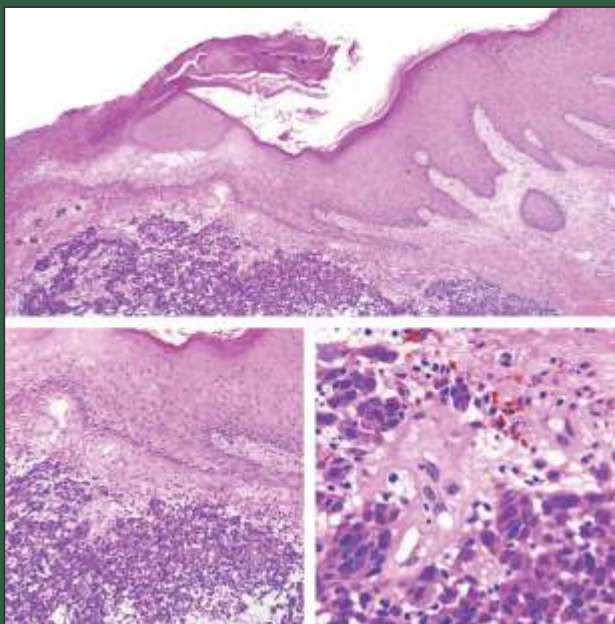


REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



ARTIGO ORIGINAL

Use of Cycle Ergometer in Early Mobilization After Cardiac Surgery:
Randomized Comparative Study of Cycle

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Uso em Longo Prazo de Anticoagulantes Orais na Cardiologia

RELATO DE CASO

Encefalite Imunomediada por Anticorpo Anti-NMDAR

RESUMO DE ARTIGO

Melanoma Nodular Amelanótico

PROTOCOLO ASSISTENCIAL

Patronização de Siglas e Abreviaturas



Santa Casa BA

Hospital
SANTA IZABEL

MY DAY SANTA IZABEL

MAIS QUE UM CHECK-UP.
UM PROGRAMA DE SAÚDE
PERSONALIZADO.

Marque o seu:
71 2203-8100

O Hospital Santa Izabel criou o My Day. Em até 6 horas, você faz o seu check-up, com equipe multidisciplinar, no hospital que tem padrão global em segurança do paciente. Após alguns dias, recebe um programa personalizado, com orientação médica, nutricional, avaliação do sono e stress, incluindo mais saúde ao seu estilo de vida.



REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Março 2020
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antonio Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

TESOUREIRO

Antoine Tawill

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE DE SAÚDE

Roberio Almeida

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETORA ADMINISTRATIVA

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETOR DE MERCADO

Daniel Bello

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

CANCEROLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Prof. Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Augusto César de Andrade Mota (Clínica Médica)

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco
(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica /
Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

André Ney Menezes Freire

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

Daniela Galvão Barros

Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Mariana Lesquives Vieira

Mateus Santana do Rosário

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Melba Moura Lobo Moreira

Mittermayer Barreto Santiago

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Pepita Bacelar Borges

Renato Ribeiro Gonçalves

Ricardo Eloy Pereira

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Sandra Oliveira

Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Verusca de Matos Ferreira

Staff da Revista

Renata Leal, 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 e ISSN: 2357-7903. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Izabel, com o novo ISSN 2526-5563, entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Izabel (HSI) é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

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

Permissões

Copyright 2019 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de

Capa: Histopatologia de melanoma nodular amelanótico, apresentando ulceração, células grandes, epitelioides e fusocelulares em blocos infiltrativos e células com hiperchromasia e figuras de mitose e pigmento acastanhado.
Artigo: Melanoma Nodular Amelanótico. Thadeu Santos Silva et al. Rev. Cient. HSI 2020;Mar(4)1:64.

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

Anunciantes

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

Staff da Revista

Renata Leal, Secretária
Patrícia Viana, Gerente de Edição
Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva
Luciana Bastianelli Knop, Indexação



REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 4 • Número 1 • Março 2020

ISSN 2526-5563

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 1** O Sucesso da Revista Científica do Hospital Santa Izabel
José Antônio Rodrigues Alves

Artigo Original

- 3** Use of Cycle Ergometer in Early Mobilization After Cardiac Surgery: Randomized Comparative Study of Cycle Ergometer *versus* Habitual Treatment
Patrícia Alcântara Viana, Gleide Glícia Lordello, Gabriela Lago Rosier, Marcela Araújo Moura, Larissa Santana Correia, Gilson Soares Feitosa, Luis Cláudio Correia

Atualização de Tema

Cardiologia

- 14** Uso em Longo Prazo de Anticoagulantes Orais na Cardiologia
Renata Martins Almeida, Gilson Soares Feitosa

Anestesiologia

- 28** Tempo de Fluxo Carotídeo como Preditor de Fluidorresponsividade: Revisão Narrativa
Felipe Augusto Ribeiro Valadares, Elton Pereira de Sá Barreto Júnior

Nutrição

- 32** Aspectos Biológicos da L-Glutamina: Imunomodulação e Hipertrofia Muscular – Estudo ao Longo do Tempo
Mateus Dantas Moraes Freire, Natalia Maria Bezerra Lucas das Chagas, Samanta Queiroz dos Santos, Songeli Menezes Freire, André Ney Menezes Freire

Relato de Caso

Neurologia

- 48** Encefalite Imunomediada por Anticorpo Anti-NMDAR
Mariana Brito, Davidson França Pereira, Daniel Santana Farias, Pedro Antonio Pereira de Jesus, Renata Nunes de Oliveira, Daniel San Martim

Ortopedia

- 52** Artroplastia Reversa em um Caso de Reabordagem de Cisto Ósseo em Úmero Proximal
Lucas Fraga, Rogério Barros, Roberto Maia, Marcus Santos, Rodrigo Martins

Pediatria

- 57** Lupus Eritematoso Sistêmico: Novos Paradigmas e Manejo no Atendimento Emergencial – Revisão de Literatura
Rita Mira, Luan Guanais Soriano, Catharine Bittencourt Cunha, Ramon Campos Nascimento

Resumo de Artigos

- 63** Melanoma Nodular Amelanótico
Thadeu Santos Silva, Luciana Rebouças de Araujo,
Gustavo Baptista de Almeida Faro, Geise Rezende
Paiva
- 65** Técnicas de VATS Uniportal para
Ressecção Sublobar e Lobectomia Média:
Desenvolvendo Diretrizes
Ricardo Oliveira

Protocolo Assistencial

- 70** Patronização de Siglas e Abreviaturas
Soraya T.A. Accioly

Erratum

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

O Sucesso da Revista Científica do Hospital Santa Izabel

The Success of the Revista Científica Hospital Santa Izabel



José Antônio Rodrigues Alves¹

¹Provedor da Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Os seis anos de sucesso da Revista Científica do Hospital Santa Izabel merecem o justo reconhecimento pelo legado expressivo às gerações futuras e sólida contribuição ao progresso da ciência da saúde.

Instituída de maneira cuidadosa e com clara compreensão de seu propósito pela Diretoria de Ensino e Pesquisa do Santa Izabel, a publicação vem despertando a atenção da comunidade interessada em soluções criativas e inovadoras e no exercício pleno da inteligência para gerar novas descobertas.

Com publicação regular desde 2014, a Revista Científica começou com o título de Revista de Saúde e, hoje, Revista Científica do Hospital Santa Izabel. Desde então, agrega artigos diversos de múltiplos setores do campo da saúde e traduz em material impresso a mesma energia contagiante que os profissionais de saúde da Santa Casa de Misericórdia da Bahia irradiam na prática cotidiana das atividades assistenciais e de ensino e pesquisa.

O êxito dessa publicação, que já extrapolou os muros da Santa Casa, deve-se muito também à atuação de Dr. Gilson Soares Feitosa, diretor de Ensino e Pesquisa do Hospital Santa Izabel (HSI). Ele e sua equipe dedicam-se com muito afinco em todos os detalhes que envolvem essa produção.

É uma satisfação ressaltar aqui que a Revista Científica do Hospital Santa Izabel vem cumprindo o nobre propósito de documentar com rigor o que se processa no ambiente interno do HSI por meio de artigos originais, relato de casos clínicos, artigos de atualização e resumos de trabalhos produzidos no hospital.

Toda essa iniciativa ganhou maior repercussão e agora recebeu novo impulso com a melhora de suas características de editoração, com vistas a mais ampla indexação em nível internacional. Tal condição tornará a publicação mais abrangente enquanto fonte de referência. A indexação de um periódico em base de dados é passo vital para que o conhecimento torne-se mais acessível, de forma rápida e sistemática, a um número maior de interessados.

Nesse processo de evolução contínua, vamos ter uma atenção ainda mais especial às publicações originais que serão submetidas a um conselho editorial ético, de boa conduta científica e altamente qualificado.

Correspondence addresses:

Dr. José Antônio Alves
joseantonio.alves@
santacasaba.org.br

Copyright

© 2020 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Faço votos de ainda mais sucesso a essa publicação, que alcançou o amadurecimento e se mantém em permanente evolução. E reforço aqui o compromisso de nossa Santa Casa de Misericórdia da Bahia de qualificar as ações voltadas para desenvolver o ambiente científico, estimular a inquietação intelectual e multiplicar o número de pesquisas, estudos e iniciativas de ensino e pesquisa realizados no Hospital Santa Izabel em benefício da população.

Boa leitura!



ARTIGO ORIGINAL

Use of Cycle Ergometer in Early Mobilization After Cardiac Surgery: Randomized Comparative Study of Cycle Ergometer *versus* Habitual Treatment

Uso do Cicloergômetro na Mobilização Precoce Após Cirurgia Cardíaca: Estudo Comparativo Randomizado do Cicloergômetro versus Tratamento Habitual

Patrícia Alcântara Viana^{1,2*}, Gleide Glícia Lordello^{1,2}, Gabriela Lago Rosier¹, Marcela Araújo Moura¹, Larissa Santana Correia¹, Gilson Soares Feitosa¹, Luis Cláudio Correia²

¹Hospital Santa Izabel (HSI); ²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:
Patrícia Alcântara Vianna, MD
patriciadoval@terra.com.br

Received: December 16, 2019

Revised: January 15, 2020

Accepted: January 17, 2020

Published: March 31, 2020

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
© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

The cycle ergometer has been proposed during the early mobilization of critically ill patients to improve muscle strength and reduce the length of stay. Although this strategy consists of greater complexity, there is no evidence that it is superior to the usual treatment. This study aims to explore the hypothesis that the use of a cycle ergometer, during early mobilization, increases functional performance after cardiac surgery, compared to active exercise. This is a randomized-controlled study that included patients undergoing valve heart surgery or coronary artery bypass grafting from June to December 2016. Patients initiate the exercise with cycle ergometer or received the usual treatment (assisted active exercise) on the first day after surgery. Both interventions were performed twice a day, without imposing a load, and a mean duration of 15 minutes, while the patients remained in the intensive care unit (ICU). The primary outcome was defined as walking speed, assessed after discharge from the ICU, measured by a blind evaluator for the patient's allocation group. Considering this was an exploratory and preliminary study, we opted for protocol analysis, excluding patients who did not complete the exercises as a way to optimize the potential generation of hypothesis for efficacy. One hundred and eighty-seven patients completed all phases of the study (intervention and evaluation), in a total of 85 in the cycle ergometer group (CyG), and 102 in the control group (CG). In the cycle ergometer group, 18 patients had the intervention discontinued against 6 in the control group. There was no difference in the number of sessions between the groups (2.8 ± 1.9 in CyG vs 3.2 ± 1.5 $p = 0.25$). According to the BORG scale, the cycle ergometer generated a greater perception of effort (9.9 ± 2.7 vs 8.21 ± 1.8 ; $p = 0.009$) and promoted a better increase in respiratory rate (3.2 ± 4.5 vs 0.3 ± 6.1 ipm, $p = 0.02$). However, the walking speed did not differ between groups (0.44 ± 0.23 vs 0.47 ± 0.21 m/s; $p = 0.34$). Despite imposing a higher level effort, the use of cycle ergometer during the early mobilization in the ICU does not promote an increase in functional capacity when compared to active assisted exercise in patients' underground cardiac surgery.

Keywords: Critical Care; Early Mobilization; Rehabilitation; Exercise Therapy; Walking Speed.

O cicloergômetro vem sendo proposto durante a mobilização precoce de pacientes críticos a fim de melhorar força muscular e reduzir tempo de internamento. Embora essa estratégia consista em maior complexidade, não existe comprovação de que esta seja superior ao tratamento usual. O objetivo deste estudo foi o de explorar a hipótese de que a utilização de cicloergômetro, durante a mobilização precoce, incrementa o desempenho funcional após cirurgia cardíaca, comparado ao exercício ativo. Este foi um estudo controlado, envolvendo pacientes submetidos a cirurgia cardíaca valvar e/ou revascularização miocárdica no período de junho a dezembro de 2016. Os pacientes foram randomizados, no primeiro dia após a cirurgia, para exercícios com cicloergômetro ou tratamento usual (exercício ativo assistido). Ambas as intervenções foram realizadas duas vezes ao dia, sem imposição de carga, com duração média de 15 minutos, enquanto os pacientes permaneciam na unidade de terapia intensiva (UTI). O desfecho primário foi definido como velocidade de marcha, avaliada após a alta da UTI, mensurada por um avaliador cego para o grupo de alocação do paciente. Em se considerando este um estudo exploratório e preliminar, como forma de otimizar a potencial geração de hipótese para eficácia, optou-se pela análise por protocolo, excluindo os pacientes que não completaram os exercícios. Cento e oitenta e sete pacientes concluíram todas as etapas de intervenção e avaliação, totalizando 85 no grupo cicloergômetro (GCi) e 102 no grupo controle (GC). No grupo cicloergômetro, 18 pacientes tiveram a intervenção descontinuada contra 6 do grupo controle. Não houve diferença no número sessões entre os grupos ($2,8 \pm 1,9$ no GCi vs $3,2 \pm 1,5$ $p = 0,25$). De acordo com escala de BORG, o cicloergômetro gerou maior percepção de esforço ($9,9 \pm 2,7$ vs $8,21 \pm 1,8$; $p = 0,009$) e promoveu maior elevação da frequência respiratória ($3,2 \pm 4,5$ vs $0,3 \pm 6,1$ ipm, $p = 0,02$). No entanto, a velocidade de marcha não apresentou diferença entre os grupos ($0,44 \pm 0,23$ vs $0,47 \pm 0,21$ m/s; $p = 0,34$). A despeito de impor maior nível de esforço, a utilização de cicloergômetro durante a mobilização precoce em UTI não promove incremento de capacidade funcional quando comparado ao exercício ativo assistido livre em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Palavras-chave: Cuidados Críticos; Mobilização Precoce; Reabilitação; Terapia por Exercício; Velocidade de Marcha.

Introduction

Bed restriction during hospitalization in an Intensive Care Unit (ICU) reduces mobility, which leads to muscle weakness and global functional impairment.¹ Early mobilization proposes the application of exercise or physical activity gradually within 72 hours after the end of the surgical procedure to reduce the harmful effects.¹ Recent studies have emphasized early mobilization to increase oxygen transport and venous return, in addition to reducing postoperative complications.² Among the physical resources, which stimulate early mobilization in intensive care units, the cycle ergometer presents as stationary cyclic equipment that can alter muscle work, preventing mass loss with exercises with or without resistance by the passive way, active-assisted or active exercises.³ In the intensive care environment, however, the application of this resource requires the presence of a multidisciplinary team involved in the process, and with prior attention to safety criteria for mobilization, in addition to care for catheters and other peripheral devices.^{4,5}

Although early mobilization is prescribed in postoperative care, there is no consensus

information on the best type of mobilization or its effects on the functional performance of patients undergoing cardiac surgery.⁶ Therapeutic strategies should be implemented to provide additional benefits to functional capacity, autonomy and quality of life to the patients to reduce their length of stay in the ICU.⁷ Therefore, the objective of this study is to explore the hypothesis that the use of a cycle ergometer can improve functional capacity, compared to active kinesiotherapy during early mobilization in the ICU.

Material and Methods

Study Design

This study is a randomized controlled clinical trial, blind to the evaluator, and unicentric. Sample and allocation selection. The individuals undergoing cardiac surgery, at the time of hospital admission, received an invitation to participate in the research by the Informed Consent in a referral hospital in cardiology (Salvador, Bahia, Brazil), between the period of June to December 2016. The criteria of inclusion were adult patients of both sexes, scheduled-elective-cardiac surgery with sternotomy for revascularization

and / or valve repair. The criteria of exclusion were patients with new neurological deficits, hemodynamic instability, time on mechanical ventilation above 12 hours after arrival at the ICU. The eligible subjects were randomly allocated with the digital tool, www.randomizer.org, stratified by type of surgery. The randomizer was done by a participant unrelated to collection and evaluation through numbered, opaque, and sealed envelopes. The patients allocated to the control group (CG) performed free active kinesiotherapy, according to the institution's protocol; and, the cycle ergometer group (CyG) used this equipment instead of free exercise. Both groups started their activities up to 12 hours of extubation.

Procedures

All patients met the criteria for safe mobilization when performing motor activity: FC (40-120), SBP (100-180), MAP (65-110), RF < 35ipm, and SpO₂ > 90% with FiO₂ < 31%, without the use of vasoactive drugs or in the process of weaning these drugs.⁸

The control group (CG) performed breathing exercises and active limb-free kinesiotherapy. For this protocol, 1 series of 10 repetitions performed for each limb, without load: diagonal shoulder flexion up to 90°; hip and knee flexion up to 60°. The exercises performed two times a day, according to the unit's routine, with sessions of 10 minutes on average. The cycle ergometer group (CyG) also performed breathing exercises, and later, the use of the cycle ergometer for upper limbs and lower limbs. The Mini Bike Acte® cycle ergometer was used, and individuals oriented to rotate the pedal actively, with comfortable speed, without load, for 5 minutes for each group of members. The performance of the upper limb, patients were positioned with a headboard elevated to 60°, and the cycle ergometer positioned on a support table on the bed. The equipment positioned on the bed and the head reduced to 30° to lower limbs, to allow a better adaptation to the pedals and to avoid compensatory flexions and movements of

the hips. Hemodynamic and respiratory data were monitored in both groups throughout the activity: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), respiratory rate (RF), heart rate (HR) and oxygen saturation (SpO₂). Measures such as blood glucose and capillary lactate were also measured immediately before and after exercise. The Borg scale (6-20) was used to assess the subjective perception of effort. Daily, patients were evaluated under the same analgesia protocol for pain using the Visual Analogue Scale (VAS). All invasive catheters and drains were maintained during the exercises. The protocol for both groups was maintained until discharge from the ICU.

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Santa Izabel Hospital, under the number CAAE: 55241616.6.0000.5520.

Study Design

This study was a randomized controlled clinical trial, reviewer-blind, and unicentric.

Sample Selection and Allocation

Subjects undergoing cardiac surgery were invited to participate in the study at the time of hospital admission, accepting and filling the Informed Consent Form (ICF). Adult patients of both sexes, scheduled for cardiac, elective, revascularization and / or valve repair, with a sternotomy, were included in a referral hospital in cardiology in the city of Salvador / Bahia-Brazil, between the period of June to December 2016. Those with a new neurological deficit, hemodynamic instability, time on mechanical ventilation above 12 hours after arrival at the ICU were excluded. The eligible subjects were randomly allocated through the digital tool www.randomizer.org, stratified by type of surgery, though numbered, opaque, sealed envelopes, which were discriminated by a participant unrelated to collection and evaluation. The patients allocated to the control group (CG) underwent free active kinesiotherapy, according to the institution's protocol; and, the cycle ergometer group (CyG) used this equipment instead of free

exercise. Both groups started their activities up to 12 hours of extubation.

Primary Outcome

The performance of the gait speed test was the primary. After discharge from the ICU, patients underwent the 10-meter walk test to obtain walking speed. During the test, patients were instructed to walk, without assistance, at maximum comfortable speed in a 10m corridor. Two distance meters was added before the start and at the end of the route, to eliminate the acceleration and deceleration components, without the use of verbal incentives. The speed was obtained by dividing the distance covered (in meters) and the timed time (in seconds). The evaluators were blinded because they had not participated in the intervention, and patients were asked not to disclose their allocation. Considering this an exploratory study, to generate a hypothesis whose primary outcome is a physiological variable, the primary outcome was analyzed by protocol.

Second Outcomes

Other results included the length of stay in the ICU, and the length of hospital stay (counted from the day of the surgical procedure until discharge).

Extra Data

The participant answered the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-short version)⁹ at the time of hospital admission, in which it could be classified the individual as active, irregularly active, or sedentary, according to the time spent on physical activities before hospitalization.

The medical record collected the sociodemographic, clinical, and surgical information to characterize the population of this study.

Statistical Method

The software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 15.0 for Windows,

was used for the elaboration of the database, descriptive and analytical analysis. Categorical variables were frequencies and percentages, the continuous ones, in mean and standard deviation or median and interquartile range.

Pearson's Chi-square test was applied to categorical variables. Student's T-test compared the averages of gait speeds between groups, length of stay, and the subgroups of analysis by previous physical activity. The intragroup Student T-test compared cardiorespiratory responses before and after the intervention of each group. A bivariate p value <0.05 was considered statistically significant for all analyzes. In the case of a randomized allocation, the baseline characteristics of the two groups were described but not statistically compared.

The study was designed to have 80% power (two-tailed alpha = 5%) to detect a difference of 0.17 m/s in walking speed between the groups, with a standard deviation of 0.16 m/s in the cycle ergometer group and 0.11 m/s in the control group.¹⁰ For that, 36 patients would be necessary per group, and this amount being adopted by surgery in each group. However, to reach the estimated number of valve surgery, which is less frequent, it was necessary to include patients for a longer time.

Results

Individuals

From June 1 to December 20, 2016, 247 patients were invited to participate in the study. After surgery, 35 participants were excluded: 8 due to altered level of consciousness, 15 due to hemodynamic instability, and 3 due to neuromuscular impossibilities. So, 212 patients participated in the study, which was randomized to the cycle ergometer group (104) and control group (108). Up to 12 hours after extubation, both groups submitted patients to intervention with limb exercise. During the intervention, 18 participants of the CyG did not complete the exercise session due to reports of muscle

discomfort (10), pain (5), or because of arrhythmia (3). In the CG, 4 patients reported pain and 2 arrhythmias. The final study population was of the 85 participants for the cycle ergometer group and 102 for the control group (Figure 1).

Table 1 compared the characteristics of the patients included in each group, which shows homogeneity. Both groups consisted predominantly of men (55% in the CyG vs 62% in the CG), where the average age for the CyG was

Figure 1. Fluxogram of eligible patients.

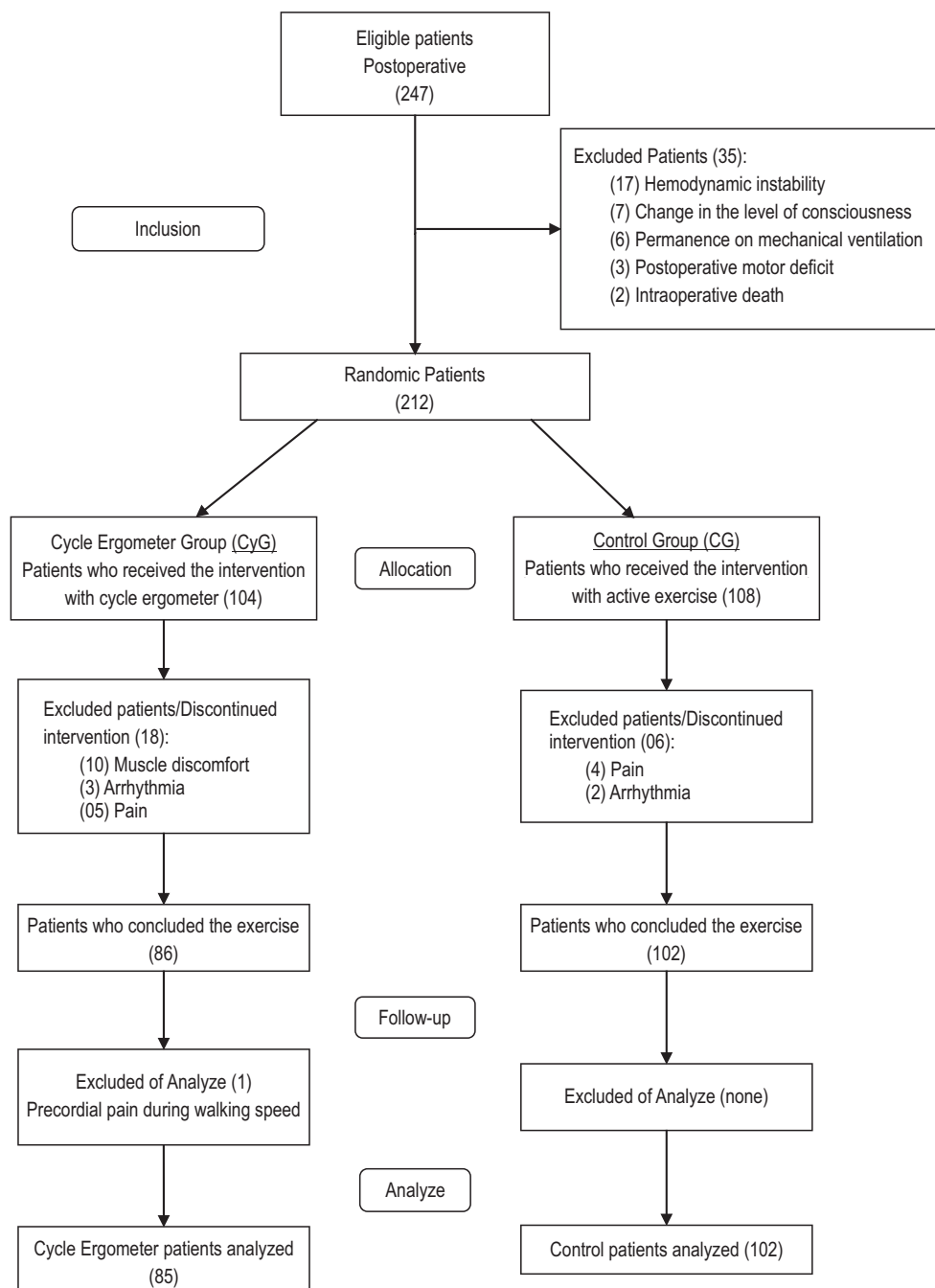


Table1. Anthropometric and clinical profile of patients in the control group and cycle ergometer group before the intervention.

	Cycle Ergometer Group (85)	Control Group (102)
Age (years)*	56 ± 12	59 ± 13
Male‡	47 (55%)	62 (60%)
BMI (Kg/m ²)*	25 ± 4.3	25 ± 3.9
Revascularization‡	49 (57.6%)	63 (61.8%)
LV Ejection Fraction (%)*	61 ± 13	62 ± 11
Patients (N°) EF<50%	14 (16%)	10 (10%)
CPB time (min) †	90 (65;117)	95 (75;120)
ICU time (dias) †	2 (2;3)	2 (2;3)
Mechanical ventilation time (hours) †	5,6 (3.4;8.6)	4,6 (3,3;7.4)
Duration of mediastinal drain (days) †	28 (22;36)	28 (24;37)
Time / walking (hours) §*	45 ± 21	46 ± 18
IPAQ‡		
Active	37 (51%)	47 (53%)
Sedentary	36 (49%)	41 (47%)
SAH‡	57 (67.9%)	66 (64.7%)
Diabetes mellitus‡	21 (25.1%)	23 (25%)

BMI: body mass index; LV: left ventricle; EF: ejection fraction; CPB: cardiopulmonary bypass; ICU: intensive care unit; IPAQ: international physical activity questionnaire; (*) data expressed as mean ± SD (unpaired Student's T test); (†) median; IQ: interquartile range, Mann-Whitney Test; (‡) absolute number (percentage), chi square; (§) Time to get out of bed and start walking in the ICU.

56 ± 12 years and in the CG 59 ± 13 years. The body mass index (BMI) presents a sample varying between eutrophic and slightly overweight in both groups (25 ± 4.3 Kg/m² on the CyG vs 25 ± 3.9 CG). Most of the individuals were considered active, according to IPAQ - short version, 37 (51%) in CyG, and 47 (53%) in CG. Myocardial revascularization was the most frequent surgical procedure in both groups compared to valve surgery (57% in CyG and 61.8% in the CG). All underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass presented similar mechanical ventilation time [5.6 (3.4; 8.6) hours in CyG vs 4.6 (3.3; 7.4) in CG]. There was no difference in the number of sessions between the groups (2.87 ± 1.92 h to CyG vs 3.22 ± 1.57 h CG to conventional exercise, p = 0.25).

All patients included underwent elective procedures with similar previous clinical characteristics (with no difference in the number of patients with an ejection fraction below 50%).

Comorbidities between groups also showed no difference with 57 (67.9%) of hypertensive patients in the GCi and 66 (64.7%) in the CG, and 21 (25%) with diabetes mellitus in the CyG vs 33 (25%) in CG (Table 1).

Table 2 presents the effect of exercise on cardiorespiratory variables during sessions in both groups. Exercise in the conventional group caused a significant change in heart rate and lactate, while in the cycle ergometer group, the systolic, diastolic blood pressure varied, heart and respiratory rate, as well as lactate. In the intergroup analysis, respiratory rate [3 (1; 6) vs 2 (-3; 3) ipm], diastolic blood pressure [-2 (-7; 2) vs -0.5 (-4; 3) mmHg] and the perception of effort (9 ± 2 vs 8 ± 1) were discreet, but significantly higher in the cycle ergometer group (Table 3).

