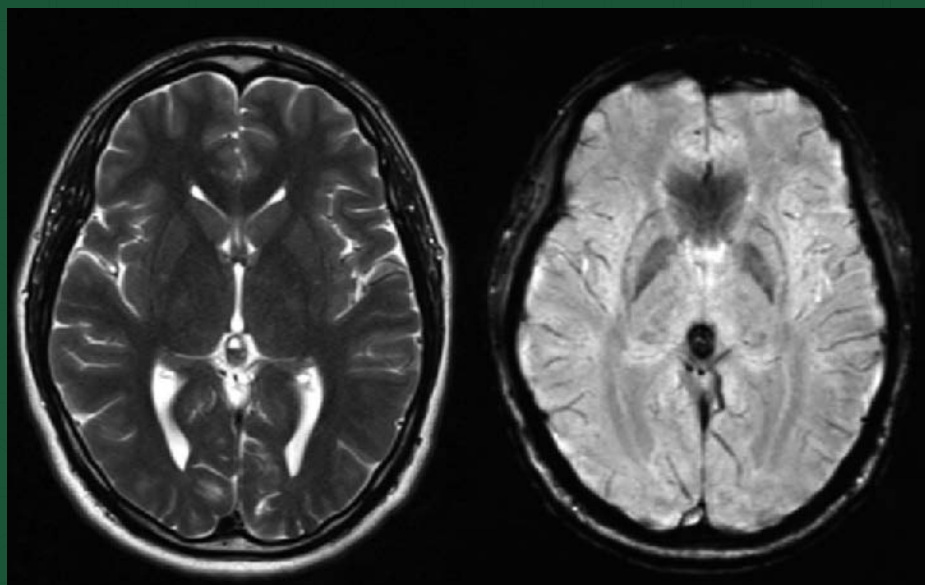


Volume 3, Nº1

Março 2019

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



ARTIGO ORIGINAL

The use of pedometer as a stimulus to the physical activity in the hypertensive patients with difficult-to-control hypertension: a controlled randomized study

ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Imunoterapia do câncer: uma nova era

RELATO DE CASO

Apoplexia pineal

RESUMO DE ARTIGO

Função da mão em pacientes com mucopolissacaridoses



Santa Casa BA

Hospital
SANTA IZABEL

ESTAMOS CUIDANDO BEM DA GENTE PARA CUIDAR CADA VEZ MELHOR DE VOCÊ.

O Santa Izabel está fazendo novos investimentos em estrutura física e qualificação dos seus profissionais. Tudo para continuar oferecendo sempre o melhor tratamento.

Ampliação e reforma do Pronto Atendimento Adulto.

Expansão dos serviços de Gastroenterologia e Otorrinolaringologia, com novas e modernas estruturas.

Tudo isso trazendo mais qualidade e eficiência ao já reconhecido atendimento humanizado e multidisciplinar que é a marca do Hospital da Santa Casa da Bahia.

Afinal, quando o assunto é proporcionar o melhor para os baianos, o Santa Izabel faz questão de chegar na frente.



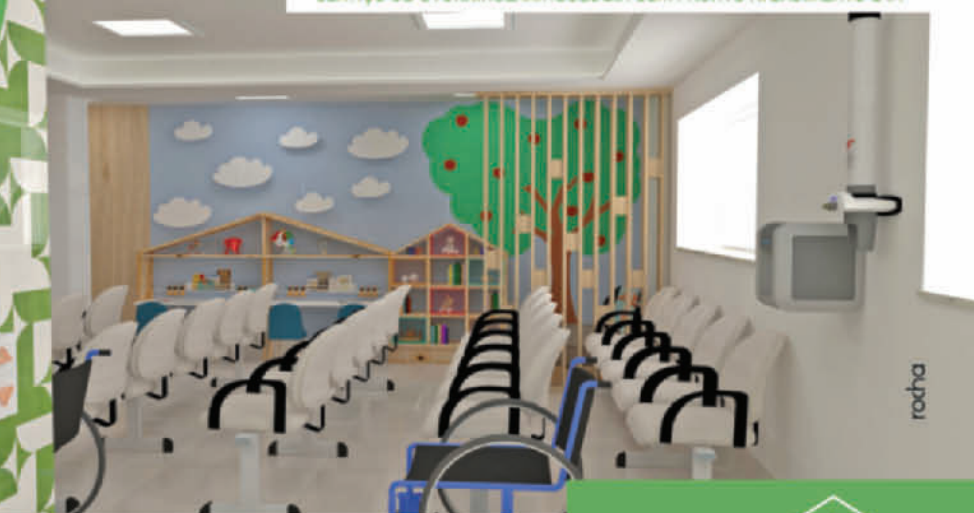
NOVA SALA DE OBSERVAÇÃO DO PRONTO ATENDIMENTO ADULTO



NOVOS LEITOS - SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA



SERVIÇO DE OTORRINOLARINGOLOGIA COM PRONTO ATENDIMENTO 24H



www.santacasaba.org.br/hospital

[f/HospitalSantaIzabel](https://www.facebook.com/HospitalSantaIzabel)

Responsável Técnico: Dr. Ricardo Madureira. CREMEB 12793

*Fotos meramente ilustrativas

Hospital
SANTA IZABEL



REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE
Gilson Soares Feitosa

DEPUTY EDITOR
Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Março 2019
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

Roberto Sá Menezes

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Renato Augusto Ribeiro Novis

TESOUREIRO

Antônio Alberto Machado Pires Valença

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE DE SAÚDE

Roberio Almeida

CLÍNICA DA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Marcel Lima Albuquerque

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

CIRURGIA GERAL

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETORA ADMINISTRATIVA

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

DIRETOR DE MERCADO

Daniel Bello

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA

INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS

DE RESIDÊNCIA MÉDICA

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

CANCEROLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profª. Dra. Daniela Galvão Barros

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

EDITORES ASSOCIADOS

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

André Ney Menezes Freire

Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Davidson França Pereira

Edson Marques Silva Filho

Flavio Santana

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

José Carlos Raimundo Brito

Luiz Eduardo Café

Mittermayer Barreto Santiago

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adson Roberto Santos Neves

Alex Guedes

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

Angele Azevedo Alves Mattoso

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco

Daniela Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jacqueline Araújo Teixeira Noronha

Jamary Oliveira Filho

Jamile Seixas Fukuda

Joberto Pinheiro Sena

Joel Alves Pinho Filho

Jonas Gordilho Souza

Jorge Andion Torreão

Jorge Bastos Freitas Júnior

Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro

José Alves Rocha Filho

José César Batista Oliveira Filho

Lígia Beatriz Wanke de Azevedo

Lucimar Soares Garcia Rosa

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marcel Lima Albuquerque

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Mariana Lesquives Vieira

Mateus Santana do Rosário

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Melba Moura Lobo Moreira

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Pepita Bacelar Borges

Patrícia Falcão Pitombo

Renato Ribeiro Gonçalves

Ricardo Eloy Pereira

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Rosana Pellegrini Sandra Oliveira Silva

Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Sheldon Perrone de Menezes

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Verusca de Matos Ferreira

Revista Científica Hospital Santa Izabel é uma publicação oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, publicada trimestralmente (Março - Junho - Setembro - Dezembro) em Português e trabalhos originais bilíngues (Inglês/Português). Esta publicação foi veiculada de 2014 a 2016, com o nome Revista de Saúde e ISSN: 2357-7903. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica do Hospital Santa Izabel, com o novo ISSN 2526-5563, entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica do Hospital Santa Izabel é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

O escritório oficial da Revista está localizado no Hospital Santa Izabel, à Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 - Nazaré, Salvador - BA, CEP: 40050-410, Brasil. Telefone: (+55 71) 2203-8214. Todos os manuscritos, ofícios e mensagens devem ser endereçadas a seu Editor-Chefe, Gilson Soares Feitosa, no endereço da Revista, pelo site www.rchsi.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.org.br.

Permissões

Copyright 2019 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de ser um jornal científico aberto (Open Access),

Capa: RM de crânio evidenciando pequena imagem cística na pineal, com conteúdo hemático formando nível, com marcado baixo sinal na sequência SWI, sem realce significativo pelo gadolínio, medindo cerca de 0,7 X 0,5 cm, sugestivo de apoplexia da pineal. Artigo: Apoplexia Pineal (Mônica Seixas Oliveira, et al.) Rev. Cient. HSI 2019;Mar(3):53.

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

Anunciantes

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

Staff da Revista

Renata Leal, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação



REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 3 • Número 1 • Março 2019

ISSN 2526-5563

SUMÁRIO/CONTENTS

Editorial

- 1** Revista Científica do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – A Expectativa de um Novo Desafio

Gilson Soares Feitosa

Artigo Original

- 3** The Use of Pedometer as a Stimulus to the Physical Activity in the Hypertensive Patients with Difficult-to-Control Hypertension: A Controlled Randomized Study

Isabela Pilar Moraes Alves de Souza, Jamerson Sampaio, Mariana Lesquives Vieira, Patrícia Alcântara Viana, Gustavo Freitas Feitosa, Gilson Soares Feitosa

Atualização de Tema

Oncologia

- 9** Imunoterapia do Câncer: Uma Nova Era

Augusto Mota

Cardiologia

- 20** Papel Atual da Angiotomografia de Coronárias na Avaliação Inicial da Doença Coronariana

Joana Barreto Bittencourt, Jorge Andion Torreão, José Rocha Filho

- 28** Terapia Anticoagulante para Tratamento da Trombose Venosa Profunda – O Que Há de Novo?

Suzanna Maria Viana Sanches

Reumatologia

- 39** Baixa Dose de Prednisona de Liberação Modificada em Espondiloartrite Axial: Eficácia e Tolerabilidade de Três Meses

Francesca Bandinelli, Francesco Scazzariello, Emanuela Pimenta da Fonseca, Mittermayer Barreto Santiago, Claudio Marcassa, Francesca Nacci, Marco Matucci Cerinic

Relato de Caso

Cardiologia

- 42** Interrupção do Arco Aórtico: Tratamento Cirúrgico no Adulto em um Centro de Referência de Cardiopatias

Bruno da Costa Rocha, Breno Soares Wanderley, Anabel Góes Costa

Oncologia

- 47** Infiltrado Pulmonar Difuso em Paciente Oncológico

Laís Cibele Sousa Melo, Natália Carvalho Paim Figueira Santos, Loana Bueno Valença, Ricardo Souza Antenor, José Alves Rocha Filho, Jamocyr Moura Marinho

Neurologia

- 51** Apoplexia Pineal

Mônica Seixas Oliveira, Davidson França Pereira, Augusto Junior Azevedo Bastos, Pedro Antônio Pereira de Jesus, Barbara Kelly Gonçalves Azevedo, Valter Alves Moura Neto

Resumo de Artigos

Cirurgia Torácica

54 Ressecção Pulmonar: Análise do Banco de Dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

*Ricardo M. Terra, Maria Teresa Ruiz
Tsukazan, Gustavo Fortunato, Spencer M.
Camargo, Leticia Lauricella, Humberto A. de
Oliveira, Darcy R. Pinto*

Doenças Infecciosas

56 Presença de DNA da *Leishmania (V.) braziliensis* na Mucosa Nasal Clinicamente Saudável em Pacientes com Leishmaniose Cutânea

Amanda Canário, Viviane Boaventura

Ortopedia e Traumatologia

60 Função da Mão em Pacientes com Mucopolissacaridoses

*Marcos Almeida Matos, Marina Ferraz, Paloma S.
Silva Lopes, Guy Hembroff*

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

Revista Científica do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – A Expectativa de um Novo Desafio



Scientific Journal of Santa Izabel Hospital of Santa Casa de Misericórdia da Bahia - The Expectation of a New Challenge

Gilson Soares Feitosa

Editor-Chefe da Revista Científica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Completados os 5 anos iniciais de funcionamento adequado do projeto da Revista Científica do Hospital Santa Izabel (HSI), inicialmente, nos primeiros 3 anos, denominada de Revista de Saúde do HSI, e, nos últimos 2 anos, de Revista Científica do HSI, surge-nos um importante desafio, o de torná-la abrangente e fonte de referência mais ampla.

Dá-nos certo orgulho verificar a confirmação do que prevíamos quando de sua criação: sim, temos uma massa crítica de profissionais médicos e de outros profissionais da saúde no HSI capaz de sustentar com seu trabalho intelectual e perseverante uma revista científica nos moldes daquela concebida.

Foram 20 edições de uma revista trimestral, publicada sem um único atraso, com extensa e variada participação de múltiplos setores, vinculada fortemente ao nosso programa de residência médica, tendo nos supervisores de programas, ou seus representantes, o seu principal corpo editorial e com um grupo de revisores extenso e participativo.

Seu propósito, como inicialmente explicitado no primeiro número, era o de documentar a atividade científica que se processava no HSI por intermédio de artigos de atualização, relato de casos clínicos, resumos de artigos de trabalhos produzidos no HSI e publicados em revistas indexadas, além de protocolos internos. Cumprida esta tarefa e como é desejável em todo processo institucional, haveremos de crescer nos propósitos e abrangência.

A alta gestão, representada em sua essência máxima pelo Sr. Provedor, Roberto Albuquerque Sá Menezes, foi o apoio indispensável e decisivo para a iniciação da Revista há 5 anos e continua agora quando um salto qualitativo se impõe.

Este impulso se dará sob a forma de uma mudança da característica, de sua concepção endogênica inicial, para uma em que a relação científica com vários outros órgãos ou veículos de comunicação será bem vinda e estimulada, assim como o compromisso agora possível de publicação de trabalhos científicos originais, de produção no HSI ou em outras instituições, desde que julgados por pares como de qualidade adequada.

