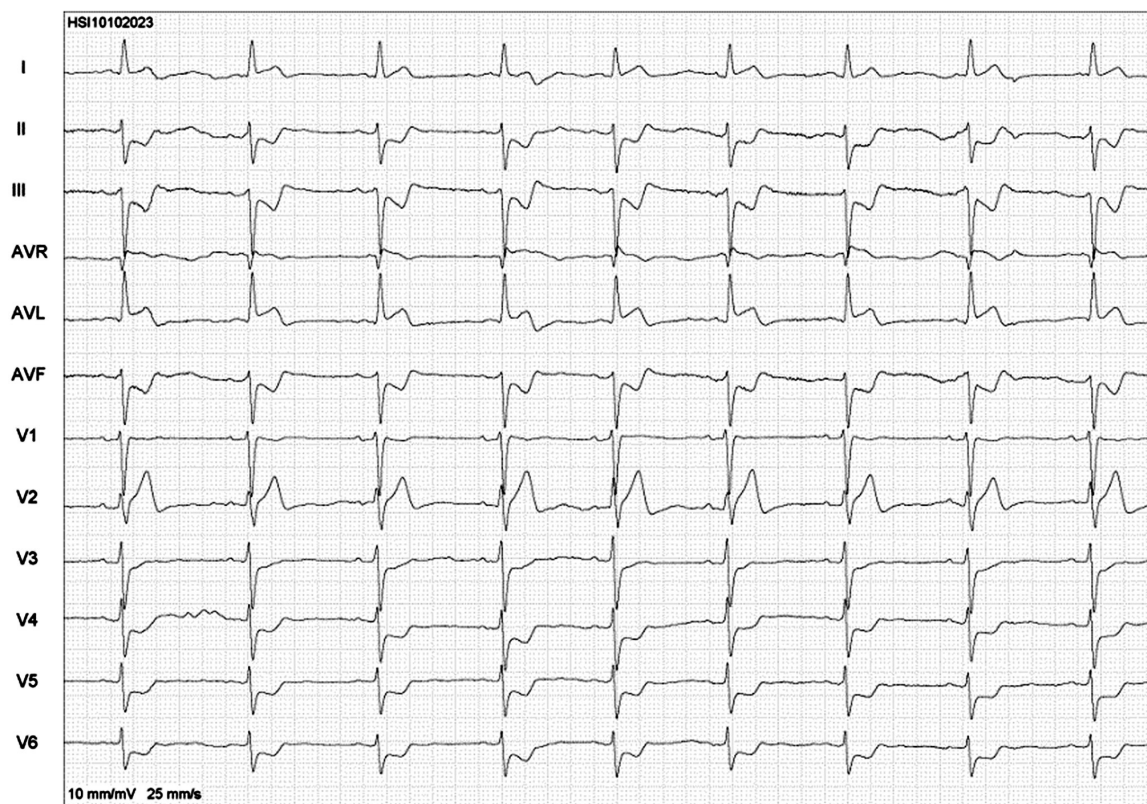


Figura 2. Supra-desnivelamento de segmento ST em D1 e AVL



afastou derrame pericárdico, sendo realizada coronariografia imediata, com evidência de oclusão de tronco de coronária esquerda (Figura 3A). Administrada dose de ataque de antiplaquetários (AAS 200mg e Clopidogrel 600mg) e procedeu-se à recanalização de tronco de coronária esquerda (TCE) com implante de *stent* guiado por ultrassonografia (USIC) (Figura 3B), com excelente resultado final (Figura 3C). Houve melhora clínica e hemodinâmica. Paciente foi encaminhado a UTI para monitorização. Paciente recebeu alta hospitalar após 48h do procedimento.

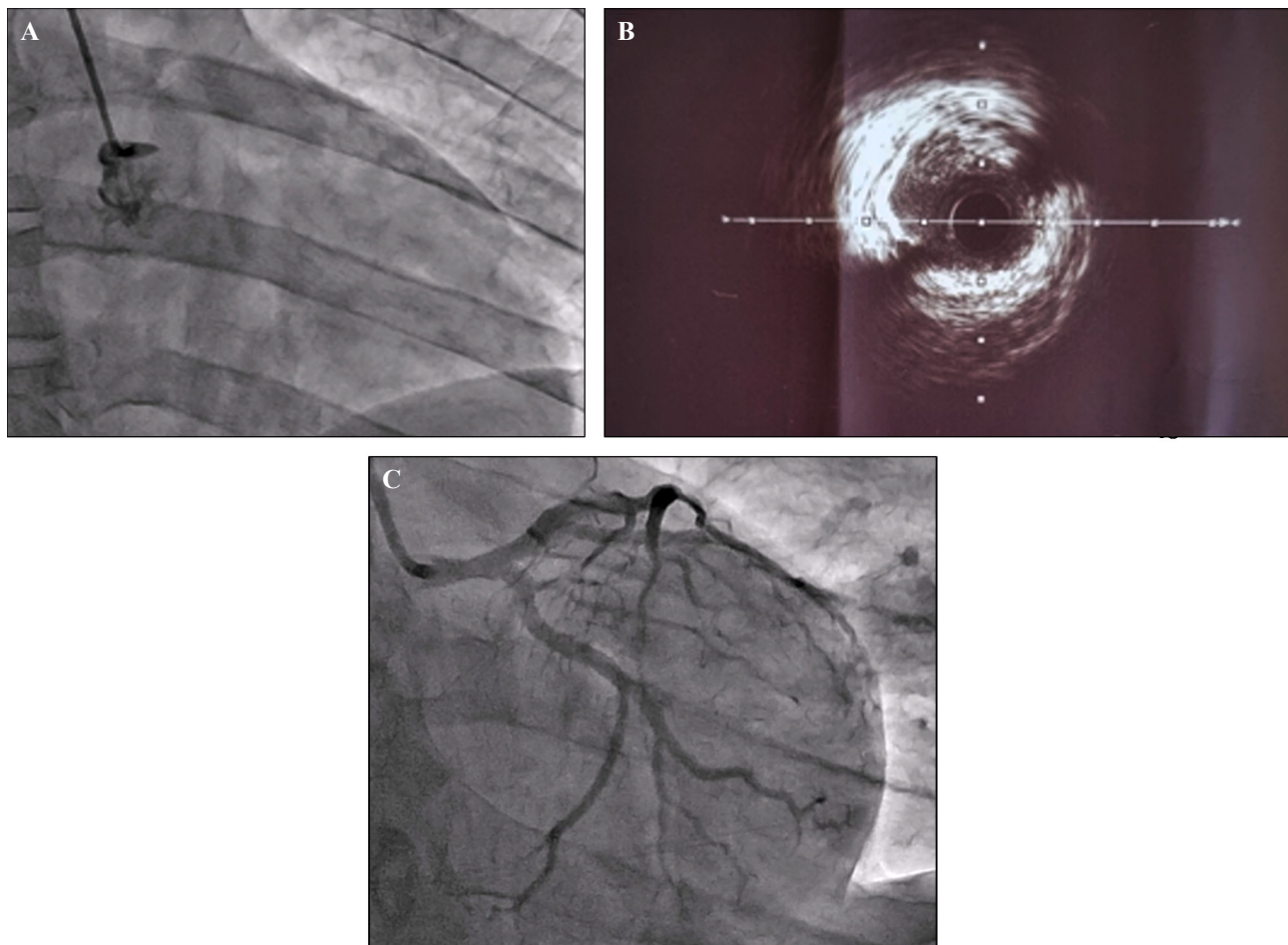
Discussão

Extrassístoles ventriculares (EV) são

frequentes, sendo identificadas em 40-75% de pacientes saudáveis¹ e ocorrem em um amplo espectro populacional, incluindo pacientes com e sem doença cardíaca estrutural. De modo geral, são mais frequentes em indivíduos idosos, hipertensos, pacientes expostos a monitorização cardíaca por mais tempo e com distúrbios hidroeletrólíticos. Podem estar presentes em até 80% dos pacientes que realizam holter. Porém, EV que são presentes >10% de todos os batimentos cardíacos acometem <2% dos casos. Considera-se normal, um quantidade de extrassístoles ventriculares < 500 em 24 horas.²

A maioria dos pacientes com EV não apresenta sintomas. Quando presentes, a palpitação é o sintoma mais frequente. Palpitação pode preceder síncope, dor precordial ou dispneia,

Figura 3. (A) Oclusão de tronco de coronária esquerda; (B) USIC pós recanalização, demonstrando lesão circunferencial grave em TCE; (C) Resultado final da intervenção.



sendo sugestiva de doença cardíaca estrutural ou do sistema de condução. Ao exame físico demonstra-se um batimento precoce seguido de pausa compensatória, tornando o pulso irregular. Pode ser acompanhada por ondas A em canhão no exame de pulso periférico devido a uma dissociação atrioventricular. É uma causa de desdobramento da segunda bulha cardíaca por um atraso do componente P2.

O diagnóstico de extrassístole pode incluir um eletrocardiograma (ECG) em que se identifica batimento precoce, de QRS > 120ms com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo ou direito ou de diferentes morfologias caso origine-se de diferentes sítios. Onda T invertida em relação ao QRS. Na maioria dos casos, é seguida de uma pausa compensatória, porém, pode ser do tipo interpolada em que não ocorra alteração no intervalo p-p.³

Pacientes com EV que apresentem sintomas frequentes ou importantes (dispneia, síncope ou dor torácica) ou histórico familiar positivo para doenças cardiovasculares devem ser investigados adicionalmente com holter e ecocardiograma. No holter, a taxa de extrassístoles pode ser classificada em baixa (<1% dos batimentos/24h), intermediária (<15% dos batimentos/24h) e alta (>15% dos batimentos/24h).³

São considerados pacientes de alto risco aqueles com >10% de EV/24horas com cardiomiopatia induzida por EV, história de síncope, cardiopatia estrutural prévia ou distúrbio do sistema de condução, devendo realizar controle de EV para prevenir arritmias ventriculares graves e morte súbita.³

A medicação de escolha para redução da taxa de EV são os betabloqueadores (sendo o metoprolol e o carvedilol os mais frequentemente utilizados). O paciente deve ser monitorizado quanto à redução de sintomas e deve repetir a monitorização eletrocardiográfica após 3 meses do início da terapia. No caso presente, a manutenção dos sintomas e persistência de alta taxa de EV ao holter, mesmo mediante o uso de betabloqueador em dose máxima, levaram em

decisão compartilhada com o paciente a tentativa de ablação por cateter.

A ablação por cateter é uma opção efetiva para eliminar as EVs em pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso e é a primeira opção em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Pacientes com EV unifocais, com alta taxa ao holter ou com origem de EV na via de saída do ventrículo direito tendem a apresentar melhor resposta à ablação.³

A ablação pode ter complicações. As complicações vasculares relacionadas ao sítio de punção são as mais comuns. A ablação de EVs originadas no ventrículo esquerdo necessitam de acesso arterial e por isso podem complicar com acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, dano nas válvulas mitral e aórtica. As complicações mais graves são: perfuração miocárdica resultando em tamponamento cardíaco e lesão coronariana.⁴ Em um estudo com 1231 pacientes, 2 pacientes faleceram, sendo um deles por lesão coronariana no procedimento. Neste estudo, complicações foram presentes em 2,7% dos pacientes, sendo que por regressão logística multinomial, a origem das EVs em ventrículo esquerdo e epicárdio foram fatores de risco independentes para complicações.⁵

No caso relatado, o paciente foi submetido a ablação de região póstero-lateral da via de saída do ventrículo esquerdo por radiofrequência, topograficamente relacionado ao seio de valsalva. Apresentou como complicação a lesão de tronco de coronária esquerda, manifestada por síndrome coronariana aguda com supra de segmento ST e instabilidade hemodinâmica (necessidade de intubação orotraqueal e uso de aminas vasoativas). Submetido a angioplastia imediata da lesão, com melhora de quadro clínico, recebendo alta hospitalar após 48h de internamento.