Comparative Efficiency of the Cycle Ergometer

Functional performance measured through gait speed immediately after discharge from the ICU

Table 2. Variation of hemodynamic and metabolic measures during intragroup interventions.

	Cycle Ergometer Group			Control Group		
	Before	After	p	Before	After	p
SBP (mmHg)	120 ± 19	125 ± 20	0.01	123 ± 17	126 ± 19	0.19
DPB (mmHg)	62 ± 9	60 ± 12	0.04	61 ± 9	61 ± 8	0.72
MAP (mmHg)	80 ± 10	79 ± 11	0.18	82 ± 13	81 ± 13	0.18
HR (bpm)	89 ± 11	93 ± 13	0.001	84±13	86±11	0.03
FR (ipm)	17± 4.7	22±6	<0.001	17,6±5.9	17±3	0.61
Lactate (mmol/L)*	3.4 (2.3;4.6)	3.8 (2.8;4.9)	0.001	2.8 (2;3.9)	3.5 (2.5;4.8)	0.004
Glucose (mg/dL)	171±38	175±37	0.5	174±35.1	176 ±38	0.5

Data expressed as mean ± SD (paired Student's T test). SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; FR: respiratory rate. (*) median and interquartile range (Wilcoxon test).

Table 3. Variation of hemodynamic and metabolic measures between groups.

	Cycle Ergometer Group	Control Group	p
SBP variation (mmHg)	3 (-3;13)	5,5 (-4.7;9.7)	0.82
DPB variation (mmHg)	-2 (-7;2)	-0,5 (-4;3)	0.04
MAP variation (mmHg)	-2 (-5;3)	-2 (-4;5)	0.69
HR variation (bpm)	2 (1;6)	2 (0;5)	0.28
FR variation (ipm)	3 (1;6)	2 (-3;3)	0.02
Lactate variation (mmol/L)	0.5 (0.1;1)	0.6 (0.2;1.2)	0.40
Glucose variation (mg/dL)	2.5 (-8;10.5)	1,5 (-7,7;11)	0.83
BORG (6-20)*	9.9 ± 2.84	8.2 ± 1.8	0.009

Data expressed as median; IQ interquartile range, Mann-Whitney test. (*) mean ± SD (unpaired Student's T test). SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; FR: respiratory rate; BORG: effort perception scale from 6 to 20.

Table 4. Comparison of gait speeds and length of stay between the cycle ergometer and control groups.

	Cycle Ergometer Group (85)	Control Group (102)	p
Walking speed (m/s) *	0.47 ± 0.21	0.44 ± 0.23	0.34
ICU time (days) †	2 (2-3)	2 (2-3)	0.7
Total length of stay (days) †	9 (7-17)	9 (7-15)	0.66

(*) Data expressed as mean ± SD (unpaired Student's T test); (†) median; IQ interquartile range, Mann-Whitney Test; ICU: intensive care unit.

Table 5. Comparison of walking speed between the cycle ergometer group and the control in each sex.

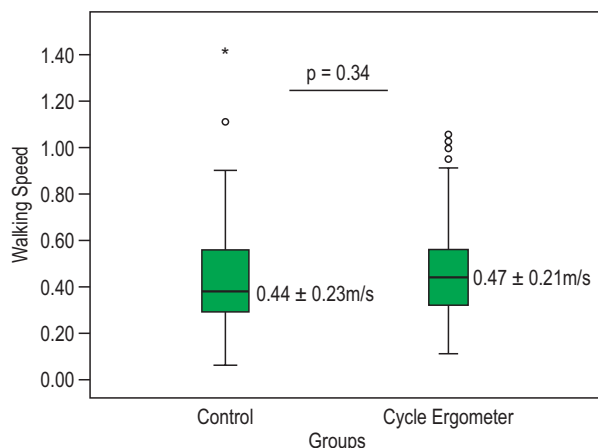
	Cycle Ergometer Group	Control Group	p
Man	0.52±0.22	0.49±0.25	0.48
Women	0.4±0.17	0.36 ± 0.17	0.24

Data expressed as mean ± SD (unpaired Student's t test). Travel speed values expressed in m / s.

Table 6. Comparison of gait speed between active and sedentary individuals in each group.

	Active	Sedentary	p
Cycle ergometer group	0.52±0.24	0.41±0.15	0.01
Control group	0.46±0.23	0.41±0.24	0.35

Data expressed as mean ± SD (unpaired Student's T test). Travel speed values expressed in m/s.

Figure 2. Comparison of walking speed between groups.

to the ward was similar between groups (0.47 ± 0.21 m/s vs 0.44 ± 0.23 m/s; $p = 0$) (Figure 2). About length of hospital stay, the CyG presented a median of 9 days (7; 15) as well as for CG (7; 17) ($p = 0.66$) (Table 4).

There was no significant difference in gait speed when only the subgroups of men and women were analyzed (Table 5). After active kinesiotherapy in the CG, no difference in gait speed was observed between previously active and sedentary patients ($p = 0.35$), however, this difference was present in the CyG, with a higher response of the active ones in a relation of the sedentary ones (0.52 ± 0.24 m/s vs 0.41 ± 0.15 m/s, $p = 0.01$) (Table 6).

Discussion

The results of this study did not show superiority in physical performance or length of stay of the cycle ergometer in the postoperative period of cardiac surgery when compared to the usual exercise protocol in-hospital rehabilitation.

In the current study, we observed that the bed restriction period is relatively short (2 days); therefore, a few sessions were held. Although

the cycle ergometer seemed to impose a greater effort on the patient, it did not promote functional recovery. The protocol analysis implied in extracting from the gait speed analysis, the patients with unfavorable clinical conditions, which would allow more positive responses for this group. However, the superior functional response was not seen after the use of a cycle ergometer, suggesting new studies about the need for a cycle ergometer for patients with short periods in the ICU.

Increasingly, technological assistance has been improving in an attempt to reduce tissue damage from an open surgical intervention, with less time on mechanical ventilation. Therefore, physiotherapy has played an essential role in minimizing respiratory complications and restoring functional capacity. Thus, special attention should be paid to maximizing functionality and / or minimizing the functional decline of patients admitted in the ICU.¹¹ In this scenario, there is an increase in evidence to reduce bed-time and implement exercises as soon as possible after the surgery, avoiding early mobilization. Although some studies demonstrate the advantage of early mobilization for critically ill patients, there are still few controlled studies

with a significant sample size that agree on the best type of activity to be performed.¹²⁻¹⁵

Both free active kinesiotherapy and the cycle ergometer consist of therapeutic resources, which promote repeated dynamic muscle activities without additional loads. However, the resistance inherent to the pulley system of the cycle ergometer equipment and the support against gravity for longer without pause represented greater effort for patients, which was demonstrated by the perceived effort (BORG) and the significant increase in the respiratory rate observed between the groups. It also observed a more significant effort, the number of patients who did not complete the treatment session exercise in CyG.

Several studies have demonstrated the advantages of using the cycle ergometer for critically ill patients since the period of mechanical ventilation.¹⁶⁻¹⁹ However, some of them are not controlled studies, and other studies have a control group without any intervention.²⁰⁻²² In the postoperative period of cardiac surgery, many study protocols do not have any blinding or bring the cycle ergometer as an additional resource to the protocol of these institutions.²³⁻²⁵ In the current study, the cycle ergometer replaced the exercise protocol without producing changes in physical performance during the gait speed test. Our results indicated that the use of the cycle ergometer in place of other exercises during the early period of cardiac rehabilitation does not present additional responses.

The gait speed reflects the organic responses to the demand for physical activity and indicates the physical performance of these individuals. This is pointed-out as the sixth functional sign and a predictor for mortality in cardiac patients and the postoperative period of cardiac surgery.²⁶⁻²⁹ In this study, the average gait speed after immediately discharge from the ICU was 0.4 m/s in both groups. This observation intended to check if the interventions would have repercussions on gait development, removing the influence of other therapeutic elements still in the hospital phase.

In another study, the gait speed values during the first walk after cardiac surgery demonstrated

that patients who achieved a result above 0.42m/s could be discharged from the hospital without the need for acute or subacute rehabilitation.¹⁰ In the current study, the average gait speed in both groups was higher than 0.42m/s, i.e., the functional capacity at the exit from the ICU was not influenced by the type of resource used in the immediately previous period, which demonstrated that with the intervention it possible to follow-ups in cardiac rehabilitation in a similar way. Patients classified as active achieve higher gait speed than those sedentary in the cycle ergometer group can be explained by the ability to make better use of exercise in previously adapted muscles. Muscle discomfort during exercise was reported in this study to lower limbs due to gravity. Some patients presented exertion-related arrhythmias with clinical repercussions, making it impossible to maintain the protocol and replace extremity exercises just to prevent thromboembolism. These situations reflect the need for further studies involving the use of the cycle ergometer in the 1st DPO and further adjustments regarding the prescribed time and the risk for this population.

As for the length of hospital stay, previous studies show that the implementation of a cycle ergometer in critically ill patients reduces the loss of functional capacity due to bed restriction; and therefore reduces the length of hospital stay.³⁰⁻³² However, they involve units with diverse surgical and clinical populations. In the present study, both groups were in the same ICU, with the same fast track routines applied to anesthesia, similar mechanical ventilation time, and glycemic control. All patients remained in bed on the 1st PDO or until the removal of the mediastinal drain, and when leaving the bed, on the 2nd PDO, walked and were discharged from the ICU, i.e., the implementation of an exercise modality using the cycle ergometer did not enable to change the length of stay in an environment where all clinical processes are already optimized. This highlights the need for future studies to choose better candidates who could be benefited from the efforts of other therapeutic resources while in the ICU.

The use of cycle ergometer requires availability of the equipment (cost of purchase and maintenance), care for transportation, and adaptation to the bed and the presence of the physiotherapist to ensure safety during the activity.

Stiller and colleagues and Pires-Neto and colleagues^{8,18} in their studies stated that the cycle ergometer could be used early; however, it is necessary to observe the safety of the patient (hemodynamic condition and cardiorespiratory reserve), and external factors (presence of catheters, drains and the multidisciplinary team involved in the process).⁴ Another study states that when the cycle ergometer is compared to out-of-bed kinesiotherapy, it has the advantage of reducing the risk of falls and has the possibility of being suspended in the presence of an acute hemodynamic alteration or a respiratory impairment.²⁵ The provision of additional oxygen during the effort is also more easily installed during the cycle ergometer.

The lack of patient's data on functional capacity in the period before surgery was due to the impossibility of clinical evaluation of many patients in this phase. However, the surgical intervention and the period of restriction to the bed under mechanical ventilation promote the loss of strength, conditioning, and neural activation, impairing the correlation of functional tests before the exercises' intervention and the subsequent results.

Conclusion

For the parameter of imposing a higher level of effort, the use of a cycle ergometer during early mobilization in the ICU does not promote an increase in functional capacity when compared to free active kinesiotherapy in patients undergoing cardiac surgery. The cumulative contributions provided by changes in the care process should not be underestimated or undermined. However, they need to be understood and quantified so that future interventions can be designed to target specific modifiable factors that affect recovery

after cardiac surgery. Further studies should seek to observe whether the use of the cycle ergometer can modify variables such as quality of life, adherence to cardiac rehabilitation, among other issues.

Authors' Contribution

Conception and Design: Alcântara P, Lordello GG; Data: Correia LS, Moura MA, Rosier GL, Lordello GG; Analysis and Data Interpretation: Alcântara P, Lordello GG, Correia LC; Statistical Analysis: Alcântara P, Correia LS; Text: Alcântara P; Critical Review: Alcântara P, Feitosa GS, Viana VJ, Correia LC.

References

1. Johnson D, Kelm C, To T, Hurst T, Naik C, Gulka I, et al. Postoperative physical therapy after coronary artery bypass surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):953-8.
2. Santos PMR, Riccia NA, Sustera EAB, Paisani DM, Chiavegato LD. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017;103(1):1-12.
3. Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med [Internet]*. 2009;37(10 Suppl):S436-41.
4. Hopkins RO, Mitchell L, Thomsen GE, Schafer M, Link M, Brown SM. Implementing a mobility program to minimize post-intensive care syndrome. *AACN Adv Crit Care*. 2016;27(2):187-203.
5. Wahab R, Yip NH, Chandra S, Nguyen M, Pavlovich KH, Benson T et al. The implementation of an early rehabilitation program is associated with reduced length of stay: A multi-ICU study. *Journal of the Intensive Care Society* 2016, Vol. 17(1) 2-11.
6. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil*. 2015;29(11):1051-63.
7. Pires-Neto RC, Pereira AL, Parente C, Sant'Anna GN de, Esposito DD, Kimura A et al. Caracterização do uso do cicloergômetro para auxiliar no atendimento fisioterapêutico em pacientes críticos. *Rev Bras Ter Intensiva [Internet]*. 2013;25(1):39-43.
8. Stiller K, Phillips A, Lambert P. The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and

- respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract.* 2004; 20(3):175-85.
9. Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. Bio Med Central Ltd. 2011; 8(1):115.
 10. Albany K, Bibi KW, Greenwood KC. Walking Speed Differences Following Open Heart Surgery Vary With Discharge Destination. *Journal of Acute Care Physical Therapy.* 2015; 6(2): 56–63.
 11. Silva VS, Pinto JG, Martinez BP, Camelier FWR. Mobilização na Unidade de Terapia Intensiva: revisão sistemática. *Fisioter. Pesqui.* 2014; 21 (4): 398-404.
 12. Doiron K, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Syst Rev.* 2018;3.
 13. Herdy AH, Marcchi PLB, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:714–9.
 14. Patman S, Sanderson D, Blackmore M. Physiotherapy following cardiac surgery: is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother.* 2001;47:7–16.
 15. Cacao L de A, Oliveira GU, Maynard LG, Araújo Filho AA, Silva Jr WM, Cerqueria Neto ML. The use of the virtual reality as intervention tool in the postoperative of cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28:281–9.
 16. Trevisan MD, Lopes DG, Mello RG, Macagnan FE, Kessler A. Alternative Physical Therapy Protocol Using a Cycle Ergometer During Hospital Rehabilitation of Coronary Artery Bypass Grafting: a Clinical Trial. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015; 30(6): 615-9.
 17. Martin UJ, Hincapie L, Nimchuk M, Gaughan J, Criner GJ. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005; 33(10):2259-2265.
 18. Pires-Neto C, Kawaguchi YM, Hirota SA, et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects—a case series. *PLoS ONE.* 2013;8:e74182.
 19. Kho ME, Molloy AJ, Clarke F et al. Quantifying active inbed cycling in medical-surgical critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A3880.
 20. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37:2499–505.
 21. Parry SM, Berney S, Warrillow S et al. Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: a pilot case-matched control study. *J Crit Care* 2014; 29: 695.e1-e7.
 22. Kho ME, Molloy AJ, Clarke F, Herridge MS, Koo KK, Rudkowski J et al. CYCLE pilot: a protocol for a pilot randomised study of early cycle ergometry *versus* routine physiotherapy in mechanically ventilated patients. *BMJ Open.* 2016; 6(4): e011659.
 23. Torres DC, Santos PMR, Reis HJL, Paisani DM, Chiavegato LD. Effectiveness of an early mobilization program on functional capacity after coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial protocol. *SAGE Open Medicine.* 2017;4:1–8.
 24. Borges DL, Silva MG, Silva LN et al. Effects of Aerobic Exercise Applied Early After Coronary Artery Bypass Grafting on Pulmonary Function, Respiratory Muscle Strength, and Functional Capacity: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Physical Activity and Health.* 2016;13:946-951.
 25. Hirschhorn AD, Richards DA, Mungovan SF, Morris NR, Adams L. Does the mode of exercise influence recovery of functional capacity in the early postoperative period after coronary artery bypass graft surgery? A randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15(6):995-1003.
 26. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking Speed: The Functional Vital Sign. *J Aging Phys Act.* 2015 April; 23(2):314–322.
 27. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people - results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 1675–80.
 28. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N et al. Gait Speed as an Incremental Predictor of Mortality and Major Morbidity in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 56 (20):1668-76.
 29. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 339: b4460.
 30. Engel HJ, Tatebe S, Alonzo PB, Mustille RL, Rivera MJ. Physical therapist-established intensive care unit early mobilization program: quality improvement project for critical care at the University of California San Francisco Medical Center. *Phys Ther.* 2013; 93(7):975-85.
 31. Adler J, Malone D. Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012; 23(1):5-13.
 32. Pinheiro AR, Christofoletti G. Motor physical therapy in hospitalized patients in an intensive care unit: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012; 24(2):188-196

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Uso em Longo Prazo de Anticoagulantes Orais na Cardiologia

Prolonged Use of Oral Anticoagulants in Cardiology

Renata Martins Almeida¹, Gilson Soares Feitosa^{1*}

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

Correspondence addresses:

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

Received: December 10, 2019

Revised: January 13, 2020

Accepted: January 15, 2020

Published: March 31, 2020

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

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Os anticoagulantes orais são medicações amplamente utilizadas na cardiologia. Durante muito tempo, a varfarina foi a única opção disponível no mercado para esta terapia, tendo ainda hoje papel singular em determinadas situações. Porém, com o surgimento dos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), no século XXI, o tratamento anticoagulante vem apresentando grande avanço, dispondo de novas opções terapêuticas que ofertam mais segurança e efetividade à terapia. Diversos cenários da cardiologia requerem o seu uso e, recentemente, muitos estudos têm sido realizados a fim de esclarecer os riscos e benefícios de sua empregabilidade, a segurança e eficácia dos fármacos disponíveis em variadas situações clínicas, bem como a interação dessas drogas com outras medicações amplamente utilizadas na cardiologia. Dessa forma, os DOACs vêm cada vez mais ganhando espaço nos diversos cenários, apresentando maior segurança, menor perfil de interações medicamentosas e alimentares, maior comodidade posológica, acarretando maior adesão dos pacientes à terapia, além de melhor eficácia, se comparados à varfarina. É importante ressaltar que o uso dessa nova classe de droga está reservado a situações específicas, tendo em vista que não mostrou benefício em determinadas situações e, em outras situações, essas drogas precisam ser estudadas para terem seu uso validado na prática clínica. O objetivo dessa revisão é promover uma atualização, à luz dos principais e mais robustos ensaios clínicos publicados até o momento, sobre o uso dos anticoagulantes orais nos diversos cenários da cardiologia, abordando as suas principais indicações, contraindicações, assim como o tempo de uso dessa terapia e orientações posológicas em cada situação, com base nas melhores e mais atuais evidências sobre o tema.

Palavras-chave: Anticoagulação em Cardiologia; Cumarínicos; Anticoagulantes de Ação Direta; Novos Anticoagulantes; Fibrilação Atrial.

Oral anticoagulants are medications widely used in cardiology. For a long time, warfarin was the only option available on the market for this therapy, and today it still has a unique role in some cases. However, with the emergence of direct oral anticoagulants (DOACs) in the 21st century, anticoagulant treatment has had a big breakthrough, constituting a new therapeutic option that offers more safety and effectiveness for anticoagulant therapy. Several cardiology scenarios require its uses. Recently, many studies have been carried out in order to clarify the risks and benefits of their use, the safety and efficiency of the drugs available in many clinical situations, and the interaction of these drugs with other medications commonly used in cardiology. Thus, DOACs are increasingly finding spaces in several settings, presenting safety, a lower profile of drug and food interactions, a better dosage convenience, adherence of patients to the therapy, and efficiency when compared to

warfarin. The use of this new class of drugs is reserved for specific situations, considering that it didn't show any benefits in some conditions, and in many situations, these drugs need to be studied to have their use validated in clinical practice. The purpose of this review is to promote an update of the use of oral anticoagulants in many cardiology scenarios, considering the most robust clinical trials published to date to discuss the main indications, contraindications, as well as, time of use and dosage guidelines in each situation.

Keywords: Anticoagulation in Cardiology; Oral Anticoagulants; Direct Oral Anticoagulants; Warfarin, Atrial Fibrillation.

Introdução

Os anticoagulantes orais são ferramentas terapêuticas fundamentais na cardiologia. O uso desta terapia é de grande importância em determinadas situações, como na prevenção dos fenômenos tromboembólicos relacionados a condições clínicas como a fibrilação atrial, próteses valvares, e também as associadas a cardiopatias estruturais ou secundárias a complicações de um infarto, entre outras situações clínicas.

Por mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. Mais de um milhão de prescrições de varfarina são dispensadas anualmente nos Estados Unidos, ficando essa substância entre as 15 drogas mais prescritas, em termos de quantidade.¹ Em 1999, a varfarina foi o 11º fármaco mais prescrito nos EUA.² Ainda nos anos 90, o estudo MESA, mostrou que a terapia de anticoagulação teve um grande impacto, reduzindo em até 3 vezes a mortalidade da FA.³ Porém, no século XXI, com o advento de novos anticoagulantes orais, atualmente denominados anticoagulantes orais diretos, ou DOACs, o tratamento anticoagulante vem sendo revolucionado, sendo demonstrado em estudos clínicos: segurança, eficácia e superioridade com relação ao uso da varfarina. Assim, os DOACs estão ganhando cada vez mais espaço no cenário da cardiologia.

Os antagonistas da vitamina K apresentam algumas limitações que acabam dificultando seu uso na prática clínica, como por exemplo: a resposta ao medicamento é imprevisível, possuem uma janela terapêutica estreita (na maior parte dos casos o RNI alvo é entre 2-3), possuem início de efeito e neutralização do mesmo após

retirada, lentos, apresentam interação com uma grande variedade de alimentos e outras drogas, e, por fim, temos que lidar ainda com a questão da resistência à varfarina e à necessidade de monitorização constante com ajuste frequente das doses.⁴

O controle do RNI representa um grande desafio em relação ao uso da varfarina. Se fizermos um comparativo do TTR (tempo na faixa terapêutica), ou seja, o tempo em que o RNI permanece entre 2-3 em paciente em uso de varfarina, portadores de fibrilação atrial, essa taxa nos estudos clínicos é algo em torno de 66%, enquanto que na prática clínica essa taxa cai para 44% apenas.^{5,6}

Em 2010, realizou-se uma análise de subgrupo de TTR médio por país em ensaios clínicos e observou-se que o Brasil apresenta uma taxa de apenas 54% e já a Suécia apresenta uma taxa de 77%. Isso é reflexo das condições socioeconômicas, do nível de educação da população e das políticas públicas em saúde.⁷

A literatura demonstra que em seguimento em longo prazo, a taxa de adesão a medicamentos diversos é um problema médico para todos os produtos, reduzindo ainda mais no decorrer do tempo, sendo um problema ainda pior no caso da varfarina.⁸

Os anticoagulantes orais diretos vêm revolucionando o tratamento anticoagulante, demonstrando uma ação mais previsível, melhor eficácia e maior segurança em comparação com a varfarina, por dispensar o monitoramento contínuo e apresentar uma menor interação medicamentosa e alimentar (Figura 1).

Os DOACs agem de maneira específica na cascata de coagulação. De uma forma simplificada, o produto final da cascata é a ativação do fator II

(trombina), mediado pela ativação do Fator X. A varfarina age tanto na via intrínseca quanto na extrínseca, inibindo a ativação dos fatores II, VII, IX e X de maneira menos específica. Já os anticoagulantes de ação direta, por sua vez, agem diretamente na inibição do fator II (dabigatrana) e do Fator Xa (os demais).⁹⁻¹¹

Se compararmos as duas estratégias, os DOACs possuem um início de ação muito mais rápido que a varfarina, além de uma meia vida mais curta. A reversão da varfarina com plasma fresco congelado ou vitamina K era considerada uma vantagem da varfarina, superada a partir de 2015 com o surgimento de anticorpos monoclonais específicos para a dabigatrana (idarucizumabe) e da rivaroxaban (andexanet alfa – ainda não disponível no Brasil).¹¹⁻¹³

Os cenários da utilização crônica dos anticoagulantes orais na cardiologia podem ser assim descritos:

1. Anticoagulação oral na fibrilação atrial.
 - 1.1. Situações especiais em anticoagulação oral na fibrilação atrial.
 - 1.1.1. Anticoagulação na fibrilação atrial e Intervenção coronariana percutânea ou síndrome coronariana aguda.
 - 1.1.2. Anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial e doença arterial coronária crônica.
2. Anticoagulação oral em portadores de valvulopatias.
 - 2.1. Anticoagulação oral em portadores de prótese valvar mecânica.
 - 2.2. Anticoagulação oral em portadores de prótese valvar biológica.
 - 2.3. Anticoagulação oral em pacientes submetidos a reparo valvar.
 - 2.4. Anticoagulação oral em portadores de estenose mitral em ritmo sinusal.
3. Anticoagulação oral em portadores de síndrome coronariana aguda (SCA) sem outras indicações de anticoagulação.
4. Anticoagulação oral em portadores de insuficiência cardíaca em ritmo sinusal.

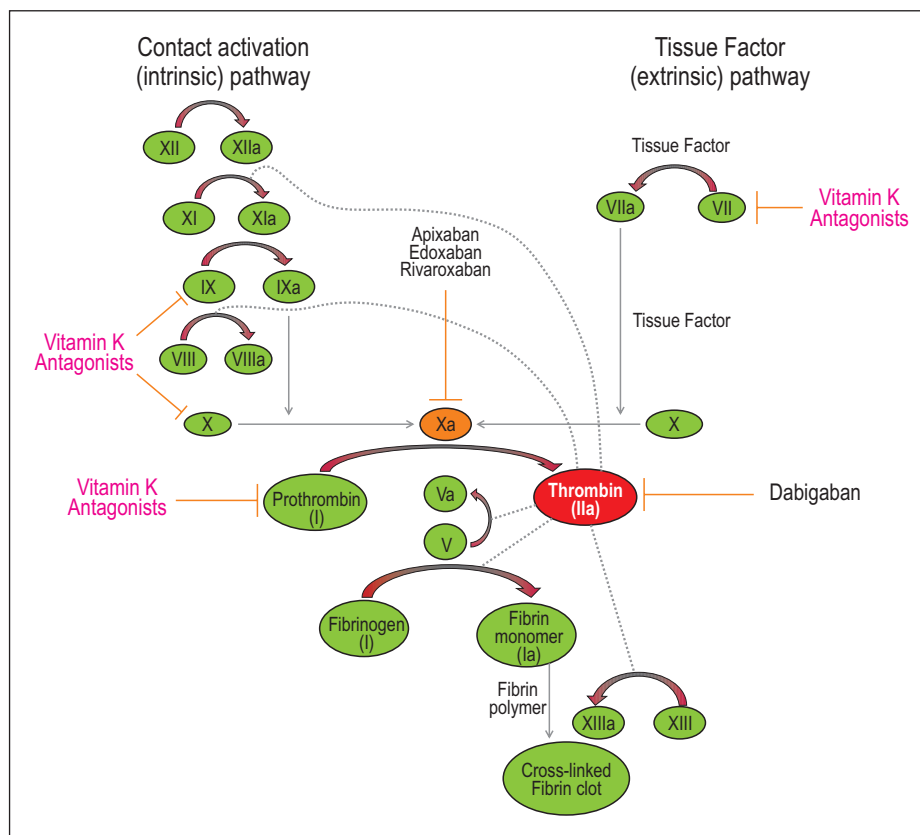
5. Anticoagulação oral em portadores de cardiopatia chagásica crônica em ritmo sinusal.
6. Anticoagulação oral em portadores de trombo em ventrículo esquerdo.
7. Anticoagulação oral em portadores de miocardiopatia não compactada.
8. Anticoagulação oral em portadores de cardiomiopatia hipertrófica.
9. Anticoagulação oral em pacientes submetidos a implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI).

Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial

As primeiras evidências de que a terapia anticoagulante em pacientes com fibrilação atrial (FA) traz benefícios, ou seja, reduz a incidência de acidente vascular cerebral (AVC), vem de estudos antigos que compararam a varfarina, único anticoagulante oral existente na época, *versus* placebo nesse grupo de pacientes. Nesse cenário, a varfarina mostrou uma grande eficácia.¹⁴

Entretanto, esse tratamento pode ter consequências graves, como eventos hemorrágicos. Por este motivo, foi notada a importância de classificar os pacientes quanto ao risco de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica e identificar aqueles para os quais a terapia anticoagulante está indicada para prevenção desses eventos, assim como evitar o uso desse tratamento em pacientes de baixo risco.

