



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

ISSN 2526-5563

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital SANTA IZABEL



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

ANEURISMA DE ARTÉRIAS
CORONÁRIAS: CONHECEMOS
O SUFICIENTE A SEU RESPEITO?

RELATO DE CASO

DISSECÇÃO ARTERIAL INTRACRANIANA
EM JOVEM DE 16 ANOS DURANTE
ATIVIDADE ESPORTIVA.

RESUMO DE ARTIGO

SOBREPOSIÇÃO DA MUTAÇÃO
GANHO-DE-FUNÇÃO* DO GEN SETBP1
NA SÍNDROME DE SCHINZEL-GIEDION E
EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS.

V. 02 | N. 01 | MARÇO 2018

SUA NOTA FAZ O BEM E VALE PRÊMIOS

rodna

CONCORRA A
R\$100 MIL POR MÊS.
CADASTRE-SE:
notapremiadabahia.ba.gov.br



NOTA
PREMIADA
BAHIA



INDIQUE A
SANTA CASA
E O GACC



REVISTA CIENTÍFICA
Hospital SANTA IZABEL

Publicação Trimestral • Revista Científica do Hospital Santa Izabel, HSI, V. 02, N. 01, Março 2018

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa
Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia

COEDITORES

ANESTESIOLOGIA
Jedson dos Santos Nascimento

ÁREA MULTIPROFISSIONAL
Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

CANCEROLOGIA CLÍNICA
Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

CARDIOLOGIA
Gilson Soares Feitosa

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
Anabel Góes Costa

CIRURGIA GERAL
André Ney Menezes Freire

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO
André Ney Menezes Freire

CLÍNICA MÉDICA
Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
José Carlos Raimundo Brito

MEDICINA INTENSIVA
Edson Marques Silva Filho

NEUROLOGIA
Davidson França Pereira

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Marcos Antônio Almeida Matos

OTORRINOLARINGOLOGIA
Nilvano Alves Andrade

PNEUMOLOGIA
Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA
Luiz Eduardo Café

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

1. ANESTESIOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

2. CANCEROLOGIA CLÍNICA
Supervisora: Profª. Dra. Daniela Galvão Barros

3. CARDIOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

4. CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA
Supervisora: Profª. Dra. Anabel Góes Costa

5. CLÍNICA MÉDICA
Supervisor: Prof. Dr. Marcel Lima Albuquerque

6. CIRURGIA GERAL
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

7. CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO
Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

8. HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA
Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

9. MEDICINA INTENSIVA
Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

10. NEUROLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

11. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

12. OTORRINOLARINGOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

13. PNEUMOLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

14. UROLOGIA
Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca	Joberto Pinheiro Sena
Adriano Dias Dourado Oliveira	Joel Alves Pinho Filho
Adson Roberto Santos Neves	Jonas Gordilho Souza
Alex Guedes	Jorge Andion Torreão
Alina Coutinho Rodrigues Feitosa	Jorge Bastos Freitas Júnior
Ana Lúcia Ribeiro de Freitas	Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro
Anabel Góes Costa	José Alves Rocha Filho
André Ney Menezes Freire	José Carlos Brito Filho
Angele Azevedo Alves Mattoso	José César Batista Oliveira Filho
Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro	Lígia Beatriz Wanke de Azevedo
Antônio Carlos de Sales Nery	Livia Maria Quirino da Silva Andrade
Antônio Fernando Borba Fróes Júnior	Lucimar Soares Garcia Rosa
Antônio Moraes de Azevedo Júnior	Luís Fernando Pinto Jonhson
Augusto José Gonçalves de Almeida	Marcel Lima Albuquerque
Bruno Aguiar	Marcos Vinícius Santos Andrade
Cristiane de Brito Magalhães	Maria Lúcia Duarte
Cristiane Abbhusen Lima Castelo Branco	Mariana Lesquives Vieira
Dálvaro Oliveira de Castro Júnior	Mateus Santana do Rosário
Daniela Barros	Matheus Tannus dos Santos
Darci Malaquias de Oliveira Barbosa	Maura Alice Santos Romeo
David Greco Varela	Melba Moura Lobo Moreira
Edson Marques Silva Filho	Nilzo Augusto Mendes Ribeiro
Elves Anderson Pires Maciel	Paulo José Bastos Barbosa
Flávio Robert Sant'ana	Pedro Antônio Pereira de Jesus
Gilson Soares Feitosa-Filho	Pepita Bacelar Borges
Guilhardo Fontes Ribeiro	Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana
Gustavo Almeida Fortunato	Patrícia Falcão Pitombo
Gustavo Freitas Feitosa	Renato Ribeiro Gonçalves
Heitor Ghissoni de Carvalho	Ricardo Eloy Pereira
Humberto Ferraz França de Oliveira	Rogério Meira Barros
Iana Conceição da Silva	Rosalvo Abreu Silva
Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza	Rosana Pellegrini
Jacqueline Araújo Teixeira Noronha	Sandra Oliveira Silva
Jamary Oliveira Filho	Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira
Jamile Seixas Fukuda	Sheldon Perrone de Menezes
Jamocyr Moura Marinho	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Jayme Fagundes dos Santos Filho	Verusca de Matos Ferreira
Jedson Nascimento dos Santos	

EXPEDIENTE

SANTA CASA DA BAHIA

PROVEDOR
Roberto Sá Menezes

VICE-PROVEDOR
Renato Augusto Ribeiro Novis

ESCRIVÃ
Ana Paula Gordilho Pessoa

TESOUREIRO
Antônio Alberto Machado Pires Valença

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE DE SAÚDE
Eduardo Queiroz

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA
Gilson Soares Feitosa

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL
Ricardo Madureira

DIRETORA ADMINISTRATIVA
Mônica Bezerra

DIRETOR DE MERCADO
Giovanni Mura

EXPEDIENTE

LUX COMUNICAÇÃO INTEGRADA

DIRETORIA EXECUTIVA
Ana Lúcia Martins

DIAGRAMAÇÃO
Gabriela Oliveira

CONSULTORIA DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA
Silvana Pereira
(Apoio à Atividade Médico-Científica da ABM)

Sumário

07

Editorial

Momento atual da medicina.

Nilzo Ribeiro

09

Atualização de Tema: Cardiologia

Aneurisma de artérias coronárias: conhecemos o suficiente a seu respeito?

Vinícius Vieira Magalhães

17

Atualização de Tema: Urologia

Efeito dos alfa-bloqueadores no tratamento da ureterolitíase distal – uma revisão sistemática e meta-análise.

Leandro Frarley Santos e Miranda

26

Relato de Caso: Clínica Médica

Síndrome de Fahr: um diagnóstico raro.

Adriane Souza da Paz

29

Relato de Caso: Neurologia

Dissecção arterial intracraniana em jovem de 16 anos durante atividade esportiva.

Carolina Salles de Andrade Carrera

32

Relato de Caso: Ortopedia

Tratamento de hérnia de disco lombar. Apresentação da técnica endoscópica e relato de dois casos clínicos.

Tiago Argolo Bittencourt de Oliveira

37

Relato de Caso: Pediatria

Leucemia mieloide aguda secundária à trombocitemia essencial na infância.

Janete Aparecida Martins Sampaio

43

Resumo de Artigo: Cirurgia Oncológica

Curative-intent surgery for pancreatic tumors: a review of 3,386 procedures from the Brazilian National Health System.

Marco Antonio O. Lessa

48

Resumo de Artigo: Neurologia

Sobreposição da mutação ganho-de-função* do gen SETBP1 na Síndrome de Schinzel-Giedion e em doenças hematológicas malignas.

Viviane Borges Ferreira

52

Artigo Multiprofissional: Administração

Aplicação da metodologia lean seis sigma no desenvolvimento de um programa de gestão da inovação, na área hospitalar.

Taiana Barbosa de Freitas Galderice

60

Protocolo de Atendimento

65

Índice Remissivo

69

Eventos

70

Instruções aos Autores

Momento atual da medicina



Nilzo Ribeiro ¹

Convidado pelo editor-chefe da nossa Revista Científica do Hospital Santa Izabel a escrever o Editorial de Atualização, transcrevo o pronunciamento feito na Solenidade de Abertura do Congresso Brasileiro de Cardiologia, quando presidi a nossa Sociedade. Tal nos parece adequado na atualidade.

“A nossa Sociedade tem se caracterizado ao longo dos anos pela qualidade de seus trabalhos, haja vista o nível da cardiologia praticada em nosso país. Esta qualidade tem se calcado na seriedade de trabalho de nós todos. No entanto, creio que no momento é importante que se faça algumas colocações, de modo a preservar esta qualidade.

A primeira colocação é sobre a interação entre profissionais da área médica e a indústria. Aqui, dois dados devem ser enfatizados, para que se tenha ideia da importância do problema.

Primeiro é a grandeza de ordem econômica envolvida. Nos Estados Unidos são gastos anualmente cerca de 400 bilhões de dólares com a assistência à saúde, sendo a indústria paramédica o 2º parque industrial vencido apenas pela indústria de armas. Por aqui, os senhores podem ter noção da magnitude dos desafios. A relação médico-indústria é algo desejável. No entanto, devemos ter em mente que não devemos permitir ao propagandista de laboratório exercer o papel de médico e nós, médicos, assumirmos o papel de propagandistas.

Devemos ter noção de que é da indústria que tem vindo uma grande parte do progresso da medicina. De 1940 para cá, quando a indústria farmacêutica formou bases científicas, 85% das novas drogas lançadas no mercado foram trabalhadas nas empresas privadas, sobrando apenas 15% para os medicamentos desenvolvidos em órgãos governamentais, a despeito de todo o investimento feito pelo estado. Penso, portanto, que a despeito das pressões econômicas porventura existentes, devemos manter com a indús-

tria paramédica um relacionamento sério e produtivo em escala institucional, de tal modo que favorecimentos pessoais deixem de existir.

Uma segunda colocação que penso deve ser feita, se desejamos manter a qualidade. É quanto à universidade. Convidado há três anos passados a dela participar, confesso a minha preocupação. Preocupação que aumenta mais ainda quando leio nos jornais a possibilidade de funcionamento das universidades no período noturno. É como se em um coração doente aumentássemos a sua demanda sem aumentar a oferta. A universidade está como que invadida de uma democratínice – misto de democracia e cretinice – extremamente perigosa. Falou-me um professor universitário que para a escolha da chefia de um departamento da Universidade Federal da Bahia iria ser feita uma eleição entre médicos, enfermagem e outros funcionários. Isso tem o cheiro de algo inconcebível. Os critérios de escolha das lideranças médicas têm que ser baseados na competência e probidade, reais e comprovadas e não aprovadas em urnas eleitorais.

As diretrizes não podem ser ditadas “de baixo para cima”, expressão idiossincrásica tão em moda no Brasil de agora. Não advogamos as medidas “de cima para baixo” de outrora. Advogamos, isto sim, medidas de equilíbrio dos homens de bom senso, estejam eles onde estiverem – em baixo, em cima ou no meio.

Desejamos, sim, homens de equilíbrio que nos mostrem o caminho – esta é a função precípua dos dirigentes. Assim tem sido desde o começo da humanidade.

Não desejamos os equilibristas que a despeito da tensão da corda sempre nela permanecem divertindo-se e divertindo a plateia.

A universidade é o celeiro onde um país busca as suas soluções e como tal deve ser encarada com seriedade. O populismo descabido não pode ter nela lugar, caso contrário corremos o risco de formar construtores que não sabem construir, advogados

que não advogam, médicos que não sabem medicar. A universidade tem que ser o berço da competência. Uma competência que construiu o ontem, faz o hoje, construirá o amanhã.

A qualidade da nossa cardiologia cairá ao primitivismo com a desqualificação da universidade. Como consequência teremos a cada ano jogados no mercado de trabalho profissionais que, não qualificados, farão uma competição não saudável.

Peço desculpas por lhes trazer as minhas angústias e em meu nome e de toda a Diretoria lhes dar as boas-vindas.”

Esta manifestação é de outubro de 1984, em Porto Alegre. Melhoramos? Recordo as palavras do meu mestre Adib Jatene – “Não fique nervoso porque vai piorar”.

A sociedade que hoje não se recorda do ontem não tem amanhã.

1- Serviço de Cirurgia Cardíaca do HSI
Endereço para correspondência:
nilzoribeiro@terra.com.br

Aneurisma de artérias coronárias: conhecemos o suficiente a seu respeito?



Vinícius Vieira Magalhães¹, Gilson Soares Feitosa¹

RESUMO

Aneurisma de Artéria Coronária (AAC) é definido como dilatação superior a 1,5x o diâmetro de segmentos arteriais normais adjacentes. É uma entidade incomum, inicialmente descrita apenas em necropsias, com um expressivo aumento no diagnóstico após o advento da angiografia coronária. São divididos em três categorias, de acordo com suas características histopatológicas: aterosclerótica, inflamatória e não-inflamatória/aterosclerótica. A causa aterosclerótica corresponde a mais de 50% dos casos. Entre as causas inflamatórias, a doença de Kawasaki consiste na etiologia mais frequente, normalmente acometendo crianças em sua fase aguda. Entre as não inflamatórias/ateroscleróticas, o AAC congênito é o mais frequente, normalmente associado a outras alterações cardiovasculares. O diagnóstico normalmente é incidental e tem aumentado com a consolidação de métodos não invasivos de avaliação anatômica coronária, como a ressonância magnética e a angiotomografia de coronárias. Ainda há divergências acerca da melhor forma de tratamento, com escassez de dados na literatura sobre o assunto. Essa revisão tem como objetivo demonstrar o atual conhecimento sobre o AAC e as principais lacunas das evidências científicas sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: aneurisma coronário, artérias coronárias, doença coronária.

KEYWORDS: aneurysms, coronary; arteries, coronary; artery disease, coronary.

INTRODUÇÃO

Descritos pela primeira vez por Morgagni em 1761¹, os aneurismas de artérias coronárias são definidos como dilatações de mais de 1,5x o diâmetro de um segmento arterial normal adjacente, sendo considerados aneurismas gigantes aqueles que ultrapassam 4 centímetros de diâmetro². São consideradas ectasias coronárias quando a dilatação é difusa e acomete em

mais de 50% o comprimento do vaso³. Podem ser classificados em aneurismas verdadeiros e pseudoaneurismas, de acordo com a integridade da parede do vaso, sendo considerados pseudoaneurismas quando há ruptura de uma das camadas no segmento dilatado. Ainda de acordo com o seu formato, podem ser classificados em saculares ou fusiformes³.

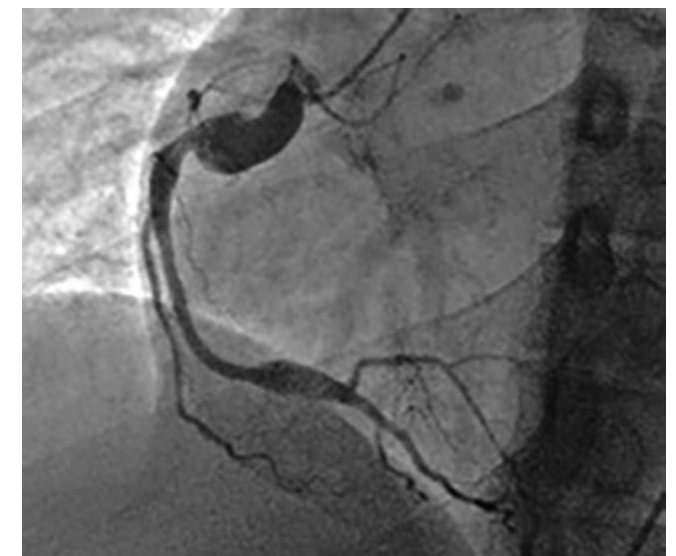


Figura 1 - Angiografia coronária (projeção oblíqua anterior direita) mostrando aneurisma gigante de artéria coronária direita em paciente com história de doença de Kawasaki¹⁷.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do AAC em uma análise de dados agrupados é de 1,65%, variando de 0,2% a 4,9%⁴, com a prevalência de aneurismas gigantes de 0,02%. A variabilidade da prevalência deve-se principalmente à ausência de uniformidade na sua definição, com critérios distintos utilizados em diferentes estudos. Um dos grandes responsáveis por trazer informações epidemiológicas foi o CASS

(Coronary Artery Surgery Study), que avaliou a coronariografia de mais de 20.000 pacientes, revelando uma prevalência de AAC de 4,9%⁵. Há também uma variabilidade geográfica expressiva, com estudo de séries de cateterismos cardíacos que chegam a uma prevalência de AAC maior que 10% na Índia⁶, podendo sinalizar uma influência ambiental e genética importante. Série de casos publicada nos Estados Unidos sugere incidência 5x menor em afro-americanos, quando comparada com caucasianos, e 8x menor que em asiáticos⁷, sugerindo a possibilidade de existência de um fator genético racial protetor.

Em adultos, o AAC é mais prevalente no sexo masculino, com relação aproximada entre homens e mulheres de 4:18. Estudos com avaliações coronariográficas determinam uma distribuição anatômica com prevalência superior em artéria coronária direita, chegando a pouco mais de 40% dos casos, seguidas de artéria descendente anterior (32,3%) e de artéria circunflexa (23,4%), com prevalência de aneurismas de tronco de coronária esquerda de 3,5%⁴. O envolvimento triarterial é raro. O AAC é tipicamente descoberto incidentalmente e provavelmente tem sua prevalência subestimada. Com a maior frequência do uso de métodos não invasivos como ressonância magnética e angiotomografia de coronárias deve haver um acréscimo na identificação dessas alterações, possibilitando avanço no conhecimento da patologia.

ETIOPATOGENIA

O AAC é dividido em três grupos, de acordo com o mecanismo etiopatológico envolvido: aterosclerótico, inflamatório ou não-inflamatório/aterosclerótico. Há uma sobreposição entre os grupos, sendo possível flagrar doença aterosclerótica em pacientes com aneurismas de etiologia inflamatória, assim como inflamação nos casos de etiologia aterosclerótica, sendo esta um importante mecanismo da formação do aneurisma⁹. As características histopatológicas e o mecanismo de formação do aneurisma são pouco esclarecidos, tendo suas principais informações sido extraídas de séries de necropsias, quase não havendo dados sobre biópsias de pacientes durante a vida.

A aterosclerose é considerada a principal causa da formação de AAC, sendo responsável por aproximadamente 50% dos casos⁸, com séries menores chegando a prevalências superiores a 70%¹⁰. Como o achado normalmente é incidental e a doença arterial coronária (DAC) é uma importante causa para indicar a realização de avaliação anatômica coronária, não raramente, pacientes possuem AAC e DAC. Avaliação de série de casos de AAC e DAC não conseguiu mostrar diferenças expressivas na distribuição

de fatores de risco entre pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária com ou sem aneurismas⁵. Este achado reforça a hipótese de fisiopatologia similar, assim como a evidência de que pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, que possuem elevado risco de DAC, têm uma elevada prevalência de ectasia de artérias coronárias, quando comparados a indivíduos não portadores da doença (15% x 2,5%)¹¹.

Em pacientes com AAC de etiologia aterosclerótica, acentua-se a prevalência do sexo masculino, sendo mais comumente diagnosticado a partir da 7ª década de vida. Quando comparados com um grupo similar de portadores de DAC sem aneurismas, observa-se maior prevalência de DAC triarterial e de história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM)⁵. Análise histopatológica em necropsias mostram alterações mais frequentes em AAC de etiologia aterosclerótica: presença de deposição de lipídios, células espumosas, debris celulares com fendas de colesterol – com ou sem hemorragia, hialinização, capa fibrosa, calcificação focal em camada íntima, podendo estender-se até camada média, com destruição importante de elementos elásticos desta, além de agregados linfocíticos na adventícia, geralmente em torno do vasa vasorum¹⁰. Estas alterações enfraquecem a parede do vaso e reduzem sua elasticidade, deixando-o mais propenso à dilatação e formação de aneurismas, aumentando a estase sanguínea e consequentemente a chance de formação de trombo. Especula-se que a superestimulação crônica do óxido nítrico e o estresse mecânico causado pela estenose local contribuam para o enfraquecimento da camada média e consequente dilatação da parede do vaso⁴.

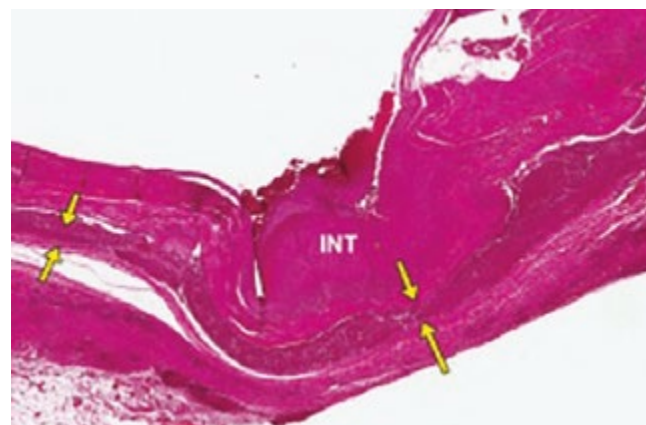


Figura 2 - AAC aterosclerótico com achados histopatológicos não específicos. Fotomicrografia de baixo poder de fragmento cirúrgico mostrando afilamento da camada média (setas). A camada íntima está espessada com tecido fibroso (peça corada com hematoxilina-eosina)³².

Alterações genéticas têm sido observadas em pacientes com DAC e aneurismas de múltiplos sítios. Variações de sequências do cromossomo 9p²¹ têm sido associadas com maior incidência de IAM, aneurismas abdominais e intracranianos, podendo estar associadas com maior incidência de AAC¹¹. Estudos adicionais são necessários para melhor determinação de componentes genéticos associados com o AAC.

O AAC inflamatório ocorre em pacientes muito mais jovens e está associado a diversas patologias distintas, sendo a mais frequente delas a Doença de Kawasaki. Esta é uma vasculite aguda que normalmente acomete artérias de médio calibre, incluindo as artérias coronárias, com séries de casos mostrando prevalência de AAC de até 23,5%¹³. Aproximadamente, 80% desses pacientes têm menos de 5 anos e os aneurismas são detectados em média 10-14 dias após o início do quadro, que é caracterizado por febre alta, linfadenopatia cervical e inflamação mucocutânea. Na fase aguda da doença há uma destruição da camada média por inflamação, podendo haver a formação de trombo e obstrução do fluxo, manifestando-se com sintomas isquêmicos. As alterações histopatológicas mais frequentes neste cenário são: intenso infiltrado inflamatório em camada média e adventícia (presença de linfócitos, leucócitos polimorfonucleares, plasmócitos, eosinófilos e células mononucleares), necrose fibrinoide de camada média e consequente destruição dessa camada com substituição por tecido fibroso, com possível formação de trombo em lúmen¹⁰.

Citocinas inflamatórias como o TNF-alfa têm sido ligadas à patogênese do AAC secundário à doença de Kawasaki, corroborando a etiologia inflamatória para a formação do aneurisma. Modelo murino de indução da doença conseguiu evidenciar elevação expressiva e sustentada do marcador em pacientes que desenvolvem AAC. Neste mesmo estudo, o bloqueio do TNF-alfa com etanercept reduziu de forma importante a ocorrência de aneurismas, confirmando a implicação dos mediadores inflamatórios na formação dos aneurismas¹⁵. O aumento da concentração de metaloproteinases de matriz (MMPs) também está associado à maior propensão à formação de aneurismas em pacientes portadores da doença de Kawasaki. As MMPs são endopeptidases que degradam as proteínas do tecido conjuntivo, podendo a atividade exacerbada destas levar ao enfraquecimento da parede dos vasos. Foi observada uma elevação de MMPs 2, 3, 9 e 12 em vasos aneurismáticos, dando suporte à hipótese de contribuição das MMPs na formação dos AAC¹⁶.

Muitas outras doenças inflamatórias crônicas estão associadas à formação de AAC, como arterite de Takayasu¹⁷, lúpus eritematoso sistêmico¹⁸, doença de Behçet¹⁹, espondilite anquilosante²⁰, granulomatose com poliangeíte (previamente denominada granulomatose de Wegener)²¹, granulomatose eosinofílica com poliangeíte (previamente denominada síndrome de Churg-Strauss)²², poliarterite nodosa²³, artrite reumatoide²⁴, arterite de células gigantes²⁵, dentre outras. Relatos de casos documentaram o desenvolvimento de AAC após transplante cardíaco²⁶. Registros de aneurismas coronários secundários a quadros infecciosos agudos também foram documentados. Bactérias, micobactérias, doença de Lyme, êmbolos sépticos, sífilis e infecção por HIV estão associados à formação de AACs através da invasão direta dos patógenos na parede do vaso ou por deposição de complexos imunes, causando as lesões micóticas²⁷.



Figura 3 - Artéria coronária esquerda em projeção anteroposterior caudal: dilatação aneurismática importante de artéria descendente anterior proximal (seta), medindo 14mm de diâmetro e 32mm de comprimento, com tronco de coronária esquerda também dilatado. Paciente portador de lúpus eritematoso sistêmico¹⁷.

Causas não inflamatórias/ateroscleróticas também são responsáveis pela formação de AAC. A maior parte delas é representada por doenças congênitas, variando sua prevalência de menos de 1% a 30% em algumas séries⁸. A determinação de quando o aneurisma foi formado, se congênito ou adquirido, não é uma tarefa fácil e dificulta a aquisição de dados mais precisos. AAC congênito normalmente está associado com outras alterações, como fístulas coronárias, entretanto, seu exato mecanismo de formação ainda não é bem entendido²⁸.

Distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, como síndrome de Marfan e doença de Ehlers-Danlos, também são causas não inflamatórias de formação de AACs. A síndrome de Marfan é um distúrbio autossômico dominante do tecido conjuntivo, com gravidade variável à apresentação, com incidência de 2 casos a cada 10.000 indivíduos²⁹. As alterações estão associadas à mutação do gene da fibrilina 1, uma proteína presente nas microfibrilas que circundam as fibras de elastina e são responsáveis por manter a integridade do vaso³⁰. O gene da fibrilina 1 é homólogo ao da família do fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta) e mutações em seu receptor, que aumentam sua concentração sérica, também estão associadas a uma maior predisposição à formação de aneurismas arteriais³¹, mesmo em pacientes não portadores da síndrome de Marfan, dando suporte à hipótese da hiperatividade do TGF-beta como um dos fatores importantes para a formação de aneurismas. A doença de Ehlers-Danlos consiste num distúrbio genético que culmina na formação defeituosa do colágeno, com diversos subtipos, sendo o tipo vascular (antigo tipo IV) o de prognóstico mais reservado e o mais associado à formação de aneurismas arteriais, incluindo os AAC³². Todos os subtipos podem apresentar-se com o clássico achado de hiperflexibilidade cutânea e hipermobilidade articular³³.

Outras alterações genéticas estão associadas à maior propensão à ocorrência de aneurismas arteriais, incluindo os AAC: a síndrome de Loays-Dietz³⁴ (associada a mutações em genes que codificam os receptores do TGF-beta, citados previamente), a neurofibromatose tipo 135, a valva aórtica bicúspide³⁶, a telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber)³⁷ e a doença policística dos rins autossômica dominante³⁸. Todas essas alterações citadas aumentam o risco de desenvolvimento de aneurismas arteriais, por alterações genéticas que culminam no enfraquecimento da estrutura vascular.

Além de distúrbios genéticos, o AAC pode ser causado pelo uso crônico de drogas, sendo mais bem

documentada a sua associação ao uso de cocaína. Acredita-se que episódios recorrentes de níveis tensionais elevados associados ao dano endotelial direto causado pela vasoconstrição induzida possam ser os mecanismos fisiopatológicos envolvidos³⁹. Casos de uso de anfetamina cursando com AAC também foram descritos⁴⁰. AAC também pode ser originado de forma iatrogênica, após intervenção coronária percutânea, com AAC descrito após angioplastia por balão e implante de stents. Logo após o desenvolvimento de stents eluidores de drogas, séries de casos reportaram aumento de incidência de AAC⁴¹, mas resultados recentes evidenciam melhores desfechos quando utilizados stents eluidores de droga, se comparados ao uso de stents metálicos, mesmo quando utilizados para tratamento de aneurismas⁴².

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos, o AAC não causa sintomas e, quando estes ocorrem, dependem da causa subjacente. As manifestações clínicas mais frequentes são as de isquemia coronária, podendo apresentar-se como angina, infarto agudo do miocárdio ou até morte súbita. Hemopericárdio pode ser uma apresentação inicial, apesar de rara, decorrente da ruptura de um AAC⁴³. O tamanho e a localização do aneurisma podem gerar apresentações distintas, inclusive com compressão de estruturas, com diagnóstico diferencial, com tumores e lesões císticas. O uso adequado de métodos diagnósticos pode direcionar a uma mais rápida identificação e direcionamento do tratamento adequado do aneurisma³².

DIAGNÓSTICO

O AAC é diagnosticado utilizando diversos métodos de imagem, sendo mais frequentes o cateterismo cardíaco, a angiotomografia de coronárias, a ressonância magnética cardíaca e o ecocardiograma. A avaliação adequada do aneurisma inclui a análise de sua morfologia, dimensões, associação com estruturas adjacentes, assim como a presença de trombos luminiais ou pontos de estenose³². Deve caracterizar seu número e se há algum sinal de complicação, como presença de fístulas ou derrame pericárdico. A depender das alterações encontradas, informações importantes acerca das possíveis etiologias já podem ser dadas, por exemplo, aneurismas fusiformes estão mais associados à etiologia aterosclerótica e os saculares à etiologia inflamatória; a presença ou ausência de DAC; presença de alterações cardiovasculares, outras como aneurisma aórtico; fístulas ou outras alterações sugestivas de cardiopatias congênitas, dentre outras. Nem sempre é possível ter

uma ideia da etiologia do aneurisma e frequentemente investigação adicional deve ser realizada.

A cineangiocoronariografia invasiva acaba sendo o método mais utilizado diante da frequente apresentação clínica, como síndrome coronariana aguda. Consiste num método interessante por avaliar bem tamanho, formato, número, avaliação de grau de aterosclerose, presença de trombos e de colaterais, além de permitir o tratamento simultaneamente. De forma negativa, consiste num exame invasivo com seus riscos inerentes e em uma luminografia, não tendo noção exata da parede do vaso, podendo subestimar o tamanho do aneurisma⁴⁴. Esta última informação pode ser adquirida através de um recurso adicional utilizado no cateterismo, como o ultrassom intravascular, que consegue avaliar bem as paredes do vaso, permanecendo por muito tempo como padrão ouro para esta avaliação, surgindo mais recentemente a tomografia de coerência óptica, como um recurso mais preciso. Pode ser utilizado também como importante ferramenta no tratamento do aneurisma por intervenção coronária percutânea⁴⁵.