Referências

1. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation* 2020;141(17):1404–18.

2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. [Internet]. 2022;43(40):3997–4126. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
3. Cronin EM, Bogun FM, Maury P et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Europace* 2020;22(3):450–95.
4. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia a single-center experience. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(4):684–90.
5. Sheng WJ, Gen SY, Peng YR et al. The safety of catheter ablation for premature ventricular contractions in patients without structural heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):1–6.

RESUMO DE ARTIGO



Detecção de Vírus Causadores de Encefalite e Predominância do Chikungunya na Bahia, Brasil

Detection of Encephalitis-Causing Viruses Reveals Predominance of Chikungunya Virus in the State of Bahia, Brazil

Mateus Santana do Rosário^{1*}

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

A encefalite é uma condição neurológica grave frequentemente causada por vírus como herpesvírus e enterovírus. Entretanto, o vírus Chikungunya (CHIKV) também emergiu como um agente relevante, especialmente em áreas endêmicas. Neste estudo, conduzido em 12 hospitais da Bahia, Brasil, entre 2020 e 2022, analisamos amostras de 43 pacientes com encefalite. O CHIKV foi identificado em 23,1% dos casos, sendo o agente mais prevalente. Os achados destacam a importância do CHIKV como causa significativa de encefalite, sugerindo a necessidade de vigilância contínua para arbovírus na região.

Palavras-chave: Encefalite; Chikungunya; Arbovírus; Bahia; Sorologias.

Correspondence addresses:

Dr. Mateus Santana do Rosário
msrosario@uneb.br

Received: June 17, 2024

Revised: August 26, 2024

Accepted: August 28, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Encephalitis is a severe neurological condition often caused by herpesviruses and enteroviruses. Nevertheless, the Chikungunya virus (CHIKV) has emerged as a significant agent, particularly in endemic areas. This study, conducted in 12 hospitals in Bahia, Brazil, from 2020 to 2022, analyzed samples from 43 encephalitis patients. CHIKV was identified in 23.1% of cases, making it the most prevalent virus. These findings highlight the significance of CHIKV as a cause of encephalitis and underscore the need for continuous arbovirus surveillance in the region.

Keywords: Encephalitis; Chikungunya; Arbovirus; Bahia; Serology.

A encefalite, caracterizada por inflamação do cérebro, é uma condição neurológica que pode levar a sequelas graves ou até à morte.¹ Geralmente, os agentes etiológicos mais comuns são os herpesvírus e enterovírus, conhecidos por sua capacidade de invadir o sistema nervoso central (SNC).² No entanto, em regiões tropicais como o Brasil, a atenção tem se voltado cada vez mais para os arbovírus, em especial o vírus Chikungunya (CHIKV), que tem demonstrado potencial neuroinvasivo.³

Este estudo transversal foi realizado entre março de 2020 e agosto de 2022, envolvendo 12 hospitais em diferentes cidades do estado da Bahia,

Artigo Original: Sampaio MPS, do Rosário MS, Martins LC, Trindade LVL, Francisco MVLO, Costa BGG, Vasconcelos GA, Lima IAB, Macêdo YSF, Carvalho FML, de Santana MBR, Khouri R, Fritsch H, Xavier J, Fonseca V, Giovanetti M, de Mello ALES, Pereira FM, Campos GS, de Jesus PAP, Farias DS, de Souza MS, Galvão AJP, Costa FO, Bessa MC, Chagas JRLP, Silvany C, Teles JMM, de Lima MM, Farias TLA, Gräf T, de Siqueira IC. Detection of encephalitis-causing viruses reveals predominance of chikungunya virus in the state of Bahia, Brazil. Int J Infect Dis. 2024 Aug;145:107090. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107090. Epub 2024 May 16. PMID: 38762045; PMCID: PMC11183300.

uma região historicamente afetada por surtos de arbovírus. Foram coletadas amostras de soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) de 43 pacientes que apresentavam sintomas compatíveis com encefalite, tais como febre, dor de cabeça intensa, confusão mental e, em alguns casos, convulsões.

Os testes moleculares e sorológicos realizados nas amostras revelaram a presença de CHIKV em 23,1% dos casos, o que o posicionou como o agente etiológico mais prevalente entre os pacientes estudados. Outros vírus detectados

incluíram o vírus da dengue (DENV) em 9,0% dos casos e outros vírus do grupo herpes. Nenhum dos pacientes testou positivo para Zika vírus (ZIKV), o que sugere que, apesar da co-circulação de arbovírus na região, o CHIKV pode ter um impacto mais significativo em termos de complicações neurológicas durante surtos. A Tabela 1 revela os dados sobre o diagnóstico etiológico para detecção do vírus.

A análise filogenética das cepas de CHIKV isoladas confirmou que todas pertenciam

Tabela 1. Resultados dos testes moleculares e sorológicos para vírus em 43 pacientes hospitalizados devido à sintomatologia compatível com encefalite (Bahia-Brasil).

		N positivos/N testados (% positivos)	
		Líquor	Soro
Molecular	Alvo		
	HSV	0/40 (0)	
	VZV	1/40 (2.5)	
	EV	1/40 (2.5)	
	EBV	3/40 (7.5)	
	HAdV	2/40 (5.0)	
	CMV	0/40 (0)	
	HPeV	0/40 (0)	
	HHV6	0/40 (0)	
	HHV7	0/40 (0)	
	B19	0/40 (0)	
	CHIKV	1/43 (2.5)	2/35 (5.7)
	DENV	0/43 (0)	0/35 (0)
	ZIKV	0/43 (0)	0/35 (0)
Sorologia	Gênero flavivirus	0/43 (0)	0/29 (0)
	SARS-CoV-2	0/34 (0)	
	IgM anti-CHIKV		9/39 (23.1)
	IgM anti-DENV		1/33 (3)
	IgM anti-ZIKV		0/33 (0)
	Anti-DENV NS1		2/33 (6)

Legenda: B19, eritrovírus B19; CHIKV, vírus chikungunya; CMV, citomegalovírus; DENV, vírus da dengue; EBV, vírus Epstein-Barr; EV, enterovírus genus; HAdV, adenovírus humano; HHV6, vírus do herpes humano tipo 6; HHV7, vírus do herpes humano tipo 7; HPeV, parecovírus humano; HSV, vírus do herpes simples; VZV, vírus da varicela-zoster; ZIKV, vírus zika.

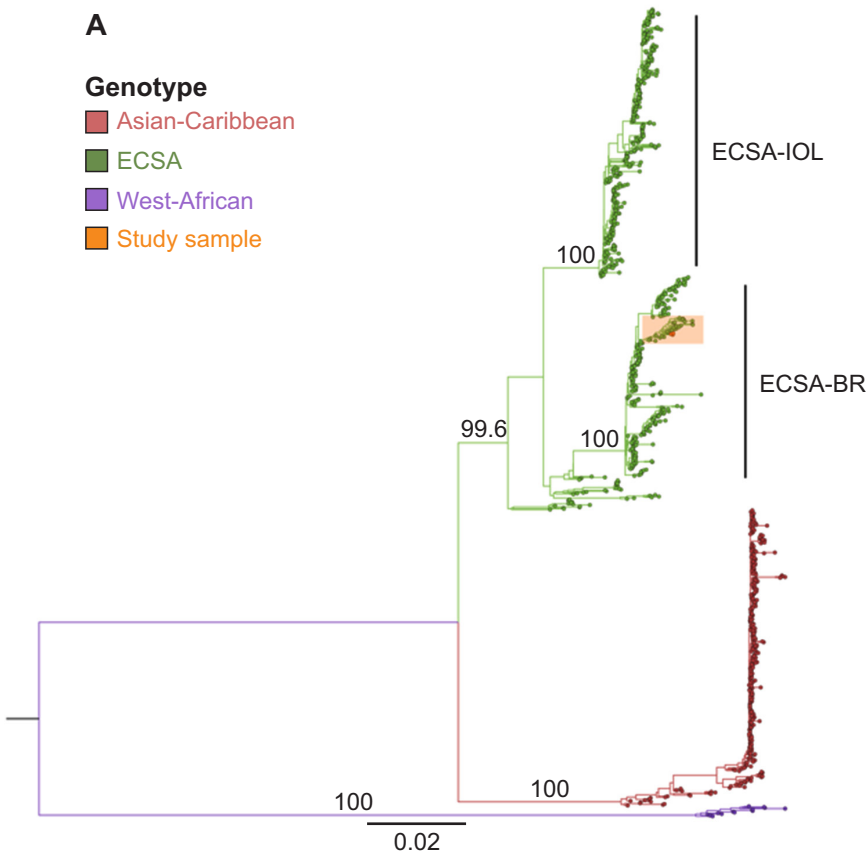
ao genótipo da África Oriental/Central/Sul (ECSA), uma linhagem que tem sido amplamente responsável por epidemias recentes no Brasil e em outras partes da América Latina. Um achado notável foi a alta diversidade genética observada entre amostras de diferentes tecidos do mesmo paciente, indicando que o vírus pode evoluir de maneira compartimentalizada dentro do corpo humano. Este fenômeno poderia ter implicações importantes para o manejo clínico, pois a evolução viral diferenciada em diferentes compartimentos corporais pode influenciar a eficácia dos tratamentos antivirais. A Figura 1 detalha a análise filogenética.