Com a finalidade de prever o risco cardioembólico, foram elaborados, no decorrer do tempo, alguns escores de risco. Nesse contexto, surgiu o escore CHADS₂, publicado em 2001, que tem fácil aplicação na prática clínica e mostrou-se ser uma boa ferramenta para a predição do risco de AVC em pacientes com FA de origem não-reumática.¹⁵ Posteriormente, esse escore foi refinado para o CHA₂DS₂VASc, tendo em vista o fato que o CHADS₂ classifica uma grande parte os pacientes com FA como

Figura 1. Mecanismo de ação dos anticoagulantes.

risco moderado e uma parte destes poderia ser, na verdade, de baixo risco, sendo exposto aos riscos da terapia anticoagulante sem comprovado benefício clínico.^{16,17}

Através de fatores de risco sabidamente envolvidos com FA, o paciente é pontuado entre 0 e 6 (CHADS) e entre 0 e 9 (CHA₂DS₂VASc). Quanto maior o valor numérico, maior a taxa de eventos cardioembólicos em um ano em pacientes com FA não-valvar.^{17,18} Atualmente, devido a maior acurácia, utiliza-se rotineiramente o escore CHA₂DS₂VASc, que reestratificou os pacientes de risco moderado no CHADS (pontuação de 1).¹⁶

Nos ensaios clínicos, determinou-se por definição a FA como valvar e não-valvar. Como valvar foi definida a presença de prótese mecânica e estenose mitral significativa. FA não-valvar os demais casos, mesmo com outras lesões valvares presentes. A anticoagulação deve ser considerada para pacientes de risco moderado,

ou seja, com CHA₂DS₂VASc de 1 ponto. Porém, pacientes do sexo feminino só são consideradas de risco moderado se CHA₂DS₂VASc for igual a 2 pontos. Já aqueles com alto risco, ou seja, com CHA₂DS₂VASc ≥ 2 pontos, a terapia anticoagulante está indicada devido ao benefício clínico comprovado na prevenção de eventos tromboembólicos. O sexo feminino só é considerado de alto risco se CHA₂DS₂VASc ≥ 3 pontos.¹⁸

Para auxiliar os médicos na predição de eventos hemorrágicos em pacientes em uso de anticoagulantes, alguns escores estão disponíveis. O escore HAS-BLED, publicado em 2010, após a identificação de características associadas a um risco elevado de sangramento (hipertensão, função renal ou hepática alteradas, AVC prévio, sangramento prévio, razão normalizada internacional (RNI) lábil, idade > 65 anos e uso de outras medicações ou álcool). Um escore ≥ 3 pontos define o paciente como alto risco de

sangramento. Atualmente, é o mais utilizado na prática clínica. O escore HASBLED discrimina pacientes com maior risco de fenômenos hemorrágicos. É importante ressaltar que uma pontuação elevada no escore HASBLED não está relacionada à recomendação de não utilização do anticoagulante em pacientes de risco elevado de fenômenos tromboembólicos. Para pacientes de maior risco de eventos hemorrágicos, estratégias de redução de risco de sangramento e acompanhamento mais rigoroso devem ser adotadas.¹⁹

No século XXI, surgiram os DOACs como alternativa a varfarina, em pacientes com FA não valvar (exclui portadores de próteses valvares e estenose mitral moderada a grave) com risco de moderado a alto de eventos embólicos. Ensaios clínicos foram realizados para avaliar sua eficácia e segurança nesses pacientes.

O estudo RE-LY, publicado em 2009, mostrou que a dabigatrana na dose de 110mg 2x/dia ou 150mg 2x/dia é não inferior à varfarina para prevenção de AVC ou embolia sistêmica. A dose mais alta da dabigatrana foi associada a um menor risco de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica. Já a dose mais baixa da dabigatrana foi associada a uma menor ocorrência de eventos hemorrágicos. É importante observar que a população que participou desse estudo era de menor risco, possuindo CHADS₂ 0 ou 1.²⁰

O estudo Rocket AF, publicado em 2011, mostrou que em pacientes com FA, a rivaroxabana na dose de 20mg/dia foi não inferior à varfarina para prevenção de AVC ou embolia sistêmica, mostrando também um melhor perfil de segurança dessa droga.²¹

O estudo Aristotle, publicado também em 2011, mostrou que a apixabana na dose de 5mg duas vezes ao dia, foi superior à varfarina na prevenção de AVC ou embolização sistêmica, com um melhor perfil de segurança. A dose foi reduzida para 2,5mg duas vezes ao dia se o paciente possuir duas das seguintes características: quando em pacientes <60kg, creatinina >1.5 ou idade > 80 anos.²²

Por fim, o estudo Engage AF – TIMI 48, publicado em 2013, mostrou que a edoxabana na dose de 60mg/dia foi não inferior à varfarina na prevenção de eventos embólicos. Além disso, ambos os regimes, 30 ou 60mg/dia, diminuíram significativamente as taxas de sangramentos.²³

No conjunto da evidência, analisando a população dos diversos trabalhos, os DOACs têm um melhor perfil de segurança e eficácia que a varfarina. Entretanto, não existem trabalhos comparando os DOACs entre si. A apixabana, em pacientes de maior risco de sangramento, parece oferecer maior segurança. A escolha da terapia deve envolver a experiência do médico e as particularidades do paciente.²⁴

Situações Especiais em Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial

Anticoagulação na Fibrilação Atrial e Intervenção Coronariana Percutânea ou Síndrome Coronariana Aguda

Pacientes portadores de FA, que requerem anticoagulação oral crônica, podem necessitar de intervenção coronariana percutânea (ICP) na vigência ou não de uma síndrome coronariana aguda, com necessidade de tripla terapia (anticoagulante oral + dupla antiagregação plaquetária). Essa situação eleva exponencialmente o risco de complicações hemorrágicas.

As recomendações das atuais diretrizes internacionais, com destaque para a última diretriz de FA da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), publicada em 2017, sustentam o uso de terapia tripla com dupla antiagregação plaquetária + anticoagulante oral por algum período, variando de 1 a 6 meses, a depender do risco de sangramento do paciente.^{25,26}

Estudos realizados recentemente têm nos mostrado que a terapia dupla iniciada precocemente com um DOAC somado ao inibidor P2Y12 está associada a menor ocorrência de sangramentos maiores, sem elevar

a ocorrência de eventos isquêmicos, levando a crer que possivelmente irá ocorrer uma mudança nas futuras diretrizes.²⁷⁻³⁰

Dentre esses estudos, o estudo Pioneer AF PCI, publicado em 2016, comparou as estratégias de anticoagulação oral (antagonista da vitamina K em tripla terapia com aspirina mais inibidor P2Y12 *versus* rivaroxabana em dupla terapia com uma dose de 15mg/dia mais inibidor P2Y12 ou em tripla terapia na dose de 2,5mg 2x/dia mais inibidor P2Y12 mais aspirina) em pacientes com FA submetidos a ICP com colocação de *stent*. O desfecho primário foi de segurança. O estudo mostrou que os esquemas com rivaroxabana foram associados com menor taxa de sangramento clinicamente significativo do que a terapia padrão com a varfarina, apresentando ainda uma eficácia semelhante nos três grupos. Porém essa dose de 2,5mg não está disponível comercialmente.²⁷

O estudo Re-dual PCI, publicado em 2017, comparou dois regimes de dupla terapia antitrombótica que inclui dabigatrana nas doses de 110mg 2x/dia ou 150mg 2x/dia + um inibidor P2Y12 com o uso de tripla terapia antitrombótica com varfarina mais inibidor P2Y12 mais aspirina, em pacientes com FA submetidos a ICP. O desfecho primário foi de segurança.²⁸

O estudo mostrou que a dupla terapia com dabigatrana e inibidor do P2Y12 pós ICP apresentou um melhor perfil de segurança, reduzindo eventos hemorrágicos, sem alterar também a eficácia da terapia de anticoagulação. Porém, houve uma maior tendência a ocorrência de eventos isquêmicos com a dose de dabigatrana de 110mg.²⁸

O estudo Entrust AF PCI, publicado em 2019, comparou a edoxabana 60mg/dia em combinação com o inibidor P2Y12 com a tripla terapia envolvendo a varfarina mais inibidor P2Y12 mais aspirina, em pacientes com FA submetidos a ICP. O estudo mostrou que nessa população, a edoxabana foi não inferior ao antagonista de vitamina K, em relação à taxa de sangramento. Entretanto, houve uma tendência maior de eventos hemorrágicos no grupo de pacientes

que fizeram uso da varfarina. Esse foi o único estudo que não mostrou superioridade da terapia envolvendo um DOAC nesse contexto.²⁹

O estudo AUGUSTUS, publicado em março de 2019, é o maior e o melhor desenhado trabalho que avalia o uso dos DOACs nesse contexto. Esse estudo comparou apixabana 5mg 2x/dia mais inibidor P2Y12 com um antagonista da vitamina K mais inibidor P2Y12 e também a eficácia e segurança de baixa dose de aspirina em comparação com placebo em pacientes com FA e síndrome coronariana aguda (SCA) recente ou ICP. Foram recrutados 4.614 pacientes, randomizados em média após uma semana do evento índice. O desfecho primário foi de segurança.³⁰

O estudo mostrou que os pacientes que usaram apixabana sangraram menos do que os pacientes que usaram varfarina. E os pacientes que usaram a tripla terapia (anticoagulante mais inibidor P2Y12 e aspirina) tiveram mais eventos hemorrágicos do que os pacientes que fizeram uso da dupla terapia, usando o placebo ao invés da aspirina. Em relação aos desfechos de eficácia, a ocorrência de morte ou hospitalização foi maior no grupo de pacientes que fez uso do antagonista da vitamina K e, também, no grupo que fez tripla terapia com o uso da aspirina, sem diferenças significativas na incidência de eventos isquêmicos.³⁰

Dessa forma, esse estudo foi um grande marco para a cardiologia, podendo ser a base para mudanças futuras nas diretrizes mundiais sobre o tema.

Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial e Doença Arterial Coronariana Crônica

O estudo AFIRE, publicado em setembro de 2019, avaliou a monoterapia com rivaroxabana *versus* a terapia dupla com rivaroxabana mais aspirina ou inibidor da P2Y12 em pacientes com fibrilação atrial e doença arterial coronariana (DAC) mais de um ano após a revascularização ou naqueles com confirmação angiográfica de DAC

sem necessidade de revascularização. O desfecho primário foi de eficácia e de segurança.³¹

O estudo mostrou que a incidência de eventos isquêmicos foi semelhante em ambos os grupos, mostrando que a rivaroxabana é não-inferior à terapia combinada para eficácia. Já em relação à segurança, ocorreu maior quantidade de eventos hemorrágicos com o uso da terapia combinada, mostrando que a monoterapia com a rivaroxabana é superior para o desfecho de segurança.³¹

Dessa forma, o estudo AFIRE confirma o que já vem sendo feito na prática clínica. Em pacientes portadores FA e doença arterial coronariana crônica em tratamento clínico ou tratados invasivamente (ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica) há mais de 1 ano, é razoável o uso de monoterapia com anticoagulante oral, sem necessidade do uso de terapia antiplaquetária.

Anticoagulação Oral em Portadores de Valvulopatias

Anticoagulação Oral em Portadores de Prótese Valvar Mecânica

Outro cenário bastante frequente e de extrema importância na cardiologia é a presença de prótese valvar mecânica. Embora as próteses valvares mecânicas ofereçam maior durabilidade, expõem o paciente a elevado risco de tromboembolismo. Na posição mitral, o risco de formação de trombos é duas vezes maior em relação à posição aórtica.³²

Atualmente, as principais diretrizes sobre este tema recomendam anticoagulação com antagonistas da vitamina K (AVK) e monitorização do RNI em pacientes com prótese valvar mecânica.³³

Uma meta de RNI entre 2-3 é recomendada para prótese valvar aórtica mecânica e nenhum fator de risco para tromboembolismo.³³

Uma meta de RNI entre 2,5-3 é recomendada para portadores de prótese valvar aórtica mecânica e fatores de risco adicionais para eventos tromboembólicos (FA, tromboembolismo prévio,

disfunção de ventrículo esquerdo ou condições hipercoaguláveis) ou pacientes com prótese valvar mecânica de geração mais antiga (como bola-gaiola). Além disso, a meta de RNI entre 2,5 e 3,5 também é recomendada para a prótese valvar mecânica mitral.³³

Uma observação pertinente a ser feita é que as diretrizes recomendam aspirina de 75 mg a 100 mg por dia, além da anticoagulação com um antagonista da vitamina K (AVK) em pacientes com prótese valvar mecânica.³³

É importante ressaltar que a terapia de anticoagulação oral com inibidores diretos da trombina não deve ser usada em pacientes com próteses valvares mecânicas.³³

O estudo RE-ALIGN, publicado em 2013, comparou a dabigatrana (em 3 esquemas diferentes - 150mg/220mg/300mg) à varfarina em pacientes com valva protética mecânica. O estudo foi interrompido precocemente devido às taxas inaceitáveis de eventos tromboembólicos (AVC, infarto agudo do miocárdio e trombose de prótese) e hemorrágicos no grupo dabigatrana.³⁴

Estudos com inibidores do fator Xa estão em curso.

Anticoagulação Oral em Portadores de Prótese Valvar Biológica

Em relação aos portadores de prótese valvar biológica, sabe-se que as biopróteses são menos trombogênicas que as próteses mecânicas. Ocorre ainda que há uma maior incidência de eventos tromboembólicos nos 6 primeiros meses após o implante da prótese.³⁵

É importante destacar que pacientes com fibrilação atrial e biopróteses valvares devem usar anticoagulantes orais independentemente do escore CHA₂DS₂-VASc.³³

As principais diretrizes sobre o tema orientam que anticoagulação com AVK para obter um RNI de 2,5 (2,0-3,0) é razoável por pelo menos 3 meses e estendendo-se por até 6 meses após a cirurgia de troca valvar mitral ou aórtica por prótese biológica em pacientes com baixo risco de sangramento.^{33,36}

Outra orientação dessas diretrizes é que a aspirina 75mg a 100mg por dia é razoável em todos os pacientes com prótese biológica aórtica ou mitral.³³

Atualmente, as Diretrizes não recomendam o uso de DOACs em pacientes portadores de válvulas bioprotéticas.^{33,36}

Uma análise desse subgrupo de pacientes do estudo Engage, ou seja, envolvendo pacientes portadores de bioprótese valvar e fibrilação atrial, foi publicada em 2017. Destaca-se que no estudo original só foram incluídos pacientes com mais de 30 dias após cirurgia de troca valvar. O desfecho primário foi de eficácia e segurança.³⁷

O grupo tratado com edoxabana apresentou taxas similares de AVC/eventos embólicos sistêmicos e sangramento maior em comparação com a varfarina, sendo que o grupo tratado com uma dose menor (30mg/dia) de edoxabana apresentou taxa um pouco mais baixa de sangramento maior.³⁷

O MACE (infarto agudo do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular) e o resultado clínico líquido primário foram menores no grupo da edoxabana.³⁷

Outra análise desse subgrupo de pacientes foi realizada no estudo ARISTOTLE, sendo comparada a apixabana com a varfarina em pacientes portadores de bioprótese valvar e FA. O desfecho primário foi de eficácia (AVC/embolia sistêmica) e segurança (sangramentos graves).³⁸

Astaxasgeraisdeeventosclínicosforambaixas, sem diferença significativa entre a apixabana e a varfarina para quaisquer resultados.³⁸

Esses resultados sugerem então que os DOACs parecem ser uma alternativa razoável à varfarina em pacientes com FA e bioprótese valvar. Em 2016, foi realizado o primeiro estudo mundial desenhado com a finalidade de comparar o uso da varfarina com a dabigatrana em portadores de fibrilação atrial e bioprótese valvar cardíaca, o estudo DAWA.³⁹ Ao realizar esta comparação, os desfechos de trombose valvar ou intracardiaca, embolia para o sistema nervoso central ou periférica, após 3 meses de

seguimento, foram similares entre os grupos. No entanto, este foi um estudo pequeno. Dessa forma, são necessários ensaios clínicos randomizados maiores para avaliar a segurança e eficácia dos DOACs nessa população de alto risco.³⁹

Atualmente, encontra-se em andamento o estudo River (ensaio clínico randomizado, fase 2, aberto, de não inferioridade), para explorar a segurança e eficácia de rivaroxabana *versus* AVK em portadores de FA e bioprótese.

Alguns especialistas já estão fazendo uso dos DOACs como conduta off-label como uma alternativa à varfarina nesse grupo de pacientes, tendo apresentado bons resultados.

É válido chamar a atenção para o fato de que no cenário de pós-operatório imediato de cirurgia de troca valvar por prótese biológica, em que é recomendado o uso de terapia anticoagulante por 3-6 meses, a droga recomendada e segura é a varfarina, pois os estudos supracitados excluem esse grupo de pacientes.

Anticoagulação Oral em Pacientes Submetidos a Reparo Valvar

Em pós-operatório de cirurgia de reparo valvar, as principais diretrizes recomendam para pacientes submetidos a reparo cirúrgico da válvula mitral anticoagulação com um AVK (RNI 2,0-3,0) nos primeiros três meses, seguido de aspirina 50 a 100 mg por dia iniciada após os primeiros três meses. Pacientes submetidos a reparo cirúrgico da válvula aórtica prescinde-se da anticoagulação e utiliza-se a aspirina de 50 a 100 mg por dia.^{33,36}

Anticoagulação Oral em Portadores de Estenose Mitral em Ritmo Sinusal

As principais diretrizes recomendam anticoagulação com AVK (RNI 2,0 -3,0) em pacientes com estenose mitral (EM) reumática moderada a grave e uma ou mais das seguintes condições: evento embólico anterior, trombo em átrio esquerdo ou diâmetro atrial esquerdo >55mm.^{33,36,40}

O uso de anticoagulação em pacientes com EM em ritmo sinusal com aumento do átrio esquerdo ou contraste ecocardiográfico espontâneo no ecocardiograma transesofágico é controverso, uma vez que a eficácia dessa terapêutica nessa situação é incerta. Essa recomendação só é encontrada na diretriz do Chest.⁴⁰

Anticoagulação Oral em Portadores de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) Sem Outras Indicações de Anticoagulação

Após uma síndrome coronariana aguda, os pacientes permanecem em risco de recorrência de eventos cardiovasculares apesar do emprego da terapia de dupla-antiagregação plaquetária em longo prazo.⁴¹

Porém, a anticoagulação oral, em pacientes que não possuem outra indicação, após fase aguda de um evento coronariano agudo, não é recomendada em diretrizes atualmente.³⁶

O estudo Appraise-2, publicado em 2011, comparou apixabana *versus* placebo, em adição a mono ou dupla terapia antiplaquetária, para prevenir morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou AVC em portadores de síndrome coronariana aguda. O desfecho primário foi de eficácia e segurança. Porém, o estudo foi interrompido precocemente pois aumentou as taxas de sangramento em pacientes de alto risco pós síndrome coronariana aguda, sem reduzir eventos isquêmicos.⁴²

Outro estudo, o ATLAS ACS 2 –TIMI 51, publicado em 2012, comparou a rivaroxabana (em duas esquemas não habituais diferentes -2,5mg e 5mg duas vezes ao dia) *versus* placebo, em adição a dupla terapia antiplaquetária, em pacientes com síndrome coronariana aguda recente.

O desfecho primário foi de eficácia e segurança.⁴³ Ambas as dosagens reduziram o desfecho primário de mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC e trombose de *stent*.⁴³

A baixa dose de rivaroxabana reduziu mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Porém, a rivaroxabana aumentou taxa de sangramento não fatal, incluindo hemorragia intracraniana, mas não houve aumento na taxa de sangramento fatal.⁴³

No entanto, em 2012, a FDA rejeitou o uso de rivaroxabana em pacientes com SCA devido a preocupações com dados faltantes: 15% dos pacientes descontinuaram prematuramente o estudo, sendo que 8,3% retiraram o consentimento informado e houve uma alta taxa de seguimento incompleto e taxas de morte não contabilizadas.⁴³

Anticoagulação Oral em Portadores de Insuficiência Cardíaca em Ritmo Sinusal

Outro cenário da cardiologia são os pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC). Devido ao baixo débito cardíaco, a diminuição da atividade física, ao edema periférico e a formação de trombos em câmaras cardíacas, esses pacientes apresentam altas taxas de fenômenos tromboembólicos.⁴⁴

Existem dados escassos sobre o uso dos DOACs em pacientes com IC em ritmo sinusal, porém, na prática clínica, essa conduta *off-label* já está sendo tomada em situações selecionadas. O estudo WASH, publicado em 2004, comparou aspirina *versus* varfarina *versus* placebo em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular esquerda que requerem diuréticoterapia.

O estudo não mostrou diferenças significativas entre os grupos de tratamento na frequência do desfecho primário composto de morte, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. A hospitalização por razões cardiovasculares (especialmente piora da IC) foi mais frequente em pacientes randomizados para aspirina.⁴⁵

O estudo WATCH, publicado em 2009, comparou varfarina (RNI 2,5-3,0) com aspirina 162mg/dia ou oclopidogrel 75mg/dia em

pacientes com insuficiência cardíaca sintomática há pelo menos 3 meses, em ritmo sinusal e fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor ou igual a 35%.

O desfecho primário foi de eficácia e não houve diferenças significativas entre os três grupos de tratamento para o desfecho primário composto por primeira ocorrência de morte, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.^{46,47}

O estudo WARCEF, publicado em 2012, comparou a varfarina (RNI alvo 2,5 -3) com aspirina (325mg/dia) em pacientes portadores de IC em ritmo sinusal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <35%.

O desfecho primário foi de eficácia (AVC, hemorragia intracraniana ou morte por qualquer causa).⁴⁸ Não ocorreu diferença significativa no desfecho primário entre a varfarina e a aspirina. Um risco reduzido de AVC com a varfarina foi alcançado por um risco aumentado de sangramento grave.⁴⁷

As diretrizes recomendam que em pacientes portadores de insuficiência cardíaca em ritmo sinusal, a anticoagulação deve ser reservada para pacientes com tromboembolismo prévio ou trombose mural.^{36,48}

Atualmente, portanto, a anticoagulação plena é indicada para pacientes com IC em ritmo sinusal, somente como profilaxia secundária para eventos tromboembólicos.³⁶

Anticoagulação Oral em Portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica em Ritmo Sinusal

Outro cenário da cardiologia é a cardiopatia chagásica. Pacientes portadores dessa entidade apresentam com frequência discinesias e aneurismas ventriculares, dilatação das câmaras cardíacas, estase venosa, fibrilação atrial, elevando dessa forma, a incidência de fenômenos embólicos. Porém, essa condição é bastante negligenciada no cenário mundial, existindo poucos estudos sobre o tema.⁴⁹

Um estudo brasileiro, desenvolvido pela FIOCRUZ, publicado em 2008, mostrou o desenvolvimento de um escore para avaliar o risco de AVC em pacientes portadores de cardiopatia chagásica. Esse escore envolve pacientes que apresentam disfunção ventricular (2 pontos), aneurisma apical (1 ponto), alteração primária da repolarização ventricular (1 ponto) e idade > 48 anos (1 ponto). Pacientes possuem indicação de terapia de anticoagulação se o escore for maior ou igual a 3 pontos. Essa recomendação consta na Diretriz Brasileira, com grau de evidência IIb.⁵⁰

Obviamente, a diretriz brasileira recomenda a terapia anticoagulante com AVK em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica em ritmo sinusal que apresentem trombose mural ou tenham apresentado um evento embólico prévio.³⁶

Atualmente, não é recomendado o uso dos DOACs em pacientes portadores de cardiopatia chagásica, pois não existem estudos envolvendo o uso dessas medicações nesse grupo de pacientes.³⁶

Anticoagulação Oral em Portadores de Trombo em Ventrículo Esquerdo

Outra situação frequente é a presença de trombo em ventrículo esquerdo. Pacientes que possuem trombo no ventrículo esquerdo no contexto de uma síndrome coronariana aguda, devem receber anticoagulação com varfarina (RNI alvo: 2-3) por pelo menos 3-6 meses. Já pacientes portadores de IC, doença de chagas ou outras miocardiopatias devem receber anticoagulação crônica com varfarina (RNI alvo: 2-3), segundo as recomendações da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia.³⁶

Não estão disponíveis ainda grandes estudos comparando a varfarina com DOACs nesse contexto. Assim, recomenda-se o uso da varfarina nessas condições.

Anticoagulação Oral em Portadores de Miocardiopatia Não Compactada

Outro cenário é a miocardiopatia não compactada, que é uma anormalidade rara, de etiologia ainda desconhecida.

A prevenção das complicações tromboembólicas nessa entidade têm sido alvo de intensos debates. Alguns autores recomendam anticoagulação profilática, em longo prazo, para todos os pacientes com o diagnóstico de não compactação ventricular, independentemente da função ventricular.⁵¹

Porém, a recomendação atual da diretriz brasileira de IC para terapia de anticoagulação em pacientes portadores dessa patologia é: fibrilação atrial (independente do CHA₂DS₂-VASc), fração de ejeção < 40%, tromboembolismo prévio ou trombo mural.^{51,52}

Anticoagulação Oral em Portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica

A fibrilação atrial na cardiomiopatia hipertrófica revela-se de alto risco para o surgimento de AVC.

Em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica, é recomendada anticoagulação oral crônica em pacientes que apresentem qualquer episódio de fibrilação atrial, mesmo que isolado, com varfarina (RNI alvo 2-3), independente do CHA₂DS₂-VASc.^{53,54}

Na prática clínica, os DOACs estão sendo usados nessa população com bons resultados, porém, ainda não existem estudos comprovando a eficácia e segurança desses medicamentos nessa população.

Anticoagulação Oral em Pacientes Submetidos a Implante Transcatéter de Válvula Aórtica (TAVI)

Em relação aos pacientes submetidos a TAVI, é recomendado o uso de dupla anti-agregação plaquetária (clopidogrel 75mg/dia + aspirina

100mg/dia) apenas nos primeiros 6 meses.^{33,36} O estudo GALILEO, publicado em novembro de 2019, comparou a rivaroxabana 10mg/dia + aspirina 100mg/dia x aspirina 100mg/dia + clopidogrel 75mg/dia, em pacientes submetidos a TAVI, sem indicação de anticoagulação por outra causa. Os desfechos primários foram de eficácia e segurança.⁵⁵

O estudo foi encerrado precocemente pois a estratégia com rivaroxabana foi associada a um aumento nos principais eventos cardiovasculares adversos, aumento na mortalidade por todas as causas e aumento nos principais eventos hemorrágicos.⁵⁵

Referências

1. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1009-15.
2. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003;349:1762-1764.
3. Vidaillet H, Granada JF, Chyou Po, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med.* 2002;113:365-70.
4. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin.* 2008;26(2):157-67.
5. SAMSA GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: Results of a review of medical records from 2 communities. *JAMA: Internal Medicine.* 2005; 160(7): 967-973.
6. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000;320:1236-1239.
7. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
8. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010;41(2):397-401.

9. Alexander J, Singh K. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:279-290.
10. Sinnaeve PR, Werf FJV. Will oral antithrombin agents replace warfarin? *Heart* 2004; 90:827-828.
11. Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Medical. 2008.
12. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier N, Schmohl M, Ryn JV et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 113: 943-51.
13. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson M, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with Factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380:1326-1335.
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
15. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118(6):612-7.
16. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation-friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104(1):45-8.
17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
18. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran *versus* Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban *versus* Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna et al. Apixaban *versus* Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
24. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019 Jun 15;123(12):2051-2057.
25. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
26. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
27. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34.
28. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
29. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et al. Edoxaban-based *versus* vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1335-1343.
30. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora NA, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524.

31. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2481.
32. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat M, Murphy G, Pagano D et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use—an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142:776-82.e3.
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135(25):e1159-e1195.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ et al. Dabigatran *versus* warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369:1206-14.
35. Jamieson WR, von Lipinski O, Miyagishima RT, Burr LH, Janusz MT, Ling H et al. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131:1267-73.
36. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101 (3Supl.3): 1-93.
37. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017 Mar 28;135(13):1273-1275.
38. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A et al. Efficacy and safety of apixaban *vs* warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol*. 2019 May; 42(5):568–571.
39. Durães AR, Roriz OS, Nunes BA, Albuquerque FP, Bulhões FV, Fernandes AMS et al. Dabigatran *versus* warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D*. 2016 Jun;16(2):149-54.
40. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2): e576S-e600S.
41. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
42. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
43. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):9-19.
44. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336(4):251-7.
45. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C et al. The arfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148(1):157-64.
46. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure (WATCH) Trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616-24.
47. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR et al; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-69.
48. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
49. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz latino americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl. 3):1-48.
50. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.
51. Rosa LV, Salemi VMC, Alexandre LM, Mady C. Miocardiopatia não compactada: uma visão atual. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 97, n. 1, p. e13-e19, July 2011.

52. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 2009; 93 (1 supl.1): 1-71.
53. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2017 Dec 19;136(25):2420-2436.
54. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429. Erratum in: Eur Heart J. 2011;32(9):1172.
55. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H et al. GALILEO Investigators. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):120-129.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Tempo de Fluxo Carotídeo como Preditor de Fluidorresponsividade: Revisão Narrativa

Carotid Flow Time as a Predictor of Fluidresponsiveness: A Narrative Review

Felipe Augusto Ribeiro Valadares¹, Elton Pereira de Sá Barreto Júnior^{1*}

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

Correspondence addresses:

Dr. Elton Pereira de Sá Barreto Júnior
elton.sa.junior@gmail.com

Received: December 11, 2019

Revised: January 21, 2020

Accepted: January 23, 2020

Published: March 31, 2020

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

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

A monitorização hemodinâmica constitui pilar essencial no manejo perioperatório de pacientes de alto risco e/ou em cirurgias de grande porte. A reposição volêmica deve ser idealmente guiada por metas, objetivando um melhor prognóstico dos pacientes. Ao longo dos anos, diferentes métodos para avaliação do débito cardíaco foram desenvolvidos a partir da introdução do catéter de Swan Ganz, que utiliza o princípio da termodiluição. Sistemas que analisam as curvas de pressão arterial e métodos ultrassonográficos ganharam espaço nos últimos anos. Nesse contexto, torna-se importante citar o uso do tempo de fluxo carotídeo corrigido, ainda com pequena evidência de validação na literatura, mas descrito como uma medida acurada de fluidorresponsividade, de simples e fácil execução. Foi realizada uma revisão de estudos sobre medidas de fluxo carotídeo como preditor de fluidorresponsividade nas plataformas PubMed e UptoDate, com estudos incluídos de 2015 a 2018. As medidas citadas nos estudos foram: fluxo sanguíneo em carótida, tempo de fluxo carotídeo e variação de velocidade de pico sistólico de carótida. Diversos trabalhos foram conduzidos em diferentes cenários na tentativa de correlacionar medidas de fluxo em artéria carótida com fluidorresponsividade. Em alguns deles, provas volêmicas foram realizadas, seja com soluções cristaloides ou através de “passive leg raise”, com variação significativa em medidas de fluxo na referida artéria. Em um cenário distinto, de hipovolemia aguda após trauma, o tempo de fluxo carotídeo diminuiu após a perda sanguínea. Em estudo mais recente, já considerando tal medida como acurada na predição de fluidorresponsividade, valores de *cut-off* foram determinados para os diferentes gêneros. Medidas de fluxo em artéria carótida representam medidas dinâmicas, não invasivas, de fluidorresponsividade, de modo que mudanças nessas medidas estão associadas a alterações no *status* volêmico. Contudo, estudos clínicos controlados e randomizados precisam ser realizados para confirmar a real acurácia do método.