A angiotomografia de coronárias surge como um promissor método para a investigação de AAC. Consiste num método não invasivo, tridimensional, com possibilidade de reconstrução de imagens, podendo avaliar minuciosamente a relação do aneurisma com estruturas adjacentes, além da avaliação das características do local dilatado, presença de aterosclerose e estenose intraluminal. Uma das limitações é subestimar o tamanho do aneurisma na presença de trombos intraluminiais e não permitir o tratamento, sendo interessante como ferramenta de acompanhamento desses pacientes. É também um método que utiliza radiação e contraste, limitando seu uso a uma parte da população³.

O ecocardiograma consiste num método não invasivo, sem potencial de dano para o paciente, bom para avaliar e seguir pacientes com AAC de tronco de coronária esquerda e de coronária direita, sendo um interessante método para acompanhamento de sequelas cardíacas da doença de Kawasaki em crianças. Possui a limitação de ser operador dependente e não avaliar bem AAC distal e de localizações específicas⁴⁶.

A ressonância magnética surge como método importante para pacientes que têm contraindicações ao uso de métodos contrastados ou à radiação, sendo um interessante método para avaliação e seguimento de crianças. Consegue avaliar bem o AAC, estenoses, redução de fluxo em segmentos proximais, não sendo um bom método para avaliação de segmentos distais⁴⁷.

TRATAMENTO

Não existe consenso atual sobre a melhor opção de tratamento de AAC. A decisão do tratamento normalmente está associada à apresentação clínica, que comumente consiste em um quadro de isquemia miocárdica. As causas subjacentes devem sempre ser tratadas, com objetivo de prevenir a ocorrência de aneurismas, como nos pacientes que se apresentam com doença de Kawasaki, que devem receber imunoglobulina intravenosa antes do décimo dia na fase aguda, com redução expressiva do risco de permanecer com sequelas cardíacas como o AAC⁴⁸, ou nos pacientes portadores da síndrome de Marfan, onde o uso de betabloqueadores ou bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem estar associados com a redução de ocorrência de aneurismas aórticos⁴⁹. Assim, o tratamento deve sempre ser individualizado, considerando sua etiologia, o tamanho do aneurisma, sua localização, a sua evolução e associação com quadros infecciosos.

Temos três opções de tratamento para o AAC, que consistem em tratamento clínico, cirúrgico ou por intervenção coronária percutânea. Além da indicação do tratamento direcionado para DAC, nos pacientes com aterosclerose, há uma escassez de evidências acerca dos benefícios do uso de drogas neste cenário. O crescente conhecimento do papel dos mediadores inflamatórios na formação do aneurisma talvez reserve um papel para as estatinas e para os inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, não havendo estudos que avaliem esta hipótese até o momento³. Quando considerado aumentado o risco de formação de trombos, como em aneurismas gigantes, o uso prolongado de antiplaquetários e anticoagulantes deve ser considerado⁵⁰.

A decisão entre intervenção coronária percutânea e cirurgia é individualizada. Poucas são as evidências atuais que norteiam a prática nesse cenário. Até as últimas décadas, AAC era tratado quase que completamente por procedimentos cirúrgicos. Com a evolução das técnicas de intervenção coronária percutânea, os aneurismas menores obtiveram essa possibilidade de tratamento e com o desenvolvimento de novos stents, cobertos por ligas metálicas como o politetrafluoroetileno. Além do aprimoramento da técnica, a intervenção coronária percutânea surge como um método a ser considerado em cada caso, com a vantagem de ser menos invasivo e ter menor morbidade; porém com a desvantagem de ocluir ramos laterais, menor maleabilidade e risco aumentado de trombose e reestenose⁵¹. Pequenas séries de casos e estudos observacionais mostram resultados similares de desfechos cardiovasculares quando abordados

por cirurgia ou por via percutânea, sugerindo que este último seja consolidado como método viável de tratamento de AAC⁵². Alguns vieses estão presentes nestes estudos, onde normalmente os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea possuem aneurismas menores e são mais velhos. Recomenda-se, assim, que os aneurismas menores que 10mm devam ser abordados por via percutânea e os maiores que isso devam ter a via cirúrgica considerada⁵². Relatos de casos de tratamento de aneurismas gigantes por via percutânea com stents cobertos por politetrafluoroetileno têm sido publicados, com sucesso em curto prazo, mostrando que esta talvez seja uma opção possível⁵³. Neste cenário, também não há evidências da melhor escolha de tratamento medicamentoso, devendo considerar a manutenção da dupla antiagregação plaquetária por tempo maior que o habitual ou até mesmo a anticoagulação. Também não temos dados robustos acerca do prognóstico desses pacientes. Estudos mais antigos sugeriam que o portador de AAC de etiologia aterosclerótica não era considerado de maior risco, quando comparado a pacientes com DAC sem aneurismas⁵. Algumas séries de casos já dizem o contrário, encontrando elevação de risco expressiva quando considerada definição mais rigorosa (considerados aneurismas apenas com diâmetro maior ou igual a 2x o diâmetro normal do vaso), chegando a um hazard ratio de 1,56 após análise multivariada⁵⁴. Avaliações mostram também que há uma regressão expressiva desses aneurismas quando a causa é inflamatória, particularmente nos pacientes com doença de Kawasaki. Acompanhamento de pacientes por 3 anos, em série de casos, mostra regressão de até 95% quando tratados apropriadamente e de 75% quando o tratamento da fase aguda não é realizado de forma correta⁴⁸. Novos estudos na área são aguardados, podendo dirimir as dúvidas acerca do prognóstico e do melhor tratamento do AAC, das mais diversas etiologias.



Figura 4 - Aneurisma gigante de artéria coronária direita, detectado incidentalmente durante angiografia coronária (4,8x4,8cm). À direita, artéria coronária direita após implante de stent coberto com politetrafluoroetileno⁵³.

CONCLUSÃO

Cada vez mais, o AAC é descoberto de forma incidental, com a perspectiva de que esse número aumente com a disseminação do uso de métodos não invasivos, como a ressonância magnética e a angiotomografia de coronárias. O exato mecanismo de formação dos aneurismas permanece desconhecido, apesar da evolução na identificação de marcadores genéticos e mediadores inflamatórios, importantes neste cenário, podendo indicar potenciais alvos terapêuticos. O prognóstico desses pacientes ainda não foi bem estabelecido na literatura, com dados divergentes acerca dos riscos e da evolução dos portadores de AAC. Mais estudos são necessários para que uma estratégia adequada de prevenção e tratamento do AAC seja estabelecida.

REFERÊNCIAS

1. Morgagni JB: De sedibus et causismorborum. Venetus Tom I, Epis 27, Art 28, 1761.
2. Topaz O, Rutherford MS, Mackey-Bojack S, Prinz AW, Katta S, Salter D, et al. Giant aneurysms of coronary arteries and saphenous vein grafts: angiographic findings and histopathological correlates. *CardiovascPathol* (2005) 14:298–302.
3. AbouSherif S, ÖzdenTok O, Taşköylü Ö, Göktekin O, Kılıç ID. Coronary artery aneurysms: A review of the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:24.
4. Syed M, Lesch M. Coronary Artery Aneurysm: A Review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 40, No. 1 (July/August), 1997: pp 77-84.

5. Swaye PS, Fisher LD, Litwin PA, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*. 1983;67:134–138.
6. Sharma SN, Kaul U, Sharma S et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart J* 1990;42(5):365–9.
7. Porcella AR, Sable CA, Patel KM, Martin GR, Singh N. The epidemiology of Kawasaki disease in an urban hospital: does African American race protect against coronary artery aneurysms? *PediatrCardiol* (2005) 26:775–81.
8. Cohen P, O’Gara PT. Coronary artery aneurysms: a review of the natural history, pathophysiology, and management. *Cardiol Rev* 2008;16(6):301–304.
9. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: a review and hypothesis regarding etiology. *ArchPatholLabMed* 2008;132(5):823–828.
10. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986;17(6):575–583.
11. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1995;91:1375–1380.
12. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Grétarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* (2008) 40:217–24. doi:10.1038/ng.72.
13. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888–893.
14. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9):e003289.
15. Hui-Yuen J, Duong T, Yeung R. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol* (2006) 176(10):6294–301.
16. Tengiz I, Ercan E, Aliyev E, Sekuri C, Duman C, Altuglu I. Elevated levels of matrix metalloprotein-3 in patients with coronary aneurysm: a case control study. *CurrControlTrialsCardiovascMed* (2004) 5(1):10. doi:10.1186/1468-6708-5-10.
17. Sana O, et al. Takayasu Arteritis with Coronary Aneurysms Causing Acute Myocardial Infarction in a Young Man. *Tex Heart Inst J* 2011;38(2):183-6.

18. Caracciolo EA, Marcu CB, Ghantous A, Donohue TJ, Hutchinson G. Coronary vasculitis with acute myocardial infarction in a young woman with systemic lupus erythematosus. *J ClinRheumatol* 2004;10(2):66–68.
19. Yildiz A, Arslan C, Erol C. Cardiac tamponade due to rupture of a right coronary artery aneurysm in a patient with Behçet’s disease. *J CardiovascMed (Hagerstown)* 2012;13(5):343–345.
20. Huffer LL, Furgerson JL. Aortic root dilatation with sinus of valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis. *Tex Heart Inst J* 2006;33(1): 70–73.
21. Musuruana JL, Cavallasca JA, Berduc J, Vicario J. Coronary artery aneurysms in Wegener’s granulomatosis. *Joint Bone Spine* 2011;78(3):309–311.
22. Htun P, Horger M, Gawaz M, Fateh-Moghadam S. Giant coronary artery aneurysms and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ArthritisRheum* 2013;65(5):1406.
23. Maillard-Lefebvre H, Launay D, Mouquet F, et al. Polyarteritis nodosa-related coronary aneurysms. *J Rheumatol* 2008;35(5):933–934.
24. Pappy R, Wayangankar S, Kalapura T, Abu-Fadel MS. Rapidly evolving coronary aneurysm in a patient with rheumatoid arthritis. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:659439.
25. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu’s arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum*.
26. Haddad F, Perez M, Fleischmann D, Valantine H, Hunt SA. Giant coronary aneurysms in heart transplantation: an unusual presentation of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart LungTransplant* 2006;25(11):1367–1370.
27. Ford SR, Rao A, Kochilas L. Giant coronary artery aneurysm formation following meningococcal septicaemia. *PediatrCardiol* (2007) 28(4):300–2.
28. Munkner T, Petersen O, Vesterdal J. Congenital aneurysm of the coronary artery with an arteriovenous fistula. *Acta Radiol* (1958) 50(4):333–40.
29. Judge DP, Dietz HC. Marfan’s syndrome. *Lancet* 2005;366(9501):1965–1976.
30. Robert L, Jacob MP, Fülöp T. Elastin in blood vessels. *Ciba FoundSymp* (1995) 192:286–99.
31. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* (2006) 355:788–98.
32. Jeudy J, et al. Spectrum of coronary artery aneurysms: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):11-36.

33. Beridze N, Frishman WH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 2012;20(1):4–7.

34. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med* 2006;355(8):788–798.

35. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J VascSurg* 2007;46(3):475–484.

36. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119(6):880–890.

37. Hsi DH, Ryan GF, Hellems SO, Cheeran DC, Sheils LA. Large aneurysms of the ascending aorta and major coronary arteries in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Mayo Clin Proc* 2003;78(6):774–776.

38. Ecdar T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *CurrHypertensRev* 2013;9(1):2–11.

39. Satran A, Bart BA, Henry CR, Murad MB, Talukdar S, Satran D, et al. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users circulation. *Circulation* (2005) 111(19):2424–9.

40. Davis GG, Swallow CI. Acute aortic dissections and ruptured berry aneurysms associated with methamphetamine abuse. *J ForensicSci* (1994) 39(6):1481–5.

41. Ahn CM, Hong BK, Kim JY, Min PK, Yoon YW, Lee BK, et al. Incidence and natural history of coronary artery aneurysm developing after drug-eluting stent implantation. *Am Heart J* (2010) 160(5):987–94.

42. Núñez-Gil IJ, et al. Coronary aneurysms in the acute patient: Incidence, characterization and long-term management results. *Cardiovascular Revascularization Medicine* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.12.003>.

43. Jarcho S. Bougon on coronary aneurysm (1812). *Am J Cardiol* 1969;24(4):551–553.

44. LaMotte LC, Mathur VS. Atherosclerotic coronary artery aneurysms: 8-year angiographic follow-up. *Tex Heart Inst J* (2000) 27(1):72–3.

45. Porto I, MacDonald S, Banning AP. Intravascular ultrasound as a significant tool for diagnosis and management of coronary aneurysms. *CardiovascInterventRadiol* (2004) 27:666–8.

46. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a state-

ment for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* (2004) 110(17):2747–71.

47. Greil GF, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Geva T, Newburger JW, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation* (2002) 105:908–11.

48. Tang Y, Yan W, Sun L, Xu Q, Ding Y, Lv H. Coronary artery aneurysm regression after Kawasaki disease and associated risk factors: a 3-year follow-up study in East China. *ClinRheumatol*. 2018 Jan 12. doi: 10.1007/s10067-018-3977-6.

49. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC., 3rd Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787–2795.

50. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* (1997) 78(2):136–41.

51. Kilic D, Fabris E, Serdoz R, Caiazzo G, Foin N, Abou-Sherif S, et al. Coronary covered stents. *EuroIntervention* (2016) 12:1288–95.

52. Szalat A, Durst R, Cohen A, Lotan C. Use of polytetrafluoroethylene-covered stent for treatment of coronary artery aneurysm. *CatheterCardiovascInterv* (2005) 66(2):203–8.

53. Yilmaz F, Aktemur T, Hagkör A, Bayram Z, Dogan C. Case Image: Percutaneous approach to giant coronary artery aneurysm: successful implantation of covered stent graft. *TurkKardiyolDernArs*. 2018 Jan;46(1):76.

54. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, et al. Risk factors and outcomes in patient with coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*. 2004;93:1549–1551.

1- Serviço de Cardiologia do HSI.
Endereço para correspondência:
vinnievieira@hotmail.com

Efeito dos alfa-bloqueadores no tratamento da ureterolitíase distal – uma revisão sistemática e meta-análise



Leandro Frarley Santos e Miranda¹

RESUMO

INTRODUÇÃO: o uso de alfa-bloqueadores no contexto da terapia médica expulsiva para cálculos ureterais tem sido opção importante para manejo de pacientes com dor lombar não complicada. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da terapia expulsiva com alfa-bloqueadores para cálculos ureterais distais e resumir as melhores evidências em um algoritmo geral de orientação. **MÉTODO:** revisão sistemática foi realizada em fevereiro de 2018, no banco de dados do PubMed/MedLine, com estratégia de busca avançada para seleção de ensaios clínicos randomizados sobre o uso dos alfa-bloqueadores no manejo de paciente com ureterolitíase distal. Os dados foram compilados e meta-analisados em relação à taxa de eliminação e de acordo com o tamanho do cálculo. **RESULTADOS:** foram selecionados 29 estudos com dados de 6.216 pacientes. A taxa geral de eliminação foi maior com uso de alfa-bloqueador (OR=3,05; IC95% 2,38-3,91; p<0,0001), comparativamente à terapia padrão. O efeito se deveu basicamente aos cálculos > 5mm (OR= 2,33; IC95% 1,92 a 2,83; p<0,0001), não tendo evidenciado efeito significativo para cálculos <5mm (RR= 1,14; IC95% 0,99 a 1,31; p=0,0505). Alfa-bloqueador também reduziu o tempo de eliminação em pouco mais de 2 dias (MD= -2,32; IC95% -3,40 a -1,24; p<0,0001), sem aumentar a quantidade relatada de efeitos adversos (RR= 1,27; IC95% 0,98 a 1,66; p= 0,065). **CONCLUSÃO:** o uso de alfa-bloqueador é eficaz e seguro no contexto da terapia expulsiva e está indicado para cálculos ureterais distais entre 5 e 10mm de diâmetro.

PALAVRAS-CHAVE: alfa-bloqueador, terapia médica expulsiva, cálculo ureteral distal.

KEY-WORDS: alpha blocker, medical expulsive therapy, distal ureteral stone.

INTRODUÇÃO

A urolitíase é um problema comum dentro da urologia e uma das grandes razões para procurar um especialista. Estima-se que cerca de 5 a 10% da população sofre dessa doença¹. A incidência e prevalência dos cálculos urinários podem ser afetadas por fatores genéticos, nutricionais e ambientais. Caucasianos parecem sofrer mais de urolitíase quando comparados a asiáticos, hispânicos e afro-americanos².

Dentro da história natural, alguns cálculos podem migrar e passar espontaneamente via urinária abaixo. É durante a migração ureteral da pedra que a maioria dos cálculos torna-se sintomática, fazendo o paciente procurar o setor de emergência. O sucesso na eliminação espontânea está associado a fatores como tamanho do cálculo e anatomia do paciente. A posição distal do cálculo ureteral no momento do diagnóstico passa assim a ser um fator prognóstico importante³.

Estudos observacionais prévios mostram que, para cálculos ureterais <5mm, a taxa de eliminação espontânea é de 68%, reduzindo para 47%, quando entre 5-10mm⁴. Quando o cálculo é distal, a taxa de eliminação espontânea pode chegar a 75%, se < 10mm^{2,4}.

Atualmente, grande parte dos cálculos ureterais, principalmente aqueles <1cm, é tratada clinicamente na ausência de complicações⁴. Muitos ensaios clínicos pequenos já foram publicados, mostrando a eficácia dos alfa-bloqueadores (Tansulosina, Doxazosina, Alfuzosina e Naftopidil) com incremento da taxa de eliminação de cálculos, levando à fixação do termo, já bastante utilizado na sala de emergência, Terapia Médica Expulsiva (TME). No nosso meio, duas das drogas mais utilizadas nesse cenário são a Tansulosina e a Doxazosina. Revisões desses trabalhos têm confirmado o efeito benéfico dessas drogas, principalmente em pacientes com cálculo distal, sendo uma das últimas publicadas em 2014 pela colaboração Cochrane^{5, 6}.

Após 4 anos da revisão Cochrane, alguns ensaios recentes e maiores, como o SUSPEND Trial (2015), o estudo de Meltzer (2017) e o estudo de Ye (2017), trouxeram novas, melhores e, por vezes, controversas evidências que ainda não foram analisadas em conjunto com as anteriores. Dessa forma, a proposta deste trabalho é trazer de forma sistemática as melhores evidências da literatura a respeito do efeito dos dois principais alfa-bloqueadores (Tansulosina e Doxazosina) na terapia expulsiva dos cálculos ureterais distais e propor um algoritmo de condução do paciente na sala de emergência.

MÉTODO

Em fevereiro de 2018 foi realizada revisão de literatura no banco de dados do PubMed/MedLine e seleção passo a passo dos artigos, como sugerida pelo método PRISMA⁷, sem limitação por data de publicação. Para isso, foram utilizadas as palavras-chave “ureterolithiasis” e “alpha-blocker” como a seguinte estratégia: (ureterolithiasis [MeSHTerms]) OR alpha-blocker [MeSHTerms]. Os resultados desta busca inicial foram filtrados posteriormente para mostrar apenas os “Clinical Trials”. Inicialmente, os estudos foram selecionados com base na leitura dos títulos e dos abstracts. As referências de todos os trabalhos inicialmente selecionados foram utilizadas para aquisição de estudos adicionais. A seleção final dos trabalhos foi lida na íntegra.

Crítérios de Inclusão e Exclusão:

Foram incluídos os ensaios clínicos em adultos, como cálculo ureteral distal de até 10mm, com pelo menos um grupo de tratamento usando Tansulosina ou Doxazosina isoladamente, comparado com um grupo-controle (placebo ou tratamento padrão).

Estudos com cálculos não distais, cálculos > 10mm na amostra, população não adulta, comparação ou estudos com outras drogas e população heterogênea (pacientes com pielonefrite, cálculos múltiplos, cálculos bilaterais, rim único, malformação do trato urinário ou uso de litotripsia extracorpórea (LECO) ou qualquer outro tratamento concomitante) foram excluídos.

Padronização dos Grupos de Intervenção e Controle

Para fins analíticos, os estudos foram divididos segundo o grupo de intervenção em Tansulosina ou Doxazosina, e seus efeitos foram analisados em conjunto (sob o título de alfa-bloqueadores) ou separadamente. Adicionalmente, análise de subgrupo foi realizada quando possível, dividindo o efeito do tratamento de acordo com o tamanho dos cálculos (<5mm ou >5mm).

Para o grupo-controle, foi permitido uso apenas de

placebo e/ou analgesia, descrito como tratamento padrão (antiespasmódicos, AINE e/ou opioides com ou sem hidratação).

Seleção dos Desfechos

Os seguintes desfechos foram selecionados para avaliar a eficácia e segurança da TME: taxa de eliminação do cálculo ao fim do tratamento, tempo para eliminação, necessidade de analgésicos (medida pelo uso médio em mg de diclofenaco por dia) e número de efeitos adversos do tratamento, todos analisados em relação ao grupo placebo ou terapia padrão.

Análise Qualitativa dos Estudos

Os estudos foram estratificados qualitativamente, segundo a escala de Jadad (1996) para ensaios clínicos randomizados⁸.

Análise Quantitativa dos Estudos

Foi utilizada a odds-ratio(OR) ou o RiskRatio(RR) para medida sumária do tamanho do efeito para as variáveis dicotômicas e a diferença entre as médias (MD) para as variáveis contínuas. Quando disponíveis apenas a mediana e a amplitude dos parâmetros considerados, as estimativas da média e dos desvios-padrão foram calculadas utilizando o método descrito por Hozo⁹.

Para cálculo das estimativas dos efeitos combinados, foi utilizado o método de Cochrane-Mantel-Haenszel para as variáveis dicotômicas e o método de Hedges para as contínuas com os modelos de efeito fixo ou randômico, de acordo com a ausência ou presença de heterogeneidade significativa entre os estudos. Medida de inconsistência (I2) foi utilizada para avaliar a variabilidade entre os tamanhos de efeito decorrente de heterogeneidade estatística não explicada por erro aleatório.

As diferenças de tamanho do efeito combinado entre os grupos foram testadas com a estatística de teste “z”, tomando p<0,05 como significativo.

Foi realizada análise para potencial presença de viés de publicação, utilizando o método de correlação de Begg-Mazumdar, quando necessário, e exibida através de gráficos padrões do tipo funell-plot.

A análise dos dados e confecção dos gráficos foram realizadas com o uso do software R (Version 3.4.0) sobre a plataforma RStudio®(Version 1.0.143 - © 2009-2016 RStudio, Inc.).

RESULTADOS

Revisão da Literatura

Após aplicação dos critérios descritos, foram sele-

cionados 29 estudos, totalizando 6.216 pacientes (Figura 1). Dos estudos de Yilmaz (2005) e Lojanapiwat (2008) foram extraídos os dados separadamente dos grupos tansulosina e doxazosina, totalizando 31 unidades comparativas para meta-análise.

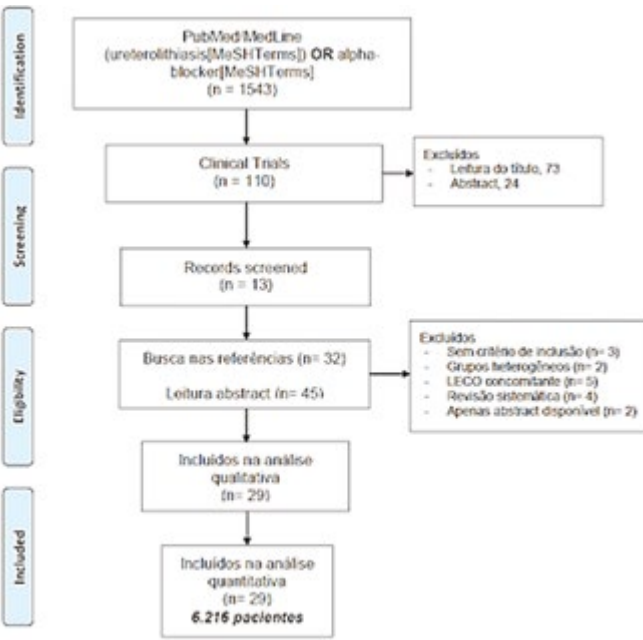


Figura 1 - Fluxograma PRISMA⁷

Análise Qualitativa

A Tabela 1 mostra as características sumárias de cada estudo e a Figura 2 mostra a avaliação para o risco de viés de acordo com escala de Jadad (2008)⁸.

Análise Quantitativa

- Características dos grupos:

Não houve diferença significativa entre os grupos tratamento e controle na combinação de estudos de acordo com idade (MD= 0,026; IC95% -1,23 a 1,28; p= 0,96), número de homens e mulheres (OR= 0,92; IC95% 0,73 a 1,16; p= 0,49) e tamanho do cálculo (MD= 0,02; IC95% -0,08 a 0,13; p= 0,63).

Primeiro Autor (Ano)	Local	Nº	Droga*	Duração	Características\$
Abdel Meguid ¹⁰ (2010)	Arábia Saudita	150	Tamsu 0,4mg	4 sem	Centro único; adultos > 18 anos; cálculos distais 4-10mm; função renal normal; excluídos: história de LECO, URS prévia, ITU, gravidez ou lactação; uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas.

Agrawal ¹¹ (2009)	Índia	68	Tamsu 0,4mg	4 sem	Centro único; 3 grupos comparação (Alfuzosina 10mg não considerado nesta revisão); cálculos< 10mm distais; homens e mulheres adultos; excluídos: gravidez, coagulopatia, comorbidade descompensada, ITU. Todos diclofenaco e hidratação oral, mínimo de 3L ao dia.
Al Ansari ¹² (2010)	Qatar	100	Tamsu 0,4mg	4 sem	Centro único; cálculos distais < 10mm pela TC; adultos > 18 anos; excluídos: cálculos radiotransparentes ou múltiplos; gravidez/lactação; hidronefrose severa; história de cirurgia ureteral; uso BCC.
Aldemir ¹³ (2011)	Turquia	60	Tamsu 0,4mg	10 dias	Centro único; 3 grupos comparação (Rowatinex 100mg não considerado nesta revisão); cálculos distais < 10mm pela TC; pacientes > 17 anos; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia.
Autorino ¹⁴ (2005)	Itália	96	Tamsu 0,4mg	2 sem	Centro único; cálculos distais < 10mm; excluídos: ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia, grupo-controle em uso de Aescin (extrato de castanheiro de efeito anti-edema).
Ayubov ¹⁵ (2007)	Uzbequistão	63	Doxa 4mg	4 sem	Centro único; cálculo distal.
Cervenakov ¹⁶ (2002)	Eslováquia	102	Tamsu 0,4mg	1 sem	Pacientes de 17 a 76 anos; cálculos< 10mm; ambos os grupos receberam terapia padrão: Tramal 50 mg + Diazepam 5 mg na entrada.
Dong ¹⁷ (2009)	Coreia	40	Tamsu 0,2mg	1 sem	Multicêntrico; cálculo ureteral; excluídos: dor refratária, cirurgia ureteral passada, cálculos múltiplos, disfunção renal. Estudo com 4 braços, dois dos quais receberam LECO (não analisados nesta revisão).
Erturhan ¹⁸ (2007)	Turquia	60	Tamsu 0,4mg	3 sem	Centro único; cálculo < 10mm; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez > 50% no Clcr.
Ferre ¹⁹ (2009)	EUA	80	Tamsu 0,4mg	2 sem	Pacientes > 18 anos; excluídos: alergia à medicação; litíase seguimento intramural, comorbidade descompensada, disfunção renal.
Han ²⁰ (2005)	Coreia	67	Tamsu 0,2mg	4 sem	Cálculos distais < 5mm; excluídos: comorbidades descompensadas; hipotensão; gravidez; múltiplos cálculos; grupo-controle com uso de antiespasmódico.
Hermanns ²¹ (2009)	Suíça	100	Tamsu 0,4mg	3 sem	Pacientes > 18 anos; cálculo < 7mm abaixo do cruzamento das ilíacas; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia.
Kaneko ²² (2010)	Japão	65	Tamsu 0,2mg	4 sem	Centro único; homens > 18 anos, cálculo < 10mm sintomático; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC.
Kim ²³ (2007)	Coreia	76	Tamsu 0,2mg	ND\$	Centro único; cálculo< 10mm; critérios de exclusão não reportados.
Kupeli ²⁴ (2004)	Turquia	30	Tamsu 0,4mg	2 sem	Centro único; cálculo distal; rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC. Estudo teve 4 braços, dois dos quais usaram LECO (não analisados nessa revisão).
Liatsikos ²⁵ (2007)	Grécia	73	Doxa 4mg	4 sem	Centro único; cálculos< 10mm (divididos em dois grupos <5mm ou >5mm; cada grupo subdividido para Doxa 4mg ou Placebo); excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC.