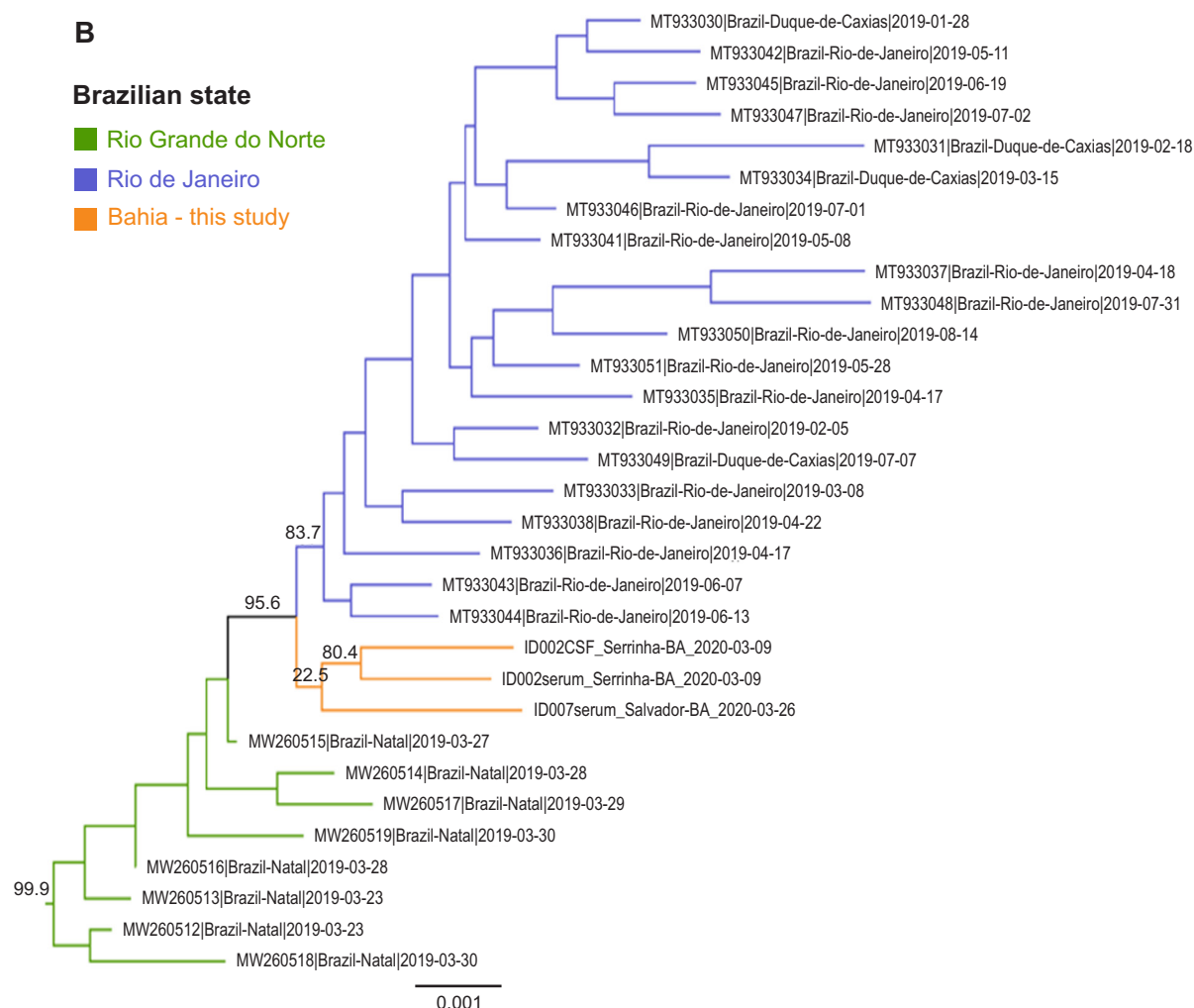
Além disso, o estudo também ressaltou a prevalência de comorbidades entre os pacientes, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, que foram identificadas em mais da metade dos casos. Estas condições subjacentes podem agravar o quadro clínico da encefalite, complicando ainda mais o tratamento e o prognóstico.²

Os resultados do estudo destacam a importância de uma vigilância contínua e reforçada para arbovírus, especialmente em áreas endêmicas. A identificação do CHIKV como o principal agente causador de encefalite nesta coorte sugere que este vírus, além de ser responsável por manifestações clínicas clássicas como febre e artralgia, também tem um impacto significativo nas complicações neurológicas. Assim, é crucial que as políticas de saúde pública considerem o potencial neuroinvasivo do CHIKV ao planejar respostas a surtos, especialmente em regiões com alta incidência de arboviroses.⁵

Futuros surtos de CHIKV podem resultar em um aumento substancial nos casos de encefalite, particularmente entre populações vulneráveis. Portanto, é imperativo que os profissionais de saúde sejam treinados para reconhecer os sinais neurológicos associados ao CHIKV e que estratégias de diagnóstico precoce e manejo clínico sejam aprimoradas para mitigar as consequências dessas infecções.⁵

Figura 1. Análise filogenética dos genomas do CHIKV gerados neste estudo.





A) Árvore de máxima verossimilhança (ML) representando a diversidade global do CHIKV; ECSA-IOL (genótipo da África do Sul Oriental, Central - linhagem do Oceano Índico), ECSA-BR (ECSA - linhagem brasileira).

B) Árvore ML mostrando o clado formado por sequências recém-geradas da Bahia destacadas em laranja. Suporte bootstrap mostrado em ramos-chave.

Em resumo, este estudo contribui significativamente para o entendimento da epidemiologia da encefalite no Brasil, ressaltando o papel crucial do CHIKV como agente etiológico e sublinhando a necessidade de vigilância e intervenção eficazes em surtos futuros. A diversidade genética observada nas cepas de CHIKV reforça a complexidade deste vírus e a importância de pesquisas contínuas para desenvolver estratégias de controle e tratamento mais eficazes.

Referências

1. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Aug 9 [cited 2023 Jun 9];379(6):557–66. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1708714>
2. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis. In John E. Bennett, Raphael Dolin, & Martin J. Blaser (Eds.), *Mandell Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2020*;2:1226–1247.
3. Bastos MS, Lessa N, Naveca FG et al. Detection of herpesvirus, enterovirus, and arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon. *J Med Virol.* 2014;86(9):1522–7.
4. Xavier J, Alcantara LCJ, Fonseca V, Lima M, Castro E, Fritsch H, et al. Increased interregional virus exchange and nucleotide diversity outline the expansion of chikungunya virus in Brazil. *Nat Commun.* 2023 Dec 1;14(1).
5. Torres MC, Di Maio F, Brown D, Spyer M, Nastouli E, Brasil P, et al. In Depth Viral Diversity Analysis in Atypical Neurological and Neonatal Chikungunya Infections in Rio de Janeiro, Brazil. *Viruses.* 2022 Sep 10;14(9):2006.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL



Protocolo de Controle da Dor*

Pain Control Protocol

Anita Perpetua Carvalho Rocha^{1*}, Andrea Karoline², Catharina Borges de Oliveira¹,
Layse Viviane Ramos Passos³, Maria Rafaela Alves de Oliveira⁴, Ricardo Madureira²,
Soraia Tatiane Almeida Accioly², Durval Campos Kraychete⁵

¹Serviço de Anestesiologia, ²Serviço Assistencial, ³Serviço de Enfermagem, ⁴Serviço de Farmácia, ⁵Serviço de Algologia; Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

1. OBJETIVO

- 1.1. Identificar as síndromes dolorosas agudas e crônicas em pacientes admitidos no Hospital;
- 1.2. Valorizar a dor como quinto sinal vital e promover controle adequado da dor aguda e crônica visando qualidade e segurança do paciente;
- 1.3. Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes;
- 1.4. Promover o bem-estar físico e emocional com suporte de equipe multidisciplinar;
- 1.5. No tocante a dor aguda pós-operatória pretende-se:
 - ✓ Promover controle adequado da dor no período perioperatório, visando qualidade e segurança do paciente.
 - ✓ Acelerar a recuperação dos pacientes.
 - ✓ Reduzir as complicações decorrentes da dor maltratada.
 - ✓ Racionalizar os recursos e reduzir custos.

Correspondence addresses:

Dra. Anita P. C. Rocha
anitaperpetua@gmail.com

Received: June 16, 2024

Revised: July 28, 2024

Accepted: August 28, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

2. SIGLAS

HSI – Hospital Isabel Izabel;

TRR – Time de resposta rápida;

CRPA – Centro de recuperação pós-anestésica;

VCT – Valor calórico total;

PCA – Patient Controlled Analgesia;

EVN – Escala Visual Numérica – Escala onde valores de 1 a 10 retratam a intensidade da dor;

Escala de Faces – Escala usada para quantificar a dor através da expressão facial;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

AINE – Antiinflamatórios não esteroides;

PANAID – “Pain Assessment in Advanced Dementia”;

Denominação: PRC.INST. – 0033/04.2024

Nível de Confidencialidade: Público Interno

PD – Peridural;

BSP – “*Behavioral Pain Scale*”;

UTI – Unidade de terapia intensiva.

3. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- O diagnóstico da dor é essencialmente clínico e adequadamente avaliado por ferramentas validadas como as apresentadas (conforme Anexo 01). Necessário atentar para o nível de escolaridade e consciência do paciente durante a avaliação, assim como uma abordagem humanizada e holística.
- A avaliação do gerenciamento da dor deve ser realizada pela equipe multiprofissional durante as visitas ao leito ou sob demanda, estabelecendo o diagnóstico sindrômico baseado na duração da dor, em aguda ou crônica e baseado no mecanismo de ação em nociceptiva, neuropática e nociplástica. No entanto o enfermeiro é o profissional de referência da equipe assistencial e é sua responsabilidade garantir que as ações relacionadas ao gerenciamento da dor sejam desencadeadas e que o paciente seja adequadamente assistido. Na admissão e evolução o enfermeiro classifica a intensidade da dor com o instrumento de avaliação de acordo com a faixa etária do paciente. A avaliação deve ocorrer de maneira independente da dor ter sido motivo da internação.
- Como dito anteriormente, a Instituição adotará a escala de EVN como escala padrão para avaliação da dor. A enfermeira, além de mensurar a dor, identificará a localização, os descritores da qualidade da dor (pontada, pulsátil/latejando, cortando, cólica, em pressão, queimação ou surda), a frequência (contínua ou intermitente) a irradiação, fatores associados ao sintoma e por fim se a dor é aguda ou crônica. Estas informações são registradas no prontuário do paciente na admissão ou evolução do enfermeiro. Após a implementação do protocolo de enfermagem, será acionado o TRR ou o médico assistente, de acordo com a situação clínica do paciente.
- No pronto socorro, a avaliação da dor ocorre na classificação de risco, com avaliação da intensidade utilizando a escala numérica. A reavaliação da dor deve ser sempre realizada pelo técnico de enfermagem após o paciente ser medicado. Quando o paciente permanece em observação por mais de 6 horas, a dor será avaliada pelo enfermeiro e registrado.
- No centro cirúrgico os pacientes são avaliados quanto a dor no momento da sua admissão no setor e registrada na checagem de cirurgia segura. Após o término do procedimento o paciente é encaminhado ao CRPA e a avaliação da dor é realizada com intervalos de 15 minutos, a pontuação e a conduta para tratamento adequado registradas em prontuário.
- Na UTI a avaliação da dor também deverá utilizar a EVN para os pacientes lúcidos, orientados e em ventilação espontânea. A escala comportamental de Dor (“*Behavioral Pain Scale*”) deve ser aplicada para pacientes adultos sedados e sob ventilação mecânica (conforme Anexo 02) durante a verificação dos sinais vitais e registrada, caso haja sinais de dor, esta deverá ser tratada.
- Mesmo que a dor não faça parte do relato do paciente no momento da avaliação, o profissional da equipe assistencial deverá fazer o questionamento quanto a presença de dor. Pacientes com déficit cognitivo deverão ser avaliados pela escala de faces ou escala específica “*PAINAD – Pain Assessment in Advanced Dementia*” (conforme Anexo 03) com treinamento prévio pela equipe de enfermagem. A escala analógica visual, poderá ser utilizada para fins de pesquisa clínica.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Dor aguda ou crônica que ingressem no HSI pela emergência e que necessitem de atendimento especializado
- Dor crônica moderada a intensa, quando solicitada interconsulta pelo médico assistente
- Dor aguda de pós-operatório em pacientes internados
- Dor aguda de qualquer etiologia quando solicitado pelo médico assistente
- Fundamenta a avaliação da Equipe da Clínica da Dor:
 - ✓ Sempre que houver dificuldade de controle da dor, nos casos de dor aguda pós-operatória ou crônica agudizada
 - ✓ Quando existe dificuldade de controle dos efeitos adversos associados a analgesia
 - ✓ Nos casos de suspeita de adição a opioides
 - ✓ Nos casos em que necessitem avaliação e execução de bloqueios

4.1. Definições e terminologias

4.1.1. Dor:

- Experiência sensorial e emocional desagradável associada a ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido

4.1.2. Dor aguda:

- Dor com menos de 3 meses de duração, associado a dano tissular aparente e repercussão sistêmicas mensuráveis. Aquela resultante de lesão traumática, cirúrgica, inflamatória ou infecciosa, mesmo que de início abrupto tendo curta duração. Tem caráter fisiológico, função de defesa e geralmente responde a medicação. Mal controlada, traz sofrimento e diversos riscos para o paciente secundários a resposta endócrino-metabólica aumentada, dificuldade de respiração e mobilização no leito.