Correspondence addresses:

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Para tanto, torna-se necessária a sua indexação junto a entidades existentes para este fim, atentando-se às exigências destas, em várias de suas características.

Assim, além de possuírmos o nosso ISSN (2526-5563) evoluiremos para uma indexação qualificadora e que permitirá mais ampla conexão com o mundo científico afim.

Neste sentido, a Revista continuará com forte apoio dos envolvidos com as tarefas de ensino desenvolvidas no HSI, e passará a contar com a colaboração de editores de outras instituições, nacionais e internacionais.

A publicação de artigos originais será sempre em inglês com o intuito de ampliar referenciação.

O primeiro destes artigos será o da Dra. Isabela Pilar e colaboradores, desenvolvido como um estudo

prospectivo, randomizado, sobre o emprego de pedômetro como instrumento de incentivo à prática de atividade física em portadores de hipertensão de difícil controle em população de baixa renda.

Espera-se que surjam muitos outros nos números subsequentes.

Mantem-se, em português, o espaço para atualizações, resumos de trabalhos publicados e relatos de casos. É possível que no futuro, atendendo a finalidade da abrangência, também os relatos de caso venham a ser publicados em inglês.

Em suma, vamos ousar em crescer.

Alinhamo-nos ao pensamento de C. S. Lewis: “Mera mudança não é crescimento. Crescimento é a síntese de mudança e continuidade, e onde não há continuidade não há crescimento.”

Vamos em frente!



ARTIGO ORIGINAL

The Use of Pedometer as a Stimulus to the Physical Activity in the Hypertensive Patients with Difficult-to-Control Hypertension: A Controlled Randomized Study

O Uso do Pedômetro como Estímulo à Atividade Física em Hipertensos de Difícil Controle da Hipertensão: Um Estudo Randomizado Controlado

Isabela Pilar Moraes Alves de Souza¹, Jamerson Sampaio¹, Mariana Lesquives Vieira², Patrícia Alcântara Viana², Gustavo Freitas Feitosa¹, Gilson Soares Feitosa^{1,2}

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; ²Núcleo de Pesquisa do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Regular physical activity contributes to better control of hypertension in addition to other dietary measures and medications. The practice of physical activity and long term adherence to it is not consistently observed in a hypertensive population. We evaluated the possible role of the use of a pedometer as a stimulus to enhance the physical activity in a selected hypertensive population. We performed a prospective, randomized trial in a difficult-to-control hypertensive population that had been followed in the hypertensive clinic of the Hospital Santa Izabel of Santa Casa de Misericórdia da Bahia. This study compared two groups: Pedometer Group, which uses a pocket digital pedometer (Omron HJ-321) in addition to the usual medical recommendation; and Control Group, which was submitted to the regular medical recommendation without a pedometer. The performance was analyzed by the number of steps during 12 weeks observation period with the primary endpoint at first week. Forty-two patients were studied. Patients had largely low-income and low-education characteristics. Their initial number of steps at week 1 were: 6,191.7 (667.3), and 5,249.1 (549.5) for the Control and Pedometer Groups ($p=0.28$), respectively. At the end of a 12-week observation, the results were: 6,097.6 (547.0), and 5,913.0 (730.6) ($p=0.84$) for the Control and Pedometer Groups, respectively. In a population of difficult-to-control hypertension, which already had a relatively high number of steps to perform its regular activities of day-life at the beginning of the study, the use of a pedometer does not seem to enhance the level of physical activity beyond what is accomplished by the structured information that is provided in the hypertension clinic.

Keywords: Hypertension; Pedometer; Exercise, Physical.

Correspondence addresses:

Gilson Feitosa, MD
Email: gfeitosa@cardiol.br

Received: October 29, 2018

Revised: December 15, 2018

Accepted: January 28, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Introduction

Physical activity has been associated with improvement in prevention and prognosis in conditions, such as coronary artery disease and cerebral vascular, diabetes, osteoporosis and depression, and other conditions.¹

Walking 120 minutes or more per week results in a relative reduction in mortality of 39% in 12 years in a diabetic population, or, there could be prevention of 1 death a year for 61 patients who decide to exercise.²

Moreover, controlled clinical studies demonstrate that physical activity promotes the reduction of blood pressure and can be an important adjuvant in the prevention and treatment of hypertension.^{3,4}

Thus, several guidelines have recommended 30 minutes, 5 times a week, of moderate physical activity, in a continuous or intercalated fashion, as long as the physical condition allows.

Some studies suggest that the use of a pedometer use could help in stimulating the exercise practice.⁵⁻⁷ Despite the evidence demonstrated within clinical trials, the adherence to hygienic -dietetic measures, such as dietary and exercise and behavioral attitudes, in the long term follow-up, is less than the desirable.^{8,9}

Promoting long term adherence is, therefore, a goal to be attended.

The educational level seems to be an important contributor to the adherence to physical activities, and the less educated population has been less prone to adhesion to preventive measures.

We, therefore, directed our attention to a population of a lesser degree of financial resources and education.

So, the aim of our study was to evaluate whether the adoption of a pedometer, which allows steps counting, could be a tool in order to motivate the adherence to practicing exercise in a population of hypertensives of difficult control and poor education.

Material and Methods

This was a prospective, parallel group-control, randomized study, in which we evaluated the effect of the use of a pedometer for 12 weeks.

The study population was the difficult-to-control hypertensive patients defined as having a regular utilization of two antihypertensive agents for at least a month and maintaining a blood pressure equal or above 140/90 mmHg, or obtaining blood pressure control with the utilization of three or more antihypertensive agents and who were been followed in our hypertension outpatient clinic in Hospital Santa Izabel of Santa Casa de Misericórdia da Bahia in Salvador, Bahia, Brazil.

Inclusion and exclusion criteria to the population studied are described in Tables 1 and 2, respectively.

Table 1. Inclusion criteria.

Hypertension of difficult control;
 Age between 18 and 80 years;
 Capable of performing an exercise test negative for ischemia or arrhythmias;
 Able to understand instructions;
 Approved consent form.

Table 2. Exclusion criteria.

Engaged in programmed physical activity of greater than walking 150 minutes a week;
 NYHA class iii-IV;
 Osteoarthritis with difficult for walking;
 Active malignant neoplasia;
 Significant depression or psychiatric disturbance;
 Pregnancy;
 Complex ventricular arrhythmias or high degree atrioventricular block;
 Significant valve heart disease;
 History of coronary artery disease;
 Intermittent claudicating;
 BP greater than 180 mmHg for systolic or 110mmHg for diastolic.

We sought to engage patients who were able to follow a formal program of exercise and avoided those who presented difficulties to perform the activities or might have risk involved.