Lojanapiwat ²⁶ (2008)	Tailândia	75	Tamsu 0,4mg	4 sem	Multicêntrico; cálculo distal 4-10mm; três braços: Tamsulosina 0,2mg ou 0,4mg ou Placebo; excluídos: ITU, cirurgia ureteral prévia; hidronefrose.
Mukhtarov ²⁷ (2007)	Uzbequistão	52	Doxa 4mg	4 sem	Centro único; cálculo distal <6mm. Critérios de exclusão não reportados; estudo com 4 braços (2 dos quais usaram LECO, excluídos dessa revisão).
Porpiglia ²⁸ (2009)	Itália	91	Tamsu 0,4mg	10 dias	Centro único; cálculo distal 5-10mm (MET prévia Tamsulosina + Deflazacort); excluídos: febre, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, história prévia de eliminação.
Sayed ²⁹ (2008)	Egito	90	Tamsu 0,4mg	4 sem	Centro único; pacientes de 18-62 anos; cálculo distal 5-10mm; excluídos: ITU, cirurgia ureteral prévia; hidronefrose; descompensação de comorbidade; desejo do paciente pela intervenção.
Taghavi ³⁰ (2005)	Irã	44	Tamsu 0,4mg	20 dias	Centro único; cálculo justavesical<10mm; critérios de exclusão não reportados.
Vincendeau ³¹ (2010)	França	129	Tamsu 0,4mg	6 sem	Multicêntrico; cálculo distal 2-7 mm; exclusão: gravidez/lactação; hipotensão, uso de alfa ou beta-bloqueador; dor refratária.
Wang ³² (2008)	Taiwan	63	Tamsu 0,4mg	2 sem	Centro único; cálculo ureteral baixo; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas. Estudo de 3 braços (braço de Terazosina foi excluído dessa revisão).
Yilmaz ³³ (2005)	Turquia	86	Tamsu 0,4mg Doxa 4mg	4 sem	Pacientes 18-65 anos; cálculo distal < 10mm; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas. Estudo com 4 braços (braço Terazosina excluído dessa revisão).
Zehri ³⁴ (2010)	Paquistão	65	Doxa 2mg	4 sem	Open-label; centro único; cálculo distal 4-7mm; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas, mais de 1 cálculo.
Pickard ³⁵ (2015)	Reino Unido	496	Tamsu 0,4mg	4 sem	Multicêntrico. Adultos 18-65 anos; cálculos<10mm em qualquer localização do ureter; excluídos: dor refratária, ITU/sepsse, disfunção renal com Clcr< 30; uso atual de nifedipina ou alfa-bloqueador; estudo de 3 braços (um dos quais Nifedipina 30mg não incluído nesta revisão); colhido dados apenas do subgrupo de cálculos distais para esta revisão.
Ye ³⁶ (2017)	China	3296	Tamsu 0,4mg	4 sem	Multicêntrico. Adultos 18-60 anos; cálculo único distal 4-7mm, unilateral; excluídos: febre, ITU/sepsse, Clcr< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; dor refratária; alergia.
Popiglia ³⁷ (2006)	Itália	54	Tamsu 0,4mg	4 sem	Cálculos distais > 5mm; excluídos: febre, ITU/sepsse, Clcr< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; estudo de 4 braços (dois deles, Tamsulosina + Deflazacort e Deflazacort, foram excluídos desta revisão).
Furyk ³⁸ (2016)	Austrália	393	Tamsu 0,4mg	4 sem	Multicêntrico. Adultos > 18 anos; cálculo distal < 10mm; excluídos: febre, ITU/sepsse; hipotensão; Clcr< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; gravidez.

§Número da referência em sobrescrito; todos os estudos são Ensaios Clínicos Randomizados.

*Tamsu= Tamsulosina; Doxa= Doxasozina.

\$LECO, litotripsia extracorpórea por ondas de choque; URS, ureterorenoscopia; ITU, infecção de trato urinário; BCC, bloqueador de canais de cálcio; CE, corticosteroides; TC, tomografia computadorizada; ND, não disponível.

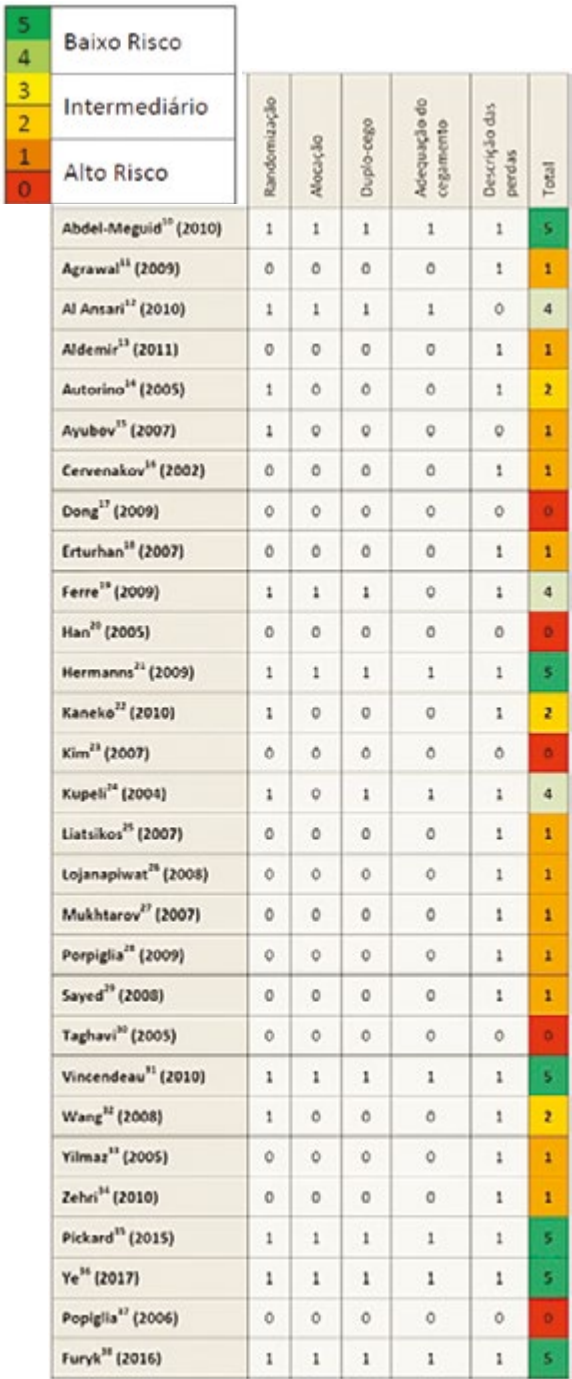


Figura 2 - Classificação dos estudos para risco de viés (Jadad 1996 - Riskof Bias®).

- Desfechos

a) Taxa de Eliminação (ver Figura 3)

O uso de alfa-bloqueador (tamsulosina ou doxazosina) aumentou significativamente a taxa de eliminação de cálculos distais quando comparado ao controle (OR=3,05; IC95% 2,38-3,91; p<0,0001). Não foi possível descartar a possibilidade de viés de publicação.

Em relação ao tempo levado para eliminação da pedra (dias a partir do início do tratamento), houve diferença significativa entre os grupos, a favor do alfa-bloqueador (MD= -2,32; IC95% -3,40 a -1,24; p<0,0001).

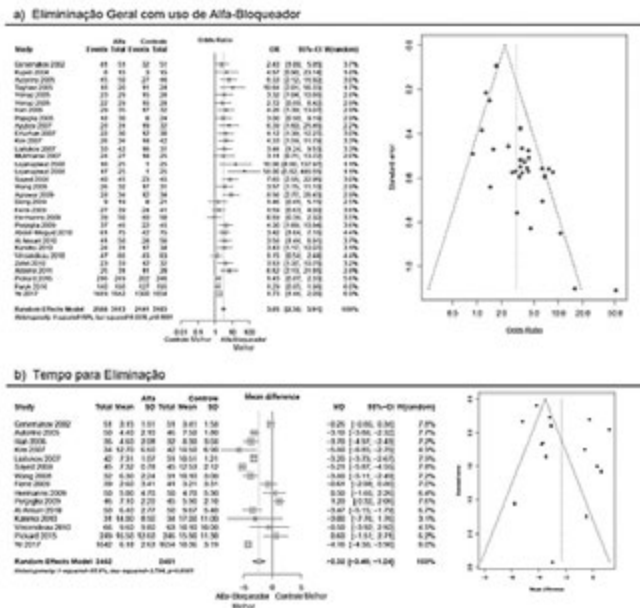


Figura 3 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa geral de eliminação de cálculos ureterais distais < 10mm em relação ao tratamento padrão e/ou placebo.

b) Taxa de Eliminação por Droga (ver Figura 4)

Análise de estratificada por droga mostrou efeito positivo na taxa de eliminação de cálculo distal para Tamsulosina, tanto na dose de 0,2mg/dia (RR= 1,72; IC95% 1,38 a 2,13; p<0,0001) quanto na dose de 0,4mg/dia (RR= 1,35; IC95% 1,22 a 1,49; p<0,0001).

Efeito positivo também foi encontrado para Doxazosina quando comparado ao grupo-controle (RR= 1,48; IC95% 1,26 a 1,75; p<0,001). Apenas para Tamsulosina 0,4mg não foi possível afastar a possibilidade de viés de publicação.

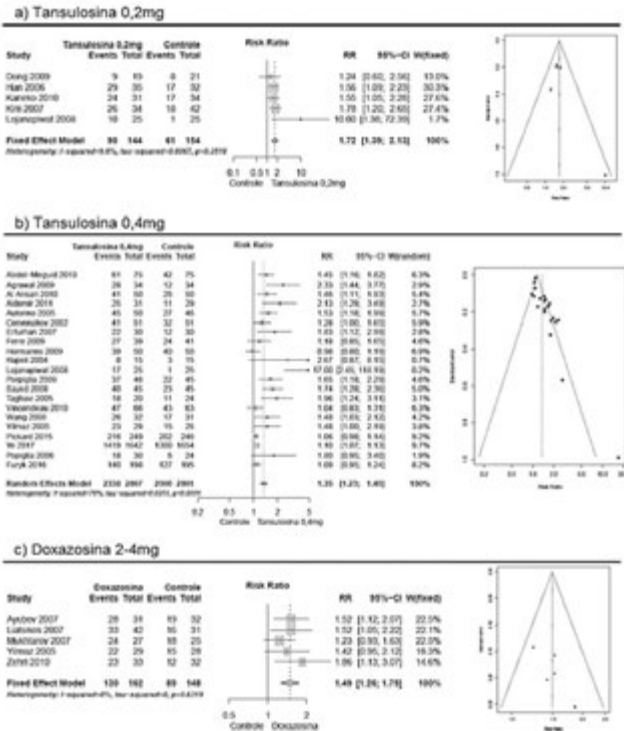


Figura 4 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa de eliminação de cálculos ureterais distais < 10mm estratificado por droga.

c) Taxa de Eliminação por Tamanho (ver Figura 5)

Para cálculos < 5mm, o uso de alfa-bloqueador não alcançou efeito significativo em relação ao tratamento padrão ou placebo (RR= 1,14; IC95% 0,99 a 1,31; p=0,0505).

Entretanto, para cálculos >5mm houve efeito significativo na taxa de eliminação com o uso de alfa-bloqueadores (OR= 2,33; IC95% 1,92 a 2,83; p<0,0001), porém, não foi possível afastar a possibilidade de viés de publicação.

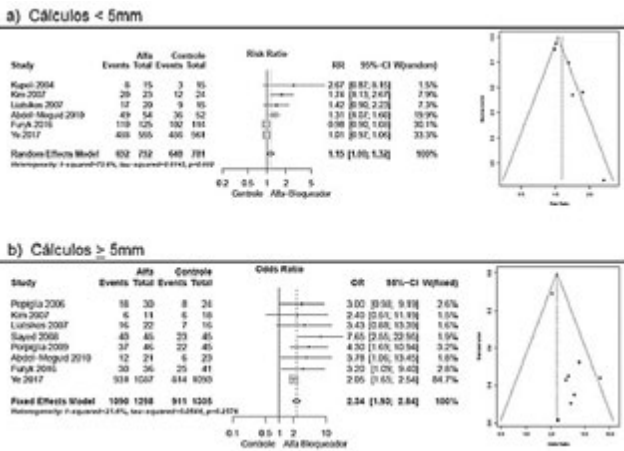


Figura 5 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa de eliminação de cálculo ureteral distal < 10mm estratificado por tamanho da pedra.

d) Analgesia e Efeitos Adversos (ver Figura 6)

A necessidade de analgesia (medida como a dose média de diclofenaco tomado por dia) foi menor no grupo alfa-bloqueador (MD= -64,30; IC95% -122,09 a -6,51; p= 0,029).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de efeitos colaterais apresentados (RR= 1,27; IC95% 0,98 a 1,66; p= 0,065).

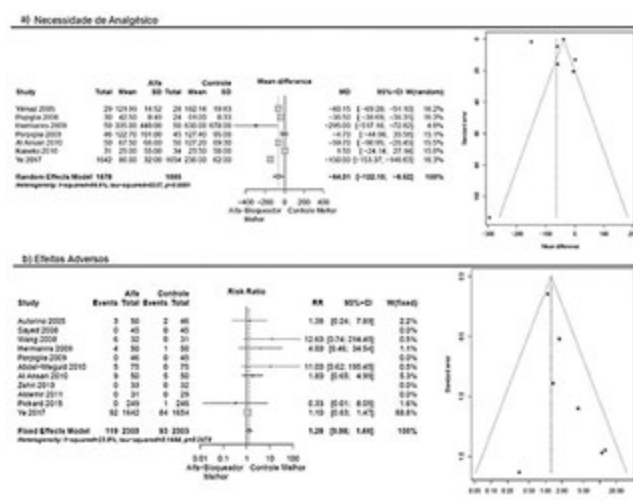


Figura 6 - Comparação entre os grupos alfa-bloqueador e controle para necessidade de analgesia (dose diária de diclofenaco) e para o número de efeitos adversos apresentados em até 4 semanas de seguimento.

DISCUSSÃO

Esse estudo apresenta uma revisão sistemática dos dados referentes à eficácia dos alfa-bloqueadores no tratamento da ureterolitíase distal para cálculos até 10mm. Até onde sabemos, é o único dos últimos 4 anos que adicionou os últimos três grandes estudos sobre o tema ao corpo da totalidade das evidências compiladas até então.

Segundo estudo de Pearle (2005), o custo geral do tratamento de cálculos urinários aumentou grandemente nos últimos anos, principalmente devido ao surgimento de novas tecnologias³⁹, devendo ser considerado no momento da tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, as grandes vantagens do uso da terapia expulsiva no tratamento da ureterolitíase compreendem, entre outras, a não invasividade da terapêutica, o baixo potencial de efeitos adversos e a redução de custos e complicações relacionadas à intervenção cirúrgica e internamento.

Ao bloquear os receptores α -adrenérgicos presentes na bainha de Waldeyer do trigono vesical e uréter distal, principalmente os receptores α -1, os alfa-bloqueadores propiciam relaxamento da musculatura lisa trigonal e reduzem as pressões intraureteral e piélica retrogradamente^{40,41}. Os efeitos são melhora da dor com redução da necessidade de analgésicos e facilitação da passagem de cálculos, como demonstrados nesta revisão.

Resultado interessante, já sugerido por ensaios anteriores³⁶, e corroborado por esta meta-análise, está na interação entre o efeito do alfa-bloqueador e o tamanho do cálculo distal. Não parece haver efeito clinicamente relevante sobre a eliminação de cálculos distais pequenos (< 5mm), esses teriam grande probabilidade de expulsão independentemente da TME. Do contrário, para os cálculos > 5mm, o alfa-bloqueador mais que dobrou a chance de expulsão, além de acelerar a eliminação com cerca de 3 dias de diferença. O tamanho de efeito aparenta ser semelhante entre Tansulosina e Doxazosina.

Análise de sensibilidade, não apresentada nos resultados, mostra que o escopo das evidências anteriores já sugeria que há um real benefício do uso dessas medicações no tratamento do cálculo ureteral distal apresentado na sala de emergência. Entretanto, até 2008, com base em estudo observacional com médicos americanos, Bandi et. al. concluíram que somente 32% dos urologistas recomendavam TME para cálculos ureterais distais⁴².

Após a revisão de 2014, da colaboração Cochrane com 32 estudos, a TME aparentemente se popularizou e vinha sendo aceita por urologista e pacientes até que novos questionamentos foram levantados depois da publicação de dois importantes estudos negativos, o estudo de Pickard (2005), que ficou conhecido como SUSPEND Trial³⁵, e o estudo de Meltzer (2017)⁴³.

O SUSPEND Trial³⁵, incluído nesta meta-análise, foi um estudo britânico que, além de cálculos distais, incluiu cálculos proximais e de uréter médio (Tabela 1), o que pode ter contribuído negativamente para o resultado. Além disso, no estudo, os autores analisaram as taxas globais de eliminação apenas por região ureteral, não tendo sido feita análise estratificada por tamanho, isto é, separadamente para cálculos > 5mm e distais, situação na qual o alfa-bloqueador parece guardar seu maior benefício.

Em outro estudo, Meltzer et. al. 2017, randomizaram 512 pacientes adultos com cálculo em média de 3,8mm (1 a 8mm) para Tansulosina ou Placebo e não

encontraram diferença na taxa global de eliminação de cálculos⁴³. Entretanto, houve muita heterogeneidade na seleção dos pacientes com 30% da amostra contendo cálculos médios, proximais e piélicos, que, somada ao tamanho médio (3,8mm) geral das pedras, pode explicar a ausência aparente de efeito da terapia.

O último ensaio publicado, e o maior de todos até o momento, é o estudo de Ye et. al., 2017, incluído nesta meta-análise, que analisou os dados prospectivos de 3.296 pacientes. Houve benefício apenas no subgrupo de indivíduos com cálculos > 5mm, aumentando a taxa histórica de eliminação em 12% (de 75 para 87%)³⁶. Este parece ser o efeito real do alfa-bloqueador, diferença de 12% em relação ao placebo, o que equivale a um NNT de 8,3.

A importância desta revisão está justamente na compilação quantitativa dos dados de todos esses ensaios (exceto o de Meltzer, por não ter preenchido os critérios de inclusão) e na demonstração de efeito benéfico dos alfa-bloqueadores no tratamento do cálculo ureteral distal com seu potencial benefício em termos de redução de procedimentos cirúrgicos e gastos com materiais, tecnologia e internação.

Entretanto, existem limitações deste trabalho na generalização dos seus resultados. Não foi possível descartar a presença de viés de publicação para algumas análises e houve importante heterogeneidade entre os estudos, embora neste último caso tenha sido considerada análise sumária com modelo de efeitos randômicos. Essa revisão também não inclui dados de populações mais específicas, como pacientes com comorbidades importantes e grávidas (excluídos dos estudos), além da população pediátrica.

Outros alfa-bloqueadores, como a silodozina e o naftopidil, têm sido investigados para potencial uso na TME com bons resultados⁴⁴, o que chama atenção para um efeito de classe. Em adição, alguns estudos com bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina) também têm mostrado bons resultados⁴⁵, o que nos faz pensar a respeito da associação dessas classes no futuro da TME.

Considerando todo o escopo da evidência atual, propomos um novo fluxograma de tomada de decisão frente a um cálculo ureteral distal na sala de emergência. Para cada etapa, o paciente deve tomar parte dos potenciais riscos e benefícios e deve participar ativamente da decisão, tornando-se corresponsável pela escolha final (ver figura 7).

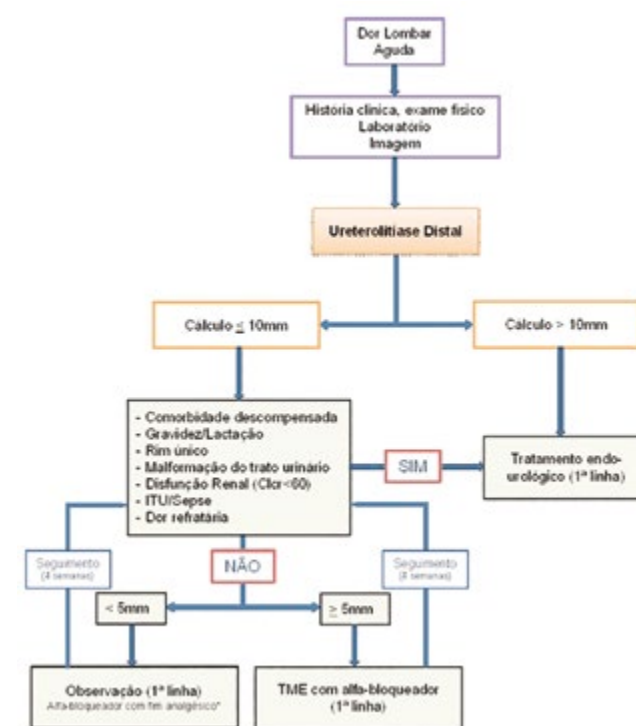


Figura 7 - Fluxograma de tomada de decisão na sala de emergência.

*Os estudos confirmam o efeito analgésico adicional do alfa-bloqueador no cenário de cálculos <5mm, no entanto, a ausência de melhoria na taxa de eliminação com potencial aumento do custo total da terapia deve ser considerada.

CONCLUSÃO

A terapia médica expulsiva com alfa-bloqueador possui efeito geral positivo na taxa de eliminação de cálculos ureterais distais, sabidamente naqueles de 5-10mm, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais ou de complicações relacionadas. Seu uso, portanto, é benéfico nesse contexto, respeitando-se os critérios de eleição e as contraindicações.

REFERÊNCIAS

- Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. Journal of Nephrology 2000;13 Suppl 3: S45–50.
- Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR editor(s). Campbell-Walsh Urology. 9th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
- Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education.

Journal of Urology 1999;162(3 Pt 1):688–90.

4. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Journal of Urology* 2007;178(6):2418–34.

5. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008509. DOI: 10.1002/14651858.CD008509.pub2.

6. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171–79.

7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1–12.

9. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13.

10. Abdel-Meguid TA, Tayib A, Al-Sayyad A. Tamsulosin to treat uncomplicated distal ureteral calculi: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Canadian Journal of Urology* 2010 Jun;17(3):5178–83.

11. Agrawal M, Gupta M, Gupta A, Agrawal A, Sarkari A, Lavania P. Prospective randomized trial comparing efficacy of alfuzosin and tamsulosin in management of lower ureteral stones. *Urology* 2009;73(4):706–9.

12. Al-Ansari A, Al-Naimi A, Alobaidy A, Assadiq K, Azmi MD, Shokeir AA. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: a randomized double-blind placebo-controlled study of 100 patients. *Urology* 2010;75(1):4–7.

13. Aldemir M, Ucgul YE, Kayigil O. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study. *International Urology & Nephrology* 2011;43(1): 79–83.

14. Autorino R, De Sio M, Damiano R, Di Lorenzo G, Perdoni S, Russo A, et al. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand? *Urological Research* 2005;33(6):460–4.

15. Ayubov B, Arustamov D, Mukhtarov S. Efficacy of doxazosin in the management of ureteral stones [abstract no: 368]. *European Urology Supplements* 2007;6(2):114.

16. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopečný M, Smi-

rala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker-Tamsulosin. *International Urology & Nephrology* 2002;34(1):25–9.

17. Dong IK, Won YC, Tae HK, Jae MC, Park J, Jang HY, et al. Effect of tamsulosin 0.2 mg on the short-term treatment of urinary stones: multicenter, prospective, randomized study. *Korean Journal of Urology* 2009;50(6):586–90.

18. Erturhan S, Erbagci A, Yagci F, Celik M, Solakhan M, Sarica K. Comparative evaluation of efficacy of use of tamsulosin and/or tolterodine for medical treatment of distal ureteral stones. *Urology* 2007;69(4):633–6.

19. Ferre RM, Wasielewski JN, Strout TD, Perron AD. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized, controlled trial. *Annals of Emergency Medicine* 2009;54(3):432–9.

20. Han MC, Park YY, Shim BS. Effect of tamsulosin on the expectant treatment of lower ureteral stones. *Korean Journal of Urology* 2006;47(7):708–11.

21. Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology* 2009;56(3):407–12.

22. Kaneko T, Matsushima H, Morimoto H, Tsuzaka Y, Homma Y. Efficacy of low dose tamsulosin in medical expulsive therapy for ureteral stones in Japanese male patients: a randomized controlled study. *International Journal of Urology* 2010;17(5):462–5.

23. Kim JW, Cho DY, Lee JG. Effect of tamsulosin on the expected treatment of upper and lower ureteral stones. *Korean Journal of Urology* 2007;48(7):724–30.

24. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, Tunc L, Kirac M, Karaoglan U, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology* 2004;64(6):1111–5.

25. Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assimakopoulos K, Voudoukis T, Kallidonis P, Constantinides C, et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *Journal of Endourology* 2007;21(5):538–41.

26. Lojanapiwat B, Kochakarn W, Suparatchatpan N, Lertwuttichai K. Effectiveness of low-dose and standard-dose tamsulosin in the treatment of distal ureteric stones: a randomized controlled study. *Journal of International Medical Research* 2008;36(3):529–36.

27. Mukhtarov S, Turdiev A, Fozilov A, Arustamov D, Ayubov B. Using doxazosin for distal ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy [abstract no: 774]. *European Urology Supplements* 2007;6(2):216.

28. Porpiglia F, Fiori C, Ghignone G, Vaccino D,

Billia M, Morra I, et al. A second cycle of tamsulosin in patients with distal ureteric stones: a prospective randomized trial. *BJU International* 2009;103(12):1700–3.

29. Sayed MA, Abolyosr A, Abdalla MA, El-Azab AS. Efficacy of tamsulosin in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology* 2008;42(1):59–62.

30. Taghavi R, Darabi MR, Tavakoli K, Keshvari M. Survey of the effect of tamsulosin and nifedipine on facilitating juxtavesical ureteral stone passage [abstract no: MP03-06]. *Journal of Endourology* 2005;19(Suppl 1):A9.

31. Vincendeau S, Bellissant E, Houlgatte A, Dore B, Bruyere F, Renault A, et al. Tamsulosin hydrochloride vs placebo for management of distal ureteral stones: a multicentric, randomized, double-blind trial. *Archives of Internal Medicine* 2010;170(22):2021–7.

32. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Efficacy of an alpha1 blocker in expulsive therapy of lower ureteral stones. *Journal of Endourology* 2008;22(1):41–6.

33. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *Journal of Urology* 2005;173(6):2010–2.

34. Zehri AA, Ather MH, Abbas F, Biyabani SR. Preliminary study of efficacy of doxazosin as a medical expulsive therapy of distal ureteric stones in a randomized clinical trial. *Urology* 2010;75(6):1285–8.

35. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)60933-3, [http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/j.org/10.1016/).

36. Ye Z, Zeng G, Uang H, Tung K, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.033>.

37. Popiglia F, Vaccino D, Billia M, Renard J, et al. Corticosteroids and Tamsulosin in the Medical Expulsive Therapy for Symptomatic Distal Ureter Stones: Single Drug or Association? *European Urology* 50(2006)339–344, doi:10.1016/j.eururo.2006.02.023.

38. Furyk J, Chu K, Banks C, Greenslade J, et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. *American College of Emergency Physicians* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.06.001>.

39. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *Journal of Urology*

2005;173(3):848–57.

40. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *Journal of Urology* 1987;137(1):132–5.

41. Sterrett SP, Nakada SY. Medical expulsive therapy. *Current Opinion in Urology* 2008;18(2):210–3.

42. Bandi G, Best SL, Nakada SY. Current practice patterns in the management of upper urinary tract calculi in the north central United States. *Journal of Endourology* 2008;22(4):631–6.

43. C. Meltzer, Andrew & E. Hollander, Judd & B. Wolfson, Allan & Kurz, Michael & V. Jackman, Stephen & Kirkali, Ziya & W. Kusek, John & Burrows, Pamela. (2017). PNFLBA-04 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF TREATMENT WITH TAMSULOSIN BEGUN IN THE EMERGENCY DEPARTMENT TO PROMOTE PASSAGE OF URINARY STONES. *The Journal of Urology*. 197. e604. 10.1016/j.juro.2017.03.068.

44. Sun X, He L, Ge W, Lv J. Efficacy of Selective alpha1D-Blocker Naftopidil as Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones. *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 181, 1716-1720, April 2009. DOI:10.1016/j.juro.2008.11.118.

45. Ye Z, Yang H, Li H, Zhang X, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *JU International* 2010, (108) 276-279 doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09801.x.

1. Serviço de Urologia do HSI
E-mail para correspondência:
frarley@gmail.com

Síndrome de Fahr: um diagnóstico raro



Adriane Souza da Paz¹, Mateus Santana do Rosário¹, José César Batista Oliveira Filho¹, Alina Coutinho Rodrigues Feitosa¹

Palavras-chave: Síndrome de Fahr, Calcificação dos Núcleos da Base, Hipoparatiroidismo

INTRODUÇÃO

A doença de Fahr é uma entidade rara e neurodegenerativa, caracterizada pela calcificação bilateral e simétrica dos núcleos da base de associação familiar e idiopática. Quando relacionada a outras doenças, não de origem familiar, é descrita como Síndrome de Fahr. A deposição de cálcio pode ocorrer em outras regiões, como núcleo denteado, córtex cerebral e cerebelar, o que determina diferentes apresentações clínicas. Descrevemos um caso de síndrome de Fahr secundária ao hipoparatiroidismo em uma mulher idosa com quadro de sonolência, dispneia e tiques.

RELATO DO CASO

Paciente T.F.O., 78 anos, sexo feminino, natural e procedente de Salvador, aposentada, com diagnóstico prévio de hipotireoidismo e depressão, foi admitida na emergência do Hospital Santa Izabel, com quadro de sonolência há 3 dias. Refere que o quadro teve início súbito e associado à dispneia em repouso, sem tosse, sem piora ao esforço ou edema de membros inferiores. Apresentou também febre não mensurada, picos isolados, sem calafrios. Não há relato de quadros prévios. Negou dor precordial, lipotímia, náuseas e vômitos. Na história pregressa, refere episódios de crises convulsivas, que recorreram por duas vezes, com necessidade de internação para tratamento. Relata também tiques nos quatro membros, há cerca de 2 anos, com piora progressiva. Referiu uso regular de Desvenlafaxina 100 mg/dia, Puran T4 mcg/dia, Rivotril 2 mg/dia e reposição oral de cálcio. Ao exame físico, apresentava-se sonolenta, contactante aos chamados, lúcida, orientada, porém febril (T: 38.1°C), taicárdica (FC:133bpm) e com crépitos no hemitórax direito, à ausculta respiratória. Demais sistemas sem alterações. Apresentava tiques (abalos simétricos e involuntários de grupos musculares) nos quatro membros, com predomínio em membros inferiores e sinais de Chevestek e Trousseau positivos.

Exames complementares revelaram a presença de hipocalcemia severa (Cálcio sérico: 4.6 mg/dl (VR: 8-10); Cálcio iônico: 0,64 mmol/L (VR: 1.16-1.32) e PTH: 8 pg/ml (VR: 4-68), Vitamina D: 19,7 ng/ml (VR< 20); Magnésio: 1.4 mg/dl (VR: 1,7-2,5), compatíveis com o diagnóstico de hipoparatiroidismo primário). A tomografia de crânio revelou calcificações dos núcleos da base (Figura 1). Com o início da reposição de cálcio e vitamina D para o tratamento da hipocalcemia, a paciente evoluiu com remissão completa do quadro de tiques e desaparecimento dos sinais de Chvostek e Trousseau após 5 dias. Recebeu antibioticoterapia para infecção do trato respiratório com melhora total dos sintomas. A paciente recebeu alta com prescrição de reposição de cálcio e calcitriol e foi encaminhada para acompanhamento com endocrinologista e com diagnóstico confirmado de hipoparatiroidismo primário associado à Síndrome de Fahr.