4.1.3. Dor crônica:

- Dor que cursa além do tempo habitual de cura da lesão ou por mais de 3 meses. Trata-se de condição com prevalência em torno de 40% da população de Salvador com impacto negativo na qualidade de vida, estando associado a isolamento social, distúrbios de humor, distúrbios do sono e perdas funcionais

4.1.4. Dor neuropática:

- Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo.

4.1.5. Dor nociceptiva:

- Dor que surge de dano real ou ameaçador ao tecido não neural e é devido à ativação de nociceptores.

4.1.6. Estímulo nociceptivo:

- Um evento real ou potencial prejudicial ao tecido, traduzido e codificado por nociceptores.

4.1.7. Dor nociplástica:

- Dor que surge de nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tissular real ou ameaçador causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensitivo causando dor.

4.1.8. Sensibilização central:

- Aumento da responsividade dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central à sua entrada aferente normal ou subliminar.

4.1.9. Sensibilidade periférica:

- Aumento da responsividade e redução do limiar de neurônios nociceptivos na periferia à estimulação de seus campos receptores.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes em cuidados paliativos devem seguir protocolo específico para controle de dor.

6. CASOS ESPECIAIS

- Idosos, pacientes oncológicos, pacientes com diagnóstico prévio de dor crônica, pacientes submetidos a cirurgias de médio e grande porte (cirurgias cardiovasculares, torácicas, amputações, próteses ortopédicas com substituição óssea, abordagem em coluna cervical, abdominais via laparotomia etc.)

7. TRATAMENTO

- A analgesia deve ter como objetivo eliminar a dor ou transformá-la em dor leve (dor 0 a 3). A informação do paciente sobre a dor é um ponto fundamental de sucesso para a analgesia. No monitoramento e tratamento da dor deverão ser considerados as crenças e valores do paciente e seus familiares, grau de alfabetização, nível educacional, linguagem, barreiras emocionais e motivações, limitações físicas e cognitivas e a vontade do paciente em receber informações, respeitando-os e encorajando-os diante dos cuidados prestados.
- A Intensidade da dor deve orientar o tratamento. Caso o paciente esteja sentindo dor, deve ser medicado conforme prescrição médica que segue a escada da OMS abaixo:

✓ **Dor leve (0 a 3):** Dipirona, Paracetamol e AINEs

✓ **Dor moderada (4 a 7):** Opioides Fracos: Codeína, Tramadol, Oxycodona (até dose de 20mg/dia), Morfina (até dose de 30mg/dia) e Buprenorfina (Até dose de 05mg por adesivo transdérmico)

✓ **Dor Intensa (8 a 10):** Opioides Fortes: Metadona, Oxycodona, Morfina, Fentanil, Sufentanil e Buprenorfina.

OBS: A via de administração preferencial de analgésicos será a oral, ao menos que o paciente não possa deglutir ou esteja em jejum. A via transdérmica (buprenorfina ou fentanil) somente será utilizada em pacientes crônicos.

Para dor neuropática, mista e nociplástica serão utilizadas medicações de primeira linha como anticonvulsivantes e antidepressivos de acordo com o paciente e doenças associadas. Medicações adjuvantes como corticosteroides, anestésico locais, alfa 2 agonistas, cetamina, por qualquer via, assim como neurolépticos e benzodiazepínicos deverão ser utilizados em situações especiais e dor de difícil controle.

- Havendo refratariedade a abordagem sistêmica, instituir o tratamento intervencionista conforme o quadro clínico apresentado pelo paciente.

7.1. Procedimento hospitalares para dor crônica

- Bloqueio anestésico com finalidade diagnóstica e/ou terapêutica;
- Neurólise química ou por radiofrequência;
- Rizotomia através de cirurgia convencional ou por radiofrequência para controle de dor e da espasticidade;
- Implante de cateter peridural ou intratecal para injeção de fármacos para fins diagnóstico e terapêutico;
- Bomba de infusão de fármacos para controle de dor e da espasticidade;
- Denervação de facetas via percutânea para tratamento de cervicálgia e lombálgia – radiofrequência;
- Nucleoplastia via percutânea para tratamento de cervicálgia e lombálgia;
- Implante de eletrodo para estimulação elétrica medular ou de nervo periférico para controle da dor;
- Cordotomia através de cirurgia convencional ou por via percutânea para controle de dor oncológica;
- DREZ para controle de dor e de espasticidade;
- Microcompressão do Gânglio de Gasser para controle da dor da neuralgia do trigêmeo.

7.2. Fármacos analgésicos e opioides

7.2.1. Analgésicos comuns

- Dipirona – Ampola 2 ou 5 mililitros (500 miligramas por mililitro), comprimido 500 miligramas, Gotas 500 miligramas por mililitro, Xarope 500 miligramas por mililitro Supositório 300 miligramas 500 miligramas a 1 grama a cada 4 ou 6 horas. Não ultrapassar 6 gramas por dia
- Paracetamol – 500 ou 750 miligramas, comprimido a cada 6 ou 8 horas, bolsa para infusão pronta 10 miligramas por mililitro 100 mililitros. Não ultrapassar 3 gramas por dia

7.2.2. Anti-inflamatórios (AINES)

- Avaliar estratificação de risco para sangramento gastrointestinal, cardiovascular e renal. Pacientes de risco de sangramento gastrointestinal incluem os acima de 60 anos, os com história anterior de doença (úlceras gastrointestinais), os portadores de *H. Pylori* e os que utilizam corticosteroides. Os pacientes de risco cardiovascular incluem os revascularizados recentes, inclusive os que colocaram stent, os que sofreram de infarto agudo do miocárdio com menos de 6 meses e os portadores de hipertensão arterial grave.
- Qualquer anti-inflamatório deverá ser usado diluído e lento, respeitando o padrão farmacocinético do agente para a escolha do intervalo entre doses. Não existe diferença na eficácia clínica entre os diversos agentes existentes no mercado, portanto qualquer fármaco poderá ser utilizado no tratamento da dor. Ex: Cetoprofeno (Profenid®) Ampola 2 mililitros por 100 miligramas (intramuscular) Frasco liofilizado 100 miligramas (intravenoso)– Diluir em 100 mililitros de soro fisiológico a 0,9% e infundir lento (30 minutos) 100 mg a cada 8 ou 12 horas evitar uso de drogas intramusculares.
- Qualquer inibidor da enzima COX 1 deverá ser associado a inibidor de bomba de prótons. Os Inibidores seletivos da COX2 (“COXIBES”) não necessitam da prescrição de inibidores de bomba de prótons, salvo em pacientes de risco de sangramento gastrointestinal. Deve-se evitar ou contraindicar AINES não seletivos e ICOX2 em pacientes de risco gastrointestinal, cardiovascular e renal. Observar que determinados agentes estão associados a maior ocorrência de efeito adverso e deverão ser evitados.

7.2.3. Opioides

- Classe de droga de eleição para o tratamento da dor moderada (opioides fracos ou baixa dose de opioides fortes) e, sobretudo, da dor intensa (opioides fortes). Seus efeitos adversos (constipação, prurido, náuseas e vômitos, retenção urinária, sedação e depressão respiratória (monitorizar com escala de sedação de RASS) devem ser monitorizados e prontamente tratados.

7.2.3.1. Tramadol

➤ Gotas 100 miligramas por mililitro (1 mililitro = 40 gotas; 1gota = 2,5 miligramas) 50 a 100 miligramas a cada 6 horas. Dose máxima 400 miligramas por dia Cápsula 50, 100 miligramas Ampola 50 miligramas por mililitro. Para apresentação de liberação programada o intervalo entre doses é de 12 horas.

7.2.3.2. Codeína ou Codeína + Paracetamol

➤ Comprimido 30 + 500 miligramas Comprimido 7,5 + 500 miligramas. Apresentação isolada com comprimidos 30 e 60 miligramas e gotas 3 miligramas por mililitro. Dose máxima de codeína por dia é de 360 miligramas. Nessa associação a dose é limitada pelo paracetamol de 3 a 4 gramas por dia. O intervalo entre doses é 4 ou 6 horas.

7.2.3.3. Morfina

➤ Ampola 0,2 miligramas por mililitro (uso subaracnoideo) Ampola 2 miligramas por 2mililitros (uso peridural ou ped.) Ampola 10 miligramas por mililitro (intravenoso, subcutâneo). A apresentação oral é de comprimidos de liberação imediata de 10 e de 30 miligramas e de liberação cronogramada de 30 e 60 miligramas. Doses iniciais para dor aguda 0,05 a 0,1 miligramas por quilograma por dose Titular dose até efeito analgésico adequado. Manter em intervalos de 4 horas Dose máxima: A que alivie a dor ou que os efeitos adversos, apesar das medidas para controlá-los, não permitam o aumento. Pode ser utilizado em bomba de analgesia controlada pelo paciente. Não existe dose limite para opioides fortes, o que limita o uso é o efeito adverso. A apresentação para uso oral de liberação imediata deve ser feita a cada 4 horas e a de liberação cronogramada o intervalo entre doses é de 12 horas.

7.2.3.4. Oxicodona

➤ Opioide 1,5 vezes mais potente que a morfina. A apresentação é de liberação cronogramada. Os comprimidos são de 10mg e devem ser administrados a cada 12 horas. Os associados a naloxona são de 10+5; 20+10 e 40+20 miligramas. Nessa apresentação a dose não deve ultrapassar 80+40 miligramas por dia.

7.2.3.5. Metadona

➤ Comprimido 5, 10 miligramas; ampola 10 miligramas por mililitro (subcutâneo, intramuscular e intravenoso). Lenta estabilização de níveis plasmáticos. No paciente virgem de opioide, iniciar com 2,5 a 5 miligramas a cada 12 horas. Ajustar a dose de acordo com a necessidade do paciente, O fármaco apresenta um padrão farmacocinético variado podendo ser utilizado em intervalos de 6, 8, 12 ou 24 horas. ECG é mandatório, estando contraindicado em pacientes que apresentem intervalo QT maior que 500 milissegundos pelo risco de taquicardia ventricular.

7.2.3.6. Fentanil

➤ Agente opioide lipossolúvel 100 vezes mais potente que a morfina e com apresentação por via venosa em ampolas de 50 microgramas por mililitro e pode ser usado por via venosa ou espinhal. Por via

venosa está recomendado em dor aguda e crônica em infusão contínua e preferencialmente em bombas de analgesia controlada pelo paciente. Na apresentação transdérmica (12,5; 25, 50 75 e 100 miligramas) deve ser usado somente em dor crônica e colocado na região torácica anterior ou posterior e trocado a intervalo de 72 horas. Está bem indicado em pacientes com insuficiência hepática e renal.

7.2.3.7. Sufentanil

- Agente opioide lipossolúvel 500 a 1000 vezes mais potente que a morfina e com apresentação por via venosa em ampolas de 5 microgramas por mililitro e 50 microgramas por mililitro e pode ser usado por via venosa ou espinal. Por via venosa está recomendado em dor aguda e crônica em infusão contínua e preferencialmente em bombas de analgesia controlada pelo paciente. Possui um perfil farmacocinético mais favorável que o fentanil para infusão contínua de média duração.