Palavras-chave: Artéria Carótida; Fluxo Carotídeo; Fluidorresponsividade.

Hemodynamic management is an essential mainstay in the perioperative of significant surgeries and high-risk patients. Volume replacement should be guided by goals, aiming at a better prognosis for patients. Over the years, the different methods for assessing cardiac output have been developed since the introduction of the Swan Ganz catheter, which uses the principle of thermodilution. Systems that analyze blood pressure curves and ultrasound methods have gained ground in recent years. So, the use of corrected carotid flow time is an accurate measure of fluid responsiveness, simple and easy to perform, even with little evidence in the literature. We reviewed studies on carotid flow measurements as a predictor of fluid responsiveness on the

PubMed and UpToDate platforms from 2015 to 2018. The measures cited in the studies were: blood flow in carotid, time of carotid flow, and speed variation systolic carotid peak. Several studies conducted attempt to correlate flow measurements in the carotid artery with fluid responsiveness in different scenarios. In some studies, volemic tests were carried out, either with crystalloid solutions or through a “passive leg raise”, with significant variation in flow measures in the artery. The carotid flow time decreased after bloodloss in a different condition of acute hypovolemia after trauma. A recent study determined cut-off values for different genders, already considering this measure as accurate in predicting fluid responsiveness. Flow measurements in the carotid artery represent dynamic, non-invasive, fluid responsiveness measures, so that changes in these measures are associated with changes in fluid status. However, controlled and randomized trials need to be carried out to confirm the real accuracy of the method.

Keywords: Carotid Artery; Carotid Flow; Fluidresponsiveness.

Introdução

A reposição volêmica adequada é um dos objetivos do manejo perioperatório e faz parte dos pilares do protocolo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), permitindo, dentre outras coisas, uma recuperação *fast track* na Unidade de Terapia Intensiva. A administração inadequada de fluidos está associada a um pior desfecho clínico do paciente. O excesso de líquido leva a consequências catastróficas, como deiscência de alças, fístulas, translocação bacteriana e lesões pulmonares, ao passo que a reposição insuficiente resulta em hipoperfusão tecidual e isquemia orgânica.¹

O catéter de artéria pulmonar foi introduzido na prática clínica na década de 70 pelos seus idealizadores Jeremy Swan e William Ganz. Seu uso foi ampliado para monitorização hemodinâmica do paciente grave e como guia terapêutico. Por muitos anos, foi considerado o padrão-ouro para medida do débito cardíaco, através do método de termodiluição pulmonar. Contudo, em razão dos riscos inerentes à passagem e manutenção do catéter, novos métodos foram desenvolvidos e aplicados à prática clínica.¹

Durante os últimos 10 anos, técnicas minimamente ou não invasivas foram incorporadas à prática clínica para avaliação e cuidado do paciente crítico. Monitores mais modernos, com algoritmos próprios, ganharam espaço em detrimento de métodos mais antigos de monitorização, que oferecem risco devido ao caráter invasivo.

Sabemos hoje que medidas dinâmicas de fluidorresponsividade, baseadas em interação coração-pulmão, como variação da pressão de pulso (delta PP), variação de volume sistólico (VVS) e índice de variabilidade pletismográfica, têm sido usadas como guia de reposição volêmica em detrimento de medidas estáticas, como pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão venosa central, que demonstraram pequena acurácia em predizer resposta ao desafio volêmico.²

Nos últimos anos, os métodos ultrassonográficos de *status* volêmico estão em evidência em razão da sua confiabilidade e do seu caráter minimamente invasivo. Dentre as modalidades ultrassonográficas, medidas de fluxo em artéria carótida ganham crescente interesse como preditor de fluidorresponsividade, com resultados promissores.³

Pouco foi descrito na literatura a respeito dessa medida, mas estudos prévios demonstraram que mudanças no tempo de fluxo carotídeo correlacionam-se com alterações no *status* volêmico. Sendo assim, tal ferramenta pode representar uma medida não invasiva de fluidorresponsividade, útil e de fácil obtenção, mesmo em mãos inexperientes.

Diante do exposto, o objetivo desse estudo é fazer uma revisão narrativa de estudos sobre medidas de fluxo em artéria carótida, determinadas por ultrassonografia com Doppler, como preditoras de fluidorresponsividade.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada

nas plataformas PubMed e UptoDate, sobre medidas de fluxo em artéria carótida como preditoras de fluidorresponsividade. Foram incluídos estudos entre 2015 a 2018. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave, na língua inglesa: *blood flow velocity, carotid flow, carotid Doppler, systolic carotid flow, cardiac output, volume responsiveness, Doppler ultrasound, fluid therapy, carotid artery*.

Dentre os estudos encontrados, foram descritas as seguintes medidas em artéria carótida: fluxo sanguíneo em carótida, tempo de fluxo carotídeo e variação de velocidade de pico sistólico em carótida.

Tais estudos foram revisados, selecionados e agrupados de acordo com a ordem cronológica de publicação e a real abordagem sobre o tema.

Resultados

Medidas de fluxo em artéria carótida podem ser utilizadas, dentro do atual conceito de monitorização hemodinâmica minimamente invasiva, como preditores de fluidorresponsividade. Estudos recentes demonstram tal aplicação em diferentes cenários.

No estudo de Mackenzie e colegas,⁴ o fluxo sanguíneo em artéria carótida foi medido antes e após perda sanguínea. Tal fluxo apresentou redução no cenário de hipovolemia aguda e, após a realização de “passive leg raise”, os valores de fluxo foram restaurados a valores anteriores, demonstrando que tal medida pode melhorar o cuidado do paciente no departamento de emergência.

A aplicabilidade do tempo de fluxo carotídeo foi avaliado por Shokoohi e colegas.⁵ Em seu estudo, considera tal medida como parte da avaliação ultrassonográfica focada (FoCUS), sendo capaz de prover medida não invasiva e de acurácia confiável de *status* volêmico e de resposta a provas volêmicas em pacientes com jejum prolongado e submetidos à manobra

de “passive leg raise”. Uma mudança maior ou igual a 5% no tempo de fluxo carotídeo relaciona-se à resposta volêmica positiva.

Em um cenário de pacientes criticamente enfermos em UTI, Jalil e colegas,⁶ avaliaram a aplicação do tempo de fluxo carotídeo na predição de fluidorresponsividade. Utilizou-se o Vigileo/Flotrac como medida de débito cardíaco e, em caso de aumento do índice cardíaco maior que 15%, o paciente era considerado como fluidorresponsivo. Nesses pacientes, o tempo de fluxo carotídeo teve bom desempenho, com variações significativas após manobra de “passive leg raise”, considerado bom instrumento preditor de fluidorresponsividade.

Já considerando a avaliação tempo de fluxo carotídeo corrigido como medida de *status* volêmico, Hossein-Nejad e colegas⁷ objetivaram determinar valores de referência de tal medida e valores de cutoff na avaliação do fluxo carotídeo predizendo responsividade a fluidos.

Em outro estudo publicado por Sidor e colegas,⁸ foram avaliadas medidas em artéria carótida (fluxo sistólico, fluxo total e tempo de fluxo corrigido) em 20 voluntários saudáveis, no estado basal e após manobra de “passive leg raise”. Todas essas medidas correlacionaram-se a fluidorresponsividade após a manobra, com variações proporcionais ao índice cardíaco, confirmando-as como de valor para avaliação do *status* hemodinâmico.

Utilizando o ecocardiograma transtorácico como medidor de débito cardíaco, Kim e colegas⁹ avaliaram pacientes em ventilação espontânea antes da indução anestésica para neurocirurgia. As medidas de fluxo em carótida foram realizadas antes e após prova volêmica com 6 mL/kg de solução colóide e a fluidorresponsividade foi definida como o aumento de índice de volume sistólico acima de 15%. Tais medidas foram consideradas acuradas em prever fluidorresponsividade para pacientes em ventilação espontânea.

Em uma unidade de terapia intensiva (UTI), em grande centro acadêmico, Barjaktarevic

e colegas¹⁰ aplicaram o tempo de fluxo carotídeo em pacientes criticamente enfermos, com choque indiferenciado em fase precoce. Utilizou-se um monitor não invasivo de débito cardíaco, baseado em bioelectância, e variações superiores a 10% no volume sistólico foram consideradas para os fluidorresponsivos. Nesse grupo de pacientes, o tempo de fluxo carotídeo corrigido foi medido antes e após “passive leg raise”, sendo considerado um método aceitável, não invasivo e reprodutível de responsividade volêmica, dentro da avaliação ultrassonográfica *point of care*.

As principais limitações da presente revisão foram: ausência de estudos com um ambiente cirúrgico controlado (cenário do anestesiológico), com técnicas anestésicas padronizadas, ausência de estudos comparativos com outras medidas de fluidorresponsividade, como variação de pressão de pulso ou variação de volume sistólico e falta de estudos que utilizem o Swan Ganz, ainda considerado padrão-ouro, como medidor do débito cardíaco.¹¹

Conclusão

As medidas de fluxo em artéria carótida podem ser consideradas como preditores de fluidorresponsividade. Representam, portanto, medidas ultrassonográficas dinâmicas de *status* volêmico, não invasivas, de fácil obtenção e de baixo custo. Dessa forma, tais medidas devem ganhar cada vez mais espaço no cenário atual, com o advento da monitorização minimamente invasiva, em cirurgias de grande porte. Contudo, trials randomizados e controlados devem ser conduzidos para confirmar a real acurácia do método em prever fluidorresponsividade e otimizar o manejo volêmico quando comparado a medidas bem estabelecidas.

Referências

1. Assunção E, Fernandes HS. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.
2. Suehiro K, Tanaka K, Matsuura T et al. The Vigileo-FloTrac™ System: arterial waveform analysis for measuring cardiac output and predicting fluid responsiveness: a clinical review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014;28(5):1361–1374.
3. Barjaktarevic I, Chiem A, Cannesson M. Time to correct the flow of corrected flow time. *Critical Ultrasound Journal*. 2017.
4. Mackenzie DC, Khan NA, Blehar D et al. Carotid flow time changes with volume status in acute blood loss. *Annals of Emergency Medicine*. 2015.
5. Shokoohi H, Berry GW, Shahkolahi M et al. The diagnostic utility of sonographic carotid flow time in determining volume responsiveness. *Journal of Critical Care*. 2016.
6. Bilal J, Patton T, Cavallazzi R et al. Comparing changes in carotid flow time and stroke volume induced by passive leg raising. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.09.006>.
7. Hosseini-Nejad H, Banaie M, Davarani SS et al. Assessment of corrected flow time in carotid artery via point-of-care ultrasonography: Reference values and the influential factors. *Journal of Critical Care*. 2017;42:46–51.
8. Sidor M, Premachandra L, Hanna B et al. Carotid flow as a surrogate for cardiac output measurement in hemodynamically stable participants. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2018.
9. Kim DH, Shin S, Kim N et al. Carotid ultrasound measurements for assessing fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: corrected flow time and respirophasic variation in blood flow peak velocity. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(3):541–549.
10. Barjaktarevic I, Toppen WE, HU S et al. Ultrasound assessment of the change in carotid corrected flow time in fluid responsiveness in undifferentiated shock. *Critical Care Medicine*. 2018.
11. Sotomi Y, Iwakura K, Higuchi Y et al. The impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the FloTrac/Vigileo™ system in the perioperative period of cardiac surgery: a prospective observational comparison study. *J Clin Monit Comput*. 2013. DOI 10.1007/s10877-013-9481-2.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Aspectos Biológicos da L-Glutamina: Imunomodulação e Hipertrofia Muscular – Estudo ao Longo do Tempo

Biological Aspects of L-Glutamine: Immunomodulation and Muscle Hypertrophy – Follow-Up Study

Mateus Dantas Moraes Freire¹, Natalia Maria Bezerra Lucas das Chagas², Samanta Queiroz dos Santos³, Songeli Menezes Freire⁴, André Ney Menezes Freire^{5*}

¹Acadêmico de Medicina (FTC); ²Acadêmica de Nutrição (UFBA); ³Professora de Análises Clínicas, Ouvidora da Policlínica Regional Metrô Recôncavo Norte/BA; ⁴Professora Associada de Bioética e de Biossegurança do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia (UFBA); ⁵Professor Titular de Cirurgia da UFBA. Coordenador do Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral-SENEP-HSI; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:
Dr. André Ney Menezes Freire
andreney.freire@gmail.com

Received: December 18, 2019

Revised: January 16, 2020

Accepted: January 22, 2020

Published: March 31, 2020

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
© 2020 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

O uso do aminoácido L-glutamina (GLN), entre outros aminoácidos e biomoléculas, tem sido extensivo nas abordagens terapêuticas nos últimos anos. O objetivo desse estudo foi o de trazer à luz os principais achados da literatura nacional e internacional sobre o uso da glutamina, além de fundamentar a importância básica e clínica para a leitura crítica da comunidade sobre o tema. Foi realizada releitura de 79 artigos publicados de 1988 a 2020. Os artigos com abordagem experimental *in vitro* ou *in vivo* em humano foram categorizados segundo origem dos autores, origem e amostragem da população de estudo, tipo de demanda/ indicação clínica, resultado favorável ou desfavorável da suplementação com GLN. Entre os anos de 1995 a 2020 foram encontrados 9 trabalhos experimentais *in vivo* no modelo humano com suplementação com GLN com significativo efeito positivo na maioria. As abordagens foram com população de estudo alvo infantil com bebês, adolescentes, homens e mulheres. Foram encontrados estudos com foco na performance física, na minimização da infecção, na cirurgia, oncologia e diminuição de morbidades diversas. Os dois artigos experimentais *in vitro* com amostras humanas, analisados, referiam à importância da glutamina em mecanismos fisiológicos de defesa, de funcionalidade e de integridade celular. Entre os trabalhos analisados, disponíveis sobre esses temas, o uso da suplementação com a GLN foi descrita mais como favorável e de sucesso para as demandas estabelecidas pela equipe médica, com variáveis doses e intervalos de uso. Entre os artigos identificados com trabalhos nessas abordagens, com doses e tempos de uso nas diferentes morbidades ou demandas, a variação foi encontrada em baixas doses, dentro do recomendado internacionalmente. Não foram encontrados artigos com ênfase em aspectos negativos sobre o uso da glutamina, embora deva-se considerar o cuidado e analisar, caso a caso, com acompanhamento clínico constante pela equipe médica que estabeleça o seu uso.

Palavras-chave: Glutamina; GLN; Suplementação; Imunonutrição; Hipertrofia Muscular.

The use of the amino acid L-glutamine (GLN), among other amino acids and biomolecules, has been extensive in therapeutic approaches in recent years. This study

aimed to highlight the findings of national and international literature regarding the use of glutamine. Seventy-nine articles published from 1988 to 2020 were studied. Articles with an experimental *in vitro* or *in vivo* approach to humans were categorized according to the origin of the authors, origin, and sampling of the study population, type of demand / clinical indication, a favorable or unfavorable result of GLN supplementation. Between 1995 and 2020, 9 *in vivo* experimental studies were found in the human model with GLN supplementation, with a significant positive effect in almost them. The approaches were with a target child study population with babies, adolescents, men, and women. Studies were found focusing on physical performance, minimizing infection, surgery, oncology, and reduction of morbidities. The two experimental articles *in vitro* with human samples, analyzed, referred to the importance of glutamine in physiological mechanisms of defense, functionality, and cell integrity. Among the studies analyzed, available on these topics, the use of supplementation with GLN was described as more favorable and successful for the demands established by the medical team, with varying doses and intervals of use. Among the articles identified with these approaches, with doses and times of use in different morbidities or demands, the variation was found in low doses, within the internationally recommended. No articles were found with an emphasis on negative aspects of the use of glutamine, although care should be considered and analyzed, case by case, with constant clinical monitoring by the medical team that establishes its use. **Keywords:** Glutamine; GLN; Supplementation; Immunonutrition; Muscular Hypertrophy.

Introdução

Entre as possibilidades de suplementação nutricional no suporte a demandas metabólicas encontram-se a nutrição parenteral e enteral com possibilidade de diversos nutrientes, entre eles a glutamina.

Glutamina (GLN)

A glutamina (GLN) é um aminoácido com massa molecular de 146,14 g/mol que o organismo consegue sintetizar/produzir em níveis adequados às necessidades biológicas em condições de equilíbrio metabólico, sendo, portanto, considerado um aminoácido não essencial para indivíduos saudáveis e em condições normais. Por outro lado, mesmo sendo o aminoácido mais abundante no fluido intra e extracelular, em situações especiais como de traumas graves, infecções, desnutrição, doenças do sistema imunológico e do sistema digestório, inflamações graves, cânceres, atividades físicas intensas ou extenuantes, a GLN se torna condicionalmente essencial.

A glutamina foi identificada em 1883 pelos pesquisadores Ernst Schulze, químico alemão e por Emil Bosshard, químico suíço, e isolada do suco da beterraba, e mostrou-se que este importante aminoácido está presente tanto no reino vegetal quanto no reino animal

Características Bioquímicas da Glutamina

A glutamina possui uma limitada solubilidade em água: 35 g/L de água, a 20°C, podendo um grama ser dissolvido em 20,8 mL de água a 30°C, em 38,5 mL a 18°C, em 56,7 mL a 0°C.^{1,2} Entretanto, o uso do dipeptídeo L-alanil-L-glutamina (peso molecular de 217,22 g/mol) é um composto estável usado em soluções de nutrição parenteral e possui solubilidade de 586g/L.¹

A glutamina participa de diferentes funções no corpo e dentre elas está a proliferação e desenvolvimento de células, o balanço ácido-base, o transporte da amônia entre os tecidos, a doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese, a participação no sistema antioxidante, dentre outras funções.^{3,4} É bioquimicamente importante como constituinte das proteínas, além de ser essencial para o metabolismo do nitrogênio. Atua como doador de amônia e posterior formação de ureia e purinas, sendo a primeira excretada pelos rins e a segunda utilizada na formação de ácidos nucleicos.

Principais Alimentos que Contém Alta Concentração de Glutamina/Ácido Glutâmico em sua Composição

Foram resgatadas algumas informações alimentares, com dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)⁵ e

complementados com dados da planilha do Programa de Nutrição da Escola Paulista de Medicina, disponível on line (Tabela 1).⁶ Segundo observado em uma lista de categorização de riqueza de composição dos alimentos, cada 100g de beterraba crua consta 0.45 g de glutamato e da folha de beterraba cozida, 0.31g, sendo o glutamato, entre os 2.594 alimentos, um dos mais representativos de origem animal e vegetal.

Síntese, Captação e Distribuição de Glutamina no Corpo Humano

Krebs, em 1935, demonstrou a capacidade das células de sintetizar e degradar a glutamina no organismo humano. A glutamina é sintetizada no nosso corpo a partir do glutamato em praticamente todos os tecidos e órgãos, como músculo esquelético, pulmão, cérebro, fígado e, possivelmente, o tecido adiposo, que apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase, sendo assim considerados tecidos sintetizadores de glutamina.^{7,8}

A síntese da glutamina é feita a partir do ácido glutâmico (a glutamina é a amida do ácido glutâmico), valina e isoleucina. A glutamina sintetase catalisa a síntese de glutamina fazendo a interação de glutamato e amônia, e a glutaminase faz a reação inversa. A taxa de síntese deste aminoácido no músculo esquelético humano é de aproximadamente 50 mmol/h, sendo maior do que qualquer outro aminoácido.⁸ A glutamina pode ser também sintetizada a partir da captação de alimentos e da transformação a partir de outros aminoácidos.

A distribuição de glutamina no corpo humano é responsável pelos seus efeitos benéficos no organismo, constitui 25% dos aminoácidos livres no plasma e 60% dos aminoácidos do músculo esquelético.

O principal tecido de síntese, estoque e liberação de glutamina é o tecido muscular esquelético.⁹ Os músculos precisam ajustar o consumo de aminoácidos com a exportação da amônia para o fígado na forma dos aminoácidos

glutamina ou alanina, em uma via metabólica extremamente importante e que permite o equilíbrio fisiológico, principalmente durante a realização de exercícios físicos.

No sangue, a concentração de glutamina é em torno de 500-700µmol/L¹⁰ sendo que indivíduos pesando aproximadamente 70kg apresentam cerca de 70-80g de glutamina, distribuída por diversos tecidos corporais. Tanto a concentração tecidual quanto a concentração sanguínea de glutamina podem ser influenciadas pela atividade da glutamina sintetase ou da glutaminase. Alguns tipos de células, tais como células do sistema imune, rins e intestino, apresentam elevada atividade de glutaminase, sendo assim considerados tecidos consumidores de glutamina.⁹

Funções da Glutamina no Corpo

No cérebro, este aminoácido é utilizado como um importante agente na redução da concentração de amônia, com consequente desintoxicação e síntese de glutamina para nova síntese de glutamato.¹¹

Nos rins, a glutamina sintetase é imprescindível para o controle do metabolismo do nitrogênio e manutenção do pH no organismo.¹²

No pulmão e no músculo esquelético, é responsável pela manutenção da concentração de glutamina plasmática, sendo essencial em situações patológicas ou de estresse.¹³ O transporte de amônia é realizado sob a forma de glutamina. O excesso de amônia nos tecidos é adicionado ao glutamato para formar glutamina, um processo catalisado pela glutamina sintetase. Após o transporte na corrente sanguínea, a glutamina penetra no fígado e o NH₄⁺ é liberado na mitocôndria pela enzima glutaminase.

A glutamina regula positivamente as vias de sinalização celular e molecular atuando na indução da expressão de genes para produção de hormônios, citocinas e proteínas musculares, participa do transporte de nitrogênio entre os tecidos e influência no potencial redox celular por

Tabela 1. Proporção de glutamina em alimentos de origem animal e vegetal.

Alimentos de origem animal		Alimentos de origem vegetal	
Alimentos (100 grs)	Glutamina Glutamato (g)	Alimentos (100 grs)	Glutamina Glutamato (g)
Queijo mozzarella	4,45	Tofu frito	2,97
Carne bovina - fígado	3,33	Milho amarelo	1,768
Salmão, Rosa, Cru	2,903	Grão de bico, cozido	1,55
Ovo, galinha, cozido	1,644	Lentilha, cozida	1,399
Leite integral 3.5% de gordura	0,708	Feijão preto, cozido	1,351
Iogurte natural integral	0,679	Feijão branco, cozido	1,259
		Ervilha verde, cozida	0,733
		Arroz branco, cozido	0,524
		Leite de soja	0,487
		Beterraba, crua	0,428
		Espinafre, cozido	0,357
		Repolho, cru	0,27

Fonte: dados extraídos da Escola Paulista de Medicina (disponível em <https://tabnut.dis.epm.br/alimento> - acesso em 27 de fevereiro de 2020).

induzir a produção de glutatona, um importante antioxidante intracelular.¹⁴

A glutamina participa de diversas funções celulares, sendo substrato energético para síntese de glicose, ácidos nucleicos como purinas e pirimidinas, importantes para ativação de células de proliferação rápida como linfócitos e macrófagos,³ modulando assim a resposta imune e a resposta inflamatória.

Por ser constituído por células de rápida divisão, o epitélio intestinal utiliza a glutamina como importante fonte energética e de nitrogênio amídico para a síntese de nucleotídeos.^{15,16} Este aminoácido também possui efeitos tróficos sobre enterócitos e, como tal, auxilia na manutenção da integridade intestinal em situações de estresse.

Há diversas funções da glutamina nos diferentes órgãos e tecidos (Figura 1). Nos últimos anos têm sido descritos fenômenos e atividades fisiológicas no cérebro/SNC, propiciando o tamponamento da amônia; no rim, como substrato energético e excreção amônia; no intestino, como substrato energético, hipertrofia celular, absorção de eletrólitos; no fígado, também como substrato energético, síntese do glutatona, metabolismo da

amônia; no músculo esquelético, como substrato energético, síntese do glicogênio e glutatona, impedimento do acúmulo de amônia e atenuação do dano muscular. Nos diversos outros tecidos, foram descritas também funções como substrato energético, anti-inflamatório, citoprotetor, papel imunomodulador, anti-oxidante indireto e responsável ainda pelo aumento da síntese de glutatona. Entre as diferentes capacidades da glutamina está presente em outras funções, como proliferação celular e manutenção do equilíbrio ácido-base. Esse aminoácido começou a ser investigado na nutrição do esporte e, além de seu efeito no sistema imunológico, que atribuiu à glutamina várias propriedades, apresentou um papel importante na anti-fadiga frente ao exercício físico intenso¹⁷ e no auxílio da hipertrofia muscular.

A Importância da Glutamina nas Demandas Metabólicas e em Algumas Patologias

Nos últimos anos, muitas referências foram encontradas explicando a glutamina nas diferentes situações metabólicas e demandas

Figura 1. Alguns dos mecanismos de modulação das atividades celulares, dos tecidos e dos órgãos pela glutamina.



Fonte: Adaptado a partir de Borges et al. (2008)⁴ e Coqueiro, Rogero e Tirapegui (2019)¹⁷.

especiais em exercícios intensos e em processos de catabolismo exacerbado, como em alguns modelos patológicos.

Sistema Gastrointestinal

Na mucosa intestinal humana, foi visto que a glutamina reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-8 e aumenta a produção de IL-10, anti-inflamatória.¹⁸ Além disso, foi sugerido que a suplementação oral com glutamina pode melhorar a resposta do sistema imune intestinal que são mediadas pelos linfócitos intraepiteliais.¹⁹

A glutamina adicionada à suplementação clássica nutricional de aminoácidos pode contribuir para a preservação do intestino, diminuindo a atrofia das vilosidades e mantendo a função intestinal, podendo constituir um fator essencial no bem-estar e na boa saúde de indivíduos muito idosos.²⁰

Os intestinos delgado e grosso são capazes de

metabolizar grandes quantidades de glutamina que são fornecidas através da dieta, pela corrente sanguínea ou por ambos. Para o intestino, a glutamina, quantitativamente, possui maior relevância como substrato energético quando comparada à glicose.²¹

Também se considera a hipótese de a glutamina atenuar as reações que impulsionam inflamação sistêmica mediada pelo intestino, minimizando a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando as concentrações de imunoglobulina, como a IgA,¹⁸ importante na defesa das mucosas, além de diminuir a permeabilidade intestinal em pacientes críticos.^{22,23}

Câncer

A progressão do tumor está associada a um alto consumo de glutamina do hospedeiro pelas células tumorais e a uma depressão na atividade das células *natural killer* (NK) devido a uma diminuição nas concentrações de glutamina.

A suplementação dietética de glutamina pode, portanto, ter o efeito benéfico de restaurar os níveis de glutatona dentro das células *natural killer*; ao mesmo tempo, no entanto, poderia ter o efeito deletério de alimentar o tumor. Contudo, como o consumo de glutamina pelos tumores é quase absolutamente dissipativo, não se deve esperar um aumento na taxa de crescimento do tumor devido a esse processo. De fato, existem dados experimentais que parecem indicar que um suplemento dietético diminui o crescimento do tumor ao restaurar a função das células assassinas naturais e melhora o metabolismo das proteínas do hospedeiro ou paciente.²⁴

Segundo Medina (2001),²⁴ existe um fluxo de glutamina do hospedeiro para o tumor e essa demanda proporciona um aumento das enzimas glutamina sintetase e glutaminase. O consumo de glutamina pelo tumor depende da disponibilidade de outros substratos energéticos disponíveis como glicose e ácidos graxos livres. A progressão tumoral está associada à diminuição da atividade das células NK devido à diminuição da atividade da enzima glutatona nessas células. A suplementação com glutamina está relacionada com o aumento dos níveis celulares dessa enzima, conferindo melhor resposta das células NK, diminuindo crescimento tumoral e melhorando o metabolismo proteico do hospedeiro.

A utilização da glutamina no paciente oncológico está relacionada à melhora da função imunológica, muscular e intestinal, e, conseqüentemente, da redução de complicações infecciosas, além da melhora na tolerância à terapia antineoplásica, como foi reforçada desde a última década por Waitzberg.²⁵

Infecções, Traumas e Cirurgias

A principal fonte energética para diferenciação e proliferação dos enterócitos é a glutamina. Ela tem papel central na prevenção da translocação bacteriana, que pode levar à possibilidade de evolução para sepse e disfunção múltipla de

órgão. Isso pode ser explicado pelo efeito que essa molécula tem em estimular o trofismo de células do intestino delgado e cólon.²⁶

Em 1998, a revista *The Lancet* (Vol 352, November 7, 1998) publicou a resposta dos autores referente ao questionamento do artigo *Glutamine-enriched enteral nutrition in patients with multiple trauma*, publicado por Alexander Houdijk e colegas (na publicação de Sept 5 p 772),²⁷ no qual a suplementação enteral com glutamina em pacientes com trauma múltiplo mostrou uma redução na incidência de pneumonia, sepse e bacteremia mas que naquele momento os resultados eram difíceis de interpretar.