DISCUSSÃO

Por volta de 1930, na Alemanha, o neurologista Karl Theodor Fahr descreveu o primeiro caso de Síndrome de Fahr, após autópsia de um paciente de 81 anos, que apresentava crises epiléticas¹. O achado de depósito de cálcio nos gânglios da base e nos vasos cerebrais explicou a presença de algumas disfunções neurológicas e psiquiátricas^{1,2}. A síndrome de Fahr caracteriza-se pelo depósito de cálcio nas regiões perivasculares, na camada íntima e membrana basal dos vasos, seguidos de degeneração neuronal e gliose dos astrócitos com hipertrofia, hiperplasia e, finalmente, necrose^{3,4}. Os locais mais comuns de depósito são o globo pálido, tálamo, núcleo denteado, córtex cerebral e cerebelo subcortical. E são associados a mecanismos distintos de sua formação, que resultam em manifestações clínicas diferenciadas^{5,6}.

A doença acomete mais pacientes na terceira e quarta décadas de vida, sem predileção por sexo^{2,7}. Jaworski e seus colaboradores (2017) descreveram 3

tipos de apresentação clínica da Síndrome de Fahr: início na infância (inibição do desenvolvimento mental e mortalidade precoce), início precoce, por volta dos 30 anos (sintomas predominantemente psiquiátricos), início tardio, por volta dos 50 anos (demência progressiva e distúrbios do movimento)³.

A etiologia pode ser de origem primária genética, quando envolve pessoas de uma mesma linhagem familiar e a mutação no locus 14q48, ou secundária, conhecida como Síndrome de Fahr⁸. Diversas outras patologias estão associadas (Figura 2), como as distúrbios endócrinos: pseudo-hipoparatiroidismo, hipoparatiroidismo secundário ou primário, sendo que este último é uma das principais causas de hipocalcemia crônica e calcificação cerebral⁹. No caso relatado, demonstra-se um quadro de hipoparatiroidismo primário com manifestação clínica de hipocalcemia crônica e Síndrome de Fahr.

O hipoparatiroidismo resulta em hipocalcemia e hiperfosfatemia, cujo quadro clínico manifesta-se com tetania, insuficiência cardíaca congestiva refratária, distúrbios psiquiátricos e do estado mental¹⁰. A intensidade e o tempo de redução das concentrações dos níveis de cálcio determinam a severidade e tipo de apresentação clínica. Complicações crônicas incluem catarata precoce, pseudotumor cerebral ou calcificações dos gânglios da base, que, quando bilateral e simétrica, caracteriza a Síndrome de Fahr^{3,10}.

A depender do local do depósito de cálcio, a Síndrome de Fahr apresenta uma variedade de sintomas neurológicos, com a demência, epilepsia, espasticidade, tetania e até coma¹⁰. Alterações do movimento encontradas são coreia, parkinsonismo e tremores. E as alterações psiquiátricas compreendem depressão, esquizofrenia e psicose. Distúrbios da atenção e da cognição também estão associados⁹. Os sinais de Chevestek e Trousseau, que indicam irritabilidade do sistema excito condutor e muscular, geralmente estão presentes ao exame físico¹⁰.

O diagnóstico de Síndrome de Fahr é definido pelo achado de calcificação dos núcleos da base (ou outras regiões cerebrais ou cerebelares) por exame de imagem³. A tomografia de crânio (TC) é o método de escolha devido à maior sensibilidade do que a ressonância magnética (RM) para a visualização de núcleos de calcificação^{4,8}. Na RM identifica-se tais achados com imagem de baixa intensidade em T2 e variável em T1^{5,6,8}. Os locais mais acometidos são núcleo reticular, globo pálido e córtex cerebral. Estudos recentes têm revelado que a RM por difusão mostrou maior sensibilidade que a TC e pode ser uma ferramenta promissora

para o diagnóstico desta síndrome¹. Em 2005, Manyam definiu 5 critérios para auxiliar no diagnóstico da Síndrome de Fahr: 1. Calcificação bilateral dos gânglios da base. 2. Disfunção neurológica como distúrbios do movimento e manifestações neuropsiquiátricas. 3. Ausência de anormalidades biomecânicas sugestivas de doença mitocondrial, distúrbio metabólico ou sistêmico. 4. Ausência de causas tóxicas, traumáticas e infecciosas. 5. História familiar consistente e/ou comprovação genética³.

Não existe tratamento que limite a progressão da calcificação dos núcleos da base na Síndrome de Fahr⁹. O tratamento é baseado no alívio sintomático e melhora dos sinais clínicos¹. Controle de ansiedade, depressão e reposição de cálcio são algumas das terapêuticas utilizadas. O tratamento do hipoparatiroidismo é realizado com reposição de cálcio e calcitriol até atingir níveis séricos de 8-8,5mg/dl. Em casos especiais, análogos de PTH são recomendados¹⁰.

Descrevemos um caso de Síndrome de Fahr secundário ao hipoparatiroidismo primário com quadro típico de sintomas de hipocalcemia, que melhoraram após reposição de cálcio e calcitriol. A calcificação das regiões cerebrais permanecerá e o tratamento do hipoparatiroidismo proporcionará melhora sintomática e qualidade de vida.

Figuras



Figura 1 - Tomografia de crânio da paciente TFO, mostrando calcificação bilateral e simétrica dos núcleos da base.

Relato de Caso em Neurologia

Etiologias e quadro clínico da Síndrome de Fahr		
Etiologias		Quadro Clínico
Desordens endócrino-lógicas	Hipoparatiroidismo primário	Tetania
	Hipoparatiroidismo Secundário	Espasticidade
	Pseudo-hipoparatiroidismo	Mioclonias
		Perda de Consciência
Condições neurodegenerativas do adulto	Doença do acúmulo cerebral de ferro com neurodegeneração	Depressão
	Neuroferritinopatia	Fatigabilidade
	Osteodisplasia Lipo membranosa	Movimentos involuntários
	Policística com Leucoencefalopatia Esclerosante	Distonia
Doenças infecciosas	Infecções perinatais e intrauterinas	Rigidez
	Síndrome de Cockayne tipo 1	Coreia
	Síndrome de Cockayne tipo 2	Parkinsonismo
		Demência
Outras causas	Brucelose	Retardo no desenvolvimento
	Síndrome de Coat	Papiledema e hipertensão intracraniana
	Esclerose Tuberosa Complexa	Paralisia
		Distúrbios epilépticos
		Psicose
		Convulsão

Figura 2 - Etiologias e quadro clínico da Síndrome de Fahr. Adaptado do artigo Fahr's syndrome: literaturere view of current evidence (2017).

REFERÊNCIAS

1. Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A, et al. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. BMC Neurol. 2016 Sep 8;16:165.

2. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 8;8:156.

3. Jaworski K, Styczyńska M, Mandecka M, Walecki J, Kosior DA. Fahr syndrome : an important piece of a puzzle in the differential diagnosis of many diseases. Pol J Radiol [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 19];82. Available from: <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/44505>.

4. Yamada M, Asano T, Okamoto K, Hayashi Y, Kanematsu M, Hoshi H, et al. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int. 2013 Jul;13(3):706–10.

5. Kozik M, Kulczycki J. Laser-spectrographic analysis of the cation content in Fahr's syndrome. Arch Psychiatr Nervenkr. 1978 Jun 5;225(2):135–42.

6. Forensic Neuropathology and Associated Neurology I Manfred Oehmichen I Springer [Internet]. [cited 2018 Feb 19]. Available from: <http://www.springer.com/gp/book/9783642006982>

7. Morgante L, Vita G, Meduri M, Di Rosa AE, Galatioto S, Coraci MA, et al. Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcification. J Neurol. 1986 Feb;233(1):19–22.

8. Faria AV, Pereira IC, Nanni L. Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2004 Sep;62(3B):789–92.

9. Sava A, Dumitrescu G, Haba D, Hodorog D, Mihailov C, Şapte E. The Fahr syndrome and the chronic lymphocytic thyroiditis. Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol. 2013;54(1):195–200.

10. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):391–403.

1. Serviço de Clínica Médica do HSI
E-mail para correspondência:
adriane.spaz@hotmail.com

Dissecção arterial intracraniana em jovem de 16 anos durante atividade esportiva



Carolina Salles de Andrade Carrera¹, Juliana de Oliveira Nunes¹, Marcel Leal Ribeiro¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹, Márcio Azevedo de Andrade², Thiago Gonçalves Fukuda¹

INTRODUÇÃO

A dissecção arterial é uma patologia que desperta cada vez mais interesse no campo acadêmico, principalmente devido ao grande potencial de incapacitação e ao desafio diagnóstico que representa. Pacientes jovens acometidos por acidentes vasculares isquêmicos em situações diversas apontam para causas menos comuns, necessitando de investigação mais apurada. Estão sendo relatados casos de crianças e adultos jovens com episódios de dissecções arteriais cervicais traumáticas ou espontâneas, causando hemorragias subaracnoideas ou isquemias cerebrais e menos comumente dissecções intracranianas, com desfechos mais graves. Descrevemos o caso de um paciente que deu entrada no nosso serviço com quadro de AVC isquêmico (AVCi) durante treinamento esportivo, sem trauma significativo, com cefaleia e sintomas motores associados. Durante a investigação, os exames iniciais não demonstraram alterações significativas no que diz respeito à etiologia do evento e o diagnóstico só foi possível com realização da arteriografia cerebral, que evidenciou dissecção arterial intracraniana.

PALAVRAS-CHAVE: dissecção arterial, dissecção arterial intracraniana, isquemia em adultos jovens.

KEY WORDS: arterial dissection, intracranial arterial dissection, ischemia in young adults.

RELATO DE CASO

Paciente D.J.S.S., 16 anos, negro, destro, longilíneo, jogador de futebol, previamente hígido, iniciou episódios de cefaleia recorrente há uma semana do ictus, pulsátil, associada à foto e fonofobia, cedendo apenas com analgesia. No dia 01/07/17, durante treinamento de futebol, apresentou cefaleia súbita unilateral à esquerda, com intensidade grau 9/10, pulsátil, associada à fotofobia, náuseas, tontura e fraqueza em MMII, com queda para a esquerda, sem perda de

consciência ou estigmas de crise convulsiva. Foi levado à emergência para atendimento médico inicial e transferido para o hospital, onde realizou exames. Ressonância magnética (RNM) de crânio evidenciou lesão hiperintensa em T2/Flair, com restrição à difusão, acometendo a região nucleocapsular à direita, exercendo leve impressão sobre o ventrículo lateral do mesmo lado, sem áreas hemorrágicas associadas. O paciente foi transferido para este hospital para investigação etiológica de AVC isquêmico.

O paciente foi admitido vigil, lúcido e orientado, mantendo cefaleia de intensidade moderada, apresentando hemiparesia diminuída à esquerda, grau 4, hipoestesia tátil discreta em hemiface esquerda, reflexo cutâneo plantar extensor à esquerda, sem outros déficits neurológicos. Mantida profilaxia secundária para AVCi com aspirina e estatina, vigilância em UTI neurológica e iniciada investigação etiológica. Realizou exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma, Holter 24 horas, coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR). Angiotomografia de vasos intra e extracranianos demonstrou mínima irregularidade parietal nos segmentos A1 bilateralmente e no segmento M1 direito, sem achados adicionais. Nova RNM de crânio demonstrou infarto recente em região de artéria cerebral média (ACM) direita, mas também em parte do território irrigado pela artéria cerebral anterior (ACA) direita (Figura 1). Angiorressonância magnética arterial do pescoço e do crânio evidenciou leve/moderada redução de calibre e irregularidade de contornos do segmento supraclinoide da artéria carótida interna e dos segmentos M1 e M2 à direita, sem sinais inequívocos de dissecção intimal detectável ao método. Nota-se ainda redução quantitativa dos ramos M2 deste lado. ACA direita pérvia, notando-se acentuada redução de calibre (>70%) e irregularidade de contornos do segmento A1. Sem outras alterações.

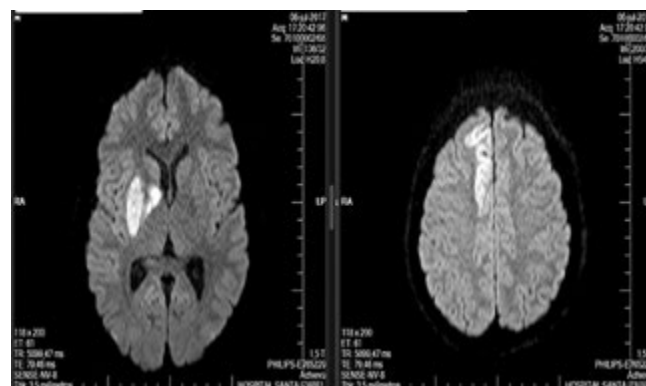


Figura 1 - Imagens do exame de RNM de crânio. A imagem mostra alteração de sinal na sequência DWI em dois cortes, demonstrando restrição à difusão em territórios de artéria cerebral média (ACM) e artéria cerebral anterior (ACA) direitas.

Devido a fortes indícios de dissecção arterial intracraniana, foi realizada arteriografia de crânio, padrão ouro para o diagnóstico em questão, evidenciando irregularidade e redução de calibre nos segmentos C1 e C2 à direita, representando zona de dissecção arterial intracraniana, de acordo com a classificação arteriográfica (Figura 2). O segmento A1 encontrava-se ocluído próximo à sua origem e o segmento A2, suprido pela artéria cerebral anterior contralateral. Vale ressaltar grande rede de colaterais com zona de perfusão de luxo profundamente no hemisfério direito.

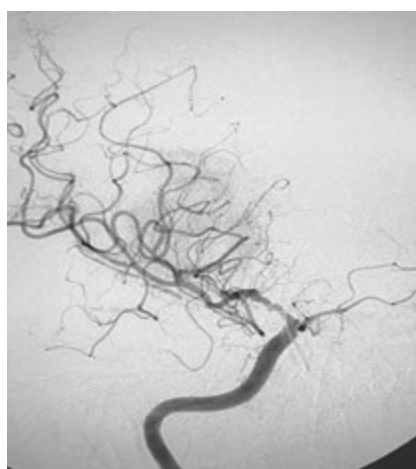


Figura 2 - Imagem de arteriografia cerebral com zona de irregularidade no contorno em segmentos C1 e C2 à direita com redução do calibre vascular, podendo corresponder à dissecção arterial intracraniana.

O paciente recebeu alta hospitalar mantendo déficit neurológico da admissão, proposto tratamento com antiagregante plaquetário, reabilitação neurofuncional e acompanhamento ambulatorial com neurologista. Após 7 meses do ictus, apresentou melhora neurológica importante, mantendo apenas discreto desvio de comissura labial e AngioRNM arterial de crânio controle mantendo redução de calibre da artéria carótida interna intracraniana.

DISCUSSÃO

A dissecção arterial resulta da laceração longitudinal da parede vascular, que pode ocorrer desde a camada íntima até a camada adventícia. Lesões na camada íntima do vaso podem comprometer a luz arterial, formando trombos, e lesões na camada adventícia podem dissecar estruturas adjacentes à parede arterial, com sangramentos, como uma hemorragia subaracnoidea (HSA)^{1,2}

A dissecção arterial craniocervical pode se originar na porção intra ou extracraniana. A porção intracraniana ou intradural da artéria carótida interna começa no segmento clinóide da artéria (C6), onde se inicia a artéria oftálmica. Na circulação posterior, a porção intracraniana da artéria vertebral se inicia no segmento V4.³

A causa de dissecção arterial intracraniana (DAI) ainda é desconhecida, diferentemente da dissecção extracraniana, que pode ser espontânea, mas muitas vezes está associada a atividades traumáticas, como prática de exercícios vigorosos ou associação com distúrbios hereditários, como doenças do tecido conjuntivo, por exemplo a Síndrome de Ehlers-Danlos ou a síndrome de Marfan.^{1,5} Apesar de não haver estudos sistematizados com grandes séries de pacientes, há casos isolados de dissecções intracranianas também na síndrome de Marfan, além de algumas associações com traumas cervicais e cranianos, porém, sem efeito de causa estabelecido.⁴ Alguns estudos apontam para maior prevalência de DAI em crianças e, dentre essas, alguns casos de dissecção por angiopatia parainfecciosa (por exemplo, angiopatia pós-varicela) ou arteriopatia idiopática (por exemplo, arteriopatia cerebral focal).⁴

A incidência da dissecção arterial cervical é de 2,6-3,0 por 100.000 pessoas por ano.⁶ Apesar de desconhecida, acredita-se que a incidência da DAI seja menor que a extracraniana, porém, o diagnóstico é muitas vezes difícil pela apresentação clínica inespecífica; baixa sensibilidade de métodos radiológicos para sinais patognomônicos e a dinâmica natureza da doença.⁴

Os sintomas da DAI variam de acordo com as ma-

nifestações, que podem ser de isquemia cerebral ou HSA. Das dissecções intracranianas, 50-60% apresentam HSA, principalmente as dissecções que ocorrem no segmento intradural, enquanto 30-78% apresentam isquemia cerebral, sem HSA. Raramente, as duas entidades se combinam em quadros muito graves e fatais.⁴

A cefaleia está presente em cerca de 80% dos pacientes com dissecção arterial,⁴ muitas vezes precedendo os sintomas principais em dias ou até semanas, com características variáveis, desde cefaleia pulsátil até uma dor súbita do tipo “thunder-clap”. Pode haver uma síndrome de Horner em dissecções carotídeas cervicais, síndromes de nervos cranianos em dissecções vertebrais extracranianas ou sintomas motores associados a isquemias cerebrais.⁶

O diagnóstico é o maior desafio encontrado pela equipe médica nos casos de dissecção. Além de tratar-se de patologia com sintomatologia diversificada e muitas vezes oligossintomática, o diagnóstico radiológico é difícil, devido ao pequeno tamanho das artérias intracranianas e dos sinais radiológicos sutis da dissecção. Achados radiológicos incluem o hematoma mural, o flap na camada íntima e o sinal do duplo lúmen.^{4,7} O flap pode ser identificado pela RNM de crânio em até 90% dos pacientes⁷ e o hematoma mural em mais de 50% dos pacientes, com importante espessamento da parede arterial e uma redução do lúmen, hiperintenso em T1 de 48-72h após o evento. A sensibilidade pode ser ainda maior na RNM de alta resolução em 3 Tesla, com sequências com supressão de gordura.⁴

Na maioria dos centros, a angiografia cerebral convencional foi suplantada por abordagens não invasivas, particularmente a RNM cerebral e a Angiotomografia, essas com sensibilidade semelhante.⁴ A angiografia cerebral fica reservada para casos de pacientes jovens, com alta suspeita clínica de dissecção arterial com imagem não invasiva negativa. Os achados angiográficos de dissecção incluem sinal de cor-dão, estenose ou oclusão em forma de chama.^{4,7}

O tratamento da dissecção arterial depende do tipo de dissecção e da lesão causada pela mesma. Pacientes com HSA necessitam de tratamento cirúrgico e/ou endovascular, devido ao alto risco de recorrência e óbito.⁸ Em casos de sintomas isquêmicos agudos pós-dissecção extracraniana, estudos apontam para o benefício da antiagregação, ao invés da anticoagulação, devido ao risco de sangramento da anticoagulação, sem diferença na eficácia.^{9,10} No caso da dissecção intracraniana, não há estudos que evidenciem a superioridade da antiagregação, porém, devido ao risco de

sangramento/HSA, a opinião de especialistas consiste no uso de antiagregação plaquetária simples.⁴

A taxa de recorrência da dissecção arterial é incerta e os dados disponíveis são inconsistentes, porém, sabe-se que em algumas populações, como em asiáticos e crianças, o risco de recorrência principalmente em dissecção intracraniana, pode ser mais alto, por isso a importância da prevenção secundária após o evento.

REFERÊNCIAS

1. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:34–42.
2. Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 160–73.
3. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 149–73.
4. Debette S, Compter A, Labeyrie MA, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol* 2015; 14: 640–54.
5. Debette S, Metso T, Pezzini A, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation* 2011; 123: 1537–44.
6. Vilela, Pedro et al. Dissecções arteriais cervicais e intra-cranianas. *Acta médica Portuguesa* 2003; 16: 155-164.
7. Han M, Rim NJ, Lee JS, et al. Feasibility of high-resolution MR imaging for the diagnosis of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Eur Radiol* 2014; 24: 3017–24.
8. Moon Y, Lee JH, Cho HJ, et al. Intravenous thrombolysis in a patient with acute ischemic stroke attributable to intracranial dissection. *Neurologist* 2012; 18: 136–38.
9. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837–42.
10. The CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 361–67.

¹ Serviço de Neurologia do HSI

² Serviço de Neurorradiologia Intervencionista do HSI
Endereço para correspondência:
sdacarolina@hotmail.com

Relato de Caso em Ortopedia

Tratamento de hérnia de disco lombar. Apresentação da técnica endoscópica e relato de dois casos clínicos.



Tiago Argolo Bittencourt de Oliveira¹, Maurício Santos Gusmão¹, Rony Brito Fernandes¹, Maurício Guimarães Pimentel¹, Djalma Castro de Amorim Júnior¹

Dor lombar e ciática são os principais motivos ortopédicos de procura de assistência médica, sendo hérnia de disco lombar (HDL) a sua principal causa. Esses sintomas podem impactar de forma significativa as atividades diárias e a qualidade de vida do paciente.¹ A HDL ocorre precocemente na cascata de degeneração da coluna, devido a uma falha do anulo fibroso em conter o conteúdo gelatinoso do núcleo pulposo, que pode comprimir as raízes nervosas e provocar dor lombar e radicular, associada ou não a déficit neurológico. Esses sintomas normalmente ocorrem de acordo com a distribuição dos dermatomos e miótomos da raiz neural comprimida, sendo as raízes de L4, L5 e S1 as mais acometidas.^{2,3} O diagnóstico é firmado pela combinação do exame físico detalhado aos exames de imagem, como radiografia e ressonância magnética.

Em geral, a HDL tem uma boa evolução com o tratamento conservador e cerca de 70 a 90% dos pacientes melhoram no período de 6 semanas a 3 meses. O tratamento medicamentoso envolve uso de anti-inflamatórios, analgésicos, corticoides e anticonvulsivantes, como pregabalina e gabapentina. A fisioterapia é fundamental e visa tanto analgesia como manobras de fortalecimento e estabilização do tronco. A infiltração foraminal com anestésico e corticoide também é uma ferramenta importante e pode reduzir significativamente a dor e aumentar o sucesso do tratamento conservador.^{4,5}

Cerca de 10 a 30% dos pacientes não respondem de forma satisfatória às medidas conservadoras e, portanto, têm indicação de tratamento cirúrgico. Outras indicações para cirurgia incluem presença de síndrome da cauda equina ou de déficit neurológico significativo ou progressivo. A cirurgia tem objetivo de remover a hérnia e descomprimir as raízes nervosas. A técnica tradicional é a discectomia aberta, que consiste na remoção do fragmento herniado. Outra técnica que vem ganhando cada vez mais espaço e aceitação é a

discectomia endoscópica. Neste caso, utilizamos um endoscópio semelhante ao utilizado em artroscopias e laparoscopias, porém com uma diferença: o instrumental é introduzido por dentro do próprio endoscópio, utilizando-se assim um único portal.^{6,7}

Estudos controlados e revisões sistemáticas têm demonstrado que a cirurgia endoscópica tem o mesmo resultado clínico da cirurgia tradicional, porém, com as vantagens da cirurgia minimamente invasiva. O endoscópio é introduzido por uma pequena incisão de menos de 1cm e causa mínima dissecação muscular. Dessa forma, o paciente tem menos dor pós-operatória, pode receber alta no mesmo dia, tem reabilitação mais rápida e pode retornar mais precocemente às suas atividades laborais. Além disso, complicações como infecção ou fístula líquórica são bem menos frequentes.^{7,8,9,10,11}

Existem duas técnicas de discectomia endoscópica. A primeira descrita é a lateral transforaminal, mais utilizada para hérnias em L4-L5 ou níveis mais altos. A crista ilíaca dificulta a realização desta técnica em L5-S1 para hérnias centrais ou centro-laterais, que são as mais comuns. Com o intuito de tratar estas hérnias em L5-S1, foi desenvolvida a técnica posterior interlaminar. Esta também pode ser utilizada em níveis mais altos, porém com maior dificuldade, devido ao tamanho da janela interlaminar, que é mais ampla em L5-S1 e diminui progressivamente até L1-L2. Portanto, para níveis acima de L5-S1, a janela interlaminar normalmente tem que ser ampliada com uso de drill e outros instrumentos, que são introduzidos por dentro do próprio endoscópio.⁷

CASOS CLÍNICOS

Os casos apresentados aqui foram tratados de acordo com a literatura e guidelines vigentes. Os dois pacientes foram operados no Hospital Santa Izabel e a técnica endoscópica foi utilizada nos dois casos, visando os benefícios da cirurgia minimamente invasiva.

Caso 1

Paciente do sexo masculino, 41 anos, dentista e praticante de corrida de longas distâncias, foi internado devido lombociatalgia intensa há 3 dias, que o impedia de deambular. Na admissão, apresentava teste de Lasegue positivo, diminuição de sensibilidade no dorso do pé e diminuição de força (grau 4 em 5) para extensão do hálux esquerdo. As radiografias da coluna lombar revelavam diminuição do espaço discal L5-S1. A ressonância magnética evidenciou pequena protrusão central e volumosa hérnia de disco foraminal e extraforaminal em L5-S1 à esquerda, comprimindo e deslocando a raiz de L5 (figura 1). O paciente fez uso de medicações parenterais, teve acompanhamento com clínica da dor e com fisioterapia e foi realizada infiltração foraminal L5-S1 esquerda, sem melhora do quadro algíco, permanecendo acamado neste período. No 7º dia de internamento, evoluiu com piora do déficit de força do hálux esquerdo (grau 3 em 5).

Devido à piora do quadro com progressão do déficit neurológico, foi indicado tratamento cirúrgico para discectomia endoscópica transforaminal L5-S1. Essa técnica foi escolhida devido ao fato de a hérnia estar localizada no espaço foraminal e extraforaminal.

O paciente foi posicionado em decúbito ventral com flexão dos quadris para diminuir a lordose lombar e, assim, aumentar o espaço foraminal. A anestesia realizada foi a sedação consciente, para que o paciente pudesse dar feedback dos sintomas radiculares durante a cirurgia. Foi realizado discografia com contraste e azul de metileno para corar o fragmento herniado. Realizado então pequena incisão de cerca de 1cm com anestesia local, 12cm lateral à linha média, para introdução do fio guia, dilatador, cânula e endoscópio no espaço foraminal esquerdo de L5-S1 (figura 2). Foi utilizado intensificador de imagens para posicionamento apropriado do instrumental. Então, sob visão endoscópica, foi identificado a raiz nervosa de L5 esquerda comprimida pela hérnia de disco, que foi removida com uma pinça introduzida por dentro do próprio endoscópio (figura 3). A incisão foi suturada com fio inabsorvível e o fragmento da hérnia de disco (medindo aproximadamente 1,7 cm x 1,3 cm) foi enviada para anatomia patológica (figura 4).

O paciente evoluiu com melhora completa da dor no pós-operatório imediato, voltou a deambular no mesmo dia da cirurgia e teve alta hospitalar no dia seguinte. Após 2 semanas, retomou parcialmente as atividades laborais e após 1 mês já estava trabalhando normalmente. Em 6 semanas retornou aos esportes, praticando natação e ciclismo. No pós-operatório apre-

sentou disestesia no dermatomo de L5, melhorando completamente após 3 meses, período em que a força muscular também voltou ao normal.

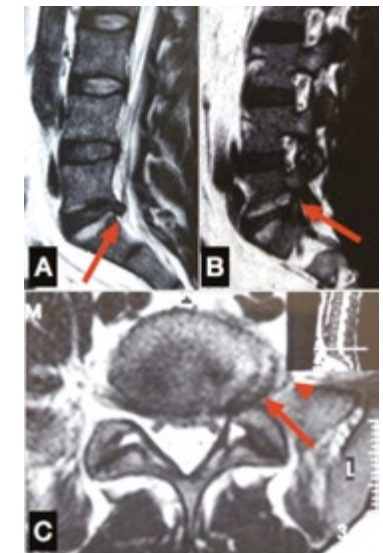


Figura 1 - Ressonância magnética da coluna lombar ponderada em T2. A: corte sagital central mostrando pequena protrusão central em L5-S1, sem compressão neural; B: corte sagital lateral revelando compressão foraminal L5-S1 esquerdo; C: corte axial evidenciando volumosa hérnia foraminal L5-S1 esquerda (seta), comprimindo e deslocando a raiz nervosa de L5 (cabeça da seta).



Figura 2 - Posicionamento do paciente e do endoscópio para a técnica transforaminal.

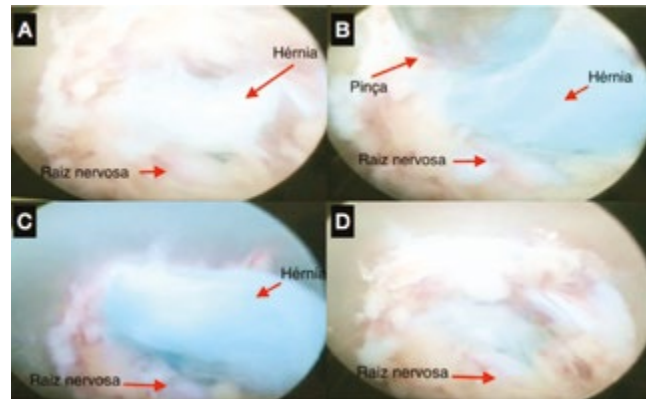


Figura 3 - Visão endoscópica pela técnica transforaminal. A: hérnia comprimindo a raiz nervosa; B: removendo a hérnia com uso de uma pinça introduzida por dentro do endoscópio; C: fragmento de hérnia de disco sendo removido; D: raiz de L5 livre.