7.2.3.8. Buprenorfina

- Agente opioide lipossolúvel 100 vezes mais potente que a morfina e com apresentação por via transdérmica apenas. Apresenta concentrações para liberação de 5, 10, 20, 35 e 52,5 microgramas por hora que devem ser colocadas na região anterior ou posterior do tórax. As apresentações de 5, 10 e 20 microgramas por dia devem ser trocadas a cada 7 dias e as demais a cada 4 dias. O fármaco é bem tolerado em idosos com dor crônica e indicado em pacientes com insuficiência renal.

7.3. Analgesia controlada pelo paciente

- É uma técnica simples e de fácil aplicação para administração de analgésicos por diversas vias. Esse método vem sendo utilizado há muitos anos, principalmente para o tratamento da dor de intensidade moderada a intensa do pós-operatório, da anemia falciforme, de câncer ou às de difícil controle.

7.3.1. Critérios de elegibilidade para implantação PCA

7.3.1.1. Endovenosa

- Paciente portadores de dor moderada a intensa (EVN maior que 4), nos contextos descritos abaixo:
 - o Dor aguda pós-operatória
 - o Crises de dor vaso-oclusiva
 - o Trauma
 - o Pancreatite
 - o Queimaduras
 - o Câncer localizado ou metastático
 - o Síndrome do membro fantasma
 - o Síndrome de dor complexa regional
 - o Outros tipos de dor nociceptiva ou neuropática de difícil controle

7.3.1.2. Pressão Diastólica

- Paciente portadores de dor moderada a intensa (EVN maior que 4), nos contextos descritos abaixo:
 - o Dor aguda pós-operatória de cirurgias abdominais altas e torácicas
 - o Pacientes com dor decorrente das patologias abaixo, dor refratária a medicações sistêmicas

- ✓ Trauma
- ✓ Pancreatite
- ✓ Queimaduras
- ✓ Câncer localizado ou metastático
- ✓ Síndrome do membro fantasma
- ✓ Síndrome de dor complexa regional
- ✓ Outros tipos de dor nociceptiva ou neuropática de difícil controle

7.3.1.3. Nervo Periférico

- Paciente portadores de dor moderada a intensa (EVN maior que 4), nos contextos descritos abaixo:
 - o Dor aguda pós-operatória de cirurgias de membros superiores, cirurgias de membros superiores, abdominais e torácicas
 - o Pacientes com dor decorrente das patologias abaixo, dor refratária a medicações sistêmicas com área de dor localizada
 - ✓ Trauma
 - ✓ Pancreatite
 - ✓ Queimaduras
 - ✓ Câncer localizado ou metastático
 - ✓ Síndrome do membro fantasma
 - ✓ Síndrome de dor complexa regional
 - ✓ Outros tipos de dor nociceptiva ou neuropática de difícil controle

7.3.2. Orientações para Pacientes em Uso de PCA

- Deverão ser avaliados quanto a função cognitiva e o estado físico geral. Isso para excluir os extremos de idade e história anterior de dependência de drogas. A comunicação e a cooperação entre os diversos profissionais, nesse momento, são fundamentais para o bom andamento da técnica, principalmente se for utilizada a via peridural. A via peridural está indicada nas dores agudas e crônicas de difícil controle. Na visita clínica, deve-se explicar ao paciente como funciona a bomba de PCA, quantas vezes poderá acionar a dose de demanda, esclarecer sobre os riscos, benefícios e os efeitos colaterais da técnica, que o procedimento é seguro e não provocará dependência física. Também, deve-se salientar que os possíveis efeitos colaterais serão monitorados e tratados de forma adequada. Se a escuta clínica do sujeito revelar o medo da morte, de sequelas neurológicas por conta da anestesia, ou de dependência, se fará necessário a consulta com a psicologia.
- A bomba pode se adequar a múltiplas operações, é informatizada, munida de sistema de segurança e permite a administração dos analgésicos de três maneiras: em dose única fracionada (bólus), contínuo, dose fracionada + contínuo. Além dessas especificidades, o usuário pode escolher administrar uma dose inicial e deve-se fixar o período de intervalo entre dois bólus (entre 5 e 15 minutos). A dose máxima autorizada para o tratamento (tempo de 4 horas), é um recurso que pode ser utilizado, contudo, contraria a ideia de que a quantidade de analgésicos necessária para uma determinada

situação estaria de acordo com o perfil farmacocinético, farmacodinâmico, psíquico e social do sujeito.

- A PCA permite que a dose analgésica mínima necessária seja progressivamente titulada e quando obtida, pode ser determinado uma dose de base contínua ou de bólus intermitente, ajustada de acordo com o peso, a idade, a avaliação da dor e a situação clínica do paciente. Isso evita efeitos colaterais indesejáveis, quedas da concentração sanguínea da droga e a lacuna normalmente existente entre a solicitação do analgésico e o preparo e administração da droga pela enfermagem. O paciente devidamente orientado na visita anterior do grupo de dor aguda ou crônica, se sentirá seguro e independente, resultando em uma qualidade de analgesia melhor que os métodos convencionais (droga em doses elevadas, por via intramuscular e se necessário). De modo que, se bem indicado o PCA poderá contribuir para uma maior satisfação do paciente, na redução do tempo de permanência hospitalar e na morbidade (menor incidência de complicações pulmonares).

7.3.3. PCA (Via Peridural)

- A analgesia por via peridural está mais indicada em pós-operatório de cirurgias abdominais altas e torácicas. No entanto, poderá ser uma opção terapêutica na dor crônica de difícil controle com fármacos por via sistêmica. Isso porque promove uma maior qualidade de analgesia e do grau de satisfação do paciente. A seleção de doses e os agentes empregados por essa via são muitos distintos, não havendo um consenso de literatura. A via epidural torácica, diminui a incidência de hipotensão arterial e bloqueio motor, contudo, a relação custo-benefício não estão esclarecidas. A incidência de sedação e náusea é menor que a do PCA intravenoso, mas, não há diferenças em relação as complicações pulmonares ou ao tempo de permanência hospitalar.

7.4. Avaliação de sedação

- Avaliação do grau de sedação do paciente e orientação do risco de depressão respiratória deverá ser feito pela escala de RASS: Escala de RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*):

Pontuação	Classificação	Descrição
4	Combativo	Combativo, violento, risco para a equipe
3	Muito agitado	Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilado
1	Inquieto	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
0	Alerta e calmo	Alerta, calmo
-1	Sonolento	Adormecido, facilmente despertável, mantém contato visual por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

Referências: - Ely E, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (Rass), JAMA, 2003:2983-2991, doi:10.1001/jama.289.22.2983

- Conforme as boas práticas o ideal é que a escala RASS fique entre os valores de -2 a 0, que vão da sedação leve a alerta e calmo, o que significa que o nível de sedação da unidade é baixo e que a equipe assistencial deve estar mais alerta para os cuidados com estes pacientes

7.5. Condução do paciente no centro cirúrgico (conforme Fluxograma 01).

- Paciente é admitido na unidade onde será submetido ao procedimento anestésico.
- Checagem dos dados vitais pelos componentes da equipe (enfermagem e médica). Observação por parte do anesthesiologista da avaliação pré-anestésica e dos exames.
- Monitorização do paciente, acesso venoso e procedimento anestésico. A técnica anestésica a ser aplicada será de escolha do anesthesiologista. Vale ressaltar que a analgesia faz parte da anestesia. A escolha desta será realizada conforme os princípios da OMS para o tratamento da dor (conforme Anexo 01).
- Realização do procedimento cirúrgico ou diagnóstico com seguimento da equipe de anestesiologia e monitorização dos sinais diretos e indiretos de dor como taquicardia, hipertensão, plano inadequado e aumento da pressão endotraqueal.
- Após o término do procedimento o paciente será encaminhado para o CRPA onde será monitorado e avaliado pela equipe de médicos e enfermeiros quanto a presença de dor. Para tal foi instituído a dor como 5º sinal vital. A avaliação da dor será feita através da aplicação das escalas de dor (EVN ou Escala das Faces – Anexo 01) pela equipe médica e/ou enfermagem. Neste caso a enfermagem informa para a equipe médica, a qual irá instituir as medidas cabíveis seguindo a escada analgésica da OMS (Anexos 01 e 04).
 - ✓ **Dor leve** – Analgésico comum ou AINE (Adjuvantes, caso necessário)
 - ✓ **Dor moderada** – Analgésico comum ou AINE + opioide fraco (Adjuvantes, caso necessário). Considerar bloqueio analgésico.
 - ✓ **Dor forte** – Analgésico comum ou AINE + opioide forte (Adjuvantes, caso necessário). Considerar bloqueio analgésico.
- Com a alta do CRPA os pacientes submetidos a procedimentos de médio e grande porte serão acompanhados na enfermaria ou na UTI pela equipe de dor aguda (conforme Fluxograma 02). Considerar sempre o uso de bomba de PCA (conforme Fluxogramas 03, 04). A equipe de dor aguda é uma equipe multiprofissional composta por profissionais da área de medicina, enfermagem, serviço social, fisioterapia, psicologia, farmácia e nutrição.

8. MONITORIZAÇÃO

8.1. Reavaliação

- Todo paciente com dor deverá ser medicado e reavaliado em até 60 minutos após administração da medicação, caso paciente esteja sem dor nesta primeira reavaliação as sequências serão feitas no horário padrão de dados vitais ou diante de nova demanda espontânea do paciente. Nos casos em que o paciente apresenta demanda espontânea antes do intervalo de reavaliação que é de 60min ou persiste com dor nesta primeira deverá ser administrada nova medicação conforme prescrição e comunicado ao médico assistente, plantonista ou TRR. Em pacientes portadores de dores crônicas ou de difícil controle, a reavaliação deverá ocorrer a cada 60min até se atingir escores equivalentes à dor leve.

8.2. Reavaliação quanto a intensidade da dor

8.2.1. Dor aguda ou crônica agudizada

- Dor Leve, moderada ou intensa - Reavaliar após de administração de medicação em até 15 minutos para analgésicos administrados por via venosa ou após 1 h para quando se utiliza analgésicos por via oral. Se a dor se mantiver maior que 4 pela escala analgésica numérica, administrar fármaco prescrito como dose resgate (opioide em dose preconizada de 10% da dose total de opioide diária). Por outro lado, caso a dor aumente de intensidade, investigar a causa e administrar analgésico conforme a orientação da OMS. Indica-se a rotação de opioide caso o paciente persista com dor ou efeitos adversos graves, independente do tratamento ou aumento da dose do agente.

8.2.2. Tratamento de efeitos adversos

- É mandatório o emprego de antieméticos, laxantes (do tipo irritativo, formadores de bolo, osmóticos, os que aumentem peristaltismo, emolientes), uso de sonda de alívio ou antagonistas opioides no tratamento de náusea, vômito, constipação, retenção urinária, prurido, sedação e depressão respiratória (conforme Anexo 5).

9. INDICADORES

9.1. Para os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos:

- Incidência de dor aguda no período intraoperatório até a alta do CRPA, calculada através da fórmula:
 - ✓ Número de pacientes que apresentaram dor aguda no período intraoperatório até a alta anestésica em CRPA/Número total de pacientes elegíveis no pós-operatório para manejo e controle da dor aguda
 - Entende-se como pacientes elegíveis aqueles admitidos para procedimento anestésico com ausência de dor crônica ou dor aguda de outra natureza.