The blood pressure was measured with an automated calibrated digital sphygmomanometer according to standard recommendations by the Brazilian Society of Cardiology Guideline for Hypertension.¹⁰

In the first visit (screening), patients did an exercise test and the ones with ischemia were excluded.

In the second visit (week 2), laboratory test and a measurement of the sympathetic activity by means of a digital electrocardiograph (Wincardio 6.1.1.36 from Micromed) with a 20 minutes basic recording and further spectral analysis of the heart rate variability were performed.

In this visit, a pocket digital pedometer (Omron HJ-321) (Figure 1), calibrated for the patient's height and weight, was given to all patients, blinded and

randomized, using a covering display by an adhesive tape, which avoided the patients of counting the number of steps. Careful instruction was given for them about the use of the pedometer for the next 7 consecutive days.

Figure 1. Pedometer Omron™ HJ-321.



In the third visit, (week 3), the pedometers were returned, and a general health education instruction was given to all patients, including an incentive to an enhancement in physical practice and a DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet^{11,12}.

Patients were then randomized to Pedometer Group, which received the pedometer without the adhesive tape and advised about its use and daily steps counting; and to Control Group, which not received the pedometer, and followed the general instruction already given and standard treatment.

In the visit 4 (week 4), patients were re-evaluated by the medical personnel without the knowledge of the pedometer results.

In the visit 5 (week 11), the Control Group received the blinded pedometer.

In the visit 6 (week 12), there was a final evaluation and the pedometer data was analyzed for both Groups.

Demographic characteristics were evaluated. The race was accepted as a self-description as white, mulatto, and black. The level of education was estimated according to the degree of education and was considered elementary (complete or incomplete), high-school, and college degree levels.

The income was considered as a multiple of the minimum wage earned by the subjects.

Anthropometric measurements such as weight in kilograms was done in a standard digital scale; the height was measured in meters without the shoes, body mass index was the result of weight in kilograms

divided by height in square meters, and abdominal circumference was measured in centimeters in the middle of the distance between the lower rib and the iliac crest.

Laboratory tests were performed in the standard way.

Diabetes and dyslipidemia were registered by history or blood exams.

The pedometer data were analyzed regarding the number of daily steps.

The step size was individualized for each patient as the result of the average of 10 steps done in a regular horizontal surface.

An additional measurement was the number of aerobic steps considered the number of steps during a walk that lasted more than 10 uninterrupted minutes. The distance was the measured distance walked during the use of the pedometer.

The classes of antihypertensive medications were counted in the beginning and at the end of the study.

The primary outcome was the change in the number of daily steps in 12 weeks and secondary endpoints were aerobic steps, changes in blood pressure, heart rate, weight, abdominal circumference, and number of medicines.

Sample size

According to previous studies done with diabetics, in which the average number of steps was 4,094 steps and a standard deviation of 2,285,¹³ and considering an effect of an increment of steps of 30%, in order to obtain a statistical power of 0.80 with an admissible alpha error of less than 0.05, we planned to include 110 patients. We pre-determined an interim analysis with the inclusion of approximately half of this total patient and if the effect was of 50% we only needed to include 42 patients to keep the 0.80 statistical power.

The analysis was done with 42 patients, which indicated no significant difference between the Groups regarding the primary endpoint. So, it was decided to stop the inclusion of patients in the study for the unlikelihood of showing a difference with the continuation of the study.

The statistical analysis was done by the Statistical Program Stata 14.2. The comparison was done by

Student's T-test, otherwise by the Mann-Whitney, considering the normal distribution for the continuous variables. Categorical variables were evaluated by the Chi-square or Fischer exact tests.

All patients were instructed about the study and gave a signed consent form.

The study was approved by the local ethical committee (Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Number 856.746).

Results

From September, 2014, through February, 2017, 400 patients were examined in the outpatient department of hypertension, and 100 were considered for participating in the study.

Forty-two patients underwent a provocative test for ischemia; 37 had a negative ECG stress test, and despite 5 had a positive ECG stress test with a negative nuclear SPECT test, they were included in the study. Baseline demographic and clinical characteristics are described in Table 3.

Patients were middle-aged, predominantly female and black. Their education level was limited to elementary. There was only one patient who completed a college degree. Their income was rather limited. They were overweight and had dyslipidemia in the majority of the cases. Five to six percent were diabetics.

Their initial blood pressure was moderately elevated and all were already taking antihypertensive medicines, usually three or more.

Table 3. Clinical and demographic baseline findings.

	Pedometer Group (n=21)	Control Group (n=21)
Age (years)	62.9 (9.4)	58.5 (10.3)
Female gender n (%)	16 (76.2)	14 (66.7)
Race		
White	2 (9.5)	2 (9.5)
Mulatto	7 (33.3)	9 (42.9)
Black	12 (57.1)	10 (47.6)
Education n (%) (*)		
Elementary incomplete	7 (33.3)	8 (38.1)
Elementary complete	6 (28.6)	6 (28.6)
High school	3 (33.3)	7 (33.3)
Income – n= multiple of the minimal salary (%)		
(1 minimum salary)	4 (19.0)	4 (19.0)
(1-3 minimum wages)	14 (66.7)	14 (66.7)
(3-6 minimum wages)	3 (14.3)	3 (14.3)
Height (m)	1.6 (0.09)	1.6 (1.09)
Weight (Kg)	74.2(12.4)	80.8 (17.0)
BMI (Kg/m ²)	30.1 (4.0)	32.2 (5.1)
Abdominal circumference (cm)	99.7 (10.9)	101.5 (12.7)
DLP n (%)	14 (66.7)	13 (61.9)
DM n (%)	6 (28.6)	5 (23.8)
PAS (mmHg)	146.2 (14.6)	153.1 (13.0)
PAD (mmHg)	84.0 (10.1)	89.1 (10.5)
HR (bpm)	67.9 (7.6)	73.8 (12.0)

* 1 patient in the Pedometer Group had a college degree education.

The primary endpoint was the number of steps at the end of 12 weeks (Table 4). No difference was shown in the number of steps between Pedometer and Control Groups at the end of 12 weeks.

The secondary endpoints are shown in Table 5. The number of aerobic steps did not change from week 1 to week 12 within the Group and also between Groups. The same was observed with distance, heart rate, and weight. Blood pressure, systolic and diastolic, fell significantly in each Group, but there was no difference between Groups neither in week 1 nor at week 12. The number of medicines was slightly greater in the Control Group and remained so till week 12. In both Groups, there was a slight increase in the dosage of the individual medicine, which was

responsible for the progressive control of the blood pressure.

Discussion

This was a prospective, randomized study evaluating the possible role of a pedometer use as an additional stimulus to enhance the practice of exercise among patients with difficult-to-control hypertension. The decision to blind the visual display of the pedometer in the first week of utilization before randomization had the intention of avoiding bias.