Em uma coorte com 500 indivíduos, foi estudado o efeito da glutamina na resposta do hospedeiro contra o *Mycobacterium tuberculosis* e foi observado que esse aminoácido implica positivamente nesse processo através de inibidores específicos da via da glutamina que levam a respostas diminuídas de citocinas, principalmente interferon γ , interleucina 17 e interleucina.^{22,28}

Atividade Física e Desempenho Físico e Muscular

Entre os artigos encontrados, observou-se o importante papel da glutamina no desempenho físico e muscular na atividade física. Na revisão sobre esse tema, Rogero e Tirapegui²⁹ já relatam importantes variáveis de estudo como intensidade e duração do exercício, estado nutricional dos indivíduos e diferenças no tempo de coleta de sangue, forma de estocagem de amostras de plasma e técnica bioquímica de medida da concentração de glutamina, que ocasionam dados equivocados e contraditórios. A subsequente redução da concentração plasmática referida, quando o exercício é realizado por mais de 1 hora, indica a necessidade da suplementação da glutamina para evitar dano inflamatório e desgaste, ou destruição do tecido muscular envolvido.

Anemia Falciforme

Em 7 de julho de 2017, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA)³⁰ aprovou a glutamina para o tratamento da anemia falciforme para adultos e crianças acima de 5 anos. E, mais recentemente, em 2019, a ANVISA iniciou o processo de recomendação de seu uso no Brasil.

Na anemia falciforme, existe a hipótese de que a glutamina sirva como substrato para a síntese de NAD, que se apresenta com capacidade de oxirredução diminuída nas células afetadas, reduzindo a importante função que o fenômeno oxidativo tem na fisiopatologia da anemia falciforme. A anemia falciforme é uma doença muito prevalente na população afrodescendente, que compõe uma grande parte da população brasileira.

Doses de Suplementação

Uma dose maior que 0,2g/kg/dia diminuiu complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos quando comparados com doses menores que 0,2g/kg/dia. A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN – *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) sugere que a dose ideal de suplementação de glutamina seja próxima de 0,5g/kg/dia.³¹

Pacientes queimados ou vítimas de trauma devem ter associados ao regime de suporte nutricional enteral, 0,3 a 0,5 g/kg/dia de glutamina suplementar divididos em 2 ou 3 doses conforme sugerido pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE).³²

A recomendação da ESPEN de 2019³³ traz informações quanto ao uso da glutamina enteral e parenteral. Em pacientes com queimaduras maior que 20% da superfície corporal, a recomendação é de 0,3 a 0,5g/kg de peso por dia e deve ser administrada de 10 a 15 dias assim que a terapia for iniciada (Consenso forte - 95% de acordo). No trauma grave, a recomendação é de 0,2 a 0,3 g/kg de peso por dia podendo ser administrada nos

primeiros 5 dias de nutrição enteral (Consenso forte - 91% de acordo).³³

Desempenho Físico e na Imunomodulação

A administração oral crônica de L-glutamina livre ou do dipeptídeo L-alanyl-L-glutamina pode atenuar a lesão e a inflamação ocasionadas por exercícios exaustivos intensos e/ou aeróbicos.³⁴ Além disso, administrações de aminoácidos de cadeia ramificada e/ou glutamina pode induzir elevação na concentração de fator de crescimento endotelial vascular e inibição do aumento de citocinas pró-inflamatórias após exercício agudo em atletas adolescentes.³⁵

Recentemente, foi visto que a administração de glutamina tanto *in vitro* quanto *in vivo* atenuou os níveis pró-inflamatórios de genes e proteínas nos adipócitos e infiltração em tecido adiposo branco e macrófagos presentes nesse tecido.³⁶ A glutamina também desempenha papel regulador e promove a polarização dos macrófagos M2, beneficiando a estabilidade das placas ateroscleróticas e inibindo a progressão das lesões.³⁷

Sobre Considerações Éticas - Decisões da Equipe Médica - Profissional da Saúde e de seus Pacientes

Avanços científicos e tecnológicos têm sido cada vez mais pesquisados para a melhor qualidade de vida e saúde das pessoas, respeitando sua relação com a sociedade e com o meio ambiente. Fazer o bem e querer o bem deve ser uma meta saudável na relação do profissional de saúde e o paciente. O simples consentimento informado ou o termo de consentimento informado deve ser avaliado na relação durante a consulta/atendimento. A equipe profissional deve informar e esclarecer ao paciente cada intenção e procedimento, tranquilizando e envolvendo no contexto o paciente sob seus cuidados.

Naturalmente, o normal e o patológico devem ser considerados com referência às

questões sócio-culturais e econômicas e mesmo cronológicas, levando-se em conta adicionalmente a prorrogação cada vez maior da fase do envelhecimento no ciclo de vida do ser humano.

Ademais, em diversas abordagens, existe uma previsão ou expectativa de benefício direto ou indireto e ainda o risco potencial, em grau variável, que precisa ser analisado no dia a dia do atendimento, junto ao paciente. Por outro lado, também, na atualidade, muito se discute sobre as subjetividades na ampla heterogeneidade das características físicas e metabólicas, fisiológicas e psicossociais e culturais dos indivíduos em uma população.

Existem padrões de normalidades fixas e bem estabelecidas no âmbito das áreas biomédicas, entretanto, deve-se alertar para alguns parâmetros e condições, nos quais identifica-se a falta de um limite claro entre as variações individuais de normalidade durante as diferentes fases do ciclo de vida e os pontos que determinam ou limitam os processos patológicos de um indivíduo sob cuidados por equipe de atenção à saúde.

Uma Abordagem Criteriosa da Nutrologia e da Suplementação Nutricional

Em uma abordagem translacional, dados preliminares de um trabalho de conclusão de curso da Universidade Federal da Bahia (UFBA), 38 de suplementação *in vitro* de glutamina em células de sangue periférico de indivíduos saudáveis, observou-se menor expressão de marcadores de superfície celular de linfócitos T e B nas 24 horas e maior expressão de CD45, marcador leucocitário após 18 horas. Os dados de uma tese doutoral mostraram uma modulação da resposta imune específica e ativação celular em leucócitos periféricos sob suplementação com L-GLN *in vitro*.³⁹ Finalmente, dados preliminares, no modelo humano com estudo *in vivo* que resultaram de uma dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia da UFBA, mostraram que após 10

dias de uso de GLN oral, indivíduos saudáveis jovens não mostraram alterações nos marcadores hepáticos, indicando função hepática preservada, níveis séricos mais altos de globulina e uma tendência de modular parâmetros imunológicos plasmáticos de citocinas de perfil de resposta celular tipo Th1.⁴⁰

O Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral (SENEP) do Hospital Santa Izabel nos últimos anos vem prescrevendo para pacientes com indicação de uso da L-GLN, com sucesso comprovado nos prognósticos de ganho de peso e de massa corporal, melhora de sinais clínicos analisados no acompanhamento da evolução clínica pré-e pós-cirúrgica, assim como no ambulatório de nutrologia, seguindo recomendações das associações internacionais e da SBNPE.

Objetivo

Neste trabalho de atualização de tema, os autores buscam elencar os principais achados da literatura nacional e internacional e fundamentar a importância básica e clínica para a leitura crítica da comunidade interessada no uso da glutamina.

Material e Métodos

Foi realizada uma análise crítica a partir de todos os artigos e referências utilizadas nos últimos anos na escrita de trabalhos de conclusão de curso, relatórios de iniciação científica, resumos de congressos e dissertações de mestrado e de tese doutoral, entre os trabalhos da linha de imunonutrição liderados pelos pesquisadores do grupo. Refeita a leitura de artigos selecionados no período 1996 até 2020. Todas as referências utilizadas seguiram recomendações e foram encontradas a partir do uso dos descritores em saúde (DeCS), do sistema de metadados médicos em língua inglesa (Medical Subject Headings - MeSH), a partir das palavras chave e termos cruzados em português e traduzidos ao inglês: L-glutamina, GLN, Q, imunonutrição,

imunomodulação, hipertrofia, desnutrição, exercício físico, catabolismo, suplementação com GLN. Foram usadas a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e as bases de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM), o MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). Durante o levantamento dos trabalhos e pesquisas de novos artigos, encontramos 105 artigos, dos quais 9 entre os 79 foram selecionados por estarem diretamente associados com o uso da glutamina no modelo humano em estudo experimental *in vivo*.

Resultados

Dos artigos selecionados entre os encontrados com as características e foco de interesse, foram listados 9 artigos considerados no período de 2006 a 2019 (Quadro 1), com abordagem experimental *in vivo*, de administração/suplementação nutricional com GLN, apresentando as principais informações registradas pelos autores. Consideramos interessante ressaltar que os ensaios clínicos, ensaios clínicos duplo-cegos incluíam mais de um centro ou apresentavam dados com participantes em amostragem menor. Foram identificados 2 artigos de referência, com abordagem de experimental *in vitro*, com administração/suplementação de GLN em amostras de seres humanos.

Entre os artigos publicados no modelo *in vivo*, os autores trabalharam com participantes de seu convívio ou de sua área geográfica de atuação, tendo sido encontrados grupos de pesquisadores no Brasil (São Paulo, Brasília), Irã, Polônia, Reino Unido, Holanda, Coreia e grande grupo de clínicas de radioterapia oncológica (RTOG) associada ao Instituto Nacional de Câncer com clínicas em vários estados dos Estados Unidos.

O uso de suplementação de glutamina foi testado em condições de câncer, infecção, exercício físico de alta performance ou moderada, com grupos de atividades diferentes em cada artigo (Quadro 1).

Discussão

As informações trazidas na literatura analisada ilustram os mecanismos e principais achados sobre os aspectos biológicos da glutamina e aspectos funcionais diferentes em seus vários usos e aplicações.

A grande maioria dos autores expressa em suas conclusões o uso benéfico da glutamina nas diversas pesquisas encontradas a despeito do relatado por alguns pesquisadores que não encontraram os mesmos resultados relatados na literatura. Entretanto, esses últimos autores não apontam efeitos deletérios sobre o organismo, quando do uso da glutamina. Apenas encontram os efeitos favoráveis propostos nos objetivos iniciais do projeto.

O uso e o sucesso para uso da glutamina sob cada abordagem e demanda de suplementação com os dados encontrados foram majoritários.

Os resultados gerais de Alijani e Hosseini⁴¹ mostraram que a suplementação de glutamina pode ter um efeito positivo no sistema imunológico dos atletas durante o treinamento intensivo. Já Klek e colegas⁴² discutiram sobre a falha e as discrepâncias do aspecto nutritivo, uma vez que existem poucos ensaios clínicos focados na desnutrição em pacientes bem nutridos e seus resultados são contraditórios. Os benefícios da imunonutrição enteral perioperatória nesse estudo, em termos de redução de infecções pós-operatórias e menor tempo de internação hospitalar, foram semelhantes em pacientes bem nutridos e desnutridos (perda de peso de 10%). Diferenças entre as formulações utilizadas nesse estudo e as adotadas por outros autores também podem ser responsáveis pelas discrepâncias observadas.

A imunonutrição parenteral demonstra uma variabilidade ainda maior, porque, na maioria dos casos, os imunonutrientes são introduzidos separadamente em formulações comerciais padrão, dependendo das necessidades individuais. O momento da intervenção nutricional é outra questão crítica que ainda

precisa ser determinada. Segundo esses autores, mesmo que o presente estudo não tenha encontrado associação benéfica do uso rotineiro no pós-operatório de dietas imunoestimulantes em pacientes bem nutridos, um dos achados importante foi o fato de que a nutrição parenteral contemporânea pode ser administrada sem uma taxa de complicações mais alta em comparação com a via enteral. Considerando os custos mais altos e o aumento do uso de recursos devido à nutrição parenteral total, a terapia enteral deve ser considerada como o tratamento de escolha em todos os pacientes que necessitam de terapia nutricional.

Caris e colegas⁴³ afirmam a alteração no balanço do perfil de resposta Th1 antes e após o exercício a uma altitude simulada de 4.500m. Neste sentido, a não modulação de basófilo e eosinófilos reforça a teoria de que existe uma tendência de induzir um perfil de resposta Th1 após a suplementação com GLN.

Berk e colegas⁴⁴ não obtiveram dados conclusivos associando positivamente a glutamina à suplementação. A justificativa dos autores relacionou-se à perda de pacientes ao longo do ensaio clínico e perdas de peso dos pacientes não relacionadas à caquexia. O estudo finalizou com 37% das 472 pessoas iniciais. Este estudo não foi capaz de testar adequadamente a capacidade de β -hidroxi β -metilbutirato, glutamina e arginina em reverter ou impedir a perda de massa magra entre pacientes com câncer. Os possíveis fatores contribuintes além da eficácia da intervenção foram: a) a incapacidade dos pacientes de concluir um curso de 8 semanas de tratamento e retornar em tempo hábil para avaliação de acompanhamento e b) os pacientes podem ter tido apenas perda de peso possível não relacionado à caquexia, mas a outras causas, como diminuição do apetite.

Para Bishay e colegas⁴⁵ não houve diferença significativa entre os dois grupos no desfecho primário; evidência de invasão microbiana após 5 dias foi encontrada em 9/31 (grupo controle) e 8/29 (grupo glutamina) (*odds ratio* 0,83

[0,24-2,86; $p = 0,77$]). Sessenta bebês foram randomizados e atingiram o ponto final primário. Vinte e cinco pacientes apresentavam obstrução intestinal, 19 apresentavam defeitos na parede abdominal e 13 apresentavam enterocolite necrosante. Trinta e seis crianças apresentaram evidências de invasão microbiana durante o estudo e 17 delas não foram detectadas pela hemocultura convencional. Mais da metade dos bebês cirúrgicos que necessitaram de NP apresentaram evidências de invasão microbiana. Aproximadamente metade disso não foi detectável pelas hemoculturas convencionais.

Finalmente, entre as pesquisas feitas sobre o uso da glutamina em suplementação no modelo humano, referente aos achados das ciências básicas, Spittler e colegas⁴⁶ associam que os baixos níveis de GLN desregulam a expressão de molécula de adesão (ICAM-1 / CD541, receptor Fc para IgGE. Nas amostras com glutamina, Coeffier e colegas¹⁸ apresentaram o papel deste aminoácido na imunidade inata, nos processos inflamatórios e na defesa imunológica. Assim, a modulação de processos inflamatórios tem sido também elencada entre as consequências do uso da glutamina. A heterogeneidade de resposta nas diferentes abordagens ou mesmo divergências entre opiniões médicas, clínicas e terapêutico-científicas deve-se a variação entre protocolos, abordagens metodológicas, marcas de produtos e diferença entre cada indivíduo, população, condição e momento da morbidade e saúde de base.

Os dados resgatados dos trabalhos analisados indicam maior positividade no uso pré-cirúrgico, pós-cirúrgico, em demanda da melhoria da condição física, na atividade muscular, na imunomodulação, tendo registrado a ativação de resposta de defesa com perfil Th1, ou seja, com ativação da imunidade celular. Pode ser importante contar com a experiência de análise e avaliação da evolução dos casos de cada grupo de pacientes para fins de incentivo de debates e discussão entre colegas das áreas afins e específicas multidisciplinares.

Quadro 1. Dados extraídos dos artigos com abordagem metodológica *in vivo* e *in vitro* com foco na suplementação com GLN no modelo humano.

Informação sobre GLN – Principais conclusões dos autores	Métodos	Origem da população de estudo do artigo E Origem institucional dos autores	No. Ref
Experimentos <i>In vivo</i> - administração/suplementação de GLN em seres humanos			
Os resultados não confirmam a ideia de que o aumento da quantidade de glutamina ou creatina poderia melhorar a performance através da redução da acidose metabólica muscular. Concluiu-se que o treinamento resistido com suplementação de creatina ou glutamina não afetou a potência anaeróbia.	Estudo experimental, duplo cego com abordagem controlada por placebo para estabelecer comparação entre grupos de voluntários suplementados com glutamina ou com creatina e um grupo controle. Trinta e dois voluntários saudáveis do sexo masculino com idade média de $21,7 \pm 2,9$ anos foram submetidos à avaliação antropométrica, determinação da potência anaeróbia e avaliação nutricional (PRÉ). Foram divididos, aleatoriamente, em três grupos. Após oito semanas de treinamento com exercícios resistidos com e sem suplementação, os voluntários foram submetidos novamente às mesmas avaliações (PÓS), conforme protocolo experimental esquematizado: • GRUPO PLACEBO (PLA): Voluntários submetidos ao programa de exercícios resistidos e ingestão de substância placebo, $n = 10$. • GRUPO GLUTAMINA (GLN): Voluntários submetidos ao programa de exercícios resistidos suplementados com glutamina, $n = 11$. • GRUPO CREATINA (CRE): Voluntários submetidos ao programa de exercícios resistidos suplementados com creatina, $n = 11$.	Trinta e dois voluntários saudáveis. Trabalho realizado pelo autor na Faculdade de Educação Física – Universidade de Brasília.	48
A alimentação pós-operatória precoce com uma dieta imunomoduladora não conferiu vantagem no resultado quando comparada com uma alimentação padrão. Houve 6 (11%) mortes em cada grupo. A permanência hospitalar mediana (IQR) no pós-operatório foi de 14,5 (12 a 23) dias no grupo A e de 17,5 (13 a 23) dias no grupo B (P 1/4 0:48). Um total de 24 (44%) pacientes em cada grupo teve complicações infecciosas (P 1/4 1:0). Um total de 21 (39%) pacientes no grupo A e 28 (52%) no grupo B apresentaram complicações não-infecciosas (P 1/4 0:18). As complicações relacionadas à jejunostomia ocorreram em 26 (48%) pacientes do grupo A e 30 (56%) no grupo B (P 1/4 0:3).	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego. Um total de 120 pacientes submetidos à ressecção por câncer de pâncreas, esôfago e estômago foram randomizados em duplo-cego para receber jejunostomia com alimentação com dieta imunomoduladora (Stresson - Grupo A) ou alimentos isonitrógenos e isocalóricos (1250 calorias e 75 g de proteína / l - <i>Nutrison High Protein</i> - Grupo B) por 10 a 15 dias. A alimentação foi iniciada 4 h no pós-operatório e continuada por 20 h / dia. O volume alvo (mL / h) foi de 25 no dia 0, 50 no dia 1 e 75 a partir de então. As medidas de desfecho incluíram complicações, internação e mortalidade.	Foram analisados 108 pacientes (54 em cada grupo). Pacientes de três hospitais afiliados à Faculdade de Medicina da Universidade de Nottingham: Hospital Universitário, Nottingham, Hospital da Cidade de Nottingham, Nottingham e Derbyshire Royal Infirmary, Derby. pacientes com idade entre 30 e 80 anos submetidos à ressecção eletiva para câncer gastrointestinal superior (esofágico, gástrico e pancreático) entre janeiro de 2000 e junho de 2003 foram incluídos no estudo. Section of Surgery, University Hospital, Queen's Medical Centre, E Floor, West Block, Nottingham NG7 2UH, UK Department of Surgery, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK Department of Surgery, Derbyshire Royal Infirmary, Derby, UK Trabalho realizado pelo grupo da Cirurgia de Derby e Nottingham – no Reino Unido -	47
Os autores concluem que não conseguiram provar a capacidade da mistura de (HMB), (β -hidroxil β -metil butirato), glutamina e arginina de prevenir ou reverter a perda de massa magra do indivíduo. Contudo, referem uma forte tendência a maior massa corporal em pacientes usando o complexo	Ensaio clínico de 472 pacientes com câncer avançado com perda de peso entre 2% e 10% foram randomizados para uma mistura de butirato de β -hidroxil β -metil, glutamina e arginina ou uma mistura controle isocalórica isonitrógena, tomada duas vezes por dia durante 8 semanas. HMB/Arg/Gln com 7.72 g l-alanina, 4.28 g glicina, 2.96 g l-serina, 1.23 g l-ácido glutâmico e 30.52 g de gelatina. Placebo administrado com solução isonitrógena e isocalórica.	Pacientes que receberam tratamento em qualquer membro integrante do grupo de radioterapia oncológica Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Instituto Nacional do Câncer (NCI). Centros de tratamento dos Estados Unidos - Cleveland, Tampa, Miami, Boston, Lebanon, Arizona, Philadelphia. Trabalho realizado pelo grupo das Instituições e Centros do Grupo de radioterapia oncológica Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Instituto Nacional do Câncer (NCI) - Estados Unidos.	44

Segundo os autores, com o estudo não se conseguiu demonstrar vantagem clara da imunonutrição pós-operatória de rotina em pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal superior eletiva. As opções de tratamento enteral e parenteral mostraram eficácia, tolerância e efeitos similares na síntese de proteínas. A nutrição parenteral composta de acordo com as regras contemporâneas mostrou eficiência semelhante à nutrição enteral. No entanto, devido à sua relação custo-benefício, a terapia enteral deve ser considerada como o tratamento de escolha em todos os pacientes que necessitam de terapia nutricional.	Estudo entre 2001 e 2005. Um grupo de 214 pacientes com gastrectomia ou pancreaticoduodenotomia, entre 18 e 80 anos, bem nutridos foi avaliado inicialmente para participar do estudo. Nove pacientes foram posteriormente excluídos e os 205 indivíduos restantes foram divididos aleatoriamente em esquema fatorial 2 x 2 em 4 grupos de estudo: nutrição enteral padrão (n = 53), nutrição enteral imunomoduladora (n = 52), nutrição parenteral padrão (n = 49) e nutrição enteral imunomoduladora (n = 51).	Pacientes - grupo de 214 pacientes - (150 homens, 64 mulheres, idade média de 61,2 anos) com gastrectomia ou pancreaticoduodenotomia, entre 18 e 80 anos. Trabalho realizado pelo grupo do 1º Departamento de Cirurgia Geral Cracóvia, Polônia.	42
Os autores concluem sobre o efeito positivo de suplementação com GLN no treino intenso. Glutamina minimizando efeitos deletérios previstos e prováveis do treino/atividade física intensa.	Em modo duplo-cego (4 vezes, 45, 90, 135, 180 minutos, cada 45 minutos 3,5 g todas as vezes). Grupo teste 14 gr. Glutamina. Grupo Placebo tomou maltodextrina. Grupos se exercitaram até a exaustão com um ergômetro e 75% do VO2 máx por 2 horas. O grupo controle não se exercitou.	Grupo de 30 atletas, mulheres saudáveis em treino intenso de universidade do Irã. Trabalho realizado pelo grupo da Faculdade de Educação Física - Chamran University – Irã.	41
Contrariamente, em recém-nascidos de baixo peso recebendo nutrição enteral suplementada com glutamina não houve aumento nas respostas linfocitárias Th1, como determinado <i>in vitro</i> , em avaliação subsequente, com células sanguíneas tratadas com αCD3/ αCD28 ou lipopolissacarídeo (LPS). De acordo com os autores, a menor razão de infecção em infantes sob suplementação de glutamina pode ser explicada por haver influências somente na mucosa, e não no sistema imunológico sistêmico.	Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, estudo controlado randomizado, lactentes com VLBW (<i>very low birth weight</i>) (idade gestacional <32 semanas e / ou peso ao nascer <1500 g) receberam suplementação enteral de glutamina (0,3 g kg ⁻¹ dia ⁻¹) ou suplementação isonitrógena com placebo (alanina) entre os dias 3 e 30 de vida. As respostas de citocinas após estimulação <i>in vitro</i> das células sanguíneas totais com anti-(a) CD3 / αCD28 ou lipopolissacarídeo foram analisadas por agrupamento citométrico de esferas em 3 momentos: antes do início do estudo, no 7º dia de vida e no 14º dia de vida.	Bebês com idade gestacional de 32 semanas ou menos ou peso igual ou inferior a 1.500 g que foram admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal de nível III (UTIN) do VU University Medical Center, Amsterdã. Trabalho realizado pelo grupo da Sofia Children, Health Institute Amsterdam, Rotterdam – Holanda.	46
Os autores concluem que a suplementação de glutamina e carboidrato influencia o equilíbrio Th1 / Th2 na resposta Th1 após o exercício a uma altitude simulada de 4.500 m. E referem sobre estratégias nutricionais aumentaram a concentração sérica de IL-6, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório benéfico.	Nove homens foram submetidos a três sessões de exercício até exaustão com pico de VO2 a 70% até a exaustão. Com sessões de hipóxia e suplementação durante os 6 dias antes do teste. Os homens consumiram 20 g/d de probiótico de glutamina ou placebo (10 g de amido de milho + 10 g de lactose) à noite. Voluntários saudáveis e normais monitoração no setor e os exercícios foram realizados em câmaras normobárica de simulação de altitude – Camara CAT – colorado altitude training CAT-12 – equivalente a pressão de 433mmHg e O2 13,5%.	Voluntários saudáveis e normais. Trabalho realizado pelo grupo do Brasil - Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo.	43
A suplementação parenteral mais a glutamina enteral não impede a invasão microbiana em bebês cirúrgicos. Contudo, a suplementação de glutamina ajuda na recuperação da imunoparesia pós-operatória e a glutamina impediu a invasão microbiana naqueles com a imunoparesia mais grave, sugerindo que uma população-alvo pode se beneficiar da suplementação no futuro.	Foi utilizado um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado, que estudou bebês cirúrgicos que receberam NP por pelo menos 5 dias com anomalias intestinais congênitas ou adquiridas (2009–2012). Suplementação de GLN (parenteral mais enteral; total de 400 mg / kg / d) ou controle isonitrógeno. O desfecho primário foi a invasão microbiana avaliada após 5 dias de suplementação e definida como: (i) hemocultura convencional positiva, (ii) evidência de DNA microbiano no sangue (reação em cadeia da polimerase), (iii) nível de endotoxina plasmática e 50 pg / mL ou (iv) nível plasmático de proteína de ligação a lipopolissacarídeo e 50 ng / mL. Os dados são apresentados em mediana (intervalo) e comparados por regressão logística.	Bebês com anomalias intestinais congênitas ou adquiridas. Trabalho realizado pelo grupo colaborativo University College of London Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom; Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom. Grupo de teste 1 Cirurgia de glaucoma micro-invasiva (Trial Group 1 Micro-Invasive Glaucoma Surgery - MIGS).	45

Neste estudo os autores sugeriram que as administrações de BCAA e / ou glutamina têm o suficiente para induzir aumento da concentração de VEGF e inibir o aumento de citocinas pró-inflamatórias após exercício em atletas da adolescência.	Sete atletas adolescentes do sexo masculino realizaram 2.000 m de remo após a conclusão de cada três tratamentos diferentes de 7 dias. O protocolo realizado com não tratamento (CO); uma dose diária total de aminoácidos de cadeia ramificada (<i>Branched-chain amino acids</i> BCAA) 3,15 g (1,05 g × 3); ou uma dose diária total de BCAA 3,15 g (1,05 g × 3) e glutamina 6 g (2 g × 3) (BC + GLU). Houve 30 dias período de descanso entre cada tratamento. Após a ingestão de aminoácidos por 7 dias, os participantes completaram o remo no dia 8, e suas amostras de sangue foram coletadas (em repouso, repouso; imediatamente após exercício Ex0; e 30 minutos após o exercício, Ex30) e foram analisados bioquimicamente usando ELISA.	Sete atletas masculinos adolescentes (idade: 17,7 ± 0,74 anos; altura: 175,3 ± 1,38 cm; peso: 67,5 ± 4,87 kg; IMC: 21,9 ± 1,40 kg / m²; gordura: 15,6 ± 2,34%; massa corporal magra: 56,3 ± 2,54 kg; carreira: 3,57 anos) participaram deste estudo. Trabalho realizado pelo grupo dos laboratórios do Exercício e Departamento de Educação Física em Busan, na Coreia. (Laboratory of Exercise Biochemistry, Department of Physical Education, Dong-A University, Busan, Korea Department of Rehabilitation Exercise & Health, Busan Institute of Science and Technology).	35
Experimentos <i>In vitro</i> - administração/suplementação de GLN em amostras de seres humanos			
A estimulação com IL-1b aumentou a IL-6 e a IL-8, mas não afetou a produção de IL-4 e IL-10. IL-8 e IL-6 produzidas de biópsias estimuladas diminuiu significativamente com o aumento da concentração de glutamina de 0,5 a 10 mM para IL-6, ambos enquanto a produção de IL-10 foi aumentado de 0,7 para 1,2. A glutamina também aumentou o nível de mRNA da IL-10 em biópsias. Por outro lado, a produção de IL-4 não foi afetada pela glutamina. Conclusão: A glutamina foi demonstrada na mucosa intestinal humana para reduzir a produção de pró-inflamatórias citocinas IL-6 e IL-8 e aumentam a produção da citocina anti-inflamatória IL-10.	Biópsias duodenais de oito indivíduos foram cultivadas com glutamina 0,5, 2, 5 ou 10 mM e estimulada com IL-1b (2 ng / mL). As placas de cultura foram colocadas em um câmara equilibrada com 5% de CO₂ e incubada a 371C. Após 18 h, os meios de cultura foram preservados até o momento da análise. A produção de citocinas foi avaliada em meio de cultura por ELISA e expressão de mRNA de citocinas em biópsias por RT-PCR. Os resultados, em pg / mg de tecido, (mediana [intervalo]), foram comparados por testes pareados não paramétricos. Os voluntários apresentaram um índice de massa corporal médio de 21,9 kg / m² (intervalo de 20,7 a 23,7). Todos os sujeitos estavam em bom estado geral saúde sem disfunção hepática, renal e cardíaca ou histórico médico digestivo ou cirúrgico. Biológico testes não revelaram sinais de estado inflamatório ou distúrbios metabólicos.	Voluntários saudáveis não fumantes (seis mulheres e seis homens; 19-39 anos) em estudo de endoscopia – normais. Os fragmentos de biópsias duodenais com peso médio de 8.171,9 mg foram obtidas por endoscopia, após jejum noturno. Todos deram consentimento a participar do estudo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Rouen. Trabalho realizado pelo grupo do Instituto de Aparelho Digestivo e Nutrição (ADEN EA 3234) – Instituto das Pesquisas Multidisciplinares (IFR no23), CIC-INSELM-CHU Rouen, Cedex França.	18
A depleção de GLN foi associada a uma significativa redução do adenosina trifosfato celular (ATP), que pode ter influenciado a expressão do marcador da superfície celular e fagocitose. Reduzindo, baixando a concentração de GLN no meio de cultura de 2 mmol a 200 pmol / L reduziu a expressão de HLA-DR em 40% (P<0,001) em macrófagos derivados de monócitos e diminuição apresentação de antígeno induzido por toxoide tetânico.	Separação de células e enriquecimento das PBMC e cultivo com diferentes cc de GLN.	População saudável de Doadores de sangue (500mL) - Áustria - Viena. Trabalho realizado pelo grupo do departamento de cirurgia e Instituto de Patologia experimental-Department of Surgery, Research Laboratories, and the Institute of General and Experimental Pathology, University of Vienna, Austria.	49

Aparentemente, o conhecimento gerado com a pesquisa nas ciências básicas tem sido convergente com os achados clínicos. Entretanto, reforça-se a necessidade de aumento de pesquisas clínicas e translacionais.