10. RESPONSABILIDADES

10.1. Médico Anestesiologista

- Assegurar uma proposta de analgesia durante todo o tempo em que o paciente se mantiver sob a sua vigilância, seja no centro cirúrgico ou diagnóstico.

10.2. Enfermagem

- Aplicar a escala de dor e identificar pacientes em crises de dor;
- Garantir a administração dos medicamentos da prescrição médica no menor tempo possível realizar reavaliação conforme prazo definido ou sob demanda;
- Realizar planejamento da assistência de forma individualizada garantindo o controle da dor;
- Gerenciar riscos inerentes aos pacientes em uso de opioides/analgesia forte (Ex.: rebaixamento do nível de consciência, hipotensão, bradicardia);
- Garantir controle de sinais vitais. Atentar para planejamento da periodicidade de aferição destes sinais pacientes em uso de opioides fortes verificar sinais vitais no momento da reavaliação da dor;

- Recontatar médico plantonista do TRR para reavaliação do paciente quando necessário;
- Educar/Orientar paciente e familiares sobre o controle/manejo da dor.

10.3. Médico Assistente

- Assegurar uma proposta de analgesia mínima necessária;
- Reavaliar diariamente a proposta de analgesia conforme a demanda dos pacientes nas últimas 24 horas;
- Acionar Clínica da Dor, se necessário.

10.4. Médico Plantonista do TRR

- Assistência aos pacientes internados em situações de crise de dor atentar para reavaliação e controle da dor conforme os tempos definidos em protocolo;
- Observar a evolução e caso de dor persistente, contactar Clínica da Dor conforme escala de sobreaviso.

10.5. Médico Intensivista

- Revisar a prescrição da alta da UTI de forma a assegurar o escalonamento da analgesia eficaz.

10.6. Médico da Clínica da Dor

- Educar outros participantes da equipe acerca de questões do manejo da dor;
- Assistência aos pacientes internados, portadores de dor aguda ou crônica;
- Orientar gerais quanto ao tratamento implementado;
- Prescrever das soluções a serem administradas por via peridural.

10.7. Farmacêutico

- Dispensar os medicamentos ao manejo da dor e os insumos necessários à administração;
- Validar a prescrição médica nos critérios de dose, via de administração, posologia, duplicidade terapêutica, tempo de infusão (pediatria);
- Acompanhar as possíveis reações adversas aos medicamentos apresentadas;
- Orientar quanto ao uso correto de medicamentos na alta multidisciplinar;
- Fornecer os receituários necessários à compra dos opioides prescritos à terapia na alta.

10.8. Fisioterapeuta

- Comunicar à equipe médica e de enfermagem caso seja identificado paciente que apresente dor;
- Assistir o paciente através de intervenções não farmacológicas para controle da dor;
- Orientar o paciente e a família sobre o que será feito durante a sessão de fisioterapia, de forma clara e simples, explicando sobre a finalidade da técnica utilizada e as consequências da mesma;
- Avaliar e assistir aos pacientes internados acompanhados pelo serviço de dor, quando houver solicitação através da prescrição médica;
- Atuar junto a família do paciente, orientando-lhe quanto ao auxílio ao paciente nas suas atividades diárias.

10.9. Psicologia

- Avaliar o paciente, no intuito de identificar os fatores psicológicos subjacentes;
- Avaliar e acompanhamento dos familiares/cuidador;
- Estabelecimento da abordagem psicoterapêutica a ser adotada.

10.10. Assistente Social

- Avaliar do paciente, no intuito de identificar os fatores sociais subjacentes;
- Orientar dos pacientes, acompanhantes e de seus familiares quanto as questões sociais identificadas como pertinentes ao suporte familiar e assistência ambulatorial.

10.11. Nutricionista

- Avaliar o paciente;
- Comunicar à equipe médica e de enfermagem caso seja identificado paciente que apresente dor;
- Minimizar o desconforto do paciente, adequando a consistência da dieta de acordo com a aceitação e tolerância alimentar;
- Monitorar aceitação alimentar e introduzir suplementos nutricionais com ingestão menor que 60% do valor calórico total planejado;
- Intervenção nutricional baseada no controle de sintomas provocados pelas medicações utilizadas: obstipação – dieta laxativa; xerostomia – adequação da ingestão hídrica; disgeusia causada pelos opioides – adequar temperatura dos alimentos para frios ou em temperatura ambiente e náusea – aumentar fracionamento, reduzir condimentos e evitar líquidos nas principais refeições
- Atentar para risco de broncoaspiração de acordo com nível de consciência.

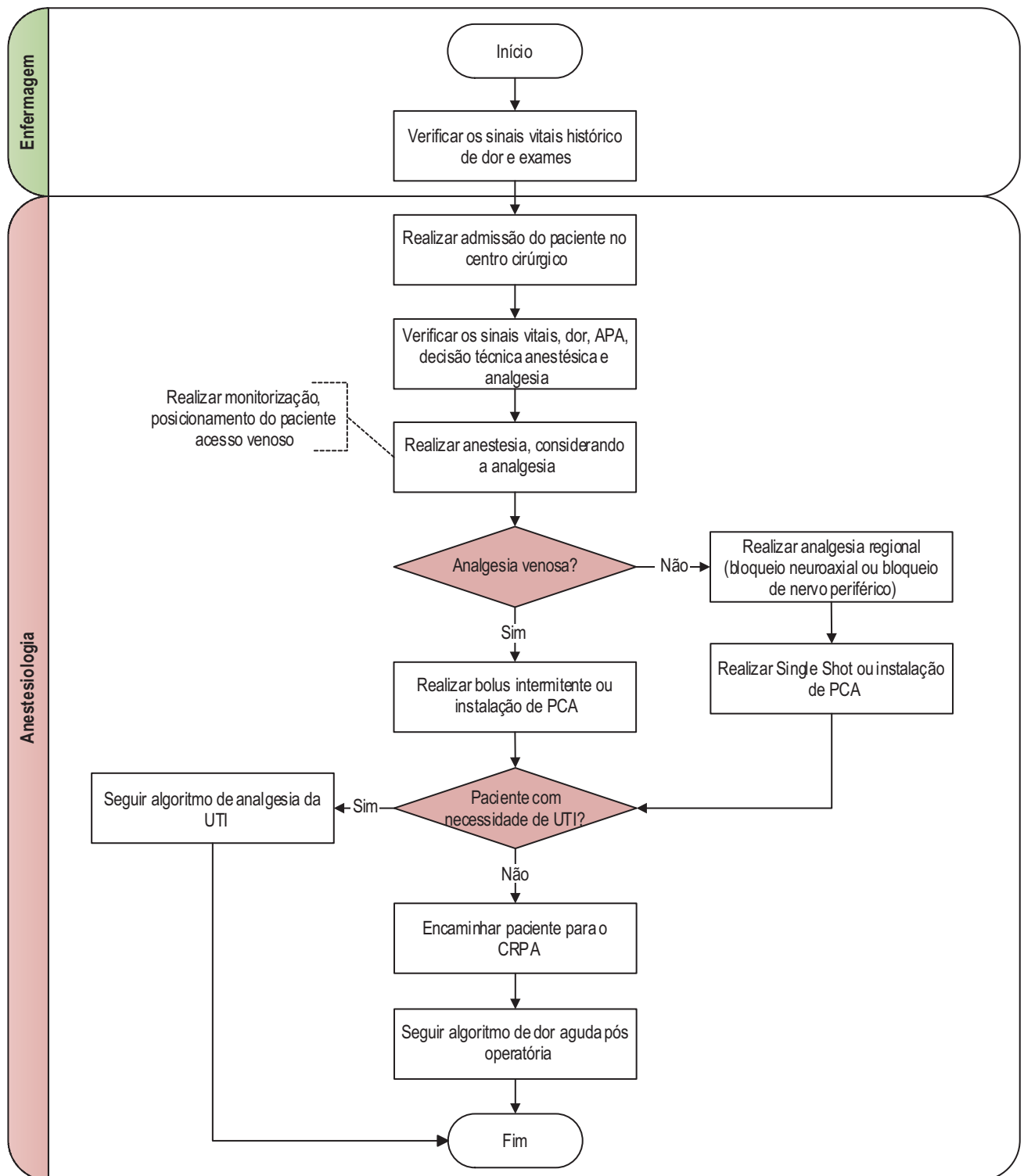
11. FLUXOGRAMAS

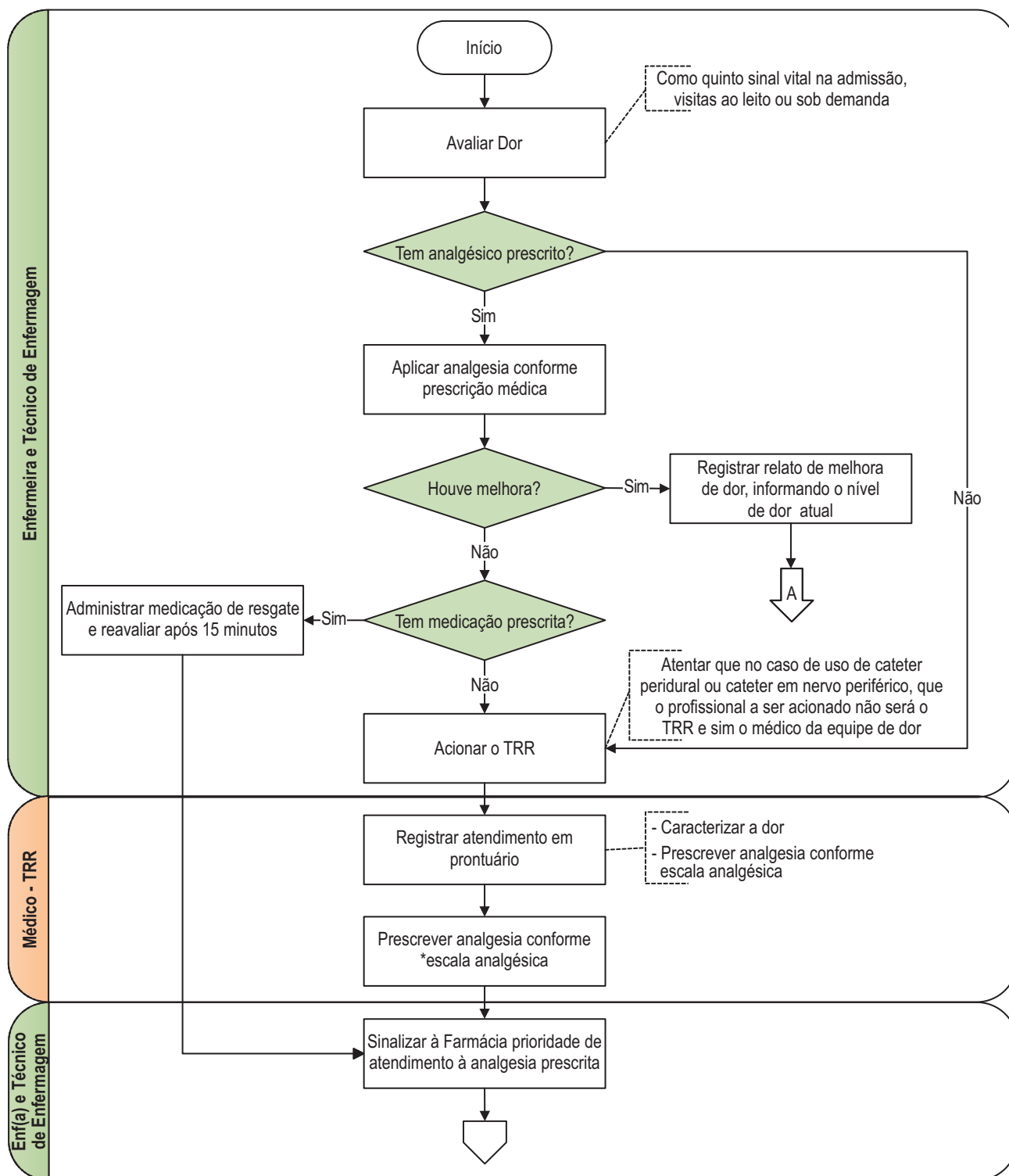
Fluxograma 01 – Dor no centro cirúrgico.