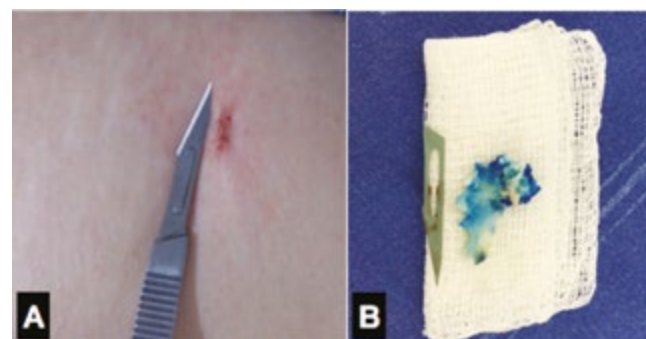


Figura 4 - Comparação com lâmina de bisturi nº 11. A: incisão suturada; B: fragmento de hérnia de disco removido.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 42 anos, empresário, gosta de fazer trilha com quadriciclo. Se apresentou no consultório com queixa de dor lombar irradiando para o membro inferior esquerdo até o dorso do pé, há 2 meses, sem melhora com medicações e fisioterapia. Ao exame físico, apresentava teste de Lasegue positivo à esquerda. Sensibilidade e força sem alterações. Radiografia mostrava redução do espaço discal L4-L5 e L5-S1. Ressonância magnética revelava hérnia centro-lateral esquerda em L4-L5, migrada caudal, comprimindo a raiz de L5 no recesso lateral esquerdo (figura 5). Apresentava também protrusão central L5-S1, porém sem compressão neural. Foi realizada infiltração foraminal L4-L5 esquerda (figura 6), apresen-

tando melhora dos sintomas apenas por alguns dias, retornando na mesma intensidade.

Foi indicado tratamento cirúrgico após 2 meses e meio do início dos sintomas, devido à falha do tratamento conservador. A técnica escolhida foi a discectomia endoscópica interlaminar no nível L4-L5, devido à hérnia estar migrada para caudal, o que dificultaria a técnica transforaminal.

O paciente foi posicionado em decúbito ventral com flexão dos quadris e anestesiado com sedação consciente. Foi realizada pequena incisão posterior na região lombar, de cerca de 1cm, com anestesia local, para introdução do dilatador, cânula e endoscópio no nível L4-L5 (figura 7). Aberto o ligamento amarelo com tesoura e observada raiz de L5 esquerda abaulada, devido à hérnia de disco. Deslocamos a raiz nervosa medialmente com a própria cânula e visualizamos a hérnia de disco contida pelo ligamento longitudinal posterior, que foi cortado com a tesoura para que a hérnia pudesse ser removida com a pinça (figura 8).

O paciente evoluiu com melhora completa da dor radicular e teve alta hospitalar no mesmo dia da cirurgia. Após 1 semana já estava trabalhando e após duas semanas estava andando de quadriciclo, embora tenha sido orientado a esperar 6 semanas para realizar tal atividade.

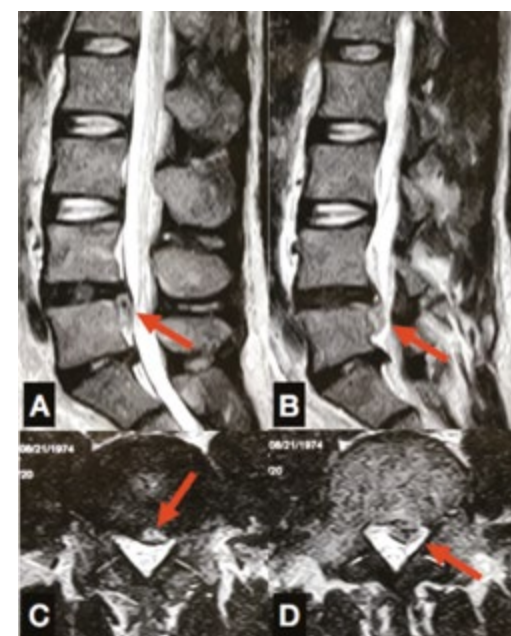


Figura 5 - Ressonância magnética da coluna lombar ponderada em T2. A e B: cortes sagitais sequenciais mostrando volumosa hérnia de disco L4-L5 migrada

caudal (seta), além de pequena protrusão L5-S1; C: corte axial no nível L4-L5 revelando rotura do ânulo fibroso (seta); D: corte axial no nível L4-L5 revelando hérnia de disco centro-lateral esquerda comprimindo a raiz nervosa de L5 (seta).

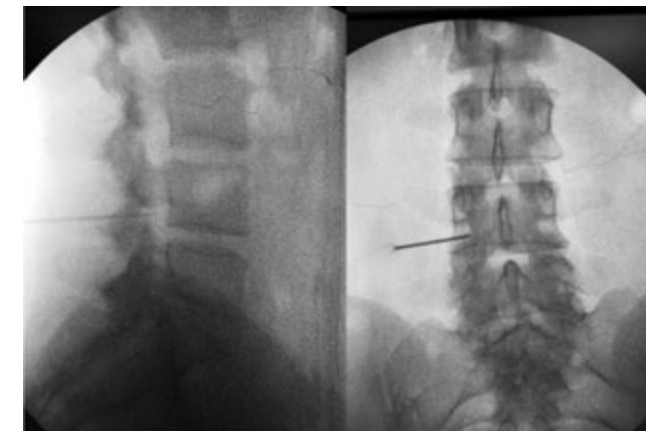


Figura 6 - Imagens da radioscopia em perfil e antero-posterior, com agulha posicionada em L4-L5 para infiltração foraminal à esquerda.

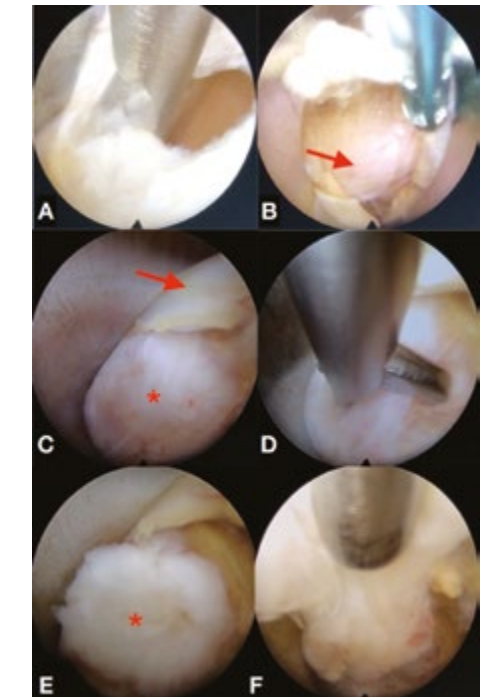


Figura 8 - visão endoscópica pela técnica interlaminar. A: utilizando tesoura para abrir o ligamento amarelo; B: abaixo do ligamento amarelo vemos a raiz nervosa de L5 abaulada (seta); C: utilizando a cânula para deslocar a raiz medialmente (seta), observamos a hérnia de disco contida pelo ligamento longitudinal posterior (asterisco); D: cortamos o ligamento com a tesoura; E: hérnia de disco (asterisco) saindo pelo ligamento; F: removendo a hérnia com a pinça.

PÓS-OPERATÓRIO

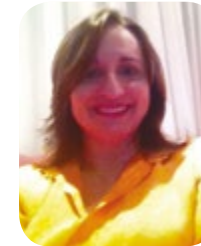
O paciente normalmente recebe alta hospitalar no mesmo dia ou no dia seguinte da cirurgia, dependendo do horário em que esta foi realizada. As orientações de alta são: utilizar medicações analgésicas, conforme necessário; evitar movimentos de flexão do tronco, se abaixar ou pegar peso; utilizar colete de Putti baixo. O colete tem por objetivo dar conforto ao paciente e ajudá-lo a evitar que realize as atividades descritas acima. Essas orientações devem ser seguidas por 6 semanas. Após esse período, ele pode iniciar atividade física leve e sem impacto. Após 3 meses, não tem qualquer restrição. O retorno às atividades laborais vai depender do tipo de trabalho que o paciente executa. Aqueles que exercem atividades de escritório podem voltar ao trabalho em 15 dias, enquanto que trabalhadores braçais devem aguardar por 2 ou até 3 meses.

REFERÊNCIAS

1. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a US national survey. *Spine* 1995;20:11–9.
2. Wilder DG, Pope MH, Frymoyer JW. The biomechanics of lumbar disc herniation and the effect of overload and instability. *J Spinal Disord.* 1988;1:16-32.
3. Smyth MJ, Wright VJ. Sciatica and the intervertebral disc: An experimental study. *J Bone Joint Surg Am.* 1958;40:1401.
4. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2441–2450.
5. Vijay BV, Atul LB, Gregory EL, et al. Transforaminal Epidural Steroid Injections in Lumbosacral Radiculopathy: A Prospective Randomized Study. *Spine.* 2002;27:11–16.
6. Jacobs WC, Arts MP, van Tulder MW, et al. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2012;21:2232-51.
7. Ruetten S, Komp M, Merk H, et al. Full-Endoscopic Interlaminar and Transforaminal Lumbar Discectomy Versus Conventional Microsurgical Technique: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Spine.* 2008;33:931-939.
8. Wu X, Zhuang S, Mao Z, et al. Microendoscopic Discectomy for Lumbar Disc Herniation: Surgical Technique and Outcome in 873 Consecutive Cases. *Spine.* 2006;31:2689-2694.
9. Birkenmaier C, Komp M, Ruetten S, et al. The current state of endoscopic disc surgery: review of controlled studies comparing full-endoscopic procedures for disc herniations to standard procedures. *Pain Physician.* 2013;16:335-44.
10. Gibson JNA, Cowie JG, Ipreburg M. Transforaminal endoscopic spinal surgery: The future 'gold standard' for discectomy? – A review. *The Surgeon.* 2012;10:290-296.
11. Nellensteijn J, Ostelo R, Bartels R, et al. Transforaminal endoscopic surgery for symptomatic lumbar disc herniations: a systematic review of the literature. *Eur Spine J.* 2010;19:181-204.

1- Serviço de Ortopedia do HSI.
Endereço para correspondência:
tiagoargolo@gmail.com

Leucemia mieloide aguda secundária à trombocitemia essencial na infância



Janete Aparecida Martins Sampaio¹, Rosana Ribeiro¹,
Flavia Nogueira¹, Bruno Freire¹, Lilian Moreira¹.

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial ou trombocitose essencial é uma desordem mieloproliferativa crônica, caracterizada pela proliferação clonal de megacariócitos na medula óssea (mo), levando ao aumento persistente das plaquetas circulantes, com rearranjo bcr/abl negativo. o nível plaquetário encontrado na doença é acima de $400 \times 10^9/l$, clinicamente cursando com esplenomegalia e episódios trombóticos e/ou hemorrágicos, entretanto na infância geralmente é assintomático.¹⁻⁵

A incidência da doença é rara e a idade média ao diagnóstico está entre 50 e 60 anos, sendo um achado extremamente incomum na infância, com prognóstico bom na fase adulta e reservado na faixa etária pediátrica.⁶

A Trombocitemia Essencial (TE) pode estar associada a outras doenças mieloproliferativas crônicas, como a Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV) e Mielofibrose Primária (MFP). O tratamento da TE consiste em terapia imunossupressora e a droga de 1ª linha mais utilizada no tratamento é a hidroxiureia. O Analegride e o alfa-Interferon funcionam como drogas de 2ª linha no tratamento da TE.

O bom prognóstico depende do diagnóstico e tratamento precoces. Porém, a TE é grave e potencialmente fatal. A transformação em PV, MF e LMA é rara, sendo esta ao redor de 1,4% e pode demorar de 1,7 a 16 anos para ocorrer. Alterações citogenéticas são raras.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente, D.S.S., 13 anos, sexo masculino, natural e procedente de Salvador, negro, previamente hígido, procurou o serviço médico em emergência pediátrica (fevereiro de 2013) com quadro febril (até 39°C), sem sintomas associados, com 3 a 4 picos diários. Ao exame físico, sem foco infeccioso aparente, BEG, LOTE, palidez cutâneo-mucosa, fáceis atípicas, braços e pernas anormalmente longos e esplenomegalia; na época pesava 48kg e media 1,79m. Na realização de

exames de investigação foi detectado anemia e trombocitose, liberado com sintomáticos e encaminhado para avaliação hematológica. Chegou ao hospital Santa Izabel em maio de 2013, com trombocitose persistente e progressiva nos três meses antecedentes, presença de nódulos subcutâneos nas pernas, dedos e no abdômem, que desapareciam espontaneamente, acompanhados de dor no dorso do pé (secundária a eritromelalgia), sem outra sintomatologia associada e história de trombozes ou AVCs prévios. Realizado hemograma seriado, biópsia de medula óssea, avaliação genética e biologia molecular, cujos resultados seguem:

Hemograma: Hb=9.1 (4% eritroblastos), Leuco = 20.200 (bastão 1%, segmentado 71%, linfócitos 9%, monócitos 17%, eosinófilos 2%), plaquetas - 2960.000.

Eletroforese de Hb: normal, sorologias sem alterações, avaliação endócrina: função tireoidiana normal, TC de crânio: microadenoma intraselar (0,8 cm).

Biópsia: hiperplasia megacariocítica com elementos displásicos e fibrose reticulínica sugerindo trombocitemia essencial.

Cariótipo: normal.

Biologia molecular: BCRABL: negativo e JAK 2: negativo.

Evoluiu com aumento progressivo da trombocitose. Em 31/07/2013 iniciou com hidroxiureia conforme protocolo vigente, evoluindo com melhora clínica e laboratorial (normalização do nível plaquetário).

Quadro 1. Hemogramas

DATA	HEMOGLOBINA	PLAQUETAS	LEUCÓCITOS
22/05/2013	9,0	3.969.000	25.000
31/05/2013	9,8	4.052.000	28.200 (SEG=79%)
14/08/2013	8,6	1.503.000	17.200(SEG=73%)
21/08/2013	8,6	1.472.000	13.200(SEG=72%)
04/09/2013	9,3	1.320.000	11.500 (SEG=72%)

18/09/2013	8,8	874.000	10.4000(SEG=80%)
23/10/2013	8,9	396.000	8.400(SEG=72%)
04/12/2013	9,2	331.000	2.600
08/01/2014	10,3	255.000	2.800
19/03/2014	9,4	271.000	3.200(SEG=52%)
12/05/2014	10,5	170.000	2.340(SEG=21%)
14/07/2014	10	340.000	3.240(SEG=72%)
08/06/2014	11,8	540.000	3.250(SEG=68%)
24/11/2014	12,2	257.000	4.150(SEG=65%)
09/02/2015	12,1	725.000	2.270(SEG=68%)
07/05/2015	12,2	284.000	5.110
13/07/2015	12,3	826.000	4.850(SEG=75%)
22/10/2015	11,6	418.000	
21/01/2016	8,8	393.000	

Fonte: Prontuários HSI

Seguiu assintomático até 10/12/2015, quando iniciou quadro de febre com dor retroesternal. Permaneceu internado, tendo sido afastado tromboembolismo pulmonar; evoluiu com pancitopenia (necessidade transfusional), desenvolvendo quadro de Leucemia Mieloide Aguda em março de 2016.

Imunofenotipagem medular: 61% de células CD45+ que coexpressam os antígenos de células precursoras (HLADR+/++ e CD34++), mieloides (CD33++/+++, CD13++/+++, MPO+ e CD117++/+++). A pesquisa dos antígenos linfóide B (citCD19 e citCD79a), Calla (CD10), linfóide T (CD2, CD7 e citCD3), mieloide (CD15), monocíticos(CD14 e CD64) e CD11b resultou negativa. O perfil imunofenotípico demonstra tratar-se de células imaturas da linhagem mieloide. De acordo com a morfologia, imunofenótipo e dados clínicos, esses dados são compatíveis com Leucemia Mieloide Aguda Secundária.

Biópsia de medula óssea:

- Laudo anatomopatológico: microscopia: secções de medula óssea coradas em HE, PAS, Picro-Sirius, Reticulina e Perls com celularidade aumentada (100%), devido à proliferação de células com aspecto imaturo, predominantemente, em meio a elementos das três séries hematopoiéticas. A coloração para ferro (Perls) foi negativa. Há aumento discreto da trama reticulínica. Conclusão: medula óssea hiper celular com proliferação de células imaturas.

- Laudo imuno-histoquímico: CD 20 (Clone L26, Dako): NEGATIVO nas células neoplásicas. CD 3 (Polyclonal, Dako): NEGATIVO nas células neoplásicas. Myeloperoxidase (Polyclonal, Dako): POSITIVO nas células neoplásicas. CD 235 Glicophorina (Clone

JC159, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas FATOR 8 (Von WillebrandFactor/ Polyclonal, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas CD 61 (Clone Y251, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas. CD 34, Class II (Clone QBEnd 10, Dako); POSITIVO nas células neoplásicas. CKIT- CD 117 (Polyclonal, Dako): POSITIVO em discreto número de células neoplásicas CD 56 (Clone 123C3, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas. Terminal Deoxynucleotidyl-Transferase -TdT (Polyclonal, Dako); POSITIVO em discreto número de células neoplásicas. Biópsia de medula óssea: o perfil imuno-histoquímico apoia o diagnóstico de leucemia mieloide aguda citogenética: (18,19).

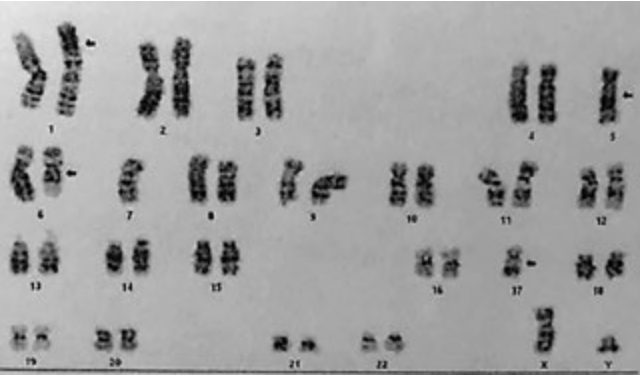


Figura 1. Cariótipo masculino, 43, XY, t(1;6) (p21;q14), -5, -7, -17. Alteração do cromossomo 7 não clonal.

MONOSSOMIAS

- Cromossomo 5: é a alteração cromossômica mais comum na SMD, é a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 [del(5q-)], que pode atingir até 20% dos casos. A primeira está relacionada à SMD pós-terapia e associa-se a outras alterações como monossomia 7. A del(5q-) pode ocorrer tanto em células progenitoras mieloides como eritroides e há grande interesse em se identificar e definir um gene supressor tumoral presente nessa região. Mas, seja qual for o gene ou os genes de importância nessa questão que eventualmente venham a ser qualificados como comprometidos, a teoria do gene supressor tumoral deixa de explicar o evento inicial desencadeador da vantagem de crescimento das células progenitoras e, conseqüentemente, a hematopoese monoclonal. Portanto, outros mecanismos estão envolvidos e quiçá caiba aos genes supressores tumorais apenas o papel na progressão da doença e em parte dos casos.

- Cromossomo 7: deleção completa ou parcial do

braço longo do cromossomo ou monossomia 7 são achados frequentes em SMD. Também são comumente observados em associação a outras anomalias, como 5q-. Alterações do 7 são observadas em adultos com AREB ou AREBt e frequentemente correlacionadas à curta sobrevida ou evolução para leucemia.

- Cromossomo 17: a síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) é habitualmente observada em SMD relacionada à terapia e raramente em SMD primária. O isocromossomo do braço longo do 17 (i(17q)) corresponde, do ponto de vista hematológico, à presença de disgranulopoese, anomalia de pseudo-Pelger-Hüet, vacuolização de neutrófilos, eosinofilia, micromegacariócitos e evolução desfavorável.⁶ A p53 é uma fosfoproteína localizada no 17 p13.1 e regula a replicação do DNA, proliferação e morte celular, o que a torna um gene supressor tumoral.

Biologia molecular: sem alterações (análise de mutação V617F do gene JAK2 e do gene mutação do éxon 10 do gene MPL).

Em 03/05/2016 iniciou protocolo quimioterápico para LMA, BFM 2004 (protocolo alemão¹¹, evoluindo com aplasia medular severa, choque séptico e infecção fúngica (aspergilose pulmonar), porém não apresentou remissão da doença, com refratariedade ao tratamento.

Foi realizada HLA sem doador familiar compatível. Iniciou cuidados paliativos evoluindo para óbito em 03/08/2016.

DISCUSSÃO

A trombocitose é definida como a contagem de plaquetas > 400.000/uL. Pode ser dividida em 4 graus: leve (400 a 700 x 10⁹ L), moderada (700 a 900 x 10⁹ L), grave (900 a 1000 x 10⁹ L) e extrema (>1000 x 10⁹ L). Pode ser reacional (TR) e essencial (TE).

A Trombocitose Reacional é secundária a múltiplas condições ou patologias que promovem o aumento do nº de plaquetas através de vários mecanismos fisiopatológicos. Achado relativamente comum na faixa etária pediátrica^{12 e 13,15}. E na maioria dos casos secundária a causas bem definidas, como infecções (bacteriana e viral), anemia, hipoxemia, inflamação, malignidade, estresse, trauma e esplenectomia (ver quadro-21). 72% dos casos de TR ocorrem em crianças < 2 anos de idade e sem predomínio de sexo, dura cerca de algumas semanas e regride espontaneamente¹⁴.

Tabela 1. Patologias ou condições associadas à trombocitose reativa

QUADRO 1	
Patologias ou condições associadas a trombocitose reativa	
Causas de Trombocitose Reativa	
Infeção (bacteriana, viral)	Doenças Auto-imunes
Respiratória	Artrite crônica juvenil
Meninge	Doença Kawasaki
Gastrointestinal	Púrpura Henoch-Schölein
Trauma / Stress	Malignidade
Cirurgia	Hepatoblastoma
Exercício	Doença de Hodgkin
Asplenia / Esplenectomia	Histiocitose
Hipoxemia	Sarcoma
Anemia	Leucemia Linfoblástica Aguda
Ferropênia	Medicamentos
Hemolítica	Alfa-adrenérgicos
Pós hemorragia	Ceniclides
Pós quimioterapia	Penicilamina
Doença Respiratória	Miconazole
Doença Cardíaca	Metadona (na gravidez)
	Haloperidol (na gravidez)
	Outras
	Prematuridade
	Doença Renal
	Refluxo gastroesofágico

A fisiopatologia parece estar relacionada ao aumento da produção de interleucina 6, que acompanha processos inflamatórios, infecciosos ou malignos^{4,24}. Outras causas de TR estão relacionadas a estímulos alfa-adrenérgicos (trauma, cirurgia, exercícios), que promovem a liberação do pool plaquetário esplênico⁴. A asplenia, esplenectomia e medicações são causas de TR que podem mimetizar Trombocitose Essencial^{16,18,19, 20 e 23}.

Na TR, como é previsível a normalização do número plaquetário, com raras complicações, não justifica o tratamento com anticoagulantes ou antiagregantes-plaquetários. Quanto às plaquetas, acima de 1 milhão pode-se justificar profilaxia se estiverem associados outros fatores de risco (anemia ferropriva, arritmias cardíacas, imobilização, válvulas mecânicas, Kawasaki, doença cardíaca cianótica, Fontan, Shunt Blalok-Taussig e risco de trombose^{12,13}.

Ao contrário da TR, a TE é extremamente rara em pediatria, sendo sua incidência cerca de 0,1/1000.000 (H) e maior no sexo feminino (1,3 a 2/1 - F/M). É mais frequente após 60 anos (1 a 2/100.000) e cerca de 1/3 a 1/4 dos pacientes são assintomáticos. O quadro clínico é variável, podendo incluir perda de peso, cefaleia, febre, sudorese, prurido, ataques isquêmicos transitórios, amaurose fugaz, priapismo e eritromelalgia^{2,23}.

Tabela 2. Principais diferenças entre trombocitose reativa e trombocitemia essencial

	Trombocitemia Essencial	Trombocitose Reativa
Idade (anos)	> 20 (++) > 60)	< 20
Duração	> meses	Dias, semanas ou meses
Etiologia	Célula hematopoiética pluriipotente	Secundária a infecção, hipossênia, trauma, ...
Sintomas vasomotores	++	+-
Trombose	++	+-
Hemorragia	++	+-
Esplenomegalia	++	+-
Plaquetas:		
Nº (x 10 ⁹ /L)	> 1.000	< 1.000
Morfologia	Grandes, dismórficas	Grandes, normais
Função	alterada	normal
Distribuição	alterada	normal

A TE tem melhor prognóstico que outras doenças mieloproliferativas, com transformação leucêmica < 2% em pacientes não tratados (estatística na faixa etária adulta). O diagnóstico, além de anamnese e exame físico, requer exames complementares como hemograma com plaquetometria e confirmação por mielograma e biópsia de MO. A abordagem de uma trombocitose está esquematizada no gráfico 2²⁴.

Há necessidade de preenchimento de 4 dos critérios diagnósticos da classificação da OMS. Em relação ao estudo molecular e citogenético, o índice de alterações citogenéticas é cerca de 5%,

As mais frequentes são trissomia do 8 e 9, além da deleção 13q e 20 p., sendo a mais comum na TE (+8, del (13q).

A ausência do cromossomo Philadelphia (rearranjo BCR-ABL) é fundamental para o diagnóstico da doença. Em 50% a 60% dos casos podem ocorrer a mutação JAK V617F ou do gene MPLW515L/W515K, sendo menos frequentes nas crianças que nos adultos. Especificamente no caso em questão com monossomia do 5,7 e 17, tem prognóstico reservado.

Tabela 3. Critérios para o diagnóstico de trombocitemia essencial (OMS)

1. Plaquetometria >450.000/μL, sustentada
2. BMO com proliferação da linhagem megacariocítica com megacariócitos maduros aumentados em número e tamanho. Ausência de aumento significativo ou desvio à esquerda granulopoese neutrofílica ou eritropoese
3. ausência de critérios OMS para PV, MF, LMC BCR/ABL1+, síndrome mielodisplásica [ausência de del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)] ou outra neoplasia mieloide
4. presença da mutação JAKV617F ou outras

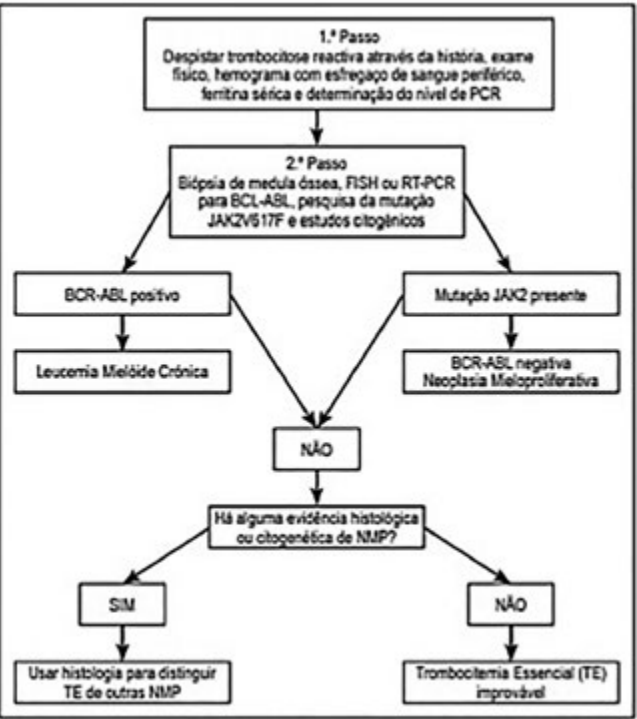


Figura 1. Um algoritmo diagnóstico para trombocitose (adaptado de Wintrobe's Clinical Hematology. 12^a Ed. Lippincott, Williams e Wilkins; 2009. p. 1355.)

A propósito, no caso relatado, o diagnóstico foi realizado com base no quadro clínico e laboratorial. O paciente apresentava febre, cefaleia, esplenomegalia e eritromelalgia, sem eventos hemorrágicos ou trombóticos, evoluindo com trombocitose progressiva e anemia com alteração ao mielograma e biópsia medular, que confirmaram o diagnóstico. Apresentava ausência do cromossomo Philadelphia (rearranjo BCR/ABL), mutação JAK 2 V617 negativo e cariótipo sem alteração.

Em 31/07/2013 iniciou o uso de hidroxiuréia, com redução gradual do nível plaquetário (conforme quadro 1) e resolução do quadro clínico. Permaneceu assintomático por cerca de 2 a 5 meses, quando iniciou com sintomatologia de dor torácica e febre, evoluindo com piora progressiva e pancitopenia, que na investigação laboratorial já demonstrava falência medular com infiltração por Leucemia Mieloide Aguda por mielograma e biópsia de MO (vide resultado anexo), alteração citogenética com 43 cromossomos, monossomia dos cromossomos 5, 7 e 17 e translocação T(1;6)(p21;q14), achados nas células neoplásicas, que corroboram ainda mais a possibilidade de ter havido alteração citogenética secundária, com produção de proteínas como

a p53 indutora de malignidades, como visto anteriormente.^{21,22}

Com critérios clínicos de leucemia, foi iniciado protocolo alemão BFM2004¹⁴ para LMA em 03/05/2016, evoluindo com quadro clínico de aplasia medular severa, cursando com choque séptico. Desenvolveu complicação pulmonar com aspergilose grave, diagnóstico por imagem e dosagem de galactomanana. Permaneceu em ventilação mecânica até remissão do quadro com uso de Voriconazol. Evoluiu com recuperação medular já com mieloblastos, sem remissão clínica e hematológica.

Diante da ausência de resposta à indução quimioterápica, sem viabilidade de transplante de MO com risco de morte durante aplasia e alteração citogenética, cujo prognóstico era muito reservado, optou-se por tratamento paliativo. Houve progressão rápida da doença e o paciente evoluiu para óbito em 03/08/2016.