Conclusão

Entre os trabalhos analisados disponíveis e encontrados sobre aspectos da análise da suplementação com GLN, o resultado geral na

literatura aponta como favorável o seu uso. Nos artigos identificados, os autores trazem algumas variações nas abordagens de doses e tempos de uso nas diferentes morbidades ou demandas, embora essa variação encontrada tenha sido baixa e dentro do recomendado/preconizado internacionalmente. Não foram encontrados artigos com ênfase em aspectos negativos sobre o uso da glutamina, embora se deva considerar o cada caso com cuidado e acompanhamento clínico constante pela equipe médica que estabeleça o seu uso.

Agradecimentos

Nossos agradecimentos às agências de bolsas de formação dos estudantes e estrutura organizacional dos setores administrativos e técnicos que possibilitam a realização de pesquisas nos setores do SENEP e do LABIMUNO da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Referências

1. Fürst P. New developments in glutamine delivery. *The Journal of Nutrition*. 2001 Sep 1;131(9):2562S-8S.
2. O'Neil, Maryadele J. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. RSC Publishing, 2013.
3. Cruzat VF, Petry ÉR, Tirapegui J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Revista Brasileira de medicina do Esporte*. 2009 Oct;15(5):392-7.
4. Borges MC, Rogero MM, Tirapegui J. Enteral and parenteral supplementation with glutamine in preterm and low-birth-weight neonates. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008 Jan 1;44(1):13-23.
5. TACO N. Tabela brasileira de composição de alimentos. *Revista Ampliada NEPA*. 2011.
6. Departamento de Informática em Saúde, Escola Paulista de Medicina (disponível em <https://tabnut.dis.epm.br/alimento> - acesso em 27 de fevereiro de 2020).
7. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2007 Oct;13(5):336-42.
8. Newsholme P, Procopio J, Lima MM, Pithon-Curi TC, Curi R. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct*. 2003;21:1-9.
9. van de Poll MC, Soeters PB, Deutz NE, Fearon KC, Dejong CH. Renal metabolism of amino acids: Its role in interorgan amino acid exchange. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Feb 1;79(2):185-97.
10. D'Souza R, Powell-Tuck J. Glutamine supplements in the critically ill. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004 Sep;97(9):425-7.
11. Rowbottom DG, Keast D, Morton AR. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Medicine*. 1996 Feb 1;21(2):80-97.
12. Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—glutaminase and glutamine synthetase. *The Journal of Nutrition*. 2001 Sep 1;131(9):2467S-74S.
13. Pinel C, Coxam V, Mignon M, Taillandier D, Cubizolles C, Lebecque P, Darmaun D, Meynial-Denis D. Alterations in glutamine synthetase activity in rat skeletal muscle are associated with advanced age. *Nutrition*. 2006 Jul 1;22(7-8):778-85.
14. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clinical nutrition*. 2007 Oct 1;26(5):535-44.
15. Lopes-Paulo-TSBCP FR. Efeitos da glutamina sobre a parede intestinal e sua aplicabilidade potencial em coloproctologia. *Rev Bras Coloproct*. 2005 Jan;25(1).
16. Xue H, Field CJ. New role of glutamate as an immunoregulator via glutamate receptors and transporters. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011 Jun 1;3:1007-20.
17. Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an anti-fatigue amino acid in sports nutrition. *Nutrients*. 2019 Apr;11(4):863.
18. Coeffier M, Marion R, Ducrotte P, Dechelotte P. Modulating effect of glutamine on IL-1 β -induced cytokine production by human gut. *Clinical Nutrition*. 2003 Aug 1;22(4):407-13.
19. Horio Y, Osawa S, Takagaki K, Hishida A, Furuta T, Ikuma M. Glutamine supplementation increases Th1-cytokine responses in murine intestinal intraepithelial lymphocytes. *Cytokine*. 2008 Oct 1;44(1):92-5.
20. Meynial-Denis D. Glutamine metabolism in advanced age. *Nutrition reviews*. 2016 Apr 1;74(4):225-36.
21. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*. 2018 Nov;10(11):1564.
22. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Critical care medicine*. 2005 May 1;33(5):1125-35.
23. Sapidis N, Tziouvaras C, Ioannidis O, Kalaitidou I, Botsios D. The effect of glutamine and synbiotics on the healing of colonic anastomosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Apr 1;106(4):255-62.
24. Medina MA. Glutamine and cancer. *The Journal of Nutrition*. 2001 Sep 1;131(9):2539S-42S.
25. Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica v. 1. In *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica v. 1* 2009 (pp. 1289-1289).
26. Stonga ET, Bueno RZ, Naganota TA, Martins V, Rocha SL. Effects of intraperitoneal glutamine in the treatment of experimental sepsis. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2019;32(2).

27. Houdijk, A P J; van Leeuwen P A M,; Haarman H J Th M (1998). Correspondence Authors' reply - Glutamine-enriched enteral nutrition in patients with multiple trauma. *Lancet*. 1998;352(7):1553.
28. Koeken VA, Lachmandas E, Riza A, Matzaraki V, Li Y, Kumar V, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, van Crevel R. Role of Glutamine Metabolism in Host Defense Against *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019 Apr 19;219(10):1662-70.
29. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física. *Nutrire*. 2003;25:87-112.
30. Foods And drugs Administration [homepage na internet]. FDA approved L-glutamine powder for the treatment of sickle cell disease [acesso em 01 jan 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-l-glutamine-powder-treatment-sickle-cell-disease>.
31. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract*. 2011 Aug;26(4):479-94.
32. Nunes ALB, Koterba E, Alves VGF, Abrahão V, Correia MITD. Projetos Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Terapia Nutricional no Paciente Grave. 2011.
33. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb 1;38(1):48-79.
34. Raizel R, Tirapegui J. Role of glutamine, as free or dipeptide form, on muscle recovery from resistance training: a review study. *Nutrire*. 2018 Dec 1;43(1):28.
35. Bae JY, Koo GH, Park SC, Shin KO. Effects of branched-chain amino acid and glutamine supplementation on angiogenic factors and pro-inflammatory cytokines after acute exercise in adolescence athletes. *The Asian Journal of Kinesiology*. 2019 Apr 30;21(2):51-8.
36. Petrus P, Lecoutre S, Dollet L, Wiel C, Sulen A, Gao H, Tavira B, Laurencikiene J, Rooyackers O, Checa A, Douagi I. Glutamine links obesity to inflammation in human white adipose tissue. *Cell Metabolism*. 2020 Feb 4;31(2):375-90.
37. Chen J, Zhang S, Wu J, Wu S, Xu G, Wei D. Essential role of nonessential amino acid glutamine in atherosclerotic cardiovascular disease. *DNA and Cell Biology*. 2020 Jan 1;39(1):8-15.
38. Neves EG. Descrição da cinética da expressão de marcadores celulares de linfócitos T após suplementação *in vitro* com L-glutamina de sangue periférico de indivíduos saudáveis. Salvador. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Biotecnologia – Universidade Federal da Bahia, UFBA. 2016.
39. Santos RGD. Diagnóstico imunológico da tuberculose humana utilizando antígenos recombinantes de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Salvador. Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia - Universidade Federal da Bahia, UFBA. 2015.
40. Santos SQ. Avaliação do efeito modulador da glutamina na imunidade celular de pacientes submetidos à cirurgia oncológica. Salvador. Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia - Universidade Federal da Bahia, UFBA. 2019.
41. Alijani E, Hossini Z. The effect of glutamine supplementation on immune system in female athlete students of Shahid Chamran University. *World Journal of Sport Science*. 2009;2(3):178-183.
42. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, Kowalczyk T, Gach T, Pach R, Szczepanik AM. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Annals of Surgery*. 2008 Aug 1;248(2):212-20.
43. Caris AV, Lira FS, de Mello MT, Oyama LM, dos Santos RV. Carbohydrate and glutamine supplementation modulates the Th1/Th2 balance after exercise performed at a simulated altitude of 4500 m. *Nutrition*. 2014 Nov 1;30(11-12):1331-6.
44. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, Kachnic L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a β -hydroxyl β -methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Supportive Care in Cancer*. 2008 Oct 1;16(10):1179-88.
45. Bishay M, Simchowitz V, Harris K, Macdonald S, De Coppi P, Klein N, Eaton S, Pierro A, MICS Trial Group. The Effect of Glutamine Supplementation on Microbial Invasion in Surgical Infants Requiring Parenteral Nutrition: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020 Jan;44(1):80-91.
46. Van den Berg A, van Elburg RM, Vermeij L, van Zwol A, van den Brink GR, Twisk JW, Nieuwenhuis EE, Fetter WP. Cytokine responses in very low birth weight infants receiving glutamine-enriched enteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009 Jan 1;48(1):94-101.

47. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, Crowe JR, Iftikhar SY, Parsons SL, Neal KR, Allison SP. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clinical Nutrition*. 2006 Oct 1;25(5):716-26.
48. Fontana KE. Efeito do exercício resistido associado à suplementação de creatina ou glutamina na potência anaeróbica. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2008 May 29;14(3):79-86.
49. Spittler A, Winkler S, Gotzinger P, Oehler R, Willheim M, Tempfer C, Weigel G, Fugger R, Boltz-Nitulescu G, Roth E. Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes. *Blood*. 1995;86(4) (August 15):1564-1569.

RELATO DE CASO



Encefalite Imunomediada por Anticorpo Anti-NMDAR

Anti-NMDAR Antibody-Immune Encephalitis

Mariana Brito¹, Davidson França Pereira^{1*}, Daniel Santana Farias¹, Pedro Antonio Pereira de Jesus¹, Renata Nunes de Oliveira¹, Daniel San Martin¹

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

Correspondence addresses:
Dr. Davidson França Pereira
davidsonn@uol.com.br

Received: December 29, 2019

Revised: January 13, 2020

Accepted: January 15, 2020

Published: March 31, 2020

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 conflict of interests exists.

Copyright

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

As encefalites imunomediadas são um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central mediadas por anticorpos contra proteínas intracelulares ou anticorpos contra proteínas da superfície neuronal. Atingem estruturas cerebrais, tronco encefálicos, medula espinhal ou gânglios simpáticos e frequentemente precedem neoplasia oculta. Manifestando-se em jovens por mudanças comportamentais inexplicadas ou sintomas incomuns como coreia e disautonomia, podem ser confundidas com doenças psiquiátricas primárias. Descrevemos o caso de uma mulher de 26 anos, com relato de duas crises convulsivas, inicialmente controladas com levetiracetam; seguindo com sintomas de confusão mental, delírios e comportamentos estereotipados. Após ressonância magnética (RM) de crânio, eletroencefalograma (EEG) e estudo do líquido (LCR), foi identificado *status* epileptico refratário ao protocolo intensivo com anticonvulsivantes. Excluídas causas infecciosas, feito diagnóstico clínico de Encefalite Autoimune, tratada com sucesso com solumedrol (pulsoterapia) e imunoglobulina humana. Após 30 dias, houve recidiva com boa resposta ao uso de ciclofosfamida. Em seguida, foi realizado o painel de anticorpos de superfície que foi positivo para Anticorpos Anti-Receptor NMDA, confirmando o diagnóstico.

Palavras-chave: Encefalite Autoimune; Encefalite Límbica; Anti-NMDAR.

Encephalitis immunomatiated is a group of central nervous system (CNS) inflammatory diseases mediated by intracellular proteins antibodies or neuronal surface protein antibodies. They damage the brain, brainstem, spinal cord ou sympathetic ganglia structures, often precluding a neoplasm. They were affecting young people with unexplained compartmental changes or uncommon symptoms such as coreia or dysautonomia, which can be confounded by psychiatric disorders. This report is about a 26-years-old woman, with 2 seizures, initially controlled with levetiracetam, and worsed with mental confusion, psychosis e stereotyped movements. After brain magnetic resonance (MR), electroencephalogram (EEG), and lumbar puncture (LP), she was diagnosed by epileptic status refractory to intensive anticonvulsant protocol. After infectious diseases causes were excluded, the patient was clinically diagnosed with Autoimmune Encephalitis. The first treatment was managed with immunosuppressant (methylprednisolone and human immunoglobulin). 30 days were relapsing, managed with methylprednisolone and cyclophosphamide, and planned 6-month mensal cyclophosphamide doses with sustained improvement. Later, the surface antibodies panel was positive to anti-NMDAR antibodies confirming the diagnosis.

Keywords: Immunomediated Encephalitis, Autoimmune Encephalitis, Limbic Encephalitis, Nonconvulsive Epileptic Status.

Introdução

As encefalites imunomediadas compõem um grupo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central, divididas em encefalites paraneoplásicas relacionadas aos anticorpos contra proteínas intracelulares e encefalites autoimunes, associadas a anticorpos contra proteínas da superfície neuronal ou da sinapse.¹ A incidência varia de 4 a 8 para cada 100 mil pessoas, sendo mais comum em crianças e adultos jovens. Desde os anos 80, foram identificadas mais de uma dezena de anticorpos de superfície com síndromes específicas. Estes anticorpos atacam epítomos de proteínas de superfície causando dano neuronal reversível. Embora permaneça desconhecido o mecanismo pelo qual a resposta imune é iniciada, há casos associados a tumores e encefalite viral recente. Sintomas decorrem do acometimento encefálico cortical e subcortical. Com o advento dos inibidores de ponto de controle na terapia oncológica, síndromes paraneoplásicas podem surgir com efeito adverso da potencialização da resposta imune ao tumor.²

Relato de Caso

Jovem de 26 anos, sexo feminino, sem patologias prévias, admitida por transferência de outra unidade onde havia sido investigada após duas crises convulsivas tônico-clônico generalizadas, em que foram realizados estudo do líquido (LCR), ressonância magnética (RM) do crânio e eletroencefalograma (EEG), os quais foram inconclusivos, tendo sido liberada em uso de levetiracetam 1g/dia. Retornou à nossa unidade por alteração comportamental aguda, episódios de discurso desconexo ou exacerbado e movimentos repetitivos em membro superior direito com duração de minutos. Na admissão, havia afasia de compreensão flutuante, episódios recorrentes de movimentos estereotipados (assobios, inclinação frontal do tórax e bater de palmas), precedidos por taquicardia e

seguidos por lentidão psicomotora. Havia comprometimento do conteúdo da consciência com discurso delirante de cunho religioso, parafasias, desorientação temporal e espacial, sem déficits motores, ataxia ou alterações de mobilidade ocular.

O EEG prolongado identificou crises eletrográficas recorrentes com lentidão intermitente nos lobos temporais, predomínio à esquerda, associado aos períodos de estado confusional (Figura 1). Repetido LCR, que foi normal, incluindo PCR para Herpes, sendo excluídos agentes infecciosos causadores de encefalite. RNM do crânio mostrou espessamento cortical difuso temporal esquerdo com hipersinal em T2/Flair e tênue restrição à difusão, da cortical da ínsula, hipocampo e amígdala homolaterais (Figura 2), aspecto visto em encefalites e crises epiléticas focais. Em tratamento intensivo para *status* epiléptico refratário com terapia anticonvulsivante, depois de descartadas infecções, foi diagnosticada com suspeita de encefalite autoimune, feita, então, pulsoterapia com metilprednisolona seguida por imunoglobulina humana durante cinco dias, com boa resposta clínica e resolução das crises. A tomografia de tórax e abdome, mamografia e endoscopia digestiva foram normais, obtendo alta em uso de anticonvulsivantes. Houve recidiva dos distúrbios comportamentais após 30 dias, novo EEG compatível com *status* epiléptico não-convulsivo. Internada em terapia intensiva prolongada para manejo de crises, feita nova pulsoterapia com metilprednisolona. Após manejo de infecções sistêmicas, foi associada ciclofosfamida (1g/dia), com bom controle clínico, sem recidiva de crises ou alterações comportamentais. Obteve alta com uso de ciclofosfamida mensal por 6 meses. O painel de anticorpos indicou presença de anticorpos anti-receptor NMDA no soro e no estudo do líquido.

Discussão

As encefalites paraneoplásicas normalmente

estão associadas a neoplasias subclínicas, sendo descritas múltiplas síndromes: 1) Encefalite Límbica (amnésia, distúrbios afetivos e comportamentais, crises epilépticas focais, sonolência e disautonomia); 2) Encefalite de Tronco Encefálico (oftalmoparesias, nistagmo,

Figura 1. EEG prolongado: observam-se crises recorrentes em região temporal esquerda indicadas por atividade rápida, ritmo recrutante durante 60 segundos que se propaga ao quadrante anterior ipsilateral, seguido por depressão elétrica localizada.

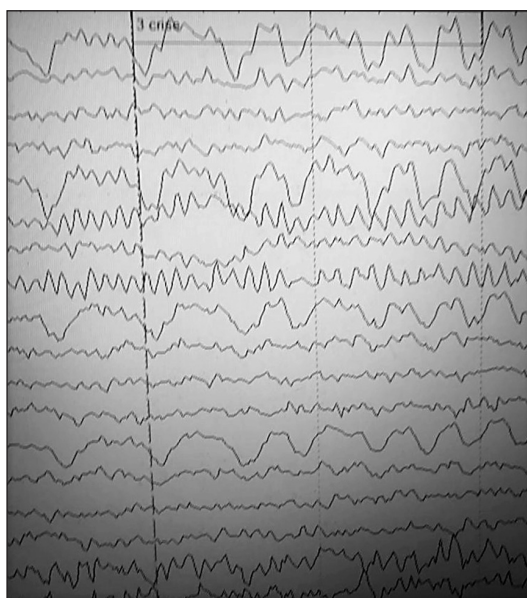
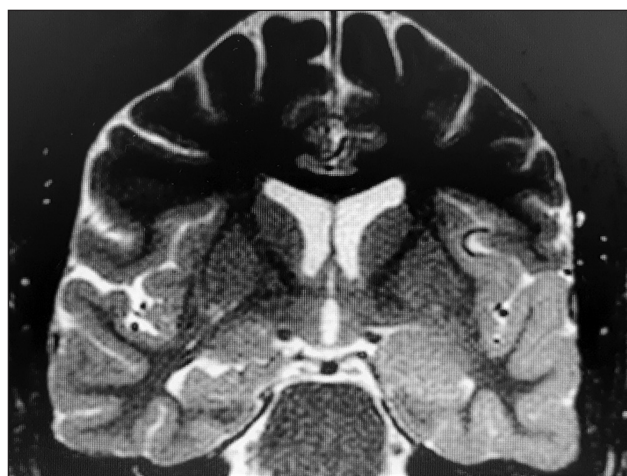


Figura 2. Ressonância Nuclear Magnética Encefálica, corte coronal, pesada em T2: observam-se hipersinal e aumento de volume do córtex temporal lateral, hipocampo e insula, sinais indicativos de edema cortical.



disafagia, disartria, surdez neurossensorial, hipoventilação central, vertigem), 3) Encefalomielite (sintomas de encefalite além de fraqueza espástica; 4) Neuronopatia Sensorial (hipoestesia, assimétrica proximal tronco e face, ataxia sensitiva). O prognóstico está associado ao tipo de neoplasia, severidade dos sintomas neurológicos e apresenta resposta limitada ao tratamento imunossupressor.

Já as encefalites autoimunes podem ou não estar associadas a neoplasias ocultas, porém apresentam melhor resposta ao tratamento imunossupressor precoce. O protótipo mais conhecido, a encefalite anti-receptor NMDA (Anti-NMDAR) é mais frequente em mulheres e rara após a quarta década de vida.³ Há várias síndromes clínicas descritas, destacando-se: alterações comportamentais (agitação, insônia, agressividade, catatonia),⁴ amnésia anterógrada, crises epilépticas (generalizadas, orofaciais, braquiofaciais), distúrbios extrapiramidais (coreia, distonia) e disautonomia (cardíaca, ventilatória).⁵ A RM do crânio pode não ter achados específicos em até 70% dos casos, mas pode ocorrer hipersinal na sequência FLAIR/T2 do córtex mesial temporal. O LCR costuma apontar pleocitose, porém pode manter-se sem alterações. O EEG pode indicar atividade desorganizada lentificada focal ou difusa, atividade epileptiforme focal ou ainda o padrão específico de “extreme delta brush”.^{6,7} O painel de anticorpos no soro e líquido permite diagnóstico com alta sensibilidade e especificidade, com implicação prognóstica, porém pode haver falso-positivos e, quando negativos, não excluem encefalite autoimune.

O tratamento imunossupressor da encefalite autoimune é pautado em estudos observacionais e opinião de especialistas. É preconizada a pulsoterapia com metilprednisolona (1g por 5 dias) associada à imunoglobulina humana intravenosa (0,4 g/kg/dia por 5 dias ou plasmaférese). Como 2ª linha, em casos refratários, utiliza-se rituximabe ou ciclofosfamida. Em casos graves, pode-se

considerar plasmaférese ou rituximabe. As crises convulsivas devem ser combatidas agressivamente com drogas antiepilépticas em terapia intensiva, sendo a imunoterapia precoce o principal determinante para o controle da doença e das crises. O prognóstico funcional depende do tipo de encefalite, do tratamento imunossupressor precoce, da ausência de neoplasia, do manejo agressivo do *status* epiléptico e da reabilitação multidisciplinar. Em um estudo de coorte abrangendo mais de 500 pacientes com encefalite anti-NMDAR, cerca de 80% apresentaram boa recuperação, sem sequelas ou com sequelas mínimas.⁸

Conclusão

Os últimos 10 anos representaram grande evolução no diagnóstico e tratamento das encefalites autoimunes. A identificação de diversos anticorpos e o melhor entendimento da fisiopatologia e síndromes clínicas permitiram maior embasamento para intervenção imunossupressora precoce com redução de morbidade em pacientes em idade produtiva.

Referências

1. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt7):1481.
2. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019.
3. Dalmau J, Graus F. Antibody mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840.
4. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70:1133.
5. Smith JH, Dhamija R, Moseley BD et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol*. 2011;68:1069.
6. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1363.
7. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094.
8. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neuro*. 2013;12:157.

RELATO DE CASO



Artroplastia Reversa em um Caso de Reabordagem de Cisto Ósseo em Úmero Proximal

Reverse Arthroplasty in a Case of Bone Cyst Rebounding in a Proximal Humer

Lucas Fraga^{1*}, Rogério Barros¹, Roberto Maia¹, Marcus Santos¹, Rodrigo Martins¹

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

Os cistos ósseos simples são, em regra, assintomáticos e encontrados incidentalmente, embora possam causar dor, edema, rigidez da articulação adjacente ou estarem associados a um quadro de fratura patológica. A curetagem é o modo mais comum de tratamento. O defeito ósseo após curetagem deve ser preenchido com enxertos ósseos ou substitutos, como hidroxiapatita, fosfato tricálcico e cimento. Entretanto, a falha no tratamento pode ser devastadora para o ombro, em decorrência da perda biomecânica da área. Assim, a reconstrução do úmero proximal, após a ressecção do cisto, é um grande desafio para o cirurgião ortopédico. Este caso relata a colocação de uma prótese reversa de ombro (PRO), realizada após a falha do tratamento de um cisto ósseo simples, como uma solução eficiente para a reparação do problema.

Palavras-chave: Cisto Ósseo; Defeito Ósseo; Prótese Reversa de Ombro.

Correspondence addresses:

Dr. Lucas Fraga
fragacunha@gmail.com

Received: December 20, 2019

Revised: January 24, 2020

Accepted: January 30, 2020

Published: March 31, 2020

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 conflict of interests exists.

Copyright

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved. ISSN: 2526-5563

Simple bone cyst are commonly asymptomatic and incidentally found, although they can cause pain, edema, stiffness of the adjacent joint or be associated with a pathological fracture. Curettage is the most common way of treating simple bone cysts. The bone defect after curettage must be filled with bone grafts or substitutes such as hydroxyapatite, tricalcium phosphate and cement. However, treatment failure can be devastating for the shoulder, due to the biomechanical loss of the area. Thus, the reconstruction of the proximal humerus after resection of the cyst is a major challenge for the orthopedic surgeon. This case reports the placement of a reverse shoulder prosthesis (PRO), performed after the failure of the treatment of a simple bone cyst, as an efficient solution to the problems related to the failure of treatment for the simple bone cyst.

Keywords: Bone Cyst; Bone defect; Reverse Shoulder Prosthesis.

Introdução

O cisto ósseo simples é um tumor benigno intramedular, sendo mais comum em esqueletos imaturos, principalmente em crianças¹⁻³. Tal lesão possui origem metafisária e cresce para longe da fise, com afinamento cortical e expansão mínima. Os cistos ósseos simples são, em regra, assintomáticos e encontrados incidentalmente, embora possam ensejar dor, edema, rigidez da articulação adjacente ou estarem associados a um quadro de fratura patológica.

A curetagem é o modo mais comum de tratamento de tumores ósseos benignos e de lesões líticas benignas, de maneira que o defeito ósseo, após a curetagem de tumores benignos, deve ser preenchido com enxertos ósseos ou substitutos, como hidroxiapatita, fosfato tricálcico e cimento. A falha nesse tratamento pode ser devastadora para o ombro, em decorrência da perda da singular biomecânica da área, que a caracteriza como a articulação com maior arco de movimento no corpo humano.

Nesse sentido, a reconstrução do úmero proximal, após a ressecção tumoral, continua sendo um grande desafio para o cirurgião ortopédico. A funcionalidade do ombro depende da estabilização complexa dos sistemas estático e dinâmico, incluindo os tecidos moles periarticulares, que são frequentemente sacrificados durante a ressecção, para que se obtenham margens livres de tumor, em caso de lesões malignas. Como consequência, a função articular é prejudicada por uma limitação de amplitude de movimento e uma instabilidade aumentada do ombro.

O objetivo desse trabalho é apresentar o resultado da colocação de uma prótese reversa de ombro (PRO), realizada após a falha do tratamento de um cisto ósseo simples, com perda significativa do estoque ósseo proximal do úmero e do manguito rotador.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 62 anos, apresentava histórico de dor em ombro esquerdo, principalmente à noite, irradiando para a face lateral do braço, com oito meses de evolução, sem trauma. Realizados exames de radiografia, tomografia e ressonância magnética, foi diagnosticado um cisto ósseo simples e uma ruptura parcial do supraespinhal, optando a paciente, em conjunto com seu médico assistente, pela realização de uma cirurgia de ressecção, preenchimento com cimento ósseo e a fixação com placa e parafusos (Figura 1).

Figura 1. Cirurgia de ressecção e preenchimento com cimento ósseo.



A recuperação ocorreu sem intercorrências até a segunda semana subsequente ao procedimento, quando a paciente relatou sentir dor intensa e incapacidade de elevar o braço, após a realização de sessões de fisioterapia, além de apresentar hiperemia em face lateral de ombro. Os exames de radiografia e de tomografia computadorizada revelaram uma perda da redução da cabeça umeral, com penetração de parafusos proximais. Os exames físicos e a ultrassonografia, por sua vez, indicaram uma lesão do manguito, manifestada pela elevação anterior de zero grau, que se repetiu em abdução, rotação interna e externa, enquanto que os testes laboratoriais suscitaram a possibilidade de infecção de sítio cirúrgico.

Para tratamento da suposta infecção, foi realizado um extenso debridamento. No intraoperatório, foi ratificada a existência de lesão maciça do manguito rotador (supraespinhal, infraespinhal, subescapular), sendo realizada a retirada de material síntese e de cimento e a ressecção proximal de úmero. Oito amostras foram encaminhadas para cultura, optando-se, ao final, pela colocação de espaçador de cimento com antibiótico (Figura 2).

Após a manutenção de baixos valores de provas inflamatórias, resultado de cultura negativo e a manutenção de hiperemia, a paciente persistiu com dor e elevação anterior de zero grau. A reação de hipersensibilidade ao material da placa foi aventada como diagnóstico diferencial e confirmada pelo respectivo teste.