The use of the pedometer did not increase the number of steps despite the careful observation of the study protocol at the end of a 12-week evaluation.

Table 4. Follow-up of steps/day number at week 1 and week 12.

	Pedometer Group (n=21)	Control Group (n=21)	p
Week 1			
n of steps mean ($\pm$ SE)	5,249.1 (549.5)	6,191.7 (667.3)	0.28
Week 12			
n of steps mean ($\pm$ SE)	5,913.0 (730.6)	6,097.6 (547.0)	0.84
p	0.46	0.91	

Table 5. Secondary endpoints.

Variable/Mean ($\pm$ SE)	Control G		Pedometer G		p PW1 vs CW1	p CW1 vs CW12	p PW1 vs PW12	p PW vs CW12
	Week 1	Week 12	Week 1	Week 12				
Aerobic steps								
n of steps	13,57.8 (768.8)	21,77.9 (928.0)	810.0 (422.0)	1,815.4 (1,147.0)	0.52	0.59	0.32	0.80
Distance (km)	3.1 (0.5)	4.2 (1.0)	2.8 (0.4)	2.6 (1.0)	0.69	0.67	0.33	0.26
SBP (mmHg)	146.2 (3.2)	137.8 (3.5)	153.1 (2.8)	135.7 (3.2)	0.11	0.08	0.002	0.66
DBP (mmHg)	84.0 (2.2)	77.1 (2.4)	89.1 (2.3)	79.6 (2.6)	0.11	0.04	0.009	0.49
HR (bpm)	67.9 (1.6)	71.4 (2.9)	73.8 (2.6)	75.6 (2.9)	0.06	0.30	0.64	0.28
Weight (Kg)	74.1 (2.7)	74.1 (2.7)	81.1 (3.7)	81.0 (4.6)	0.13	1.0	0.99	0.13
N Medicines	3.4 (0.15)	3.5 (0.18)	2.9 (0.18)	3.0 (0.15)	0.04	0.67	0.67	0.03

PW - pedometer week; CW - control week; vs - *versus*; C - control; G - group.

Neither was their changes in the aerobic steps nor in the distance achieved.

The blood pressure fell in both Groups as a result of the dosage of medicines in the majority of cases. It should be observed that the Control Group started and ended the study with a slightly greater number of antihypertensive medicines, but the blood pressure was similar between Groups at the end of the study.

The reasons for the lack of efficacy of the use of the pedometer as a stimulus to increase the number of daily steps are manifold and worth considering. The study design for both Groups was to instruct the study population to pursue good clinical habits including the stimulus for the exercise, since it has been demonstrated in multiprofessional education programs for hypertensive patients, which appears to be very effective in promoting a better blood pressure control.

Furthermore, we have chosen a population with characteristics that favor the daily walking process: they were mostly low-income, uneducated, and living in the peripheral neighborhoods. So, they naturally depend on daily walking for the accomplishment of their endeavors.

In other studies, the number of steps in the baseline condition was much less than in our study.¹⁴

Apparently, in healthy populations, as primary prevention, the use of a pedometer could be a valuable tool.^{15,16}

Conclusion

In our study of low-income, physically active patients, attending a specialized hypertensive clinic, where there is a multiprofessional education regarding good health care, including a general stimulus to exercise, the use of a pedometer did not enhance the physical activity of the patients included in the study.

References

1. Alevizos A, Lentzas J, Kokkoris S, Mariolis A, Korantzopoulos P. Physical activity and stroke risk. *Int J Clin Pract*. 2005;59:922-30.
2. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163:1440-7.
3. Fanous AM, Kier KL, Rush MJ, Terrell S. Impact of a 12-week, pharmacist-directed walking program in an established employee preventive care clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:1219-25.
4. Okura T, Enomoto D, Miyoshi KI, Nagao T, Kukida M, Tanino A, et al. The importance of walking for control of blood pressure: proof using a Telemedicine system. *Telemed J E Health*. 2016;22:1019-23.
5. Yu Y, Lv Y, Yao B, Duan L, Zhang X, Xie L, Chang C. A novel prescription pedometer-assisted walking intervention and weight management for Chinese occupational population. *PLoS One*. 2018;13:e0190848.
6. Cooke AB, Pace R, Chan D, Rosenberg E, Dasgupta K, Daskalopoulou SS. A qualitative evaluation of a physician-delivered pedometer-based step count prescription strategy with insight from participants and treating physicians. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:314-322.
7. Nowicki M, Murlikiewicz K, Jagodzinska M. Pedometers as a means to increase spontaneous physical activity in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2010;23:297-305.
8. Stathokostas L, Speechley M, Little RM, Doerksen S, Copeland J, Paterson DH. Long-term evaluation of the "Get Fit for Active Living" Program. *Can J Aging*. 2017;36:67-80.
9. Lorenz EC, Amer H, Dean PG, Stegall MD, Cosio FG, Cheville AL. Adherence to a pedometer-based physical activity intervention following kidney transplant and impact on metabolic parameters. *Clin Transplant*. 2015;29:560-8.
10. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
11. Jenkins DJA, Boucher BA, Ashbury FD, et al. Effect of current dietary recommendations on weight loss and cardiovascular risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1103-12.
12. Juraschek SP, Woodward M, Sacks FM, Carey VJ, Miller ER, 3rd, Appel LJ. Time course of change in blood pressure from sodium reduction and the DASH diet. *Hypertension*. 2017;70:923-9.
13. Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, De Bourdeaudhuij I, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:80.
14. Dasgupta K, Joseph L, Pilote L, Strachan I, Sigal RJ, Chan C. Daily steps are low year-round and dip lower in fall/winter: findings from a longitudinal diabetes cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:81.
15. Leung AY, Cheung MK, Tse MA, Shum WC, Lancaster BJ, Lam CL. Walking in the high-rise city: a health enhancement and pedometer-determined ambulatory (HEPA) program in Hong Kong. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1343-52.
16. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitao CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH diet and walking on blood pressure in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:895-901.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Imunoterapia do Câncer: Uma Nova Era

Cancer Immunotherapy: A New Era

Augusto Mota

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

A imuno-oncologia contemporânea é separada atualmente em quatro grandes categorias: estimulação imune não específica, terapia imune celular, imunização ativa e tratamento com anticorpos monoclonais. Esta revisão tem como escopo principal trazer o estado da arte no uso de anticorpos monoclonais que atuam como inibidores dos pontos de checagem imunológica (IPCI). São sete os IPCIs atualmente em uso clínico: um inibidor do CTLA-4 (ipilimumabe), três inibidores do PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe e cemiplimabe) e três inibidores do PD-L1 (atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe). Os dados compilados sugerem que a imunoterapia é efetiva em inúmeros tumores, em diferentes cenários (primeira, segunda ou terceira linhas de tratamento), bem como quando comparado a diferentes regimes terapêuticos (quimioterapia com droga única, quimioterapia com mais de uma droga, inibidores de tirosina cinase e placebo). Em relação aos efeitos adversos associados ao uso dos inibidores dos pontos de checagem imunológica, há muita variação nos estudos clínicos publicados até o presente momento. A imunoterapia do câncer ainda deve responder a inúmeras questões como melhor droga e dose a ser empregada, qual melhor combinação a ser usada, duração ideal dos tratamentos e, por fim, quais são os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento. **Palavras-chave:** Imunoterapia; IPCI; Oncologia; Tratamento.