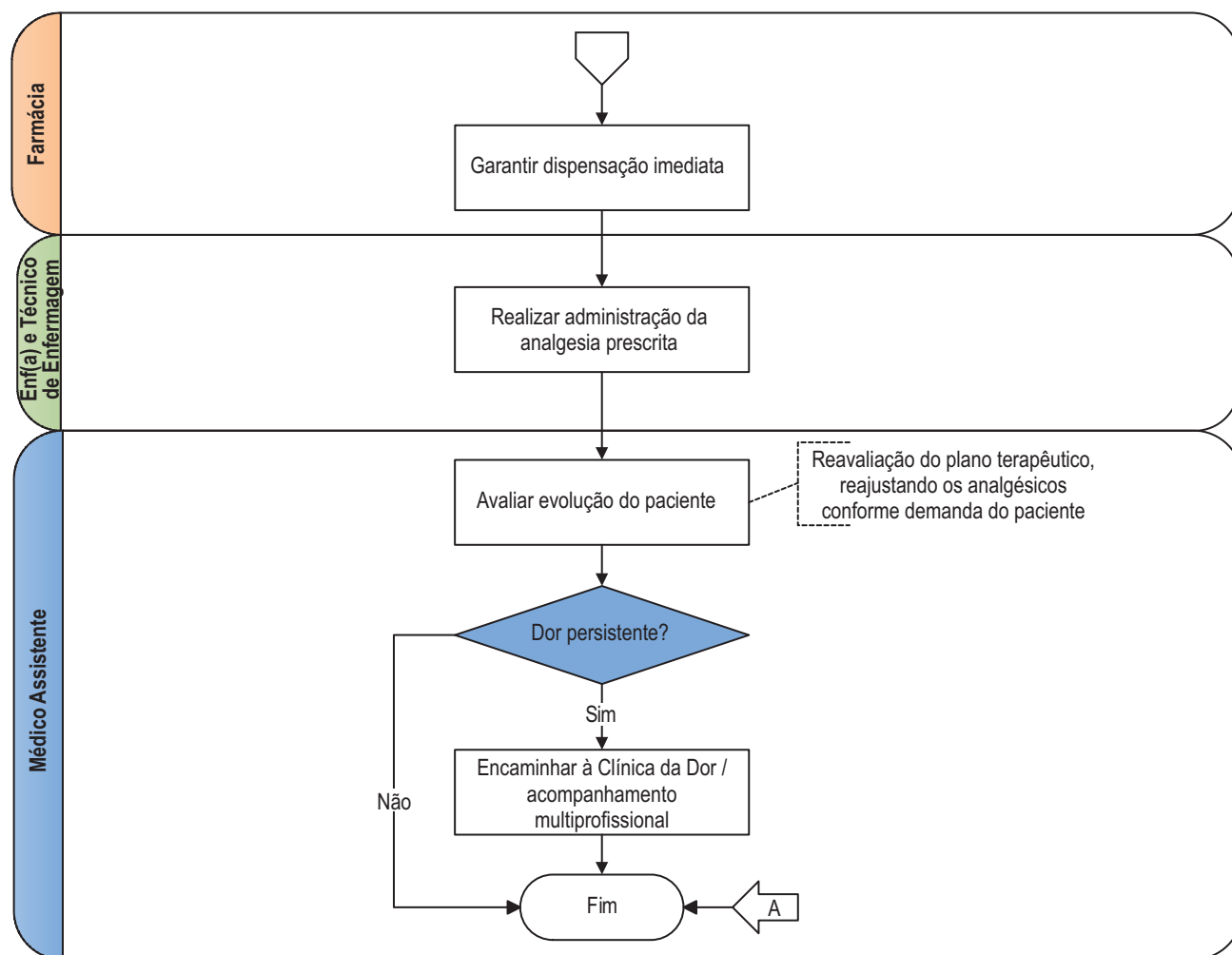
Fluxograma 02 – Dor em paciente na Unidade de Internação (Unidade aberta/enfermaria ou UTI)

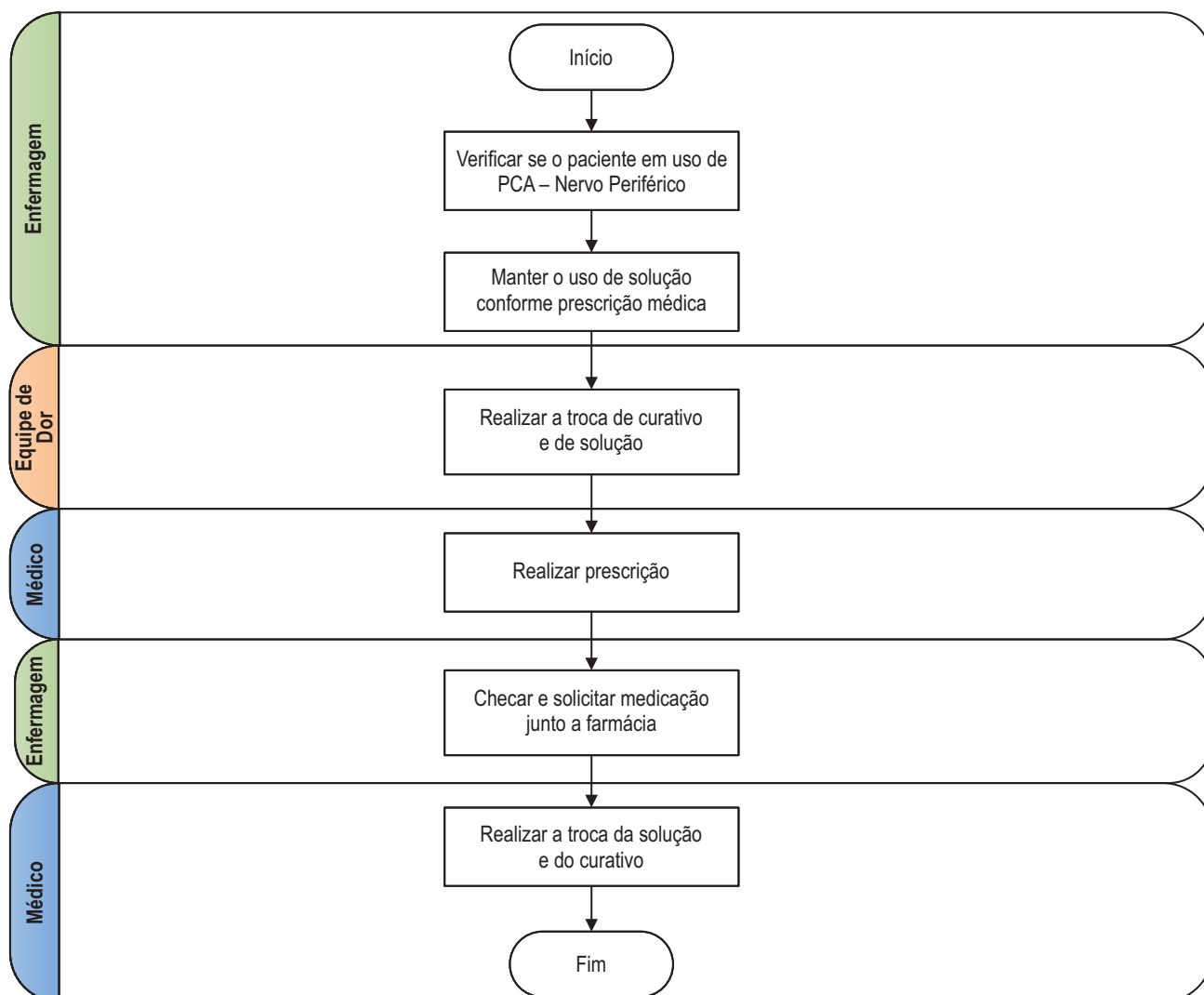
Fluxograma 03 – Fluxo do paciente em uso de PCA – Nervo Periférico e Peridural

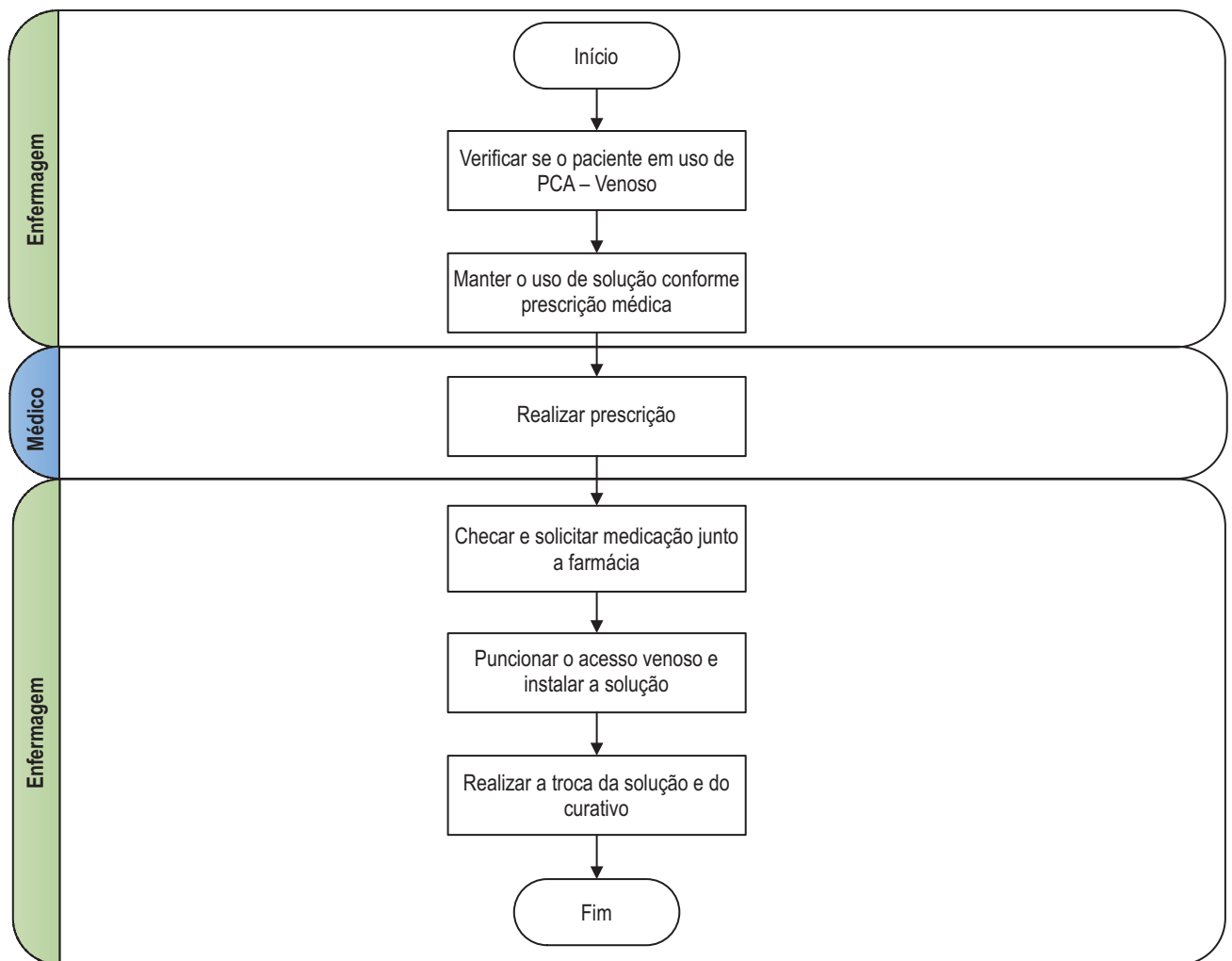
Fluxograma 04 – Fluxo do paciente em uso de PCA – endovenoso

Fluxograma 01. Dor no centro cirúrgico.