Ao fim do ciclo de seis semanas de antibiótico empírico, o procedimento definitivo foi realizado por meio de acesso delto peitoral, dissecação por planos, retirada de espaçador, coleta de novas culturas e preparação de diáfise umeral com fresagem cuidadosa. Foram executadas ainda capsulotomia e fresagem de glenoide, com o objetivo de aumentar a tensão de partes moles, em razão da instabilidade inerente à perda de estoque ósseo do úmero proximal, escolhida a posição do peg central com inferiorização e inclinação aproximada de 10°, e a placa central fixada com 4 (quatro) parafusos, optando-se por uma glenosfera de 42mm, componente de polietileno com aumento de 3mm. Os testes para estabilidade da prótese não indicaram sinais de instabilidade, tendo sido manipulada 1g de vancomicina em ferida cirúrgica e feito uma sutura por planos e curativo.

Figura 2. Inserção de espaçador de cimento com antibiótico.

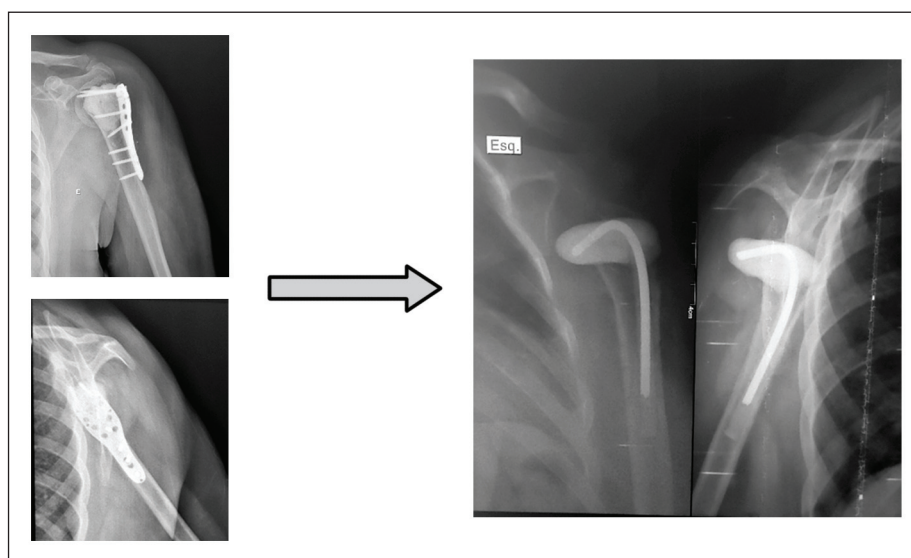


Figura 3. Ganho de arco de movimento com quatro semanas.



A paciente manteve o uso de tipoia de abdução por quatro semanas, seguida de duas semanas de tipoia simples, iniciando o ganho de arco de movimento com quatro semanas, conforme protocolo do serviço (Figura 3).

Discussão

Diferentes opções de tratamento, após a remoção do úmero proximal, têm sido descritas, incluindo endoprótese convencional, hastes umerais, aloenxerto osteoarticular e artrodese. O resultado funcional depende de diversos fatores, como a ressecção do manguito rotador, a possibilidade de preservação das inserções dos deltoides, *latissimus dorsi* e músculo peitoral no úmero, a preservação da função do nervo axilar e a verificação de ressecamento (ou não) em parte da escápula.⁴⁻⁶

Grammont foi o idealizador da prótese reversa do ombro, em 1970, como uma solução para a artropatia do manguito rotador (patologia em que o manguito rotador não é funcional) e a hemiartroplastia para falha no tratamento de fraturas do úmero proximal.^{2,3} Ao desenvolver uma prótese semiconstricta e com um centro de rotação medializado, permitiu-se um ponto de apoio estável para o ombro, na ausência do manguito rotador, e um braço de alavanca aumentado do deltoide, ampliando sua capacidade no arco de movimento. Ao longo dos anos, o citado tratamento evoluiu,⁷ como se pode observar em autores como Bonneville e colegas,⁸ que apresentaram resultados promissores em seu estudo sobre o uso da PRO, principalmente após a ressecção de tumores malignos do úmero proximal.^{2,5}

Com efeito, o uso desse procedimento em cirurgias de revisão de próteses aumentou, sendo os resultados satisfatórios, como demonstrado por Sanchez-Sotelo e colegas,⁹ ilustrando 73% de sucesso após cirurgias de revisão.

A perda de estoque ósseo no úmero proximal em tumor ósseo também foi abordada por Chacon e colegas,¹⁰ que usaram um composto

de aloenxerto PRO em 25 e 21 pacientes, submetidos a um procedimento de revisão em decorrência da perda óssea após artroplastia de ombro. Os autores removeram entre 3,5 cm e 15 cm do úmero proximal e, em seguida, implantaram uma PRO, com uso de aloenxerto, fixado ao úmero restante por fios de cerclagem. Tal procedimento resultou em uma função melhorada do ombro na maioria dos pacientes, que foram acompanhados por, pelo menos, dois anos sem afrouxamento protético. O êxito do tratamento foi justificado pela redução do braço da alavanca, ocasionada pelo uso do aloenxerto, o que, teoricamente, reduziu o risco de afrouxamento.

Kaa e colegas,¹¹ por sua vez, avaliaram dez pacientes com prótese reversa de ombro, sem o uso de aloenxerto para tumores proximais do úmero, pelo seguimento médio de tempo de quarenta e seis meses. Foi alcançada uma abdução média 78°, uma elevação anterior de 98° (resultado semelhante ao obtido no presente estudo), elevação ativa anterior de 118°, abdução de 90°, rotação externa de 15°, rotação interna ao nível de T12, escore de Constant com 62 pontos, o que, comparado com outras análises, indica um resultado satisfatório. Entretanto, não foi encontrado, na literatura, o uso da PRO para falha de tratamento do cisto ósseo simples, para que fosse realizada a comparação dos resultados alcançados *in casu* com uma série de casos mais extensa.

Desse modo, verifica-se que a prótese reversa apresenta-se como uma solução eficiente para esse nicho de paciente e, simultaneamente, como uma opção incomum para as hipóteses de falha do tratamento cirúrgico de tumores benignos do úmero proximal.

Referências

1. Szendrői M, Sim FH. Color Atlas of Clinical Orthopedics. 2009;209-229.
2. Enneking WF. Musculoskeletal Tumor Surgery. Volume 1. New York, Churchill Livingstone; 1983; 87-89.
3. Teoh KH, Watts AC, Chee YH, Reid R, Porter DE. Predictive factors for recurrence of simple bone cyst of the proximal humerus. J OrthopSurg (Hong Kong). 2010;18:215-9.
4. Ghosh TK, Banik R, Bhattacharjya B. Evaluation of curettage, synthetic bone grafting and fixation with implant in benign osteolytic and cystic lesions of long bones in children and young adults. Int J Res Orthop2020;6:170-7.
5. Kassab M, Dumaine V, Babinet A, Ouaknine M, Tomeno B, Anract P. Twenty Nine Shoulder Reconstructions after resection of the proximal humerus for neoplasm with a mean 7 year follow-up. Rev ChirOrthopReparatriceAppar Mot. 2005;91(1):15e23.
6. Wittig JC, Bickels J, Kellar-Graney KL, Kim FH, Malawer MM. Osteosarcoma of the proximal humerus: long-term results with limb-sparing surgery. Clin Orthop Relat Res. 2002;397:156e176.
7. Grammont PM, Baulot E. The classic: delta shoulder prosthesis for rotator cuff rupture. Clin Orthop Relat Res. 1993;469(9):2424.
8. Bonneville N, Mansat P, Lebon J, Laffosse JM, Bonneville P. Reverse shoulder arthroplasty for malignant tumors of proximal humerus. J Shoulder Elbow Surg. 2015;24:36-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2014.04.006>
9. Sanchez-Sotelo J, Sperling J, Rowland C, Cofield R. Instability after shoulder arthroplasty: results of surgical treatment. J Bone Jt Surg Am. 2003;85(A):622e631
10. Ariel Chacon, Nazeem Virani, Robert Shannon, Jonathan C. Levy, Derek Pupello, Mark Frankle J Bone Joint Surg Am. Revision arthroplasty with use of a reverse shoulder prosthesis-allograft composite. 2009 Jan;91(1):119-127. doi: 10.2106/JBJS.H.00094
11. Kaa AK, Jørgensen PH, Søjbjerg JO, Johannsen HV. Reverse shoulder replacement after resection of the proximal humerus for bone tumours. Bone Joint J 2013;95-B:1551-5. <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.31545>



RELATO DE CASO

Lupus Eritematoso Sistêmico: Novos Paradigmas e Manejo no Atendimento Emergencial – Revisão de Literatura

Systemic Lupus Erythematosus: New Paradigms and Management in the Emergency Care – Literature Review

Rita Mira¹, Luan Guanais Soriano¹, Catharine Bittencourt Cunha^{1*},
Ramon Campos Nascimento¹

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

Correspondence addresses:

Dra. Catharine B. Cunha
catharine.bc@gmail.com

Received: December 14, 2019

Revised: January 13, 2020

Accepted: January 27, 2020

Published: March 31, 2020

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 authors have declared that no conflict of interests exists.

Copyright

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

O lupus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune heterogênea, resultante de desregulação complexa do sistema imunológico inato e adaptativo, afetando potencialmente qualquer órgão e/ou tecido. O lupus eritematoso sistêmico é uma doença imunomediada cuja patogênese originária resulta em exposição a auto-antígeno, dando origem a numerosos anticorpos auto-reativos de especificidades antigênicas variadas que, juntamente com uma infinidade de citocinas, são consideradas efetoras da atividade da doença. Os regimes de tratamento existentes estão associados a vários efeitos colaterais debilitantes, com pacientes mais jovens em risco aumentado devido à duração do tratamento. Este trabalho teve como objetivo revisar e resumir sistematicamente a literatura disponível sobre a temática do lupus eritematoso sistêmico na população pediátrica através da revisão sistemática por meio de artigos disponibilizados através do PubMed e contextualizar a temática por meio de um relato de caso clínico.

Palavras-chave: Lupus Eritematoso Sistêmico; Tratamentos; Pediatria.

Systemic lupus erythematosus is a heterogeneous autoimmune disease, resulting from complex dysregulation of the innate and adaptive immune systems, potentially affecting any organ and/or tissue. Systemic lupus erythematosus is an immunemediated disease whose originating pathogenesis results in autoantigen exposure giving rise to numerous autoreactive antibodies of varying antigenic specificities that along with a myriad of cytokines are thought to be effectors of disease activity. Existing treatment regimens are associated with numerous debilitating side effects, with younger patients at increased risk due to the duration of their disease. This study aimed reviewing and summarizing the available literature of juvenile-onset systemic lupus erythematosus by using articles on PubMed and a case report was related to elucidate the disease.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Treatment; Pediatrics.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica multissistêmica de caráter autoimune com uma grande variação de etiopatogenia, manifestações clínico-laboratoriais e prognóstico.¹ O LES apresenta etiologia ainda desconhecida e caracteriza-se pelo aumento da atividade do sistema imunológico com produção de autoanticorpos e

deposição de imunocomplexos, que podem atingir e agredir diversos sistemas, de forma simultânea ou progressiva.² A doença possui um amplo diagnóstico diferencial, especialmente em fases iniciais, o que dificulta a identificação precoce da doença.³

A prevalência é maior na população feminina (cerca de cinco a nove vezes mais comum do que em homens, a depender da população estudada), que pode ser justificada pela presença de variações hormonais. Entretanto, fatores ambientais, hereditários e emocionais têm sido relacionados com o surgimento da doença.^{4,5} Embora comumente se manifeste em mulheres durante a terceira década de vida, a população pediátrica comumente é afetada.⁶

Na faixa etária pediátrica, a média da idade de início dos sintomas varia entre cinco e dez anos, tendo maior incidência na adolescência, com manifestação da doença entre 11-12 anos, com maior predomínio para o sexo feminino.⁷ A presença de história familiar de LES é encontrada em aproximadamente 11 a 35% dos casos.^{8,9}

Sabe-se que a presença de linfócitos B hiperreativos e linfócitos T-supressor deficientes modificam a imunorregulação do organismo e promovem a formação de autoanticorpos, fazendo com que a manifestação da doença seja polimorfa, de evolução variável, com períodos de agravos e remissões.^{10,11}

Estudos recentes evidenciam que o peróxido de hidrogênio desempenha um papel central na etiopatogênese do LES e pode predizer o risco para o desenvolvimento da doença.^{12,13}

O peróxido de hidrogênio é capaz de iniciar o processo de apoptose celular através da ativação de fatores mitocondriais e induzir a condensação nuclear e posterior apoptose dos linfócitos. Ao se acumular no interior dos linfócitos B hiperreativos e linfócitos T-supressor são descritas “bombas metabólicas” que explodem em uma reação em cadeia e comprometem a glicogênese no ciclo de Krebs. Consequentemente, o processo para obtenção energética é prejudicado e essas células culminam para a morte programada.¹⁴

Estrógenos e prolactina são hormônios imunomoduladores que intervêm no processo da autoimunidade.¹⁵ Esses hormônios interferem na maturação das células B e consequentemente na produção de anticorpos. Em relação às causas hormonais, não apenas o estrogênio e o androgênio estão ligados ao desenvolvimento da doença, como também fatores relacionados à dosagem sérica de prolactina e a deficiência de vitamina D são descritos como pilares importantes para o acionamento da autoimunidade.^{16,17}

Estudos revelam que a vitamina D apresenta importante papel sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos T e B que participam de forma fundamental na formação de anticorpos. A vitamina D também afeta os linfócitos Th17 que secretam ocitocinas e IL-17 que participam da fisiopatogenia de doenças autoimunes.¹⁸

As características clínicas são polimórficas e de evolução crônica, com períodos de exacerbação e remissão da doença.^{19,20} A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais.²¹

Os principais anticorpos antinucleares relacionados à doença são anticorpos anti-dsDNA, contra proteínas ribonucleares (anti-Smith–anti-Sm e anti-RNP) e polimerases de RNA (anti-RNA polimerases).¹⁷ A elevação dos títulos do FAN e dos níveis de anti-dsDNA foi incorporada aos critérios diagnósticos posteriormente.

Os critérios diagnósticos da doença foram recentemente revisados, com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica (Quadro 1), em que a presença de quatro ou mais critérios clínico-laboratoriais definem a presença da doença. O índice SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, 2012) é validado para o acompanhamento ambulatorial dos pacientes com LES para representar dano cumulativo pela doença.²²

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes acometidos. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e

Quadro 1
Critérios SLICC para diagnóstico de LES

1. Lupus cutâneo agudo: inclui rash malar, lupus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lupus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou pariculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Sistema Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $<4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1.000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $<100.000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípidos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Fonte: adaptado de Petri e colegas.¹

LES - lupus eritematoso sistêmico; SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. O ecoDopplercardiograma é o exame mais acessível para avaliar a função cardíaca e permite avaliar o grau de disfunção do ventrículo e estimar a pressão de artéria pulmonar. As alterações ecocardiográficas mais comuns incluem o derrame ou espessamento pericárdicos, aumento de câmaras esquerdas, alteração da fração de encurtamento ventricular esquerda e identificação de trombos intracavitários.

A endocardite de Libman-Sacks (eLS) é a endocardite não infecciosa que acomete cerca de 11% dos pacientes portadores de LES. Caracteriza-se por vegetações estéreis nas válvulas cardíacas, especialmente a válvula mitral. Cursa comumente de forma assintomática, porém pode gerar embolia arterial sistêmica. Sabe-se que a

utilização de corticoide e imunossupressores não apresenta efeitos satisfatórios sobre essas lesões valvares, entretanto, a anticoagulação deve ser utilizada para os pacientes que evoluíram negativamente com fenômenos tromboembólicos. O exame de escolha para a sua detecção é pelo ecoDopplercardiograma. O diagnóstico diferencial com endocardite infecciosa é imperativo pela elevada morbimortalidade e a antibioticoterapia deve ser instituída precocemente ao diagnóstico.

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes e a manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral.

O principal índice de atividade de doença atualmente utilizado para o LES é o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

Index) que é composto por 24 itens incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais, cada qual recebendo um peso (variando de 1 a 8), de acordo com sua importância clínica ou gravidade. A soma final dos itens presentes correlaciona-se com a gravidade da doença, cujo grau máximo é de 105 pontos. Uma modificação deste índice sem a inclusão dos testes laboratoriais é o SLEDAI-2K. Ambos os testes possuem boa aplicabilidade e vem sendo amplamente validado em diversos centros de referência.²³

Os regimes terapêuticos disponibilizados para a população pediátrica, embora amplamente testados em adultos, podem não ser suficientes para controle da doença na população pediátrica e a escolha da opção utilizada depende dos órgãos e sistemas envolvidos, bem como a gravidade da doença.²⁴ O arsenal terapêutico disponibilizado inclui medicamentos de aplicações tópicas, anti-inflamatório não esteroide, corticoides (com ação anti-inflamatória e imunossupressora), medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), tais como hidroxicloroquina, metotrexate ou azatioprina, bem como imunossupressores. A hidroxicloroquina é o medicamento mais recomendado para o tratamento do LES juvenil, cuja dose em crianças não deve exceder 5 mg/kg/dia.¹⁷

O manejo adequado e a prevenção das infecções presentes têm papel crucial na sobrevida desses pacientes, sendo de suma importância a instituição de antibioticoterapia precocemente. Portanto, faz-se necessário prever e considerar riscos e prognósticos para que se possa eventualmente instaurar e promover medidas preventivas. A principal forma de intervir e prevenir agravos associados ao LES é o conhecimento e o monitoramento de fatores de risco, bem como das condições clínicas apresentadas durante as diversas fases da doença.¹⁴

Este trabalho visa abordar a temática do LES na infância e sua contextualização por meio de um relato de caso clínico através de uma revisão bibliográfica.

Relato de Caso

Criança do sexo feminino, 13 anos, sem comorbidades prévias e em acompanhamento regular com pediatra ambulatoriamente, foi admitida em emergência do Hospital Santa Izabel da cidade de Salvador-Bahia, referenciada por médico cardiologista por presença de derrame pericárdico moderado em um curso de 2 dias, evidenciado por meio de ecocardiograma de controle, em vigência de febre não mensurada por 8 dias. Emagrecida, não soube precisar a perda ponderal; apresentava discreta taquidispneia e com estado geral regular, apresentando-se, na admissão hospitalar, estável clínica e hemodinamicamente, respirando confortavelmente em ar ambiente, sem necessidade de oxigenoterapia complementar a despeito do desconforto respiratório. Aceitação parcial da dieta via oral, de padrão habitual, dejeções e diurese dentro do padrão de normalidade. Internamento recente (há 1 mês da admissão hospitalar) em outra unidade hospitalar para tratamento de provável pneumonia comunitária, fazendo uso de Ceftriaxone por 5 dias, e com término de antibioticoterapia com uso de Amoxicilina e Clavulanato em ambiente domiciliar, sem intercorrências. A paciente informou que há cerca de 4 anos iniciou quadro de artralgia em mãos e eventual rash malar, sem prosseguir para investigações adicionais.

A tomografia de tórax à admissão apresentava pequeno derrame pleural livre à direita e pequeno a moderado derrame pleural, com sinais de loculação à esquerda. Consolidação pulmonar sugestiva de atelectasia passiva do lobo inferior esquerdo e segmento basal posterior do lobo inferior direito. Linfonodos proeminentes mediastinais e axilares, bilateralmente, o maior deles, pré vascular, medindo 1,7 cm.

Iniciada antibioticoterapia com Cefepime e Vancomicina, entretanto cursou com rash difuso, sendo retirada a Vancomicina e introduzido Teicoplanina na suspeita de provável reação alérgica. Foi realizado ciclo de Albendazol e Ivermectina. Os exames laboratoriais

evidenciaram anemia Hb 7,4g/dL, coombs direto reagente, presença de anticardiolipina lúpica positiva e FAN 1:640 e demais achados dentro do padrão de normalidade.

Realizado novo ecocardiograma de controle no 5º dia de internamento hospitalar, evidenciou-se válvula mitral com imagem sugestiva de vegetações e refluxo de grau discreto a moderado. Derrame pericárdico difuso de grau importante, sem sinais de restrição diastólica. Achados extracardíacos com derrame pleural bilateral. Postergada a pulsoterapia para controle do LES por conta da presença de vegetações sugestivas de endocardite de Libman-Sacks. Curvou posteriormente com persistência da febre a despeito do uso de antibioticoterapia, sendo considerada a presença de endocardite bacteriana. Evoluiu com melhora progressiva das alterações cardíacas e pulmonares, em ganho ponderal e melhora da atividade de doença. Introduzida corticoterapia (prednisona com desmame ambulatorial), hidroxicloroquina, suplementação vitamínica com vitamina D com cálcio e AAS para prevenção de eventos tromboembólicos. Paciente recebeu alta hospitalar com continuidade da assistência médica em serviço de *Home Care* para término de antibioticoterapia por um curso de 6 semanas.

Discussão

Define-se LES como uma condição autoimune com processo fisiopatológico complexo, que envolve fatores genéticos, ambientais e possivelmente infecciosos envolvidos.¹⁶ A doença é caracterizada por interação complexa entre susceptibilidade genética e fatores ambientais, resultando primariamente em perda de tolerância imunológica e desenvolvimento de autoimunidade crônica.^{20,21}

Os principais componentes do sistema imune inato e adaptativo, celular e humoral têm influência sobre a doença e pode acometer de forma variada diversos órgãos e tecidos.¹⁴

Por ser uma doença multissistêmica, muitas

vezes de início insidioso e com apresentação clínica variável, o diagnóstico de lupus pode ser difícil, principalmente na avaliação inicial em serviço de emergência.⁵ Nenhuma alteração clínica ou laboratorial, isoladamente, faz o seu diagnóstico, apesar de algumas dessas alterações clínicas e laboratoriais apresentadas serem sugestivas de tal enfermidade.⁶

A percepção do estado de saúde e da qualidade de vida dos pacientes, bem como o impacto de sua doença e de seu tratamento, vem sendo amplamente reconhecidos como tópicos de pesquisa em estudos clínicos e epidemiológicos. Por essa razão, fazem-se necessárias a compreensão e utilização de escalas de qualidade de vida, também na prática clínica cotidiana.¹²

Em relação ao tratamento disponibilizado, este inclui o uso de glicocorticoide, antimaláricos e imunossupressores.¹ Entretanto, alguns pacientes podem apresentar refratariedade à resposta terapêutica ou múltiplas manifestações sistêmicas que necessitam de tratamentos adicionais para controle da doença. Na população pediátrica, os efeitos colaterais são considerados maiores quando comparados à população adulta pelo maior tempo de duração da doença e exposição de efeitos cumulativos às drogas.¹⁴

Este caso clínico evidenciou paciente jovem com diagnóstico de LES, com complicações pulmonares e cardíacas, incluindo a endocardite de Libman-Sacks, ressaltando a importância por parte do pediatra sobre o conhecimento da doença e o impacto substancial na qualidade de vida de pacientes acometidos quando instituídas terapias precoces.

Conclusão

Torna-se de fundamental importância o reconhecimento precoce das principais manifestações clínicas que acometem o LES na assistência da população pediátrica. Por se tratar de uma doença crônica, a supressão da atividade da doença, a prevenção contra o surgimento de danos orgânicos, bem como o de seus efeitos

colaterais secundários aos fármacos utilizados contribuem positivamente na qualidade de vida de pacientes acometidos por tal enfermidade.

Referências

- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
- Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 716–730.
- Rose T, Dörner. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:321–333.
- Chen PY, Chang CH, Hsu CC, Liao YY, Chen KT. Systemic lupus erythematosus presenting with cardiac symptoms. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1117-9.
- P. Mistry and M. J. Kaplan, “Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis,” *Clinical Immunology*, vol. 185, pp. 59–73, 2017.
- M. R. Elliott and K. S. Ravichandran, “The dynamics of apoptotic cell clearance,” *Developmental Cell*, vol. 38, no. 2, pp. 147–160, 2016.
- Frostegård J. Prediction and management of cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(2):247-53.
- Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33: 809–813.
- Midgley A, Watson L, Beresford MW. New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Arch Dis Child* 2014; 99: 563–567.
- Ciccone MM, Zito A, Dentamaro I, Vestito D, Scicchitano P, Iacoviello M, et al. [Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2015;16(1):16-20.
- Correa Freitas E, Evelyn Karnopp T, de Souza Silva JM, et al. Vitamin D supplementation ameliorates arthritis but does not all eviate renal injury in pristane-induced lupus model. *Autoimmunity.* 2019;52(2):69–77.
- Morbach H, Girschick HJ. [B-cell targeted therapy for children and adolescents with rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2013; 72: 347–353.
- Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):1-21.
- Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 488–496.
- Yan S, Yim LY, Lu L, et al. MicroRNA regulation in systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Immune Netw.* 2014;14(3): 138–148.
- Bernal CB, Zamora LD, Navarra SV. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 146–153.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1788–1796.
- Lino K, Trizzotti N, Carvalho FR, Cosendey RI, Souza CF, Klumb EM, Silva AA, Almeida JR (2018) Pp65 antigenemia and cytomegalovirus diagnosis in patients with lupus nephritis: report of a series. *J Bras Nefrol* 40:44–52.
- Leone A, Sciascia S, Kamal A, et al. Biologicals for the treatment of systemic lupus erythematosus: current status and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 109–116.
- Thorbinson C, Oni L, Smith E, et al. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs* 2016; 18: 181–195.
- Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* 2016; 25:1542–1550.
- Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 22-721–731.
- Jorge AM, Lu N, Zhang Y, et al. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014). *Rheumatology (Oxford).* 2018; 23-57(2):337–344.
- Long H, Yin H, Wang L, et al. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2016;74:118–138.



RESUMO DE ARTIGO

Melanoma Nodular Amelanótico

Nodular Melanoma Amelanotic

Thadeu Santos Silva^{1*}, Luciana Rebouças de Araujo²,
Gustavo Baptista de Almeida Faro¹, Geise Rezende Paiva³

¹Ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia; ²Ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital Santa Izabel; ³Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Introdução

Os melanomas amelanóticos são caracterizados pela ausência de pigmento.¹ É uma variante infrequente dos subtipos clínico-patológicos classicamente descritos, estimado entre 2 a 8% de todos os casos.^{1,2} Podem apresentar-se como mácula eritematosa em áreas fotoexpostas, com alterações epidérmicas, placa dérmica normocrômica, sem mudanças epidérmicas ou lesão pápulo-nodular.¹ Sua apresentação mais comum é a variante nodular, entretanto, qualquer outra forma clínico-patológica pode ser encontrada.² A dermatoscopia pode constituir uma ferramenta importante na suspeição desta entidade.² Apesar de estarem ausentes as estruturas que sugerem a presença de melanina, é possível a visualização de padrões vasculares e pigmentação residual, não visíveis a olho nu.³ O padrão vascular predominante nos melanomas amelanóticos e hipomelanóticos depende da espessura do tumor.² Seu diagnóstico é dificultado, ainda, pela ausência de critérios bem estabelecidos.⁴ Por outro lado, não diferem dos melanomas pigmentados em termos de prognóstico ou terapêutica.¹

Correspondence addresses:
Dr. Thadeu Santos Silva
thadeumed@gmail.com

Received: December 28, 2019

Revised: January 26, 2020

Accepted: January 30, 2020

Published: March 31, 2020

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
© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Relato de Caso

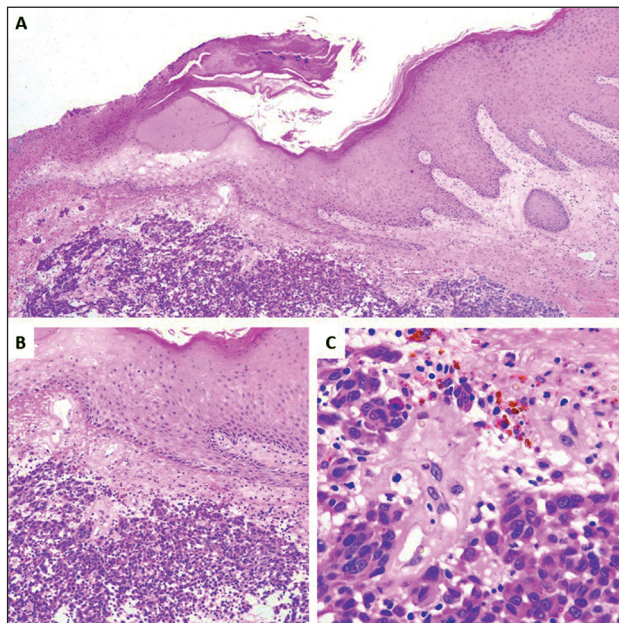
Paciente, sexo masculino, 60 anos, portador de esquizofrenia, compareceu ao serviço de dermatologia, acompanhado de familiar que referiu surgimento de lesão na região lombar há tempo indeterminado, porém com aumento progressivo em 2 meses. Ao exame dermatológico, apresentava lesão tumoral de aproximadamente 4cm de diâmetro, pedunculada, na região lombar, com área eritematosa peritumoral (Figura 1). Foi submetido à exérese, com margem de 2mm. O estudo anatomopatológico evidenciou extensa área de ulceração, recoberta por tampão fibrinoleucocitário. Na derme, observou-se

Resumo do Artigo: Thadeu Santos Silva, Luciana Rebouças de Araujo, Gustavo Baptista de Almeida Faro. Nodular amelanotic melanoma. Letters. An. Bras. Dermatol. vol.94 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2019 Epub Oct 17, 2019. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198453>.