Correspondence addresses:

Dr. Augusto Mota
augustomota@clinicaamo.com.br

Received: October 17, 2018**Revised:** December 13, 2018**Accepted:** January 16, 2019**Published:** March 27, 2019**Data Availability Statement:**

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

The current immuno-oncology is separated in four categories: non-specific immune stimulation, cellular immune therapy, active immunization and treatment with monoclonal antibodies. This review aims to bring the state-of-the-art in the use of monoclonal antibodies that act as inhibitors of immunological checkpoints (IPCI). There are seven IPCI currently in clinical use: CTLA-4 inhibitor (ipilimumab), PD-1 inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, and cemiplimab) and PD-L1 inhibitors (atezolizumab, avelumab, durvalumab). The data compiled suggest that immunotherapy is effective in numerous tumors, in different settings (first, second or third treatment lines), as well as when compared to different therapeutic regimens (chemotherapy with single drug, chemotherapy with more than one drug, tyrosine kinase and placebo). Regarding the adverse effects associated with the use of immunological checkpoints inhibitors, there is much variation in the clinical studies published to date. Cancer immunotherapy should still answer to a number of issues, such as the best drug and dose to be employed, which is the best combination to use, duration of treatments and, finally, which patients are most likely to benefit from treatment.

Keywords: Immunotherapy; IPCI; Oncology; Treatment.

Introdução

“O efeito curativo da erisipela nos tumores malignos é um fato estabelecido”.
Essa foi a conclusão baseada nos achados de um experimento com metodologia

rudimentar, publicado em 1893,¹ e se constitui em um dos mais longínquos prenúncios da revolução terapêutica a ser protagonizada pela imunoterapia no combate ao câncer, ainda que à época nenhuma ideia houvesse acerca do(s) mecanismo(s) de ação dessa terapia. A caracterização de alguns dos mais importantes componentes do sistema imune humano ao longo da segunda metade do século XX pavimentou o caminho para uma melhor compreensão das complexas relações entre o sistema imunológico e células tumorais. Alguns dos mais importantes acontecimentos científicos nessa área específica foram a descoberta do interferon em 1957,^{2,3} a publicação do primeiro estudo avaliando a efetividade de tratamento de vacina contra câncer ginecológico⁴ e estudos de modelo animal mostrando a efetividade antitumoral do BCG⁵, ambos em 1959, a caracterização da resposta imune adaptativa em 1967,⁶ a descoberta e caracterização das células dendríticas em 1973,⁷ a descrição do complexo maior de histocompatibilidade em 1974⁸ e a caracterização da função das células matadoras naturais em 1975 (células NK, do inglês *natural killer*)⁹. Todas essas descobertas estão implicadas, em maior ou em menor grau, nos fundamentos da imuno-oncologia contemporânea, que é separada atualmente em quatro grandes categorias, a saber: estimulação imune não específica (p. ex., uso de citocinas como interferon e interleucina-2), terapia imune celular (p. ex., Sipuleucel-T),¹⁰ imunização ativa e tratamento com anticorpos monoclonais.

Esta revisão tem como escopo principal trazer o estado da arte no uso de anticorpos monoclonais que atuam como inibidores dos pontos de checagem imunológica (IPCI), por terem trazido como classe o maior impacto clínico no tratamento das neoplasias malignas até o presente momento.

Tolerância Imunológica, Vigilância Imunológica e Imunoedição

A homeostase do sistema imunológico é mantida graças a mecanismos que permitem às células T reconhecerem como próprios os antígenos normalmente presentes nas demais células do organismo. Esses mecanismos, que conjuntamente

são conhecidos como tolerância imunológica, são muito importantes para prevenir agressões autoimunes ao longo da vida.^{11,12} No entanto, cada célula do nosso organismo sofre diariamente danos no seu material genômico e erros no processo de duplicação celular, estimados em >20.000 e >10.000, respectivamente.^{13,14} O complexo e eficiente aparato de reparação desses danos impede a propagação desses erros, mantendo as células no seu estado normal à medida que se duplicam.¹³ Quando esses mecanismos de reparação não atingem seu objetivo e as células descendentes perpetuam o erro, antígenos novos passam a ser expressos na superfície dessas células. Esses antígenos podem corresponder a proto-oncogenes mutados, genes supressores de tumores, glicoproteínas, antígenos produzidos por vírus oncogênicos dentre tantos outros.¹⁵

Os antígenos novos expressos na superfície das células cujo material genômico foi lesado durante a divisão celular (p. ex., célula tumoral), juntamente com as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (CMH), são apresentados às células T pelas células apresentadoras de antígenos, e passam a ser reconhecidos pelos receptores das células T como não sendo próprios do organismo (*non-self antigens*). As vantagens da mobilização de células T residem em algumas das suas importantes características: a sua especificidade no reconhecimento de virtualmente qualquer proteína ou fragmento de proteína que seja apresentada por uma célula apresentadora de antígenos, a capacidade de memória imunológica de células T de longa duração geradas a partir do clone inicialmente exposto ao antígeno a ser detectado e eliminado, bem como a adaptabilidade às incontáveis variações de antígenos às quais essas células podem ser apresentadas. Com relação a essa última característica, por exemplo, estima-se que os processos de recombinação somática podem gerar cerca de 10¹⁵ diferentes tipos de receptores de antígenos.¹⁶ Esse enorme repertório potencial é de suma importância na estratégia da imunoterapia do câncer, haja visto o conhecimento já estabelecido de que células tumorais mudam de características (antigênicas inclusive) devido ao processo de evolução clonal ao longo da história

natural da doença em um dado organismo.^{17,18} Esse conjunto de mecanismos protetores compõem o que é denominado de vigilância imunológica do câncer, conceito concebido no início do século XX por Paul Ehrlich¹⁹ e formalizado nos anos 50.²⁰ Longe de ter sido decifrada a contento até o presente momento, a teoria da vigilância imunológica do câncer se mantém viva em função de dados epidemiológicos, sugerindo aumento da incidência de tumores de etiologia não viral em pacientes imunossuprimidos,²¹⁻²⁴ bem como de observações sugerindo melhor sobrevida em pacientes cujos tumores revelam maior infiltração linfocitária.²⁵⁻²⁸