REFERÊNCIAS

1. Vannucchi Am, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances In Understanding And Anagement Of Myeloproliferative Neoplasms. Ca Cancer J Clin. 2009;59(3):1791.
2. Laszlo J. Myeloproliferative Disorders (Mpd): Myelofibrosis, Myelosclerosis, Extramedullary Hematopoiesis, Undifferentiated Mpd, And Hemorrhagic Thrombocythemia. Seminhematol. 1975; 12(4):409-32.
3. Murphy S, Iland H, Rosenthal Ds, Laszlo J. Essential Thrombocythemia: An Interim Report From Thepolycythemia Vera Study Group. Seminhematol. 1986;23(3):177-82.
4. Sutor Ah. Thrombocytosis In Childhood. Semin-thrombhemostas 1995; 21: 330-9. 2. Chan Kw, Haikow Y, Wadsworth Ld. Thrombocytosis In Childhood: A Survey Of 94 Patients. Pediatrics 1989; 84: 1064-7.
5. Yohannan Md. Higgy Ke, Al-Mashhadani Sa Et Al. Thrombocytosis: Etiologic Analysisof 663 Patients. Clinpediatr 1994; 33: 340-3.
6. Buss Dh, Cashell Aw, O'connor MI Et Al. Occurrence, Etiology And ClinicaI Significance Of Extreme Thrombocytosis: A Study Of 280 Cases. Am.Med 1994; 96: 247-53. 5. Kutti J. The Management Of Thrombocytosis. Eur J Haematol.
7. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka H, Barbui T, Hanson C, Et Al. Proposals And Rationale For Revision Of The World Health Organization Diagnostic Criteria For Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, And Primary Myelofibrosis: Recommendations From An Ad Hoc International Expert Panel. Blood. 2007;15(4): 10927.
8. Tefferi A, Thiele J, Vardiman Jw. The 2008 World

Health Organization Classification System For Myeloproliferative Neoplasms: Order Out Of Chaos. Cancer. 2009;115(17):3842-7.

9. Baxter Ej, Scott Lm, Campbell Pj, East C, Fourouclas N, Swanton.

10. Kapoor G., Correau H., Yu L. C. EssentiaLthrombocythemia In An Infant. J Pediatrhematoloncol, 1996; 18: 381-5. [Links]

11. Andrea B. Leite1 Herivaldo F. Silva 2 Otho Nogueira 3 trombocitemia Essencial. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol. 23. Nº1. São José do Rio Preto. Jan./Apr. 2001.

12. Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. (Ed.). World Health Organization Classification Of Tumours. Pathology Abd Genetics Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. Lyon: Iarc Press, 2001. 352p.

13.Paes, R.A.P., Vassallo, J., Alves, A.C., Menezes, Y., Siqueira, S.A.C., Aldred, V.L., Soares, F., Moraes, J.C. Classificação Da Organização Mundial De Saúde Para Neoplasias Dos Tecidos Hematopoiético E Linfóide: Proposta De Padronização Terminológica Em Língua Portuguesa Do Grupo De Hematopatologia Da Sociedade Brasileira De Patologia. Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial (Rio De Janeiro), V.38, N.3, P.237-239, 2002.

14. Aml-Bfm 2004author: Prof. Dr. Med. Ursula Creutzig ,Erstellt 2003/07/24, Last Modification: 2012/06/28.

15. Tefferi A, Murray-N S, Hoagland Hc. Primary Thrombocythemia. Seminars In Oncology 1995; 22 (4): 334-40.

16.Yigal D, Alvin Z, Victor B. Essential Thrombocythemia In Children. J Pediatrhematoloncol 1999; 21 (5): 356-63.

17. Vora Aj, Lilleyman Js. Secondary Thrombocytosis. Arch.Dis.Child 1993; 63: 88-90.

18. Sacchi S, Vinci G, Gugliotta L Et Al. Diagnosis Of Essential Thrombocythemia Atplateletcounts Between 400-600 X 109/L. Haematologica 2000; 85: 492-5.

19. Bauer J, Herrmann E Interleukin-6 In ClinicaI Medicine. Ann Hematol 1991; 62: 203-10.

20. Utsumi K, Takai Y, Tada T Et Al. Enhanced Production Of Il-6 In Tumor-Bearingmice And Determination Of Cells Responsible For Its Augmented Production. J Immunol 1990; 145: 397-403

21. Chanet V, Tournilhac O, Dieu-Bellamy V Etal. Isolated Spleen A Genesis: A Rare.

22. Rosane I. Bittencourt, Karin Poncelet , Antonio Carlos C. Almeida, Katia Fassina Tor G. Onsten Trombocitose Essencial: O Que É Essencial Saber Essen-

tial Thrombocytosis: What's Vital To Know Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia.

23. Maria De Lourdes L. F. Chauffaille. Chromosomal Abnormalities In Myelodysplastic Syndrome Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol.28. Nº 3.

24. Chauffaille, Maria De Lourdes L. F.. Neoplasias Mieloproliferativas: Revisão Dos Critérios Diagnósticos E Dos Aspectos Clínicos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010, Vol.32, N.4, Pp.308-316.

25. Luís Gonçalves, Anabela Ferrão, Anabela Moraes. Trombocitose Em Pediatria A Propósito De Um Caso De Trombocitemia Essencial.

26. Lopes, Raquel Et Al. Caso Hematológico. Nascer E Crescer [Online]. 2011, Vol. 20, N.4. p. 296-298.

1- Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do HSI
Endereço para correspondência:
jansamp@terra.com.br

Resumo de Artigo em Cirurgia Oncológica

Curative-intent surgery for pancreatic tumors: a review of 3,386 procedures from the Brazilian National Health System



Marco Antonio O. Lessa¹, Benjamin Haaland², Gilberto de Lima Lopes³, Lucas Vieira dos Santos⁴

Publicado no Journal of Global Oncology. Volume 3, Issue 1, February 2017. Com o mesmo título. Autores: Lucas Vieira dos Santos, Marco Antonio O. Lessa, João Paulo S. N. Lima, Benjamin Haaland, Gilberto de Lima Lopes

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de pâncreas é um desafio para oncologistas clínicos e cirurgiões, tendo em vista a sua agressividade, uma vez que 95% dos pacientes diagnosticados irão morrer em 1 ano.¹

O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, representando 85% dos casos.² E a melhor opção terapêutica se inicia preferencialmente por cirurgias complexas e mórvidas, as quais são duodenopancreatectomia (DPT) ou pancreatectomia parcial (PTP), ambas associadas à linfadenectomia, porém esta abordagem curativa só é possível em cerca de 20% dos pacientes diagnosticados.³

A Constituição Federal Brasileira estabelece que “a saúde é direito de todos e dever do estado”.⁴ Todavia, o SUS não atinge seus objetivos de universalidade e integralidade, e as disparidades regionais são algumas das consequências deste sistema ineficiente. Esta disparidade do acesso à saúde é muito mais evidente quando cruzamos com a taxa de desenvolvimento econômico.⁵ Sendo assim, este estudo se propõe a avaliar o impacto das desigualdades socioeconômicas brasileiras no tratamento cirúrgico, com intuito curativo do câncer de pâncreas (CP).

METODOLOGIA

Neste estudo foi realizada a análise dos dados sobre procedimentos cirúrgicos com intenção curativa para CP no período de janeiro de 2008 a julho de 2014, nos vinte e sete estados da Federação, incluindo o Distrito Federal. Foram obtidos pelo sistema DATASUS os dados referentes ao número de procedimentos, custos, tempo de duração da internação, número de óbitos perioperatórios e mortes relacionadas a câncer de pâncreas.⁶ Do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram coletados os números referentes ao tamanho da população e o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de cada estado da Federação.⁷

As variáveis de mortalidade por câncer de pâncreas, taxa de mortalidade relacionada ao procedimento cirúrgico, custos, duração da internação foram analisadas as suas correlações com o número de procedimentos, PIB per capita e população através da correlação de Spearman, sendo necessário um p menor ou igual a 0,05 para se determinar significância estatística.

RESULTADOS

No Brasil, 3.386 procedimentos cirúrgicos para tratamento com intenção curativa para neoplasia pancreática foram realizados no período estudado. No gráfico 1 observa-se que 51% destes procedimentos foram realizados na Região Sudeste, sendo o estado de São Paulo responsável por 32,7% de todos os procedimentos realizados no Brasil. O gráfico 2 evidencia a mortalidade secundária a câncer de pâncreas por 100 mil pessoas-ano, apresentando valores maiores nas Regiões Sudeste (4,64) e Sul (5,98). Nas demais: Centro-Oeste, Nordeste e Norte apresentam os respectivos valores: 2,96, 2,42 e 1,49/100 mil pessoas-ano.

A taxa de mortalidade específica por câncer de pâncreas tende a crescer quanto maior for o número de procedimentos cirúrgicos, PIB per capita e população, como se verifica na tabela 1. Porém, quando realizada a análise multivariada (tabela 1), verifica-se que, mantendo o número de procedimentos e a população fixos, a taxa de mortalidade crescerá com o PIB per capita 0,72 (0,06 – 1,38; p=0,033).

A taxa de mortalidade relacionada à DPT e PTP foi de 14,56%. No gráfico 3 verificamos que a Região Norte se destaca por ter a maior taxa de mortalidade (25%), porém dois estados se destacam negativamente, com taxas de 33% no Pará e 38% em Sergipe.

O custo total referente à realização dos procedimentos no Brasil no período estudado foi de 21.528.306,78 reais. A Região Sudeste e, em especial, o estado de São

Paulo apresentaram os maiores gastos, respectivamente 11.290.016,88 e 7.651.514,49 de reais. Esses custos aumentam quanto maior o número de procedimentos realizados e a população, porém o PIB per capita não interfere no custo, como é possível verificar na tabela 3. A análise multivariada demonstra que os custos irão crescer, caso haja um número maior de procedimentos, mas irão decrescer, caso ocorra um aumento da população residente no estado.

O tempo de internação médio relacionado ao procedimento cirúrgico no Brasil foi de 16,9 dias. O gráfico 4 mostra que a Região Nordeste apresentou menor tempo, com 14,9 dias, e o Centro-Oeste teve o maior tempo, com 18,7 dias. No entanto, verificamos que o tempo de internação não tem associação direta com o número de procedimentos, PIB per capita ou tamanho da população, conforme tabela 2.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi tentar avaliar, de forma pioneira, se as desigualdades socioeconômicas do Brasil interfeririam nos resultados sobre o manejo curativo do CP. Sendo assim, foram analisados os números de procedimentos realizados, as taxas de mortalidade por CP e relacionada ao procedimento, custos, duração da internação, PIB per capta e tamanho da população.

O Brasil é um país de dimensões continentais, com IDH intermediário, um sistema de saúde público universal, porém apenas 75% da população faz uso exclusivo deste serviço, e enormes disparidades regionais. A população do país está majoritariamente localizada nos estados do Centro-Sul e são estas mesmas regiões que apresentam os melhores índices econômicos e de desenvolvimento humano.⁷ Este estudo permitiu examinar o impacto dessas disparidades nos dados brutos de eficácia do tratamento inicial ao CP.

O tratamento com intenção curativa para pacientes com CP é desafiador per si. Diversos fatores estão associados às taxas de morbimortalidade, como o estado nutricional, o estágio da doença, a presença de comorbidades e o status de desempenho.^{8,9} Como neste estudo lidamos com dados agregados, desta forma dados sobre a disponibilidade de tratamentos oncológicos adjuvantes não puderam ser analisados.

Os resultados obtidos sugerem que o acesso à saúde e os indicadores de eficiência do SUS são desiguais entre as diversas unidades da federação. O número de procedimentos cirúrgicos e a mortalidade por CP é maior nos estados do Centro-Sul, notadamente no estado de São Paulo, o que não se justifica pelas estimativas de incidência, e sim pela ocorrência

de migração inter-regional proveniente de regiões com menor assistência à saúde, os quais, por lei, deveriam ser oferecidos até mesmo em estados mais pobres.⁴

A associação da taxa de mortalidade específica por CP com o número de procedimentos realizados e PIB per capita pode ser o reflexo de maior incidência nestas regiões mais desenvolvidas, como também pela migração regional. Nos grandes centros internacionais verificamos que as taxas de mortalidade relacionada à cirurgia com intuito curativo para câncer de pâncreas são menores de 5%.¹⁻⁹ A mortalidade perioperatória é de 14,55% no Brasil, porém o pior resultado é de Sergipe, onde a taxa é de 38%. Infelizmente, apesar da discrepância dos dados, não foi possível determinar se esta mortalidade perioperatória estaria relacionada ao número de procedimentos, PIB per capita ou tamanho da população. A ausência de registros relacionados à realização de procedimentos com intenção curativa em Roraima no período de tempo estudado demonstra a precariedade do atendimento à saúde neste estado, bem como abre questionamentos sobre a qualidade dos dados gerados pelas instituições e agências governamentais.

O tempo de internação após o procedimento cirúrgico médio no Brasil foi de 16,9 dias, o que se mostrou muito superior ao encontrado em grandes centros internacionais, onde a média é de 7 dias.⁸ Esta discrepância nos resultados indicam que regiões subdesenvolvidas podem apresentar uma menor qualidade no cuidado dos pacientes com CP. E o tempo de internamento é variável mesmo no Brasil, sendo maior em regiões com menor PIB per capta, a exemplo de Rondônia.

Os gastos referentes ao tratamento dos pacientes com câncer de pâncreas mantiveram-se em ressonância com os resultados anteriores, que mostraram o Sudeste como polo no tratamento desta patologia. O custo relativo, entretanto, se reduz nos estados mais populosos, sugerindo uma economia em escala.¹⁰

Este estudo tem as limitações inerentes à sua natureza retrospectiva, bem como a utilização de dados agregados (e não individuais). A qualidade dos dados limita-se ainda pela eficiência das agências governamentais em coletar informações que sejam confiáveis e abrangentes. Todavia, o grande número de procedimentos analisados (mais de 3,300) em um país com dimensões continentais e mais de 200 milhões de habitantes parece tornar os dados robustos o suficiente para aumentar a confiabilidade dos nossos resultados.

CONCLUSÃO

Este estudo sugere que existe grande disparidade

de acesso e eficiência no manejo do CP no Brasil. Esta disparidade parece estar influenciada por fatores econômicos e demográficos. Foi possível ainda identificar alguns estados com grande ineficiência,

comprovando a falência do sistema público e universal de saúde.

FIGURAS

Figura 1. Percentual de cirurgias realizadas com intuito curativo para CP (Regiões em vermelho, Estados em azul, País em verde).

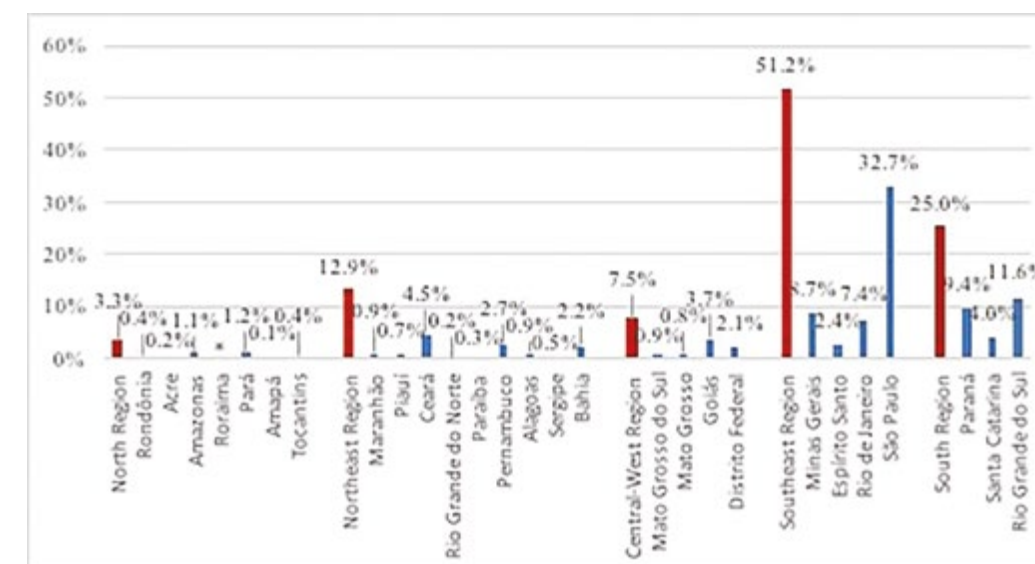


Figura 2. Mortalidade por CP por 100 mil habitantes/ano (Regiões em vermelho, Estados em azul, País em verde).

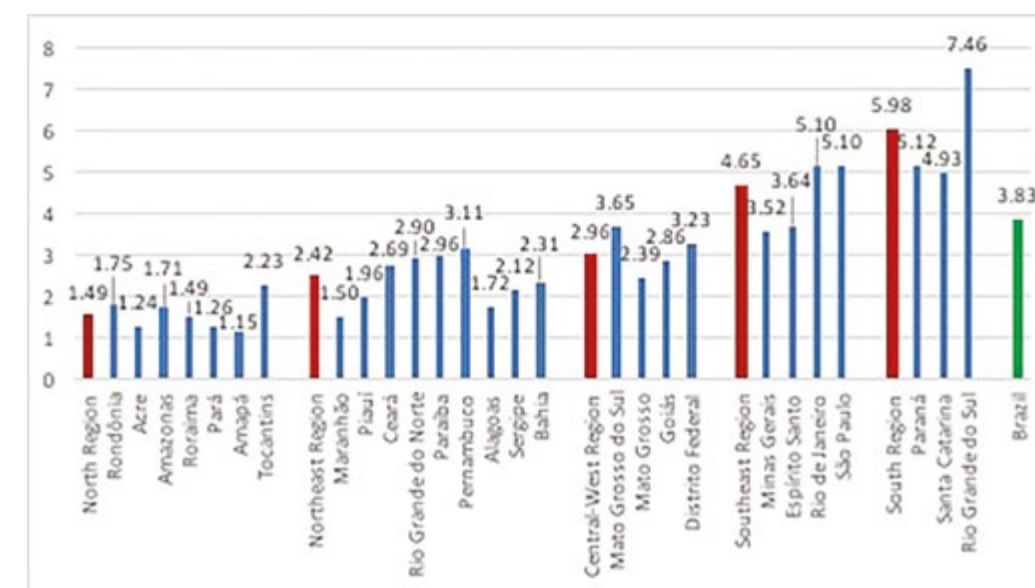
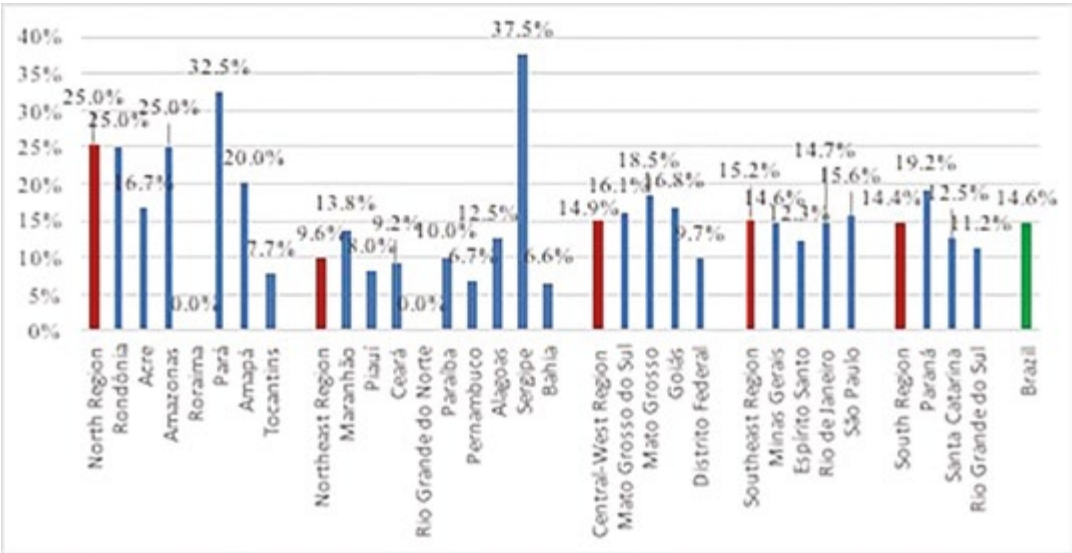


Figura 3. Taxa de mortalidade relacionada ao procedimento cirúrgico com intenção curativa (Regiões em vermelho, Estados em azul, País em verde).



TABELAS

Tabela 1. Relação entre mortalidade específica por CP e número de procedimentos, PIB per capita e população.

	Univariate, coefficient (95% CI; p-value)	Multivariate, coefficient (95% CI; p-value)
Number of procedures	0.24 (0.12, 0.36; p<0.001)	0.47 (0.02, 0.92; p=0.04)
GDP per capita	1.18 (0.68, 1.68; p<0.001)	0.72 (0.06, 1.38; p=0.033)
Population	0.57 (0.18, 0.95; p=0.004)	-1.04 (-2.24, 0.17; p=0.092)

Tabela 2. Relação entre o período de permanência e o número de procedimentos, PIB per capita e população.

	Univariate, coefficient (95% CI; p-value)	Multivariate, coefficient (95% CI; p-value)
Number of procedures	-0.01 (-0.05, 0.03; p=0.581)	0.04 (-0.12, 0.21; p=0.593)
GDP per capita	0.07 (-0.11, 0.24; p=0.466)	0.12 (-0.11, 0.34; p=0.301)
Population	-0.04 (-0.14, 0.06; p=0.414)	-0.2 (-0.64, 0.24; p=0.376)

REFERÊNCIAS

1. L. Parker, Sheryl, et al. Cancer Statistics, 1997. A Cancer Journal for Clinicians. Janeiro/Fevereiro 1997, 1997, Vol. 47, 1.

2. R. Hamilton, Stanley and A. Aaltonen, Lauri. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon : IARC Library Cataloguing in Publication Data, 2000. 92 832 2410 8.

3. J. Kneuert, Peter, et al. Risk of Morbidity and Mortality Following Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. Journal of Gastrointestinal Surgery. September, 2012, Vol. 16, 9.

4. Lei 8080/90. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União- Brasil. 1990.

5. L. dos Santos, Daniel and E. Gerhardt, Tatiana . Desigualdades sociais e saúde no Brasil: produção científica no contexto do Sistema Único de Saúde. Revista Gaúcha de Enfermagem. Março, 2008, Vol. 29, 1.

6. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET). DATASUS. [Online] DATASUS - Departamento de Informática do SUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.

7. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Online] S/ Data. <http://www.ibge.gov.br/>.

8. A. Makary, Martin, et al. Pancreaticoduodenec-

tomy in the very elderly. Journal of Gastrointestinal Surgery. March, 2006, Vol. 10, 3.

9. D. Abeloff, Martin, et al. Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia : Churchill Livingstone; 4 edition , 2008. 978-0-443-06695-5.

10. C. T. Lagioia, Umbelina, et al. A gestão por processos gera melhoria de qualidade e redução de custos: o caso da unidade de ortopedia e traumatologia do hospital das clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Revista Contabilidade & Finanças. Setembro/Dezembro, vol.19 no.48 São Paulo Sept./Dec. 2008, Vol. 19, nº 48.

- 1-Serviço de Cirurgia Oncológica do HSI
 - 2- Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, US)
 - 3- Grupo Oncoclínicas
 - 4- IEP São Lucas, Universidade de Campinas
- Endereço para correspondência:
marco.lessa@nob-ba.com.br

Resumo de Artigo em Neurologia

Sobreposição da mutação ganho-de-função* do gen SETBP1 na Síndrome de Schinzel-Giedion e em doenças hematológicas malignas



Viviane Borges Ferreira¹

Publicado no PLOS Genetics. Volume 3, Issue 1, February 2017. Com o mesmo título. Autores: Rocio Acuna-Hidalgo, Pelagia Deriziotis, MarloesSteehouwer, Christian Gilissen, Sarah A. Graham, Sipko van Dam, Julie Hoover-Fong, Viviane Ferreira, et. al.

RESUMO

A Síndrome de Schinzel-Giedion (SGS) é um raro distúrbio do desenvolvimento, caracterizado por múltiplas malformações, alterações neurológicas severas e elevação do risco de ocorrência de neoplasias malignas. SGS é causada por mutação de novo no hotspot (região do material genético mais propensa a mutação) do braço curto do cromossomo 12, no exon⁴, no gen SETBP1.

Mutações nesse hotspot interrompem a degradação e regulação proteica, promovendo o acúmulo da proteína SETBP1.

A sobreposição de mutações no hotspot do gen da proteína SETBP1 tem sido observada, de maneira recorrente em fenótipos como a leucemia.

Foram coletadas informações clínicas de 47 pacientes com SGS (incluindo 26 casos novos), com mutação de células germinativas de SETBP1 e em quatro indivíduos com fenótipo moderado causado por mutação de novo adjacente ao hotspot SETBP1.

*Mutações de ganho de função são aquelas que causam a superexpressão de um produto gênico (hipermorfismo) ou conferem-lhe uma nova função (neomorfismo).

INTRODUÇÃO

Síndrome de Schinzel-Giedion (SGS; OMIM 269150) é uma rara doença do desenvolvimento, caracterizada por múltiplas malformações, incluindo hipoplasia da porção média da face, defeitos cardíacos, hidronefrose e anormalidades esqueléticas. Essa síndrome, reconhecida clinicamente, foi inicialmente descrita como

doença dominante, de causa genética, foi identificada pelo sequenciamento do exoma. Em 12 de 13 indivíduos com essa doença, foram identificadas mutações de novo de células germinativas, em agrupamentos de hotspot de SETBP1, de 12 pares de bases que codificam os resíduos 868 para 871 na proteína SETBP1.

Curiosamente, pouco depois, também foram identificadas mutações de novo de SETBP1, em células germinativas, como causa de SGS, sobrepondo-se a mutações somáticas em SETBP1, em pacientes com leucemia mieloide.

Esse duplo papel no câncer e no desenvolvimento não é único para o gen SETBP1. Outras mutações que provocam defeitos no desenvolvimento também podem provocar câncer.

Esses achados não são inesperados. Várias crianças com câncer podem apresentar defeitos no desenvolvimento e vice-versa. Parece haver similaridade molecular entre anormalidades na embriogênese e desenvolvimento de câncer.

A função precisa da proteína SETBP1 ainda é desconhecida. O que se sabe é que a mutação de SETBP1 nas células germinativas provoca estabilização dessa proteína, dificultando sua degradação e provocando seu acúmulo nas células. Esse acúmulo leva ao aumento da proliferação de progenitoras mieloides.

RESULTADOS

Achados clínicos na SGS

Dismorfismos faciais:

Todos os indivíduos com SGS têm características faciais facilmente reconhecíveis (Fig 1C).

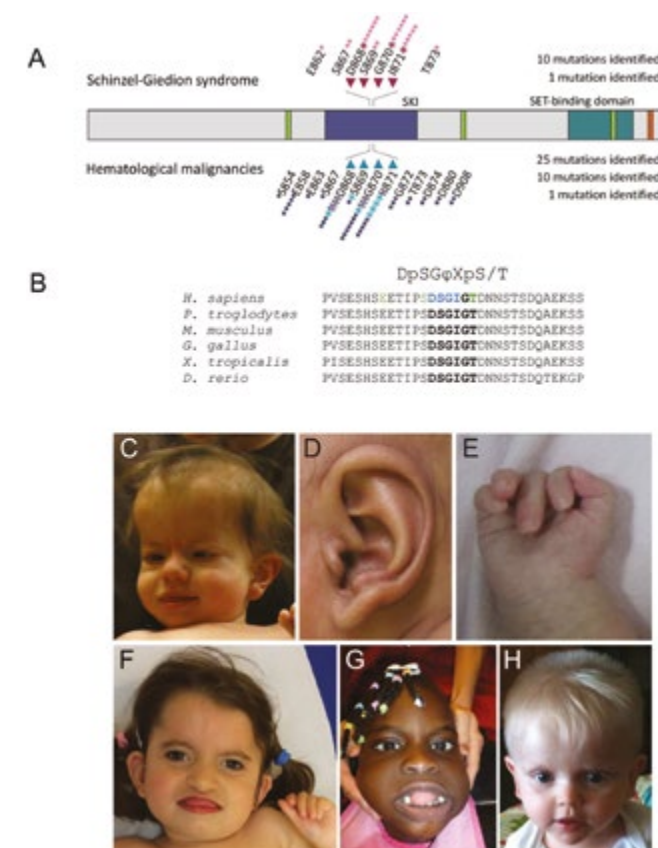


Figura 1. Características genéticas e clínicas de indivíduos com mutações SETBP1 da linha germinal e Síndrome de Schinzel-Giedion. A. Representação esquemática da proteína SETBP1, indicando alterações encontradas na SGS e em malignidades hematológicas. B. Alinhamento de sequência da região contendo a degradação de SETBP1. C. Características faciais distintas encontradas na SGS clássica. D. Orelha típica em forma de ponto de interrogação. E. Postura de mão característica com aperto de dedos. F. Características faciais e os dedos apertados. G. Características faciais. H. Características faciais.

Fronte ampla, predomínio da distância ântero-posterior sobre a bitemporal, olhos proeminentes, hipertelorismo, terço médio da face retraído e nariz pequeno. Alguns casos têm implantação anormal das orelhas. As orelhas são pequenas e rodadas posteriormente, com angulação anterior do lobo da orelha.

Alguns indivíduos não apresentam essas características ao nascimento, mas até os 18 meses são bem evidentes. Nesses casos, alguns achados podem ajudar, como implantação anormal das orelhas. Classicamente, as orelhas dos indivíduos com SGS têm

implantação baixa, com rotação posterior e angulação anterior dos lobos dando a impressão de ponto de interrogação. Em indivíduos que não têm os lobos típicos, a maioria tem orelhas em formato de hélice ou proeminentes anti-hélices. Cerca de metade dos pacientes apresentavam boca grande, lábio inferior evertido e língua protusa. A maioria apresentou micrognatia, filtro sulcado. Dois terços dos pacientes apresentam hipertricrose. Oito de 33 apresentavam hemangioma. 30 de 33 tinham pescoço curto.

As alterações esqueléticas foram vistas em 71% dos pacientes, incluindo esclerose da base do crânio, com sincondrose occipital, afastamento das costelas, ramo púbico pequeno, sínfise púbica ampla, hipoplasia das falanges distais das mãos e dos pés. Polidactilia ocorreu em 11% dos casos. Estudos fotográficos retrospectivos de pacientes com SGS mostraram uma postura típica de dedos em garra.