Fluxograma 02. Dor em paciente na Unidade de Internação (Unidade aberta/enfermaria ou UTI).



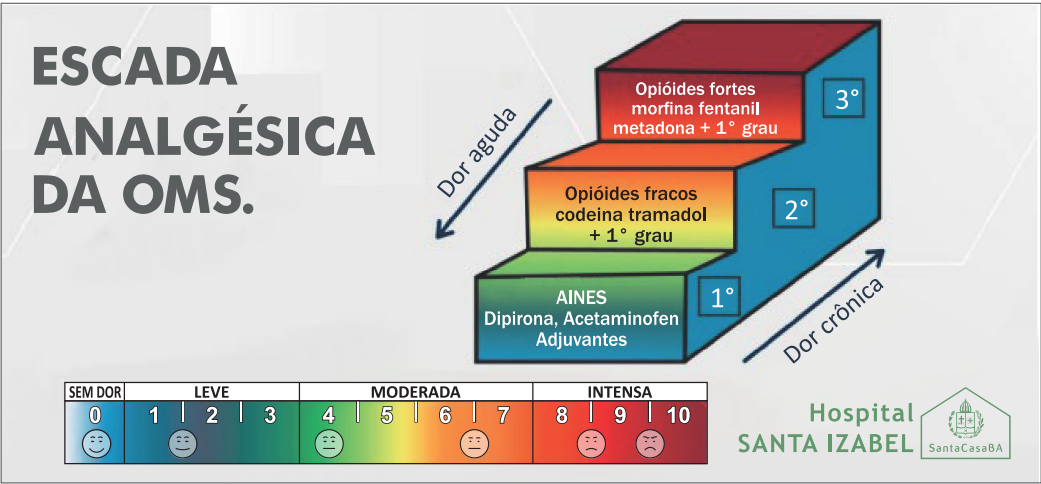
Fluxograma 03. Fluxo do paciente em uso de PCA – Nervo Periférico e Peridural.

Fluxograma 04. Fluxo do paciente em uso de PCA – endovenoso.

12. ANEXOS

- Anexo 01 – Escala Analgésica da OMS e escala de EVN
- Anexo 02 – A escala comportamental de Dor (*Behavioral Pain Scale*)
- Anexo 03 – “*PANAID - Pain Assessment in Advanced Dementia*”
- Anexo 04 – Algoritmo de tratamento da dor aguda PÓS-OPERATORIA
- Anexo 05 – Tabela com ações preventivas de efeitos colaterais

Anexo 01. Escala Analgésica da OMS e escala de EVN.

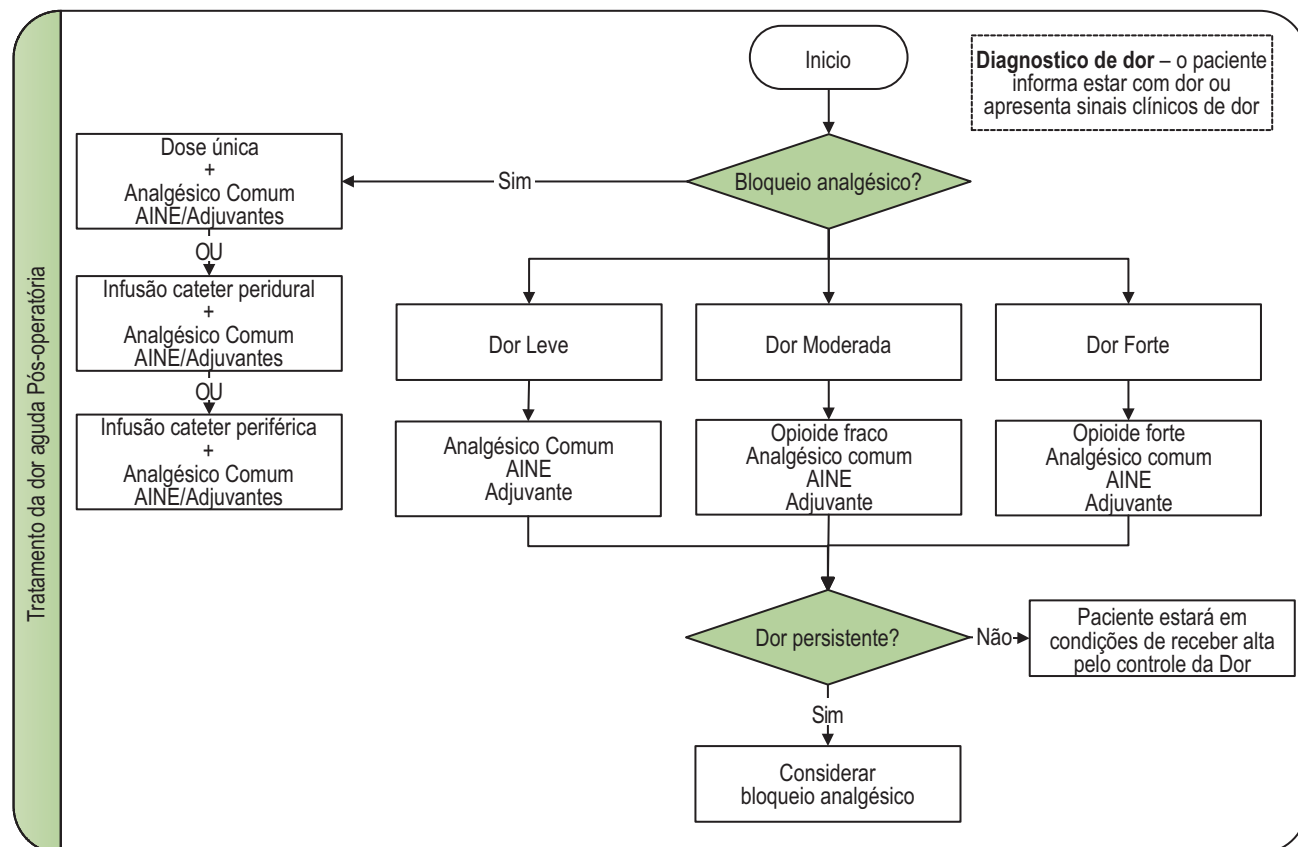


Anexo 02. A escala comportamental de Dor (*Behavioral Pain Scale*).

Item	Descrição	Pontuação
Expressão facial	• Relaxada	1
	• Parcialmente contraída (por exemplo: abaixamento palpebral)	2
	• Completamente contraída (olhos fechados)	3
	• Contorção facial	4
Movimentos dos membros superiores	• Sem movimento	1
	• Movimentação parcial	2
	• Movimentação completa com flexão dos dedos	3
	• Permanentemente contraídos	4
Conforto com o ventilador mecânico	• Tolerante	1
	• Tosse, mas tolerante à VM a maior parte do tempo	2
	• Brigando com o ventilador	3
	• Sem controle da ventilação	4

Anexo 03. “ PANAID - Pain Assessment in Advanced Dementia”

Categoria	Item	Pontuação
Respiração independente da vocalização	Normal	0
	Respiração ocasionalmente difícil. Curto período de hiperventilação.	1
	Respiração difícil e ruidosa.	2
	Período longo de hiperventilação. Respiração <i>Cheyne-Stok</i>	2
Vocalização negativa	Nenhuma.	0
	Queixume ou gemido ocasional.	1
	Tom de voz baixo com discurso negativo ou de desaprovação.	1
	Chamamento perturbado repetitivo. Queixume ou gemido alto. Choro.	2
Expressão facial	Sorridente ou inexpressiva.	0
	Triste. Amedrontada. Sobrancelhas franzidas.	1
	Esgar facial.	2
Linguagem corporal	Relaxada.	0
	Tensa. Andar para cá e para lá de forma angustiada.	1
	Irrequieta.	1
	Rígida. Punhos cerrados. Joelhos fletidos. Resistência à aproximação ou ao cuidado. Agressiva.	2
Consolabilidade	Sem necessidade de consolo.	0
	Distraído ou tranquilizado pela voz ou toque.	1
	Impossível de consolar, distrair ou tranquilizar.	2

Anexo 04. Algoritmo de tratamento da dor aguda PÓS-OPERATORIA.

Anexo 05. Tabela com ações preventivas de efeitos colaterais.

Ações preventivas de efeitos colaterais		
Sintomas	Profilaxia	Tratamento
Náuseas	Hidratação, deambulação precoce (se possível) e medicação profilática	Avaliar as causas prováveis e gravidade do sintoma. A associação de fármacos com diferentes mecanismos pode aumentar a efetividade do tratamento.
Sedação	Titular a dose de forma gradual e reduzir dosagem em idosos ou pacientes debilitados	Investigar outras causas (evento agudo do sistema nervoso central, interação medicamentosa, hipercalcemia, infecção), reduzir a dose do opioide e considerar rotação do opioide. Em caso de rebaixamento importante do nível de consciência associada a diminuição da frequência respiratória (<10 mrpm) considerar titular Naloxona na dose de 0,02 a 0,04 mg pela via endovenosa a cada 2-3 minutos ou infusão contínua na dose de 5 mcg/kg/hora. CONSIDERAR TRANSFERÊNCIA PARA UNIDADE FECHADA.
Prurido	É um efeito colateral mais comum quando o opioide é administrado pela via peridural ou subaracnóide e ocorre pela dispersão cefálica do fármaco pelo líquido e ação em receptores opioides no núcleo trigeminal. Trata-se de um efeito dose-dependente, portanto o uso da menor dose possível pode ser bastante efetivo.	Naloxona em doses tituladas, como relatado anteriormente na sedação ou o uso de um agonista-antagonista como a Nalbufina
Retenção Urinária		Este evento pode ser revertido com Naloxona, entretanto o uso do antagonista opioide pode reverter o efeito analgésico. A critério da equipe assistente, a sondagem vesical de alívio pode ser o tratamento mais efetivo.

13. REFERÊNCIA NORMATIVA

Projeto controle da dor no Brasil – Sociedade Brasileira da Dor (site)

Protocolo de dor do Ministério da Saúde (site)

Instruções para Autores

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

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

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

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

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

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

Política Editorial

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

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

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

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

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

Revisões

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

Estilo

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

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

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

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

Aprovação do Comitê de Ética

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

Ética

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

Conflitos de Interesse

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

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

Isenção de Responsabilidade Material

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

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

Declaração de Privacidade

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

Políticas de Estilo (Resumo)

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

Autor correspondente deve ser identificado com um asterisco sobrescrito.

CHECKLIST

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