No entanto, o reconhecimento do conjunto CMH-antígeno tumoral pelos receptores das células T não é suficiente para a sua ativação e subsequente destruição da célula que contém o antígeno novo, havendo necessidade de um sinal estimulatório adicional, intermediado principalmente pelas moléculas CD28 e PD-1. No primeiro caso, a molécula CD28 presente na superfície da célula T se liga aos receptores B7-1 (ou CD80) e B7-2 (CD86), presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos, com a consequente ativação da célula T. Nesse momento entra em cena o CTLA-4 (do inglês *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*), uma molécula que se encontra no citoplasma da célula T em repouso, mas que tão logo haja a ligação entre o receptor da célula T e o conjunto CMH-antígeno tumoral, migra rapidamente para a superfície da célula T e se liga aos receptores B7-1 e B7-2 com maior afinidade do que o CD28, atenuando ou mesmo impedindo a ativação das células T.²⁹

No segundo caso, o receptor PD-1, que é uma proteína transmembrana com potente função reguladora negativa das células T,³⁰ promove o recrutamento da tirosina fosfatase-2 ao interagir com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), causando desfosforilação dos receptores das células T e consequente atenuação dos sinais que levariam ao estímulo, à ativação e à produção de citocinas.³¹ Dentre os dois ligantes do PD-1 mencionados acima, o PD-L1 é o mais amplamente expresso por células somáticas, expressão aumentada inclusive pelo processo inflamatório no micro - meio ambiente tumoral.³²

Um conceito mais contemporâneo da já mencionada complexa interação entre o sistema imune e células tumorais é o da “imunoeedição”. Essa teoria é um refinamento da teoria de vigilância imunológica de acordo com a qual células tumorais são moldadas ou “editadas” na dependência do ambiente imunológico ao qual elas são expostas desde o princípio.³³ Presume-se que a interação entre células imunes e células tumorais se dê em três fases distintas. A primeira é a chamada fase de eliminação, que é a essência da teoria inicial da vigilância imunológica: o encontro dessas duas células levaria, idealmente, à célula tumoral sucumbindo à ação da célula imune depois do reconhecimento de antígenos de superfície como não próprios. Na segunda fase, chamada de fase de equilíbrio, as células imunes são capazes de conter as células tumorais, mas não de extingui-las. Esse conjunto de células tumorais momentaneamente contidas continua a sofrer mutações genéticas, muitas das quais fadadas a garantir um estado de resistência ao ataque das células imunes, levando à terceira e última fase, a do escape imunológico. Nessa fase predominam as células tumorais inerentemente refratárias a qualquer ataque das células imunes. Ressalte-se que todas essas fases presumidamente ocorrem quando os tumores ainda se encontram em dimensões microscópicas, e quando se manifestam clinicamente já o fazem com predomínio absoluto das células refratárias à ação do sistema imune.³³

Experiência Clínica com IPCI

São sete os IPCIs atualmente em uso clínico: um inibidor do CTLA-4 (ipilimumabe), três inibidores do PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe e cemiplimabe) e três inibidores do PD-L1 (atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe). O primeiro estudo clínico avaliando um IPCI, o receptor CTLA-4, envolveu pacientes com câncer de próstata metastático e revelou resultados pouco animadores.³⁴ No entanto, foi no contexto do tratamento do melanoma metastático, doença com notória e íntima relação com o sistema imune,^{35,36} que essa estratégia de tratamento com IPCI, inicialmente através da inibição do CTLA-4, provou clinicamente o conceito

Tabela 1. Seleção de estudos de Fase III avaliando IPCIs em diversos tumores (exceto melanoma).

Sítio Primário (N)	Contexto	Compradores	Desfecho	Resultado Primário	HR (IC95%) p valor	Toxicidade G 3 e 4	Ref.
Cabeça e Pescoço	Metastático, 2ª Linha	Nivolumab vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	7,5 m vs 5,1 m	0,70 (0,51-0,96) p = 0,01	13% vs 35%	50
Cabeça e Pescoço	Metastático, 2ª Linha	Peobrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	8,4 m vs 6,9 m	0,8 (0,65-0,98) p = 0,01	13% vs 36%	51
Pulmão, NPC	Localmente avançado	Durvalumabe vs Placebo ^{\$}	Sobrevida Global (% , 2 anos)	66% vs 56%	0,68 (0,47-0,99) p = 0,0025	30% vs 26%	52
Pulmão, NPCne	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe + QTp vs QTp	Sobrevida Global (% , 1 ano)	69% vs 49%	0,49 (0,38-0,64) p < 0,001	67% vs 66%	53
Pulmão, NPCe	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe + QTp vs QTp	Sobrevida Global (mediana)	16 m vs 11 m	0,64 (0,49-0,85) p < 0,001	70% vs 68%	54
Pulmão, NPC	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe vs QTp	Sobrevida Livre de Progressão	10 m vs 6 m	0,50 (0,37-0,68) p < 0,001	27% vs 53%	55
Pulmão, NPCe	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	9 m vs 6 m	0,59 (0,44-0,79) p < 0,001	7% vs 55%	56
Pulmão, NPCne	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	12 m vs 9 m	0,73 (0,59-0,89) p = 0,002	10% vs 54%	57
Pulmão, NPC	Metastático, 2ª Linha	Atezolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	14 m vs 10 m	0,73 (0,62-0,87) p = 0,0003	15% vs 43%	58
Pulmão, NPC	Metastático, 2ª Linha	Pembrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	10 m vs 13 m vs 8,4 m*	0,71 (0,58-0,88)** p = 0,008 0,61 (0,49-0,75)*** p < 0,0001	13% (2 mg/Kg) vs 16% (10 mg/Kg vs 35%)	59
Rim, CC	Metastático, 1ª Linha	Ipilimumabe + Nivolumabe vs ITC	Sobrevida Global (mediana)	Não alcançada vs 33 m	0,63 (0,44-0,89) p < 0,001#	46% vs 63%	60
Rim, CC	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs Everolimus	Sobrevida Global (mediana)	25 m vs 20 m	0,73 (0,57-0,93) p < 0,01	19% vs 37%	61
Carcinoma Urotelial	Metastático, 2ª Linha	Pembrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	10 m vs 7 m	0,73 (0,57-0,91) p = 0,002	15% vs 50%	62
Carcinoma Urotelial	Metastático, 2ª Linha	Atezolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	11 m vs 11 m	0,87 (0,63-1,21) p 0,41	20% vs 43%	63
Estômago ou JEG	Metastático, 3ª Linha	Nivolumabe vs Placebo	Sobrevida Global	5 m vs 4 m	0,63 (0,51-0,78)	10% vs 4%	64