Características neurológicas: microcefalia é observada em cerca de dois terços dos indivíduos com SGS. O perímetro cefálico sempre foi abaixo do percentil 50 e frequentemente próximo ao percentil 10. Atraso severo do desenvolvimento ocorre nos indivíduos com SGS e 95% apresentam epilepsia. Quase todos apresentam crises extremamente refratárias ao tratamento com medicação ou dieta cetogênica. Muitos pacientes apresentam deficiência visual ou auditiva, de origem cerebral. Espasticidade foi observada em 17 de 20 casos. Foram observadas malformações estruturais do cérebro, nos pacientes com SGS. A anomalia mais comum foi hipoplasia ou aplasia do corpo caloso. Atrofia cortical em 18 de 33 pacientes, anomalias ventriculares em 26 de 42 pacientes, anomalias nos giros, atraso na mielinização e cistos de plexo coroide.

Anomalias congênitas adicionais

Indivíduos com SGS apresentam hidronefrose, que já é observada nos exames pré-natais. Dois pacientes de nossa série já tiveram esse diagnóstico na ultrassonografia com 20 semanas de gestação. Foram observadas outras alterações renais, como ureteres anormais, cistos e cálculos renais. Quase todos os pacientes apresentaram anomalias genitais, que incluem hipospádia, hipodesevolvimento da genitália e distopia anal.

Metade dos pacientes apresentaram malformações cardíacas, sendo a maioria defeitos do septo atrial. Outras anomalias incluem forame oval patente, permanência do ducto arterioso e hipertrofia cardíaca.

Alguns pacientes apresentaram alterações de órgãos internos como hipoplasia da cauda do pâncreas ou hepatoesplenomegalia. 19 em 27 apresentavam alacrimia. 8

em 15 apresentavam hérnia inguinal. 11 em 17 apresentaram pés equinovarus.

Disfagia e dispneia são os maiores problemas apresentados pelos pacientes com SGS.

Esses sintomas são causados por uma combinação de fatores como anomalias no aparato respiratório: estenose de coanas, traqueobronquiomalácia, hipoplasia pulmonar, dificuldade para manejar com a secreção respiratória (causada pela micrognatia, hipertrofia gengival e excessiva produção de muco) e alta suscetibilidade a infecções do trato respiratório.

A hipertrofia gengival pode ser causada pelo uso de anticonvulsivantes, mas um recém-nascido mostrou esse sinal clínico com 4 dias de vida.

Os pacientes mais afetados não passam da primeira infância. Pneumonia é a maior causa de morte nos pacientes com SGS. Outras causas são as malformações cardíacas, tumores, hipoplasia pulmonar, convulsões intratáveis e parada cardíaca súbita.

Seis indivíduos desenvolveram tumores sólidos, predominantemente de origem neuroepitelial, na região lombo-sacral. Um indivíduo desenvolveu leucemia mieloide juvenil. Embora a maioria dos indivíduos faleçam na infância, 5 dos 12 pacientes com a substituição proteica do resíduo G870 viveram por 5 anos ou mais (de 5 a 15 anos).

Indivíduos com mutação extra-degron*

*Um degron é uma porção de uma proteína que é importante na regulação das taxas de degradação de proteínas.

Indivíduos com mutação na linhagem germinativa SETBP1, extra-degron, apresentam as características faciais, anomalias genitais e convulsões, mas não mostram hidronefrose.

Um indivíduo com mutação no resíduo E862 não mostrou as características faciais, nem convulsões, nem hidronefrose. No entanto, apresentava disfagia, necessitando de gastrostomia, deficiência visual severa por distrofia da retina, cistos renais bilaterais e severa espasticidade. Ela apresentava microcefalia, prognatismo, pés pequenos e artelhos pequenos.

Aos 5 anos, apresentava deficiência mental severa, não andava, nem falava.

O indivíduo com mutação no resíduo T873 apresentava atraso no desenvolvimento, características de autismo, diplegia espástica e alterações dismórficas moderadas. Não apresentava anomalias congênitas, comumente encontradas na SGS e, a despeito do atraso do desenvolvimento, seu desenvolvimento inicial é maior, comparado com os indivíduos que têm mutação do SETBP1 com degradação. Apresentou algumas aquisições:

sorriu com 8 semanas, emitiu sons articulados aos 14 meses, sentou sem apoio aos 22 meses e, aos 2 anos, rastejava, andava com apoio e comia sozinho. Entretanto, entrou em fase de regressão, com perda das aquisições e autoagressão. Aos 4 anos, tinha comportamento de um bebê de 8 meses.

Sobreposição da mutação no gen da proteína SETBP1 na SGS e nas doenças malignas mieloides.

Sobreposição da mutação de novo no gen da proteína SETBP1 tem sido identificada em células germinativas na SGS e em células somáticas nas doenças malignas mieloides. Foram comparadas as mutações em células germinativas e em células somáticas.

48 mutações de novo em células germinativas foram observadas nos indivíduos com SGS.

Foram descritos em literatura 245 indivíduos com mutação em células somáticas no degron de SETBP1, associada a diferentes doenças mieloproliferativas. A sobreposição ocorre em ambas as condições, mas a distribuição da mutação não é a mesma. Um maior número de mutações afetam resíduos I871 nos casos de SGS, comparado com os casos de doença mieloide.

Aumento na gênese de tumores em indivíduos com mutações no resíduo D868.

Sete indivíduos com SGS apresentaram malignidade, 5 em pacientes com mutação no resíduo D868 (4 tumores de origem neuroectodérmica e 1 com leucemia mieloide).

Os tumores restantes foram tumor endodérmico com diferenciação mixopapilar e endodérmica, em indivíduos com mutação G870D e um tumor neuroectodérmico primitivo por mutação no J871T.

No grupo de indivíduos com mutação em células germinativas de SETBP1 que desenvolveram câncer, a ruptura da interação do gen com a proteína é maior que naqueles que não desenvolveram câncer. Analisada a prevalência de malignidade por genótipo em 33 indivíduos com mutação positiva com SGS. Enquanto a incidência de gênese tumoral é de 21,2% desse grupo, indivíduos com mutação D868 têm um risco maior, estatisticamente significativo de desenvolver tumores que os indivíduos com outras mutações em SETBP1. Inversamente, mutações no resíduo D868 são as mais prevalentes nas mutações somáticas em indivíduos com câncer.

DISCUSSÃO

Apresentamos 47 indivíduos com SGS causada por mutação em células germinativas em SETBP1, afetando o degron (D868-I871). Todas as mutações foram de novo, embora dois indivíduos fossem irmãos e apresentassem a mesma mutação no resíduo I871. Esse achado

sugere mosaicismos nos pais, porém não havia amostras de sangue dos pais para confirmação.

A primeira publicação sobre SGS, em 1978, foi descrita em dois irmãos, o que, inicialmente, nos fez acreditar tratar-se de doença autossômica recessiva.

SGS é uma doença rara, porém clinicamente bem reconhecida, com fácies típica, alterações neurológicas, várias anomalias congênitas e aumento de risco de malignidade. Apresentam deficiência mental, epilepsia intratável e cegueira e surdez corticais. Frequentemente apresentam anomalias congênitas de múltiplos órgãos, como cardiopatias, malformações renais, genitais e ósseas. Os indivíduos mais afetados não passam da primeira infância.

Dois indivíduos com mutação atípica no resíduo S867 apresentavam todas as características de SGS, menos a hidronefrose (marca registrada da SGS).

Mutações somáticas em SETBP1, observadas em doenças mieloides malignas, mostram um efeito de ganho-de-função na proteína SETBP1, elevando o nível da proteína. Esse efeito de ganho-de-função da proteína também ocorre nas mutações das células germinativas, provocando elevação no nível das proteínas.

A mutação D868N de SETBP1 é a que mais comumente está associada ao câncer, sendo a que provoca maiores níveis da proteína e maior proliferação celular. Indivíduos com SGS causada por mutação no resíduo D868 têm maior incidência de gênese de tumores.

A despeito do aumento de risco de gênese de tumores, a maioria dos indivíduos com SGS não desenvolve câncer. Talvez a explicação para isso seja o óbito precoce nesses pacientes, não dando tempo para vir a desenvolver câncer.

As mutações somáticas têm sido associadas à leucemia mieloide crônica, doença que geralmente ocorre em indivíduos maiores de 60 anos.

Os cânceres embrionários são mais frequentes na SGS. A mutação provoca elevação da proteína SET como resultado da inativação de PP2A.

Existem estudos que tentam desenvolver antagonistas à proteína SET ou tentar ativar PP2A, como o OP449, peptídeo sintético que se liga à proteína SET, ativa PP2A e inibe as células de crescimento na leucemia.

Está sendo desenvolvido o componente FTY720 que ativa PP2A.

Esses componentes podem ser úteis no tratamento da SGS, contudo, a janela entre o diagnóstico e o potencial terapêutico da intervenção pode ser mínima. Entretanto, esse tratamento pode prevenir a progressão da neurodegeneração.

REFERÊNCIAS

1. Schinzel A, Giedion A. A syndrome of severe mental retardation, multiple skull anomalies, clubfeet, and cardiac and renal malformations in sibs. Am J Med Genet. 1978; 1: 361-375. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320010402> PMID: 665725.
2. Minn D, Christmann D, De Saint-Martin A, Alembik Y, Eliot M, Mack G, et al. Further clinical and sensorial delineation of Schinzel-Giedion syndrome: Report of two cases. Am J Med Genet. 2002; 109: 211-217. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10348> PMID: 11977181.
3. Al-Mudaffar M, Oley C, Price S, Hayes I, Stewart A, Hall CM, et al. Clinical and radiological findings in Schinzel-Giedion syndrome. Eur J Pediatr. 2008; 167: 1399-1407. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0683-4> PMID: 18461363.
4. Hoischen A, van Bon BWM, Gilissen C, Arts P, van Lier B, Steehouwer M, et al. De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. Nat Genet. 2010; 42: 483-485. <https://doi.org/10.1038/ng.581> PMID: 20436468.
5. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, Redaelli S, Spinelli R, Pirola A, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. Nat Genet. 2012; 45: 18-24. <https://doi.org/10.1038/ng.2495> PMID: 23222956.
6. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. Nat Genet. 2013; 45: 937-941. <https://doi.org/10.1038/ng.2698> PMID: 23832011.
7. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. Nat Genet. 2013; 45: 942-946. <https://doi.org/10.1038/ng.2696> PMID: 23832012.
8. Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. Nat Neurosci. 2014; 17: 764-772. <https://doi.org/10.1038/nn.3703> PMID: 24866042.
9. Agha MM, Williams JL, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. Cancer. 2005; 103: 1939-1948. <https://doi.org/10.1002/cncr.20985> PMID: 15770693.
10. Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer Risk in Children with Birth Defects and in Their Families: A Population Based Cohort Study of 5.2 Million Children from Norway and Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 500-506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2630> PMID: 18296646.

1- Serviço de Neurologia do HSI
Endereço para correspondência:
flaca@uol.com.br

Aplicação da metodologia *lean seis sigma* no desenvolvimento de um programa de gestão da inovação, no Hospital Santa Izabel



Taiana Barbosa de Freitas Galderice¹

RESUMO

Este artigo visa compreender os resultados da implementação de programa de gestão da inovação em um hospital filantrópico de grande porte, localizado na região Nordeste do Brasil, aplicando a ferramenta de gestão empresarial Lean Seis Sigma (LSS) no gerenciamento de projetos aplicados à dinâmica operacional administrativa e assistencial, excluindo fatores clínicos do paciente. Foi realizada uma pesquisa explicativa sobre a metodologia Lean Seis Sigma para melhoria do processo de gestão da inovação institucional, considerando ferramenta correspondente (DMAIC – Definir, Medir, Analisar, Implementar e Controlar) como forma de identificar, analisar e implementar soluções. Neste estudo verificou-se que as soluções de inovações aplicadas a partir de projetos LSS permitiram melhorias no processo de gestão hospitalar, constituindo um modelo que condiciona um pensamento e contribui com soluções inovadoras efetivas.

DESCRIPTORIOS: projetos; Gestão da inovação; Lean Seis Sigma; Inovação em saúde; Lean Healthcare.

MÉTODO

Como método de análise, foi utilizado o estudo de caso qualitativo explicativo, empregado até os dias de hoje nas ciências sociais e na pesquisa qualitativa organizacional. A partir de uma análise qualitativa dos fatos e fatores determinantes, esse estudo de casos foi estruturado da seguinte forma: (a) revisão bibliográfica; (b) relato do caso escolhido; (c) resultados conquistados; e (d) análise preliminar qualitativa da aderência das soluções implementadas.

1. INTRODUÇÃO

As organizações estão sempre em busca de estratégias que as impulsionem a uma posição de destaque,

garantindo-lhes maior competitividade no mercado. Na área hospitalar, a busca por novas técnicas e práticas de gestão está possibilitando conquistas significativas em um cenário de crise econômica para este segmento, tornando-as cada vez mais eficientes e eficazes.

Para que obtenham bons resultados, as organizações adotam ferramentas e metodologias que impactam diretamente no desempenho dos seus processos e de seus colaboradores, gerando mudanças, novas metas e novos modelos de performance, de acordo com a necessidade do cliente.

Esforços para as inovações de forma a enfrentar a concorrência, deve considerar a participação de todos – colaboradores, fornecedores e clientes –, o que é fundamental para o sucesso da empresa, pois são as pessoas que ali trabalham e formam a cadeia de valor que são as detentoras das habilidades e conhecimentos para a execução dos produtos, processos ou serviços.

O interesse em realizar este artigo surge na necessidade de identificar como um hospital filantrópico, que já possui como principal característica a escassez de recurso financeiro, estaria inovando nos processos de gestão organizacional e de projetos, devido à crescente e constante importância das inovações exigidas pelo mercado de saúde. Acredita-se que a relevância deste trabalho está pautada na contribuição para identificação das práticas de gestão que contribuam para a agregação de valor aos serviços administrativos e assistenciais prestados, por intermédio de equipes bem treinadas, padronização de processos e redução de variabilidade nas entregas. Nesse sentido, realizou-se o estudo de um caso qualitativo explicativo. A partir de uma análise qualitativa dos fatos e fatores determinantes, esse estudo de casos foi estruturado da seguinte forma: (a) revisão bibliográfica; (b) relato do caso escolhido; (c) resultados conquistados; e (d) análise

preliminar qualitativa da aderência das soluções implementadas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Programa de Gestão da Inovação

A baixa adesão e morosidade da área da saúde em aderir à modernização da gestão empresarial e tecnológica é reconhecida e evidente. Uma das causas levantadas é o temor dos gestores de que a administração estruturada na inovação de projeto implique em interferência na conduta clínica ou até mesmo nas condições inerentes ao cliente paciente. É importante entender essa cultura no Brasil dentro das condições materiais em que está sustentada a gestão hospitalar filantrópica, na qual atua na busca vital e prioritária de recurso financeiro com origem predominante na iniciativa governamental e na sociedade.

O entendimento e a absorção do conceito de gestão da inovação têm chegado ao âmbito hospitalar de maneira tímida nos últimos anos, apesar de ser um nicho de mercado extremamente competitivo, em que processos e produtos que agregam valor ao cliente paciente ou cliente médico garantem diferencial no mercado e fidelização deste público. A busca de diferenciais e a sustentabilidade, das posições de mercado e financeira, têm sido discutidas, sobretudo, diante de um contexto que se apresenta marcado pelo acirramento da concorrência e por constantes mudanças na dinâmica produtiva nacional, principalmente a velocidade da tecnologia clínica no âmbito hospitalar.

A necessidade de estabelecer patamares mais elevados de desempenho e competitividade sustentável estimula a reflexão acerca dos fatores que afetam a performance, direcionando ao pensamento de inovação. A gestão da inovação nas organizações vem ganhando espaço recentemente, tratando a inovação de forma responsável, a partir de estratégia, modelos, recursos e ferramentas. Em paralelo, busca mudar uma visão equivocada de ser algo desorganizado e não sistemático, facilitando e mudando a maneira como as pessoas lidam com a resolução de problemas com a apresentação de produtos e soluções eficientes. A gestão com foco na inovação está muito ligada à mudança da cultura no ambiente institucional, mas também pode envolver a aplicação da tecnologia tanto nos processos criativos quanto no desenvolvimento de produtos e serviços.

No segmento da indústria é possível identificar alguns modelos de gestão da inovação sendo praticados há algumas décadas, como o caso Toyota:

“A empresa tem desbancado montadoras americanas há tempos e os motivos, muitas vezes, são menos óbvios do que parecem. Mesmo quando as companhias americanas alcançam os japoneses em faturamento, estas apresentam uma margem de lucro muito maior. Uma das explicações é que a Toyota implementa melhorias de produtos, processos e falhas em uma velocidade absurda. E isso tudo está ligado à maneira como a organização encara essa inovação. Enquanto as companhias americanas deixam a inovação e a melhoria dos processos nas mãos somente de alguns funcionários ou gestores mais especializados, há muito tempo a Toyota acredita que todos os empregados podem ser ‘resolvedores’ de problemas, criadores e agentes de mudança. Na prática, a Toyota deu a cada empregado as habilidades, as ferramentas e a permissão para resolver problemas à medida que eles surgiam — e também para afastar novos problemas antes que eles ocorram.”

A gestão da inovação é responsável por propiciar um terreno fértil, onde barreiras para o surgimento, implementação e execução de ideias são mitigadas a partir de técnicas e ferramentas que estruturam pensamento sem bloqueio de ideias: identificando o problema ou oportunidade, compreendendo o comportamento da situação e/ou daquele que sofre com o problema, com levantamento e estudos de evidências, levantamento de propostas (ideias) que neutralizem o problema e estruturação e execução de ações.

Segundo o dicionário, inovação está traduzido como “aquilo que constitui algo novo” ou ainda “desenvolvimento de novos produtos, métodos ou conceitos”, trazidas como definições mais comuns e populares para descrever processos de inovação. Mas, como dito anteriormente, existem ferramentas necessárias que apoiam a identificação e/ou construção de algo inovador.

2.2. Ferramentas de gestão: Lean Seis Sigma, PMBOK® e Balance Scorecard

Seis Sigma é um conjunto de práticas que busca maximizar a performance dos processos, uma metodologia estruturada, focada na excelência e competitividade, por meio da melhoria contínua dos processos de produção de um bem ou serviço, levando em conta todos os aspectos importantes de um negócio. A metodologia Lean, com origem no Sistema Toyota de Produção, busca eliminar desperdícios, ou seja, excluir tudo o que não agrega valor para o cliente e definir uma nova cadência nas atividades e eficiência à empresa.

Tabela 1. O Lean e o Seis Sigma

LEAN		SEIS SIGMA
Relação de causa e efeito	Melhorar a cadeia de valor com redução do desperdício.	Melhorar o processo com redução da variabilidade (defeitos).
Teoria principal de cada metodologia	Se nos concentrarmos em remover o desperdício, então a duração do fluxo será mais curta.	Se nos concentrarmos em reduzir a variação, então teremos resultados de processo mais uniformes. ³

1. <http://portal.blbbrasilescoladenegocios.com.br/gestao-da-inovacao-nas-empresas>

2. NAVE D. Como comparar o Seis Sigma, o Lean e a Teoria das Restrições.

3. NAVE D. Como comparar o Seis Sigma, o Lean e a Teoria das Restrições.

Ao integrar as duas metodologias, possibilita que a empresa usufrua dos pontos fortes de ambas estratégias. O programa resultante dessa integração é denominado Lean Seis Sigma (LSS) e constitui uma estratégia abrangente de inovação e eficaz para a solução de problemas e também para a criação de novos processos e produtos. A relação entre processos e projetos está na organização das atividades envolvidas e desenvolvidas pelos times de projetos. As empresas buscam a execução de projeto quando essa organização identifica oportunidades de melhorias além do seu limite operacional, situações normalmente provocadas por influências internas e/ou externas que geram algum impacto na rentabilidade operacional e/ou financeira.

No âmbito de projetos, na década de 1960, duas instituições sem fins lucrativos foram criadas para padronizar o gerenciamento de projetos e avançar no estado da arte nessa área do conhecimento: o Institute for Project Management Association (IPMA), em 1965, na Europa, sendo a primeira organização internacional criada com esse foco; e o Project Management Institute (PMI), em 1969, nos Estados Unidos. O PMI se dedica ao avanço no gerenciamento de projetos, promovendo atividades, estudos, eventos, treinamentos e bibliografia especializada nessa área do conhecimento, sendo o PMBOK® sua publicação elaborada para padronizar e divulgar as boas práticas em gerenciamento de projetos.

O gerenciamento de projetos é a aplicação de conhecimentos, habilidades, ferramentas e técnicas às atividades do projeto, a fim de atender seus requisitos, bem como dos stakeholders. São extremamente importan-

tes à adaptação das diversas ferramentas as diferentes necessidades de cada projeto, adequando à complexidade de cada um. O PMBOK® descreve 42 processos em 5 grupos (Iniciação; Planejamento; Execução; Monitoramento e Controle; e Encerramento), dividindo tais processos em 9 áreas de conhecimento (integração, escopo, tempo, custo, qualidade, recursos, comunicação, risco e aquisições). Cabe à equipe do projeto aplicar os conhecimentos que julgar necessários, de modo a se ajustar ao projeto específico e à organização.

O conceito de Balanced Score Card (BSC) foi lançado por David Norton e Robert Kaplan, em Harvard, na década de 90. O BSC é um modelo de gestão estratégica que apoia a instituição na mensuração dos progressos, objetivos, indicadores e iniciativas institucionais. A mensuração considera quatro perspectivas estratégicas – Financeira, Mercado/Cliente, Processos Internos e Aprendizado. Com este desenho, o BSC se transformou em uma potente ferramenta para o planejamento estratégico empresarial, traduzindo missão e as estratégias das empresas em um conjunto de medidas de desempenho que apoia um sistema de medição e gestão estratégica.

O uso dessas ferramentas de gestão foi introduzido inicialmente em setores como Indústria, Tecnologia de Informação e Engenharia, e isso vem sendo expandido a outras áreas, como Terceiro Setor e Saúde.

3. RELATO DO CASO SELECIONADO

3.1. Breve descrição do caso

Em observância à tendência de gestão em saúde focada na excelência operacional, a partir de uma visão sistêmica com foco em resultados e segurança do paciente, o hospital de estudo iniciou o ano de 2014 potencializando caminhos em direção aos benefícios proporcionados pela execução de projetos operacionais interligados ao planejamento estratégico plurianual.

O hospital de estudo está classificado como filantrópico, ou seja, sem fins lucrativos, possui mais de 500 leitos, sendo 85 destes em unidades de terapia intensiva, elevando-o à categoria de hospital de grande porte, 16 salas de procedimentos cirúrgicos e hemodinâmicos e mais de 30 especialidades médicas com atendimento médio superior a 2.000 pacientes/dia.

Em um cenário com enfrentamentos importantes, potencializado por uma elevada competitividade e cenário econômico pouco favorável às instituições de saúde, a união entre inovação e tradição foi um dos desafios enfrentados ao longo do processo. Neste contexto, a decisão de escolha por um modelo de gerenciamento por processos foi estratégico para o início de uma trans-

formação organizacional direcionada à filosofia Lean Healthcare.

Lean Healthcare é uma filosofia que organiza os processos hospitalares, por meio de um conjunto de conceitos e técnicas que definem valor sob a ótica do paciente, é reconhecido como um dos mais avançados modelos de gestão de hospitais do mundo, sendo largamente empregado em hospitais de países como E.U.A., Canadá, Inglaterra e Austrália.

A aplicabilidade das metodologias Lean (metodologia Toyota de Produção) e do Seis Sigma (metodologia Motorola e General Eletric) na área da saúde ainda é algo inovador, apesar de alguns hospitais das regiões Sul e Sudeste do Brasil já terem adotado há mais de uma década. Neste panorama, esta instituição hospitalar, que possui mais de 120 anos de existência, buscava no início de 2014 uma mudança cultural direcionada ao modelo mental, focado para processos enxutos, de fluxo contínuo e redução de variabilidade dos métodos de trabalho, ou seja, um modelo de gestão sustentável, dos processos hospitalares.

O modelo de gerenciamento de projetos operacionais escolhido pelo hospital estudado tem como objetivos institucionais garantir eficiência operacional, melhoria do atendimento aos clientes e, simultaneamente, potencializar o controle de custos. Para isso foi necessário o envolvimento direto e patrocínio da alta gestão, bem como o engajamento da média gerência ao time operacional.

A estratégia de implantação envolveu investimentos em capacitação e formação técnica, de colaboradores do nível estratégico, tático e operacional, na metodologia Lean Seis Sigma, sendo este custo neutralizado já com os resultados dos primeiros projetos apresentados e finalizados.

A formação teve como objetivo capacitar colaboradores nos conhecimentos e fundamentos da metodologia LSS e na aplicação das suas principais ferramentas, de forma a habilitá-los a conhecer os fundamentos dos projetos de melhoria contínua, com o propósito de eliminar atividades que não agregam valor ao cliente, garantindo a segurança da assistência prestada em equilíbrio com a sustentabilidade financeira do hospital.

Os níveis de formação foram:

- *Yellow Belt* – perfil predominantemente de membros da equipe técnico-operacional (Técnicos de Enfermagem, Auxiliares e Assistentes Administrativos, Enfermeiros, Auxiliar de Suprimentos, Farmacêuticos, Médicos), capacitando-os a participar de projetos como membros do time e suporte técnico aos Green Belts.

- *Green Belts* – perfil do grupo predominantemente

de coordenadores e gerentes, das áreas assistenciais e administrativas, com habilidade na utilização de conceitos e ferramentas de lógica, álgebra, raciocínio lógico e capacidade para utilização de software estatístico. Conhecimento consolidado de sua área funcional com capacidade de focar em processos críticos, bem como de administrar múltiplas atividades simultaneamente. Esses colaboradores foram habilitados a negociar visão e expectativas dos projetos.

- *Black Belt* – grupo formado pelos melhores participantes do Green Belt, com perfil para serem especialistas capacitados a liderar projetos complexos e prioritários, com foco no aumento da lucratividade e redução de desperdícios.

- *Deployment Champion* – grupo de executivos da organização, com visão de ganho de processos e econômicos, identificação de metodologias e resultados.

A participação nesses cursos possibilitou aos colaboradores oportunidades únicas, pois, além do conhecimento técnico adquirido, também puderam vivenciar projetos no âmbito interdisciplinar, possibilitando troca de experiências e diferentes visões sobre um mesmo problema. A diversidade das áreas promoveu debates, discussões e o nascimento de novos projetos. Análise criteriosa das competências e dos processos permite identificar os gaps de inovação e desenvolver um plano de ação para efetivamente inserir a gestão da inovação na organização.

Para formar um time focado na gestão de inovação utilizando metodologia LSS, desenvolver projetos e implementá-los nos primeiros dois anos, foi necessário a monitoria de especialistas do mercado, garantindo a aplicabilidade da metodologia com segurança e obtenção de resultados rápidos. No primeiro ano de implementação (entre os anos 2015 e 2016) foram iniciados 53 projetos focados em melhorias operacionais, financeiras e inovação de processos, que foram classificados e distribuídos de acordo com as perspectivas do Balancet Score Card (BSC), alinhados às categorias do planejamento estratégico do hospital:

Tabela 2. Classificação dos projetos LSS

Perspectiva do BSC	Categoria do Planejamento Estratégico
Cliente	Reconhecimento institucional
Financeira	Redução de Custos
Processos Internos	Eficiência Operacional
Patrimônio Humano	Gestão de Pessoas

Fonte MV – Módulo Estratégico

4. Lean HealthCare: Filosofia capaz de ajustar os processos, melhorar a experiência dos pacientes e da equipe durante o tratamento e contribuir positivamente com o orçamento (BAKER; TAYLOR, 2009 – por Henrique, B. D.)



Figura 1. Linha do tempo da implantação da metodologia LSS e Desafio

Todos os projetos LSS seguiram a metodologia DMAIC, na qual cada letra indica uma das cinco fases que a caracterizam: Definição, Medição, Análise, Implementação das soluções e Controle do processo. Após o treinamento institucional recebido, o líder de projeto seguiu para a identificação do problema e a aprovação do pré-projeto. Deste universo de projetos, dezesseis foram finalizados até dezembro de 2016. Neste momento já foi possível evidenciar ganhos operacionais e financeiros reais, diretos e indiretos. Dentre eles, temos:

- Ganho médio de 10 minutos por atendimento na emergência pediátrica, na passagem do paciente da Recepção do pronto atendimento até a Classificação de Risco, ampliando a capacidade instalada de atendimento e reduzindo o tempo médio de permanência do paciente no ambiente de emergência hospitalar.
- Redução de 50% no tempo de leito bloqueado por necessidade de manutenção, possibilitando aumento do fator de utilização do leito operacional.
- Redução de 30% no tempo de liberação do leito clínico pela Hotelaria.
- Redução no tempo de liberação de leitos de terapia intensiva de cardiologia, otimizando da sala operatória para cirurgia cardíaca e mitigando risco de suspensão cirúrgica.
- Melhoria no processo de dispensação da dieta para pacientes, inicialmente atendidos pelo Sistema Único de Saúde, expandido posteriormente para todas as unidades de internação do hospital.
- Implantação de plano terapêutico de doenças bronco-obstrutivas no pronto atendimento pediátrico, gerando redução de custos com materiais e medicamentos e otimização de recursos operacionais e humanos.

Benefícios conquistados com a execução de projetos Lean Seis Sigma para:

- Hospital:
 - Aumento de capacidade (nivelamento dos processos, melhorias operacionais).
 - Redução de custos (redução de desperdícios) e maior rentabilidade.
 - Inovações e processos mais ágeis.
 - Melhor imagem perante a sociedade.
 - Pacientes:
 - Melhor qualidade (redução de esperas, movimentação e variabilidade).
 - Maior satisfação (fluxo contínuo, gestão visual).
 - Maior segurança (fluxos e processos padronizados, redução de riscos).
 - Colaboradores:
 - Maior satisfação (visão sistêmica e maior envolvimento dos colaboradores).
 - Redução de stress (padronização de atividades e redução de burocracias).
 - Aprendizado e desenvolvimento (treinamentos, capacitação, atividades práticas).
- A neutralização de resistências e as dificuldades vivenciadas no início da implantação deste modelo de gerenciamento de projetos foram muito bem administradas pela alta gestão do hospital, que impulsionou, instrumentalizou e investiu no capital humano, possibilitando a construção do método de gerenciamento de projetos baseado em uma filosofia sólida e focada na inovação.

4. RESULTADOS CONQUISTADOS

Mediante a implementação da filosofia Lean Healthcare, considerando integração entre as ferramentas LSS, BSC e PMBOK®, a gestão de inovação foi estru-

turada no hospital filantrópico de estudo, sendo que as soluções ocorreram em quatro instâncias igualmente importantes: pessoas, processos, sistema (a ferramenta adquirida) e cultura organizacional.