Figura 1. Lesão no dorso do paciente.

neoplasia maligna composta por células grandes, epitelioides e fusocelulares, formando blocos coesos e extensamente infiltrativos, além de áreas de necrose. As células exibiam intensa hipercromasia e pleomorfismo, com numerosas figuras de mitose típicas e atípicas, nucléolos evidentes e eosinofílicos e presença de pigmento acastanhado (Figura 2). O estudo imunohistoquímico revelou positividade para Melan A, S100, SOX10 e HMB45, confirmando o diagnóstico de melanoma maligno, tipo nodular, com Breslow de 1,5cm e índice mitótico de 15 mitoses/mm². Invasão linfática, sanguínea e perineural não foram detectadas. Margens cirúrgicas livres, distando 2,6mm da neoplasia.

Sendo a pigmentação um dos critérios norteadores do diagnóstico das lesões melanocíticas, a falta desta torna o melanoma amelanótico, muitas vezes, um desafio.^{1,2} A dermatoscopia é de grande importância para a avaliação dos tipos morfológicos das estruturas vasculares nestes casos.³ O padrão vascular, sozinho, pode não ser suficiente, sendo essencial associar a clínica e a história do paciente.³ O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido histopatologicamente, sendo frequentemente necessário o estudo imunohistoquímico.^{2,4}

Figura 2. Histopatologia. A. Ulceração. B: Células grandes, epitelioides e fusocelulares em blocos infiltrativos. C: Células com hipercromasia e figuras de mitose e pigmento acastanhado.

O presente relato evidencia a importância da histopatologia e imunohistoquímica para elucidação diagnóstica. A ausência de critérios definidos pode retardar a suspeição e diagnóstico, fundamentais na definição do prognóstico desta entidade altamente agressiva e potencialmente fatal.⁴

Referências

1. Thomas NE, Kricke A, Waxweiler WT et al. Genes, Environment, and Melanoma (GEM) Study Group. Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1306-314.
2. Cheung WL, Patel RR, Leonard A, Firoz B, Meehan SA. Amelanotic melanoma: a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol.* 2012;39:33-9.
3. Jaimes N, Braun RP, Thomas L, Marghoob AA. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:591-6.
4. Mendes MS, Costa MC, Gomes CM, de Araújo LC, Takano GH. Amelanotic metastatic cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol.* 2013;88:989-91.



RESUMO DE ARTIGO

Técnicas de VATS Uniportal para Ressecção Sublobar e Lobectomia Média: Desenvolvendo Diretrizes

Developing the Guidelines: The Techniques of Uniportal VATS for Sublobar Resection and Middle Lobectomy

Ricardo Oliveira^{1*}

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

Introdução

Historicamente, a ressecção cirúrgica padrão para tratamento do Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células (CPNPC) é a lobectomia pulmonar. Em 1995, os resultados de estudo randomizado do *Lung Cancer Study Group* reforçaram esse conceito ao reportar aumento significativo de recorrência local e morte por câncer nos pacientes submetidos à ressecção sublobar (menor que um lobo pulmonar) comparados aos pacientes submetidos à lobectomia.¹ Vieses de seleção podem ter interferido negativamente nos resultados em uma época na qual alguns exames atualmente essenciais no estadiamento do câncer de pulmão não eram disponíveis, como tomografia com emissão de pósitrons (PET) e ultrassonografia endobrônquica (EBUS). Apesar disso, desde a publicação deste estudo, a avaliação do papel da ressecção sublobar no tratamento do câncer de pulmão permaneceu adormecida por um longo tempo. No entanto, mais recentemente, esta temática voltou a ter destaque devido a um aumento na detecção de casos de câncer de pulmão em estágios precoces associado a uma melhoria dos exames de imagem e programas de rastreamento.^{2,3} Estas neoplasias precoces geralmente apresentam-se como nódulos não-sólidos em vidro despolido e semi-sólidos, histopatologicamente correspondendo a adenocarcinomas *in situ* e adenocarcinomas minimamente invasivos, respectivamente.⁴⁻⁶ Estudos não-randomizados mostram que a ressecção sublobar está indicada nestas lesões de melhor prognóstico, com baixo metabolismo no PET, assim como em pacientes com função pulmonar comprometida ou portadores de comorbidades que impossibilitam a realização de lobectomia.⁷⁻¹² Dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos em andamento avaliam a possibilidade de tornar a ressecção sublobar o tratamento padrão para

Correspondence addresses:

Dr. Ricardo Oliveira
flaca@uol.com.br

Received: December 11, 2019

Revised: January 17, 2020

Accepted: January 21, 2020

Published: March 31, 2020

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

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved. ISSN: 2526-5563

Resumo do Artigo: Arthur Vieira, Ricardo Oliveira, Ivan Salgado de Azevedo, Paula Ugalde Figueroa. Developing the guidelines: the techniques of uniportal VATS for sublobar resection and middle lobectomy. Article. Journal of Thoracic Disease Vol 11, Supplement 16 (September 2019).

neoplasias pulmonares de até 2cm, causando um impacto significativo na prática clínica.^{13,14}

Atualmente, a cirurgia minimamente invasiva vídeo-assistida (VATS) é a técnica de escolha para realização de lobectomias ou ressecções sublobares no tratamento do câncer de pulmão de estágio inicial. É necessário um conhecimento anatômico profundo e destreza de movimentos por parte do cirurgião para realização destas cirurgias com segurança. Nesse contexto, uma boa visualização do campo cirúrgico por vídeo é essencial. A técnica uniportal com colocação da câmera pela única incisão de trabalho (Figura 1) fornece uma visão frontal dos elementos do hilo pulmonar, facilitando a dissecação das estruturas. A publicação *Developing the guidelines: the techniques of uniportal VATS for sublobar resection and middle lobectomy* detalha a técnica das segmentectomias pulmonares anatômicas mais comuns e lobectomia média pela via uniportal.¹⁵ Neste artigo, faremos um resumo desta publicação.

Avaliação Pré-Operatória

Todos os pacientes devem realizar avaliação clínica com exames laboratoriais, cardiológicos e específicos na existência de comorbidades. A função pulmonar deve ser medida através de espirometria e capacidade de difusão de monóxido de carbono.

Do ponto de vista oncológico, deve-se realizar tomografia do tórax e abdome superior com contraste, PET, broncoscopia e, idealmente, biópsia da lesão para confirmação diagnóstica. Estadiamento invasivo do mediastino com EBUS ou mediastinoscopia está indicado na presença de linfonodos aumentados (>1cm) ou hipermetabólicos ao PET. Uma análise minuciosa da tomografia do tórax para avaliar a relação da neoplasia com artéria, veia e brônquios segmentares é fundamental para decidir pela factibilidade da segmentectomia anatômica. O princípio oncológico primordial a ser respeitado é a margem oncológica do parênquima

pulmonar. Para lesões muito próximas ao plano intersegmentar na tomografia, o exame intra-operatório das margens com congelação pode assegurar sua adequabilidade.

Cirurgia

Alguns aspectos são comuns a todas as segmentectomias como: anestesia geral, ventilação monopulmonar com tubo duplo-lúmen, posicionamento do paciente em decúbito lateral, incisão de 3-4cm no 5º espaço intercostal nas segmentectomias dos lobos superiores e lobectomia média e no 6º espaço intercostal nas segmentectomias dos lobos inferiores, linfadenectomia, bloqueio de nervo intercostal preemptivo e, ao término da cirurgia, utilização de dispositivo alargador de incisão (Figura 1) para facilitar a exposição e retirada da peça de forma protegida.

Segmentectomia Posterior (S2) do Lobo Superior Direito(LSD)

O pulmão é tracionado anteriormente e a dissecação é iniciada no hilo pulmonar posteriormente ao longo do brônquio intermédio até a origem do brônquio do LSD e suas segmentações. Em seguida, a artéria pulmonar é identificada na cissura e dissecada no sentido posterior. O grampeamento da cissura oblíqua posterior e a retirada de linfonodos permitem melhor exposição da artéria pulmonar. O LSD é tracionado no sentido apical e a artéria ascendente posterior e a veia para o segmento posterior do LSD são individualizadas e grampeadas ou seccionadas e seladas com dispositivos de energia para vasos de até 7mm.¹⁶ Por fim, o brônquio de S2 é identificado e grampeado com auxílio de broncoscopia intra-operatória. Neste momento, é realizada insuflação do pulmão direito, o segmento S2 permanece atelectasiado e o plano intersegmentar parenquimatoso é delimitado e grampeado. A peça é retirada de forma protegida e é feito bloqueio intercostal.

Figura 1. Acesso uniportal no 5º espaço intercostal direito com dispositivo alargador de incisão.



Tri-Segmentectomia (S1+2 + S3) do Lobo Superior Esquerdo (LSE)

Na tri-segmentectomia do LSE são ressecados os segmentos ápico-posterior (S1+2) e anterior (S3), preservando-se a língua (S4+5). A dissecação inicia-se no hilo pulmonar anteriormente ao nível da veia pulmonar superior. São identificadas as veias de cada segmento do LSE e realizado grampeamento, mantendo-se o ramo lingular. Na sequência, os ramos arteriais para os segmentos S1+2 e S3 são isolados e grampeados. É importante reconhecer as frequentes variações anatômicas dos ramos da artéria pulmonar para o LSE a fim de evitar ligaduras inadvertidas. O LSE é tracionado para manter o brônquio em posição vertical, facilitando a correta identificação da divisão brônquica segmentar. Os brônquios dos segmentos S1+2 e S3 são grampeados. O plano intersegmentar com a língua é seccionado com endogrampeador conforme técnica de insuflação pulmonar descrita anteriormente. A peça é retirada de forma protegida e é feito bloqueio intercostal.

Lingulectomia

Assim como na tri-segmentectomia, a dissecação é iniciada no hilo anterior com intuito

de identificar a veia pulmonar superior e seus ramos. A pleura mediastinal é aberta entre as veias pulmonares superior e inferior. A veia da língua é ligada com grampeamento. Diferente da tri-segmentectomia, na lingulectomia há necessidade de grampeamento da cissura oblíqua para exposição da artéria pulmonar interlobar e seus ramos. A artéria lingular é grampeada com carga vascular. Em geral, o brônquio lingular localiza-se posterior à veia lingular já seccionada. Broncoscopia intra-operatória pode auxiliar na identificação deste brônquio o qual é grampeado. O plano intersegmentar segue as mesmas etapas já descritas.

Lobectomia Média

A primeira etapa da lobectomia média é a dissecação da veia pulmonar superior e correta identificação da veia do lobo médio. Na técnica uniportal, para grampeamento da veia do lobo médio, a melhor forma é posicionar o grampeador no sentido do mediastino posteriormente, abaixo do brônquio do lobo médio. Nesta manobra, manter o pulmão tracionado e a veia em posição verticalizada permite avançar o grampeador de forma segura mesmo sem visualização completa da ponta. Em seguida, separam-se os lobos inferior do médio com grampeamento da cissura oblíqua anterior. O brônquio do lobo médio fica bem exposto e é grampeado. É feita ligadura de 1 ou 2 ramos da artéria pulmonar para o lobo médio com endogrampeador. Para finalizar, a cissura horizontal entre o LSD e LM é seccionada.

Segmentectomiasuperior (S6) do Lobo Inferior

O primeiro passo é identificar a artéria pulmonar interlobar na cissura. Caso esta seja incompleta, explora-se o espaço entre as veias pulmonares superior e inferior, identifica-

se a carina brônquica secundária e a artéria estará logo acima. Isso permite confeccionar um “túnel” entre a artéria e a cissura. Em seguida, o grampeamento da cissura expõe completamente a artéria interlobar e seus ramos. Nesta sequência, a artéria e o brônquio do segmento são grampeados. Após secção do brônquio, a veia do segmento 6 é identificada e esta pode ser grampeada individualmente ou em bloco com o plano intersegmentar.

Segmentectomia Basilar (S7, S8, S9, S10) do Lobo Inferior

A estratégia inicial depende da disposição da cissura. Se a cissura for incompleta, a dissecação começa pela secção do ligamento pulmonar inferior, abertura da pleura mediastinal posterior e dissecação da veia pulmonar inferior. Em seguida, faz-se a dissecação anterior entre as veias pulmonares até exposição da carina secundária e identificação da artéria interlobar na cissura (já anteriormente descrita). Proceda-se com grampeamento da cissura acima da artéria pulmonar. Dessa forma, são identificados os ramos arteriais do lobo inferior e faz-se a ligadura da artéria basilar com endogrampeador e carga vascular. Em caso de cissura completa, a artéria interlobar é facilmente identificada na cissura e a primeira etapa é a ligadura dos ramos basilares.

Após a ligadura da artéria, segue-se com grampeamento do brônquio dos segmentos basilares e por último da veia pulmonar segmentar com atenção especial para preservar o ramo venoso do segmento superior. A secção do plano intersegmentar finaliza o procedimento.

Conclusão

As segmentectomias anatômicas exigem elevado conhecimento anatômico e domínio de técnicas de cirurgia minimamente invasiva.

O artigo “Developing the guidelines: the techniques of uniportal VATS for sublobar resection and middle lobectomy” descreve as etapas das principais segmentectomias anatômicas e lobectomia média por via uniportal, com objetivo de padronização da técnica. Cirurgias torácicas devem estar envolvidas com treinamento dessas cirurgias visto que certamente ressecções sublobares serão cada vez mais necessárias.

Referências

1. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy *versus* limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-22;discussion 622-3.
2. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1523-31.
3. Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial (NELSON). Available online: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN63545820>.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
5. Godoy MC, Truong MT, Sabloff B et al. Subsolid pulmonary nodule management and lung adenocarcinoma classification: state of the art and future trends. *Semin Roentgenol.* 2013;48:295-307.
6. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151:193-203.
7. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 01.2019. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed on Nov 18, 2018.
8. Altorki NK, Kamel MK, Narula N et al. Anatomical segmentectomy and wedge resections are associated with comparable outcomes for patients with small cT1N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1984-92.
9. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59:137-41.

10. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE et al. A case-matched study of anatomical segmentectomy *versus* lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:675-9.
11. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R et al. Outcomes of sublobar resection *versus* lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:408-15; discussion 415-6.
12. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:381-7; discussion 387-8.
13. Comparison of Different Types of Surgery in Treating Patients With Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499330>.
14. Nakamura K, Saji H, Nakajima R et al. A phase III randomized trial of lobectomy *versus* limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:271-4.
15. Vieira A, Oliveira R, de Azevedo IS, Figueroa PU. Developing the guidelines: the techniques of uniportal VATS for sublobar resection and middle lobectomy. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 16):S2086-S2094. doi: 10.21037/jtd.2019.04.88.
16. Goudie E, Oliveira RL, Thiffault V et al. Phase 1 trial evaluating safety of pulmonary artery sealing with ultrasonic energy in VATS lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:214-20.

PROTOCOLO ASSISTENCIAL



	POLITICA Padronização de Siglas e Abreviaturas
---	--

1. OBJETIVO

Definir as siglas e abreviaturas utilizadas nos documentos assistenciais do Hospital Santa Izabel, fornecendo um glossário para padronizar o uso, facilitar a comunicação e a compreensão das informações presentes no prontuário, tornando mais seguros os registros nele contido. Deve ser utilizado como orientação e consulta pelos usuários do prontuário, pesquisadores e pelo paciente.

2. NORMAS

Correspondence addresses:
Dra. Soraya T.A. Accioly
soraia.accioly@santacasaba.org.br

Received: December 17, 2019

Revised: January 31, 2020

Accepted: February 5, 2020

Published: March 31, 2020

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 conflict of interests exists.

Copyright

© 2020 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

- 2.1. As siglas e abreviaturas apresentadas são o padrão do Hospital Santa Izabel.
- 2.2. Todos os profissionais responsáveis por registros assistenciais que utilizarem siglas e abreviaturas devem utilizar o padrão definido nesta norma.
- 2.3. Quando houver necessidade de criação de novas siglas deve ser apresentada uma proposta para a Comissão de Análise e Revisão de Prontuários que avaliará a proposta e, caso aprove, deverá atualizar esta norma.

3. CONTROLES

- 3.1. Auditoria de prontuários.

4. AÇÕES DE CONTRAMEDIDA

Caso seja identificada a utilização indevida de sigla, a Comissão de Análise e Revisão de Prontuários deverá solicitar ao gestor responsável que oriente o profissional que efetuou o registro.

ELABORADO POR: Verusca Ferreira, Eliudete Figueiredo, Carla Oliveira, Valtermei Andrade, Darci Malaquias, Edgard Passos, Aridea Mamedio, Jacqueline Noronha (Comissão de Prontuário)	CONSENSADO POR: Soraia Accioly (Gerente de Qualidade)	APROVADO POR: José Ricardo Madureira (Diretor Técnico Assistencial)
--	---	---

	POLITICA Padronização de Siglas e Abreviaturas
---	--

5.VIGÊNCIA

NÃO UTILIZAR	SIGNIFICADO PRETENDIDO	POSSÍVEIS INTERPRETAÇÕES EQUIVOCADAS	RECOMENDAÇÃO
amp	Ampola	Entender “comp” (comprimido)	Escrever a palavra completa
BID	2 vezes ao dia	Entender como SID, QID, TID ou não entender a forma de uso	Escrever a expressão completa
comp	Comprimido	Entender “amp” (ampola)	Escrever a palavra completa
cp	Cápsula ou comprimido	Dúvida sobre a forma farmacêutica	Escrever a palavra completa
cps	Cápsula ou comprimido	Dúvida sobre a forma farmacêutica	Escrever a palavra completa
d	Dia	Entender como “dose”	Escrever a palavra completa
IJ	Injeção	Entender como intrajugular ou como intravenoso	Escrever a palavra completa
g	Grama	Entender como 0	Escrever a palavra “grama”
IN	Intranasal	Entender como IV (intravenoso) ou IM (intramuscular)	Escrever a palavra completa
IV	Intravenoso	Entender IM (intramuscular) ou IN (intranasal)	Usar o termo endovenoso
KCl	Cloreto de potássio	Entender como cloreto de sódio	Escrever o nome completo do medicamento
mg	miligrama	Confundir como 00g	Escrever a palavra “miligrama”
l	Litro	Confundir com o número “1”	Escrever a palavra “litro”
MgSO ₄	Sulfato de magnésio	Entender como sulfato de morfina	Escrever o nome completo do medicamento
ml	mililitros	Confundir com 00l	Escrever a palavra “mililitro”
µg	Micrograma	Entender como miligrama	Escrever a palavra “micrograma”
MSO ₄	Sulfato de morfina	Entender como sulfato de magnésio	Escrever o nome completo do medicamento
NaCl	Cloreto de sódio	Entender como cloreto de potássio	Escrever o nome completo do medicamento
OD e OE	Olho direito e olho esquerdo	Entender como ouvido direito e ouvido esquerdo	Escrever a expressão completa
QID	4 vezes ao dia	Entender como SID, BID, TID ou não entender a forma de uso	Escrever a expressão completa
SC	Subcutâneo	Entender como SL (sublingual)	Escrever a palavra completa
SID	1 vez ao dia	Entender como QID, BID, TID ou não entender a forma de uso	Escrever a palavra completa
sup	Supositório	Entender como suspensão	Escrever a palavra completa
susp	Suspensão	Entender como supositório	Escrever a palavra completa
TID	3 vezes ao dia	Entender como QID, BID, SID ou não entender a forma de uso	Escrever a palavra completa
U ou u	Unidades	Entender como “0” ou como “4”	Escrever a palavra completa
UI	Unidades Internacionais	Entender como “0” ou “1”	Escrever a expressão completa
ZnSO ₄	Sulfato de zinco	Entender como sulfato de morfina	Escrever o nome completo do medicamento
<	Menor que	> (maior que)	Escrever “menor que”
>	Maior que	< (menor que)	Escrever “maior que”
↑ e ↓	Aumentar e reduzir, respectivamente	Podem ser confundidos com letras ou números especialmente com “1” ou “T”	Escrever as palavras “aumentar” e “reduzir”
/ (barra)	Usada para separar duas doses ou com o significado de “por”	Entender como número “1”	Escrever “por”
+	Mais ou “e”	Entender como o número “4”	Escrever as palavras “mais” ou “e”
“	Segundos	Entender como cc	Escrever a palavra “segundos”
X	Vezes	Pode ser interpretado como “durante”	Escrever a palavra “vezes”
&	E	Entender como 2 ou 8	Escrever a palavra “e”

ELABORADO POR:

Verusca Ferreira, Eliudete Figueiredo, Carla Oliveira, Valternei Andrade, Darci Malaquias, Edgard Passos, Arídea Mamedio, Jacqueline Noronha (Comissão de Prontoário)

CONSENSADO POR:

Soraia Accioly
(Gerente de Qualidade)

APROVADO POR:

José Ricardo Madureira
(Diretor Técnico Assistencial)

	POLITICA Padronização de Siglas e Abreviaturas
---	--

6. SIGLAS E ABREVIATURAS PADRONIZADAS

A	Altura	IMC	Índice de Massa Corpórea	RN	Recém-nascido
ACM	A Critério Médico	IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea	RNI/ INR	Coefficiente Internacional de Normalização
ACV	Aparelho Cardiovascular	IRA	Insuficiência Renal Aguda	Rx	Radiografia
ATB	Antibioticoterapia	IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde	SAE	Sistematização da Assistência de Enfermagem
ATC	Angioplastia Coronariana Percutânea	IRC	Insuficiência Renal Crônica	SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
AVC	Acidente Vascular Cerebral	ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico	SENEP	Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral
AVE	Acidente Vascular Encefálico	ITR	Infecção do Trato Respiratório	SNE	Sonda Nasoenteral
AVP	Acesso Venoso Periférico	ITU	Infecção do Trato Urinário	SNG	Sonda Nasogástrica
CA	Câncer	LAB	Laboratório	SPO2 ou SAT	Saturação Periférica ou de Pulso de Oxigênio
CC	Centro Cirúrgico	LPP	Lesão por Pressão	SSVV	Sinais Vitais
CID	Classificação Internacional de Doenças	MID	Membro Inferior Direito	SVA	Sonda Vesical de Alívio
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas	MIE	Membro Inferior Esquerdo	SVF	Sonda Vesical de Foley
CRM	Conselho Regional de Medicina	MMII	Membros Inferiores	TC / TAC	Tomografia Computorizada
D1 D2	Correspondente ao Dia da Infusão	MMSS	Membros Superiores	TCM	Triglicerídeo de Cadeia Média
DAC	Doença Arterial Coronariana	MP	Médico Plantonista	Temp	Temperatura
DM	Diabetes Mellitus	MSD	Membro Superior Direito	TEP	Tromboembolismo Pulmonar
DVA	Droga Vasoativa	MSE	Membro Superior Esquerdo	TEV	Tromboembolismo Venoso
EAP	Edema Agudo de Pulmão	MVBD	Murmúrios Vesiculares Bem Distribuídos	TGO	Transaminase Oxalacética (AST)
ECG	Eletrcardiograma	NBZ	Nebulização	TGP	Transaminase Pirúvica (ALT)
EEG	Eletronefalograma	NPT	Nutrição Parenteral Total	TIC	Tecnologia da Informação e Comunicação
EPAP	Pressão Positiva Expiratória nas Vias Aéreas	O2	Oxigênio	TQT	Traqueostomia
FA	Fibrilação Atrial	P	Peso	Ur	Ureia
FC	Frequência Cardíaca	PA	Pressão Arterial	USG / US	Ultrassonografia
FR	Frequência Respiratório	PAD	Pressão Arterial Diastólica	UTI	Unidade de Terapia Intensiva
GTT	Gastrostomia	PAS	Pressão Arterial Sistólica	VET	Valor Energético Total
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar	PCR	Parada Cardiorrespiratória	VM	Ventilação Mecânica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica	PO	Pós-Operatório	VO	Via Oral
Hb	Hemoglobina	POI	Pós-Operatório Imediato		
Ht	Hematócrito	POT	Pós-Operatório Tardio		
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio	RA	Ruídos Adventícios		

ELABORADO POR:

Verusca Ferreira, Eliudete Figueiredo, Carla Oliveira, Valternei Andrade, Darci Malaquias, Edgard Passos, Arídea Mamedio, Jacqueline Noronha (Comissão de Prontuário)

CONSENSADO POR:

Soraia Accioly
(Gerente de Qualidade)

APROVADO POR:

José Ricardo Madureira
(Diretor Técnico Assistencial)

	POLITICA Padronização de Siglas e Abreviaturas
---	--

7. SIGLAS PARAMETRIZADAS NO SISTEMA MV

As abreviaturas e siglas contidas no sistema MV com a descrição da forma de aplicação de medicamentos serão modificadas para a forma cursiva. Atualmente serão utilizadas, porém deverão ter uma atenção especial com o objetivo de evitarem-se erros de medicação e garantir a segurança do paciente.

Sigla	Descrição/Forma/Aplicação
IN	INALATÓRIO
IM	INTRAMUSCULAR
IV	IV DIRETO
OF	OFTÁLMICO
SE	SONDA NASOENTÉRICA
SG	SONDA NASOGÁSTRICA
SC	SUBCUTÂNEO
SL	SUBLINGUAL
TO	TÓPICO
VO	VIA ORAL
VR	VIA RETAL
IR	IRRIGAÇÃO VESICAL
GT	GASTROSTOMIA
IT	INTRAVESICAL
PE	VIA PERIDURAL
IO	INTRA OSSÉA
VA	VIA OTOLÓGICA
VV	VIA VAGINAL
IA	INTRA-ARTERIAL
VE	VIA ENTERAL
TD	TRANSDÉRMICA
SO	SONDA OROGÁSTRICA
OE	SONDA OROENTERAL
JN	JEJUNOSTOMIA
TQ	INTRATRAQUEAL
IP	INTRAPERITONIAL
ID	INTRADÉRMICA
EP	EPIDURAL
IOC	INTRAOCULAR
ITRD	INTRADIALÍTICA
VNA	VIA NASAL
VU	VIA URETRAL
TQT	VIA TRAQUEOSTOMIA
VIO	VIA INALATÓRIA ORAL
ITD	INTRADIALÍTICA
IVI	IV INFUSÃO
ITA	INTRA-ARTICULAR
BIC	BOMBA DE INFUSÃO CONTÍNUA
IF	INTRALINFÁTICA
ITT	INTRATECAL

ELABORADO POR:

Verusca Ferreira, Eliudete Figueiredo, Carla Oliveira, Valternei Andrade, Darci Malaquias, Edgard Passos, Arídea Mamedio, Jacqueline Noronha (Comissão de Prontoário)

CONSENSADO POR:

Soraia Accioly
(Gerente de Qualidade)

APROVADO POR:

José Ricardo Madureira
(Diretor Técnico Assistencial)

ERRATUM

Na Revista Científica HSI 2019;3(4):258, na categoria Artigo Multiprofissional, onde lê-se o artigo de título, “Enfermeira Estomaterapeuta no Cuidado a Pessoa com Colostomia: Relato de Caso, de autoria da Dra. Karina Portugal”, leia-se:

Enfermeira Estomaterapeuta no Cuidado a Pessoa com Colostomia: Relato de Caso

*Stoma Therapist Nurse in Caring for the Person with Colostomy:
A Case Report*

Aurea Angélica Paste^{1*}, Roberta Mendonça Viana², Karina Oliveira Portugal²

¹Médica Infectologista (autora principal)*; ²Serviço de Enfermagem do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

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 rchi@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.

18 ANOS E TUDO QUE A GENTE DESEJA É CONTINUAR REALIZANDO SONHOS.

Outra celebração que
queremos dividir com você.
São 18 anos fazendo parte
da realização de muitos sonhos.
Eventos de todos os tipos, formatos
e tamanhos. Pode comemorar.

• Casamentos • Formaturas • Shows • Bodas • Festas Temáticas • Eventos Corporativos • E muito mais

Av. Joana Angélica, 79, Nazaré (Pupileira), Salvador-BA | CEP: 40.050-001

Tel.: (71) 2203.9668 | (71) 2203.9647

f /CerimonialRainhaLeonor @RainhaLeonorCerimonial

Cerimonial
RAINHA LEONOR



SUA NOVA FACULDADE TEM 470 ANOS DE EXPERIÊNCIA



PÓS E ATUALIZAÇÃO EM SAÚDE INSCRIÇÕES ABERTAS

CURSOS DE ATUALIZAÇÃO

CUIDADOS PALIATIVOS

GESTÃO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO

ENFERMAGEM EM TERAPIA INTENSIVA

ENFERMAGEM EM URGÊNCIA E EMERGÊNCIA

FISIOTERAPIA ONCOLÓGICA

FISIOTERAPIA HOSPITALAR
COM ÊNFASE EM UNIDADES DE ALTA COMPLEXIDADE ADULTO

FISIOTERAPIA EM POSTURA E DOR

PSICOLOGIA HOSPITALAR

NUTRIÇÃO CLÍNICA
E TERAPIA NUTRICIONAL

TURMAS 2020.1

A Faculdade Santa Casa oferece 7 cursos de Pós-Graduação e 2 cursos de Atualização em Saúde. O Processo Seletivo consiste no cumprimento dos requisitos de formação ou de atuação (no caso dos Cursos de Atualização) na área pretendida e na análise da documentação do aluno. Inscreva-se.

CAMPUS PUPILEIRA

Av. Joana Angélica, 79
Nazaré / Salvador - BA



71 2203-9850
faculdesantacasa.edu.br