4.1. Ganho de capital intelectual

Durante o projeto de implantação do LSS, foi constatada a ausência de um responsável para o gerenciamento da equipe de Belts. Na impossibilidade de contratação de um profissional em tempo integral à atividade de gestão de projetos, o hospital identificou um colaborador que foi direcionado para função exclusiva na gestão do pipe line de projetos. Essa atividade mostrou ter impacto favorável na efetividade no modelo de gestão de projetos e inovação, bem como número de colaboradores formados na metodologia LSS.

4.2. Ganho Operacional e Financeiro

Tabela 3. Ganhos de Projetos

Intervenção	Ganho
Otimização do tempo de atendimento da recepção até a classificação de risco na emergência pediátrica	Redução no tempo de atendimento 10min por paciente
Redução do tempo de liberação de leitos da unidade de internação para o setor de regulação de leitos	Redução média de 77min por leito
Redução do tempo para início de hemodiálise	Redução média de 26min por paciente
Redução do tempo de liberação de leitos de unidade de terapia intensiva	Redução média de 3 horas por paciente
Redução do tempo de bloqueio de leitos por necessidade de manutenção	Redução média de 5 dias por leito
Adequação nos processos de terapia medicamentosa na clínica da dor	Redução de custo anual de 150 mil reais
Redução de múltiplas punções periféricas em pacientes pediátricos	Redução de custo anual de 40 mil reais
Otimização no processo de atendimento na central de abastecimento farmacêutico	Redução anual de 200 mil reais

Fonte Sistema de Gestão do Hospital

4.3. Ganho de Capital Estrutural e Cultura Organizacional



Figura 2. Estruturação da Gestão da Inovação

Para suportar a integração das três ferramentas foi escolhido um sistema de gestão de projetos que possibilitasse transparência no acompanhamento e monitoramento dos projetos, garantindo o alinhamento deles às perspectivas do BSC, sustentado nas boas práticas do PMBOK®. Desde sua implementação, melhorias foram introduzidas, de forma contínua, atendendo a demandas institucionais geradas pelas informações disponibilizadas pelo próprio sistema.

A mudança na cultura organizacional voltada a uma gestão efetiva dos projetos de inovação é um processo lento, mas de fundamental importância. Ela aparece como consequência das melhorias e funcionalidades implementadas, gerando benefícios para toda instituição hospitalar.

Esses projetos compartilham múltiplos stakeholders, com objetivos, compreensão e necessidades distintas, criando um desafio à gestão institucional da estratégia a ser adotada. Gerir esses projetos de maneira coesa e alinhada às iniciativas estratégicas do hospital é, em geral, um desafio conduzido de maneira pouco sistematizada neste nicho de mercado (terceiro setor). Isso contrasta com o potencial competitivo associado à gestão eficaz de um programa como este, desenvolvido pelo hospital escolhido para o estudo e evidenciando ganhos ainda no primeiro ano de implementação.

5. ANÁLISE PRELIMINAR QUALITATIVA DA ADERÊNCIA DA METODOLOGIA À GESTÃO DA INOVAÇÃO

A filosofia Lean Healthcare, absorvida a partir da implantação da metodologia LSS, associada a outras

ferramentas de gestão, é importante para a saúde porque ela pode ajudar a criar soluções inovadoras, de alto impacto, sem necessariamente precisar investir muito para isso acontecer. Por meio dessa abordagem, é possível catalisar soluções pontuais, bem como soluções mais holísticas para o sistema de saúde.

A definição de metas institucionais em uma implementação de Lean Seis Sigma deve ser desmembrada do nível estratégico até operacional e a melhor forma de conquistar este pleito é o espelhamento dos objetivos e diretrizes estratégicas nos projetos Lean Seis Sigma à luz das perspectivas do BSC, considerando as boas práticas de gerenciamento de projetos apontadas pelo PMBOK®.

Com este entendimento, já solidificado e consolidado pela instituição, é possível para a organização hospitalar ponderar em seu planejamento orçamentário métricas para neutralização da inflação, considerando a realização de projetos e metas por equipes

de Black e Green Belts.

1. Utilizando o Total Cost do ano anterior, atribuindo um percentual de inflação de custo projetado do ano em curso, definindo uma meta global institucional e esta desdobrada por diretorias.

2. Definido o pipeline de projetos por área, os times de Black/Green Belts deverão ser montados para estudar inovações de produtos e/ou serviços estratégicos.

3. Os Black/Green Belts utilizarão a ajuda dos Yellow Belts para implementar as melhorias dos processos e poderão medir em um ano os ganhos financeiros dos projetos validados pelo Deployment Champion.

O modelo de gestão de inovação adotado pelo hospital em estudo, tendo como base ferramentas de gestão sólidas e ágeis, evidenciou conquistas técnicas e administrativas, que agregam valor direto ao cliente paciente, cliente médico e o colaborador na condição de cliente interno.

Figura 3. Modelo de Gestão de Inovação de Produtos e Processos do Hospital



Como resultado, o envolvimento de diferentes profissionais, de diferentes áreas e papéis nas atividades de projetos, tem contribuído para uma cultura favorável para a inovação. Hoje, as instâncias de coordenação podem monitorar esses resultados por meio de indicadores de processos incorporados aos relatórios das áreas e da diretoria, avaliados pela técnica do Balanced Score Card (BSC).

REFERÊNCIAS

- Keller P., Pyzdek T. Seis Sigma, Guia do Profissional – Um guia completo para Green Belts, Black Belts e Gerentes em Todos os Níveis.
- Pereira JC, Saes SG, Escuder MM. Definindo prioridades de gestão de ciência e tecnologia em saúde. Rev. Saúde Pública. 1997;31(6):624-31.
- Rotondaro RG. Seis Sigma: estratégia gerencial para a melhoria de processos, produtos e serviços. São Paulo: Atlas; 2002.
- Werkema MC. Lean Seis Sigma Introdugma: Estratégia gerencial manufacturing. Rio de Janeiro: Wekema; 2006.
- NAVE D. Como comparar o Seis Sigma, o Lean e a Teoria das Restrições. <http://agente.epse.com.br/banasqualidade/qualidade771111777.PDF>.
- Valle AB, Soares CA, Finocchio Junior J, Silva LS. Fundamentos do gerenciamento de projetos. Rio de Janeiro: FGV Management; 2007.
- Project Management Institute (PMI). Um guia do conhecimento em gerenciamento de projetos (Guia PMBOK®). 4ª ed. Atlanta: Global Standard; 2008.
- Kaplan RS, Norton DP. A Estratégia em Ação: Balanced Scorecard – Editora Campus, São Paulo, 1997.
- Arbache AP. Metodologia científica para TCC. São Paulo: Fundação Getúlio Vargas; 2010.
- Marshall Junior I, Cierco AA, Rocha AV, Mota EB, Leusin S. Gestão da qualidade. 10ª ed. Rio de Janeiro: FGV; 2010.
- Prado D. Maturidade em gerenciamento de projetos. 2ª ed. Novo Lima: INDG; 2010.
- Fornari AR. Estudo comparativo da aderência de ferramentas livres ao PMBOK® (2004). Rio de Janeiro; 2009. Disponível em: http://www.bcc.ufla.br/monografias/2010/Estudo_Comparativo_da_Aderencia_de_Ferramentas_Livres_ao_PMBOK.pdf
- <http://evolucaoagora.blogspot.com.br/2012/10/>
- <http://www.fnq.org.br/informe-se/artigos-e-entrevistas/entrevistas/gestao-da-inovacao-nas-organizacoes>

15. <http://portal.blbbrasilcoladenegocios.com.br/gestao-da-inovacao-nas-empresas/>

16. <https://www.dicio.com.br/>

17. Henrique, D. B. Modelo de Mapeamento de Fluxo de Valor para Implantações de Lean em Ambientes Hospitalares: Proposta e Aplicação. Dissertação de Mestrado em Engenharia de Produção; Universidade de São Paulo; 2014.

1- Coordenadora de Projetos do HSI

Endereço para correspondência:

taiana.freitas@santacasaba.org.br

INTRODUÇÃO

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

1. OBJETIVO

Estabelecer a conduta segura na prescrição do jejum aos pacientes atendidos no HSI, submetidos a procedimentos anestésicos e cirúrgicos, exames laboratoriais, de bioimagem ou por indicação clínica, buscando o envolvimento da equipe multiprofissional.

2. APLICAÇÃO

Aplica-se a todos os pacientes internados no Hospital Santa Izabel que necessitam de jejum durante seu tratamento.

3. TERMOS E DEFINIÇÕES

- HSI – Hospital Isabel Izabel
- RNM – Ressonância Magnética
- TC – Tomografia Computadorizada
- PET-CT – Tomografia por Emissão de Pósitrons
- CPRM - Colangiopancreatografia
- IRC – Insuficiência Renal Crônica
- DM – Diabete Mellitus
- RGE – Refluxo Gástrico Esofágico

4. DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

4.1. TEMPO MÁXIMO DE JEJUM ABSOLUTO

8 horas

Abreviação do tempo de jejum com oferecimento de dieta líquida restrita (água de coco, chá ou limada) 3h antes do procedimento.

PRESCRIÇÃO DO JEJUM		
Pacientes cirúrgicos, exames na hemodinâmica, BIOIMAGEM, ECO transesofágico, Endoscopia		
Digestiva, Litotripsia, procedimentos outros sob anestesia (sedação):		
Pacientes adultos e pediátricos		
ALIMENTO INGERIDO	TEMPO MÍNIMO DE JEJUM	
	SEM RESTRIÇÃO	COM RESTRIÇÃO *(Prejuízo no Esvaziamento Gástrico)
Refeição branda/pastosa	8 horas	8 horas
Dieta semi-líquida e fórmula infantil	6 horas	8 horas
Dieta líquida e Leite materno	4 horas	6 horas
Dieta líquida restrita	2 horas	6 horas
Dieta enteral	8 horas	8 horas

OBSERVAÇÕES:

- *Paciente com prejuízo no esvaziamento gástrico (DM, RGE, obesidade e IRC)
- Dieta branda/pastosa: dietas constituídas de alimentos sólidos ou itens com estrutura modificada por técnicas de preparo e cozimento. E que requer maior tempo para o processo de digestão. Crianças menores que 36 meses deverão ter jejum de 6 horas.

- Dieta semilíquida: dieta facilmente absorvida no trato digestório.
- Fórmula infantil: fórmulas lácteas específicas para cada idade.
- Leite materno: secreção de glândulas mamárias.
- Dieta líquida restrita: líquidos isentos de resíduo.
- Pacientes com jejum prolongado (> 48h), por qualquer condição clínica e/ou com aceitação irregular da dieta que o coloque em risco nutricional deverá ser avaliado pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional.
- Perdas ou obstrução de sondas nasoenterais deverão ser comunicadas imediatamente ao Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral (SENEP) para que viabilizem a repassagem e posterior liberação em até 4h. Aos finais de semana e feriados, estas sondas serão repassadas pela unidade.

Exames Bioimagem/Cardiológicos	Tempo Mínimo de Jejum
Esofagograma, trânsito intestinal, enema baritado; duplex de aorta abdominal/ íliaca e Artéria renais em adulto	8 horas
RNM de abdome total, pelve e CPRE; PET-CT	6 horas
RNM cardíaca; TC com contraste de iodo (adulto e pediátrico)	4 horas
Cintilografia de tireóide, captação cervical, pesquisa de corpo inteiro com Iodo-131 IE radioterapia sem sedação; RNM com contraste	2 horas
Ecocardiograma com stress farmacológico	4 horas

Exames Laboratoriais	Tempo Mínimo de jejum
Colesterol total e frações, soro Triglicérides, soro	Obrigatório 12 horas
Glicose, soro/plasma	Obrigatório 8 horas
PTH – Paratormônio (molécula intacta), soro, Cortisol 8h, Cortisol 16h, AAT, soro	Desejável 4 horas
Ferro, soro	Jejum obrigatório: adultos 8 horas e crianças 4 horas
Hemograma, sangue total TSH – Hormônio Tireoestimulante, soro AST/TGO, soro ALT/TGP, soro T4 Livre, soro T4, soro Ureia, soro Creatinina, soro GGT, soro Ácido Úrico, soro Sódio, soro Potássio, soro Ferritina, soro Creatinoquinase (CK), soro FSH, soro T3, soro VHS – Velocidade de hemossedimentação, sangue PSA, soro Estradiol, soro LH, soro Cálcio, soro Cálcio ionizado, sangue total Bilirrubinas, soro Fósforo, soro Prolactina, soro Magnésio, soro Coagulograma, sangue total	Jejum não obrigatório

Falcemia ABO e RH Reticulócitos Coombs direto Coombs indireto Gasometria arterial e venosa Tempo de coagulação Tempo de Sangramento BHCG Dengue Amilase Albumina	Jejum não obrigatório
--	-----------------------

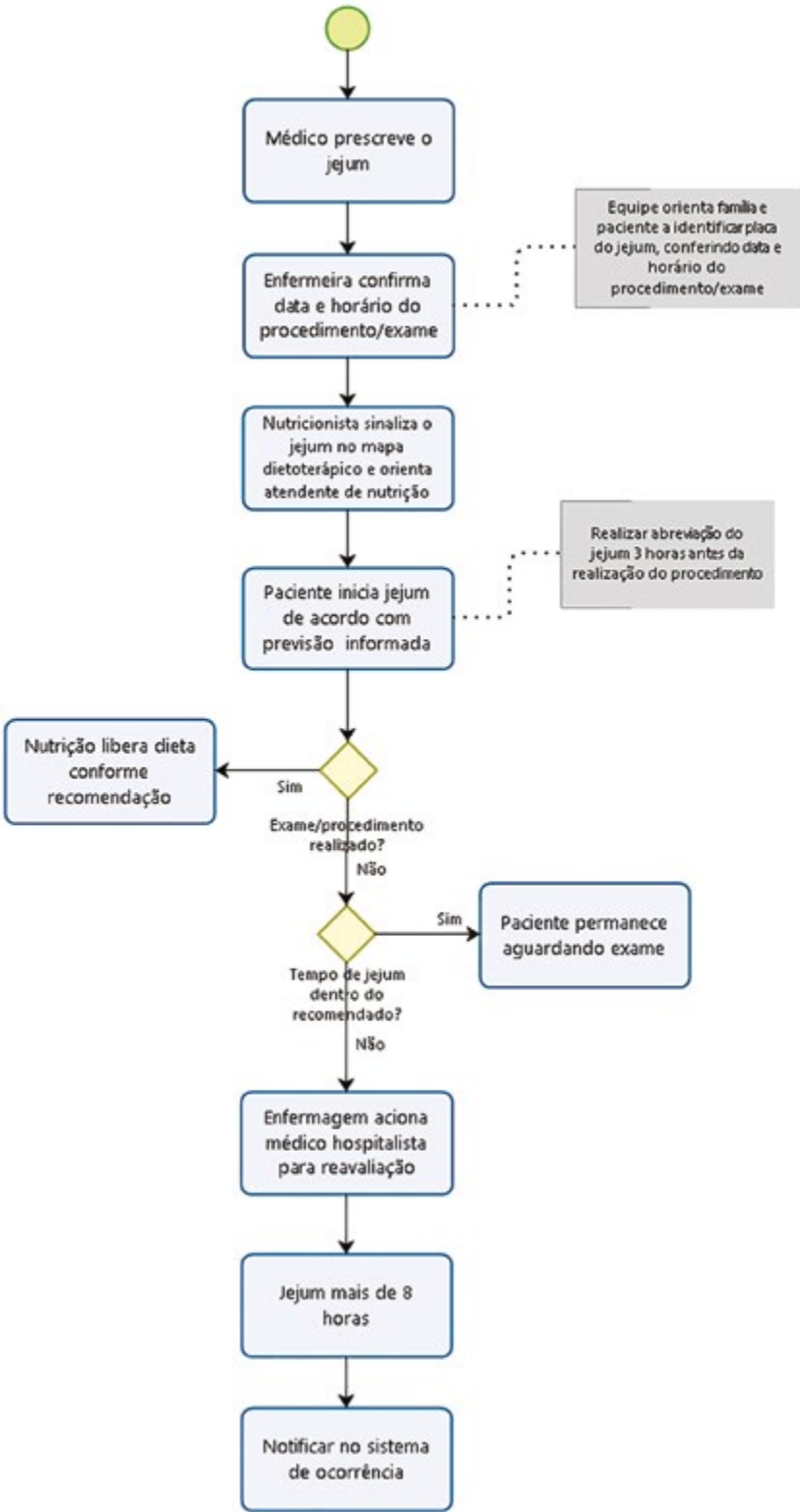
- 4.2. HIDRATAÇÃO E APORTE CALÓRICO
- O médico assistente ou plantonista ao ser acionado deverá prescrever soro glicosado de acordo com a necessidade de cada paciente, nas situações em que for ultrapassado o tempo de jejum de 8h.
- 4.3. ORIENTAÇÕES PARA DIABÉTICOS
- Evitar variabilidade (picos e vales). A glicemia capilar deverá ser monitorada a cada 4h (ou conforme a orientação do médico assistente: a cada 01, 02 ou 06h), devendo o médico assistente ou sobreaviso da endócrino prescrevê-la.
 - Se glicemia abaixo de 70 mg/dL: fazer bolus lento de 60mL glicose hipertônica a 25% intravenosa e instalar aporte de glicose em 5 a 10g/h (preferir 5g/h), repetir HGT a cada 15minutos até que a glicemia fique acima de 80 mg/dl por duas vezes, depois repetir HGT em 01h e manter a monitoração a cada 04h. A infusão de glicose deve ser suspensa quando a glicemia for superior a 120mg/dl.

5. INDICADOR
- 5.1. ADEQUAÇÃO NO CUMPRIMENTO DO TEMPO MÁXIMO DE JEJUM ABSOLUTO: esse indicador visa avaliar o cumprimento do tempo de jejum máximo estabelecido no protocolo, naqueles pacientes que necessitem permanecer em jejum para exames ou procedimentos cirúrgicos.
- FÓRMULA: tempo de jejum médio/mês x 100 / Tempo máximo jejum (8 horas)
- Meta: 80%
- Periodicidade: MENSAL

6. RESPONSABILIDADES

Profissional	Responsabilidades
Médico	Prescrever e orientar o paciente sobre as recomendações para jejum Comunicar ao serviço de enfermagem
Enfermagem	Supervisionar, orientar e monitorar as recomendações para jejum Comunicar e acompanhar junto ao serviço de nutrição as informações sobre o jejum
Serviço de Nutrição	Planejar o jejum conforme conforme as orientações em prontuário Seguir as orientações médicas e de enfermagem

7. ALGORITMO



8. REFERÊNCIA NORMATIVA

- Tratado de Anestesiologia SAESP, 7ª Ed., 2011.
- Miller’s Anesthesia, 7th Ed, 2010.
- Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. ANESTHESIOLOGY, March 2011 - Volume 114.
- Manual de Dieta do Hospital Santa Izabel – 2013.
- II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

9. AUTORES

Darci Malaquias
Carla Oliveira
André Ney Freire

AUTOR	Vol.: 01	Nº	PÁG.
Abbehusen, Cristiane	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 12
Aguiar, Bruno Macedo de	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 34
A. Júnior, Walter Silva de	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 29
Almeida, Izabelle Gomes de	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Amorim Júnior, Djalma Castro de	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 40
Andrade, Nilvano	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Andrade, Nilvano A.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36
Anjos, Laís Gomes de Paula Vicente dos	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Aquino, Mauricio de Amorim	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 32
Barreto Júnior, Elton Pereira Sá	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 25
Barros, Daniela	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 37
Bezerra, Victor H.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36
Boaventura, Viviane S.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36
Brito, José Carlos Raimundo	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 34
Buarque, Carolina Moreira	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Camurugy, Tatiane	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Canário, Amanda	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Caria, Lucas Bohana	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Carvalho Júnior, José de Sampaio	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 45
Carvalho, Anderson T. de	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36
Carvalho, Carlos	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 28
Castelar, Marilda	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 34
Castro, Anita Perpétua Carvalho Rocha de	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 40
Cavalcante, Thiago	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Cintra, Aline Camera	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 38
Cunha, Gustavo	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Dias, Lislane	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36
Espinheira, Bruna Thaís Santos Rodrigues	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Feitosa, Alina Coutinho Rodrigues	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 25
Feitosa, Alina Coutinho Rodrigues	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 32
Feitosa, Gilson	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 10
Feitosa, Gilson Soares	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 07
Feitosa, Gilson Soares	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 7
Feitosa, Gilson Soares	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 7
Feitosa, Gilson Soares	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 7
Feitosa-Filho, Gilson S.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 34

Fernandes, Leonardo Landim	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Fernandes, Rony Brito	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 40
Ferraz, Humberto	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 20
Ferreira, Marcelo Gottschald	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 28
Ferreira, Viviane Borges	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 21
Fraga, Jéssica Souza	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Freire, Bruno Marcelo Rocha	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 42
Fukuda, Jamile Seixas	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Fukuda, Thiago	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Gaffga, Augusto Virgílio Fraga de	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Gonçalves, Eduardo de Almeida	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Gusmão, Maurício Santos	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 40
Jambeiro, Jorge Eduardo S.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 29
Jesus, Pedro Antônio Pereira de	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Jesus, Pedro Antônio Pereira de	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 16
Jesus, Pedro Antônio Pereira de	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 21
Kalil, Rafael	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 37
Kirschbaum, Marcelo	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 34
Leão, Caio Rapôso	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 9
Lima, Isabela	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 38
Lima, Rafaela Araújo	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 40
Maciel, Elves Anderson Pires	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 14
Matos, Marcos Almeida	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 08
Matos, Marcos Almeida	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 34
Matos, Marcos Almeida	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 45
Mattos, Marcos Almeida	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 40
Mello, Sandra Maria Ferraz	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Mendonça, Dilton Rodrigues	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 20
Mira, Rita	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 35
Moreira, Ethyenne Lacerda	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 25
Moreira, Fernando Delmonte	Vol.: 01	(nº 02)	Pág. 29
Motta, Soraya Fernanda Cerqueira	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 20
Moura, Larissa	Vol.: 01	(nº 01)	Pág. 37
Moura, Melba	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 37
Nascimento, Jedson dos Santos	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 40
Nascimento, Ramon Campos	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 21
Nunes, Nara	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36

Oliveira, Catharina Borges de	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 25
Oliveira, Hyndiara Frota	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 32
Oliveira, Marianna Machado	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 12
Oliveira, Rita de Cássia Mira	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 21
Oliveira, Rita Mira de	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 20
Oliveira, Tiago Argolo Bittencourt de	Vol.: 01	(nº 01)	Pág. 40
Oliveira Filho, José César Batista	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 11
Pimentel, Maurício Guimarães	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 40
Pinna, Bráulio	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 13
Pires, Matheus Mendes	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 16
Pires, Matheus Mendes	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 21
Pires, Matheus Mendes Pires	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Queiroz, Joana Moreira	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 35
Queiroz, Thiago Santana Santos	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 21
Queiroz, Thiago Santana Santos	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Queiroz, Thiago Santana Santos	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 16
Quixadá, Marta Andrade Goes	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 27
Regueira, Luiz Alberto Bouzas	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 25
Reis, Andrea Karoline	Vol.: 01	(nº 01)	Pág. 28
Ribeiro, Itana Naiara	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 16
Ribeiro, Itana Naiara Costa	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 31
Ribeiro, Itana Naiara Costa	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 21
Ribeiro, Rogger Gonçalves	Vol.: 01	(nº 01)	Pág.25
Rocha, Bruno da Costa	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 9
Romeo, Maura	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 27
Sampaio, Norma Lúcia Luz	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 48
Santiago, Mittermayer	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 38
Santos, Ayrton André Melo	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 45
Santos, Fabiana Nogueira	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 38
Santos, Tâmara Ribeiro de Azevedo	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 9
Sena, Joberto	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 28
Silva, Bárbara Kelly Oliveira da	Vol.: 01	(nº 01)	Pág. 46
Silva, Miguel Felipe Tenório	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 27
Silva, Marcos Clarêncio Batista	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 20
Silva, Robson Rocha da	Vol.: 01	(nº 04)	pág. 45
Silva, Sandra Oliveira	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 38
Silva Filho, Edson Marques da	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 14

Simões, Ian Freitas	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 20
Sousa, Alexsandro da Silva	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 28
Souza, Isabela Pilar Moraes Alves de	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 9
Tavares Neto, Antero	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 29
Trindade, Raphael Pinto de Arruda	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 14
Viana, Patrícia Alcântara	Vol.: 01	(nº 04)	Pág. 7
Victória, Danielle de Oliveira	Vol.: 01	(nº 01)	pág. 21
Vinhaes, Eriko	Vol.: 01	(nº 03)	pág. 36
Vinhaes, Eriko S.	Vol.: 01	(nº 02)	pág. 36

EVENTOS

Eventos Fixos

Sessão	Local	Dias da Semana	Responsável	Horário
Sessão de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista	Auditório	Todas as 2 ^{as}	Prof. Dr. José Carlos Brito	07:30 às 09:00
Sessão de Casos Clínicos	Auditório	Todas as 3 ^{as}	Prof. Dr. Gilson Feitosa	10:00 às 13:00
Sessão de Cardio/Pneumo	Auditório	3ª ou 5ª	Prof. Dr. Gilson Filho / Prof. Dr. Marcel Lima	12:00 às 13:00
Sessão de Atualização	Auditório	Todas as 5 ^{as}	Prof. Dr. Gilson Feitosa	11:00 às 13:00
Sessão de Clínica Médica	ST1	Todas as 3 ^{as}	Prof. Dr. Mateus Rosário	13:30 às 15:30
Sessão de Anestesia	ST1	Todos os dias	Prof. Dr. Jedson	07:00 às 08:30
Sessão de Medicina Intensiva	ST4	Todas as 4 ^{as}	Prof. Dr. Edson Marques	11:00 às 13:00
Sessão de Arritmologia	ST3	Todas as 2 ^{as}	Prof. Dr. Bráulio Pinna	13:00 às 15:00
Sessão de Arritmologia	ST4	Todas as 5 ^{as}	Prof. Dr. Alessandre Rabelo	13:00 às 15:00
Sessão de Clínica Médica / Endócrino	ST4	Todas as 5 ^{as}	Profa. Dra. Alina Feitosa	09:30 às 11:00
Curso de Semiologia	ST2	Todas as 2 ^{as} e 4 ^{as}	Prof. Dr. Augusto Almeida	14:00 às 15:30
Sessão de Gastroenterologia Digestiva	ST2	Todas as 3ª	Prof. Dr. Jayme Fagundes	19:00 às 20:00
Sessão de Pneumologia	SENEP	Todas as 5 ^{as} (última 5ª feira - Anatomoclínica - Prof. Dr. Jamocyr Marinho)	Prof. Dr. Guilhardo Ribeiro	08:00 às 10:00
Sessão de Pneumologia	ST2	Todas as 6 ^{as}	Prof. Dr. Jamocyr Marinho	10:30 às 12:00
Sessão de Cardiologia Pediátrica	ST2/ST4	Todas as 5 ^{as} e 6 ^{as}	Profa. Dra. Anabel	07:00 às 09:00
Serviço de Coloproctologia	ST1	Todas as 3 ^{as}	Dr. Ramon Mendes	19:00 às 21:00
Serviço de Imagem	ST2	Todas as 5 ^{as}	Profa. Dra. Cristiane Abbenhoussen	12:00 às 14:00
Serviço de Ortopedia	ST3	Todas as 4 ^{as}	Prof. Dr. Rogério	19:00 às 21:00
Serviço de Ortopedia	ST3	Todas as 5 ^{as}	Prof. Dr. Rogério	06:30 às 08:00
Sessão de Cirurgia Geral	SENEP	Todas as 3 ^{as}	Prof. Dr. André Ney	08:00 às 10:00
Sessão de Neurologia	ST4/SENEP	Todas as 5 ^{as} e 6 ^{as}	Prof. Dr. Pedro Antônio	16:00 às 18:00
Sessão de Otorrinolaringologia	ST4	Todas as 3 ^{as} e 6 ^{as}	Prof. Dr. Nilvano	07:00 às 09:00
Sessão de Urologia	SENEP	Todas as 3 ^{as} , 4 ^{as} e 6 ^{as}	Prof. Dr. Eduardo Café	07:00 às 09:00

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

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



UM LUGAR MAJESTOSO PARA EVENTOS MAGNÍFICOS.

O cerimonial Rainha Leonor, em Nazaré, é o mais glamoroso e completo espaço para eventos em Salvador. Uma estrutura que reúne a tradição secular da Santa Casa da Bahia, com arquitetura do século XIX, e a modernidade de equipamentos que trazem mais conforto e segurança aos ambientes.



Toda a renda do Cerimonial Rainha Leonor é revertida para as obras sociais da Santa Casa da Bahia

ESTRUTURA COMPLETA E ADAPTÁVEL A FORMATURAS, FEIRAS, SHOWS, FESTAS E CASAMENTOS.

Salão principal com capacidade para 1.500 pessoas sentadas	Área verde com 660m²	Copa e cozinha industrial equipadas	Camarim e sala de apoio
3 salões anexos, somando 325m², com projetores e telões	Estacionamento com mais de 250 vagas internas	Brinquedoteca	Climatização em todos os espaços internos e capela.



Na locação do espaço, estão inclusos administrador integral, segurança, limpeza de salões e sanitários, eletricista de plantão e 4 geradores de 180 KVA.

Av. Joana Angélica, 79, Nazaré (Pupileira), Salvador-BA.
CEP: 40.050-001 | Tel.: (71) 2203.9668 | (71) 2203.9647
f/CerimonialRainhaLeonor | @RainhaLeonorCerimonial
www.santacasaba.org.br/cerimonial

Hospital
SANTA IZABEL



39 Especialidades

UM HOSPITAL
COMPLETO
COMO SUA
VIDA DEVE SER.



2203-8444
santacasaba.org.br/hospital

Responsável técnico: Dr. Ricardo Madureira.
CREMEB 12793

REFERÊNCIA EM CARDIOLOGIA, ONCOLOGIA, ORTOPEDIA,
NEUROLOGIA, PEDIATRIA E OTORRINO, DENTRE 39 ESPECIALIDADES.

O HOSPITAL DA SANTA CASA DA BAHIA.