QTm - quimioterapia monodroga; QTp - quimioterapia com mais de uma droga; NPCne - não pequenas células, não escamoso; NPCe - não pequenas células, escamoso; CC - células claras; ITC - inibidor de tirosina cinase (Sunitinibe); JEG - junção esôfago-gástrica. \$ - Consolidação após tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia associados para doença localmente avançada. * - 10 m e 13 m foram as medianas de sobrevida dos braços do pembrolizumabe nas respectivas doses de 2 mg/Kg e 10 mg/Kg. ** - HR da comparação pembrolizumabe 2 mg/Kg versus QTm; *** - HR da comparação pembrolizumabe 10 mg/Kg versus QTm. # - benefício restrito aos pacientes de risco intermediário e alto, de acordo com a classificação do Consórcio Internacional (65. HENG); Ref. - Referência; VS - versus.

teórico construído nas últimas décadas.³⁷ Nesse estudo de Fase III, devidamente precedido de estudos de Fase I^{38,39} e de Fase II⁴⁰, 676 pacientes portadores de melanoma maligno metastático sem tratamento prévio foram randomizados de maneira duplo-cega para receberem ipilimumabe (3 mg/kg) + vacina com peptídeo gp100, ipilimumabe + placebo de vacina com peptídeo gp100, ou placebo ipilimumabe + vacina com peptídeo gp100, em uma proporção 3:1:1. A mediana de sobrevida global (desfecho primário do estudo) foi de 10 meses em ambos os braços contendo ipilimumabe, contra 6,4 meses no braço da vacina com peptídeo gp100 (HR 0,66; $p=0,003$).³⁷ Resultados semelhantes foram observados em um outro estudo de Fase III envolvendo 502 pacientes comparando a dacarbazina com a associação de dacarbazina + ipilimumabe.⁴¹ A sobrevida global no braço do ipilimumabe foi de 11,2 meses comparado com 9,1 meses no braço controle (HR 0,72; $p<0,001$). Mais importante do que o aumento da sobrevida mediana observado nesses estudos foi a constatação de que cerca de 20% dos pacientes tratados com ipilimumabe (isoladamente ou em combinação) permanecem sem evidência de doença mesmo uma década após o término do tratamento,⁴² observação sem precedentes para essa doença. Esses benefícios, todavia, não parecem ser um efeito de classe, já que um estudo randomizado de Fase III avaliando o tremelimumabe (também um inibidor de CTLA-4) não revelou superioridade quando comparado ao tratamento padrão.⁴³

O entusiasmo com os IPCIs para tratamento do melanoma metastático sem tratamento prévio aumentou ainda mais com os resultados de estudos usando inibidores de PD-1. Em um estudo de Fase III com 834 pacientes randomizados em três diferentes braços, o ipilimumabe foi comparado com pembrolizumabe na dose de 10 mg/Kg a cada duas semanas e na dose de 10 mg/Kg a cada três semanas.⁴⁴ Com seguimento mediano de 23 meses, a sobrevida mediana não havia sido alcançada em ambos os braços do pembrolizumabe, comparado com 16 meses para o braço do ipilimumabe (HR 0,68; $p=0,0009$), sugerindo superioridade da estratégia da inibição do PD-1 sobre a inibição do CTLA-4.

Com a constatação de que a inibição do PD-1 parece ter benefícios mais modestos nos paciente previamente tratados com inibidor do CTLA-4,⁴⁵ os resultados clínicos promissores da inibição de cada uma dessas vias individualmente nos pacientes não tratados levou à inevitável exploração do papel da inibição combinada de ambas, em uma extraordinária e rápida progressão pelas usuais Fases I/II^{46,47} e III^{48,49}. O estudo de Fase III, CheckMate067, envolveu 945 pacientes com melanoma maligno metastático sem tratamento prévio, que foram randomizados na proporção 1:1:1 para tratamento com a combinação de ipilimumabe x 4 doses (3 mg/Kg) e nivolumabe (1 mg/Kg), seguido de nivolumabe (3 mg/Kg 2/2 semanas) *versus* nivolumabe isolado (3 mg/Kg 2/2 semanas) + placebo *versus* ipilimumabe x 4 doses (3 mg/Kg) + placebo. Após tempo de seguimento mediano de 36 meses, a mediana de sobrevida global não havia sido alcançada no braço de tratamento combinado, contra 37,6 meses e 19,9 meses, respectivamente, para os braços nivolumabe isolado e ipilimumabe isolado. Essa superioridade em termos de sobrevida global para o tratamento com combinação de drogas veio às custas de significativo aumento da toxicidade (graus 3 e 4: 59% *versus* 28% *versus* 21%, respectivamente, para a combinação de drogas, para o ipilimumabe isolado e para o nivolumabe isolado).⁴⁹

Os resultados iniciais promissores do tratamento do melanoma maligno metastático levou a inúmeros estudos explorando o papel potencial dos IPCIs em praticamente todos os tumores. A Tabela 1 mostra os principais estudos de Fase III envolvendo o uso dessa classe de drogas publicados até o presente momento. Os dados compilados mostram como regra geral que a imunoterapia é efetiva em inúmeros tumores, em diferentes cenários (primeira, segunda ou terceira linhas de tratamento), bem como quando comparado a diferentes regimes terapêuticos (quimioterapia com droga única, quimioterapia com mais de uma droga, inibidores de tirosina cinase e placebo). Outro aspecto importante a ser observado é a consistente redução nos eventos adversos com o uso dos IPCIs usados isoladamente quando comparado aos tratamentos convencionais, o mesmo não podendo ser dito do uso combinado desses agentes.⁶⁰

Há um grande número de estudos publicados na forma de anais de congressos mas que ainda não foram publicados em revista revisada por pares, e por essa razão não foram contemplados nessa revisão. No entanto, pode ser dito que a regra observada nos estudos já publicados se sustenta. Cabe ressaltar que em muitos casos a aprovação acelerada desses medicamentos pelas agências reguladoras americana (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) e europeia (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) tem sido garantida por resultados de estudos de Fase II,⁶⁶⁻⁶⁸ o que tem sido seguido pela ANVISA.

Um número ainda maior de estudos com esses medicamentos está em curso. Uma busca no endereço eletrônico clinicaltrials.gov (acesso em 03/02/2019), restringindo os estudos para aqueles ativos mas ainda não recrutando, ativos e recrutando, e ativos e não mais recrutando, revelou 863 estudos avaliando o pembrolizumabe, 795 estudos avaliando o nivolumabe, 17 estudos avaliando o cemiplimabe, 284 estudos avaliando o atezolizumabe, 293 estudos avaliando o durvalumabe, 157 estudos avaliando o avelumabe, 377 estudos avaliando o ipilimumabe, e 135 estudos avaliando o tremelimumabe. Esses números permitem-nos antecipar que ainda teremos muitas mudanças no tratamento do câncer nos próximos anos com a incorporação dessa classe de medicamentos.

Efeitos Adversos – Novo Paradigma

Não obstante os inquestionáveis benefícios clínicos do tratamento de tumores com a imunoterapia, em particular com os IPCIs, os efeitos adversos são frequentes, múltiplos, potencialmente graves e não relacionados temporalmente com a administração dessas drogas. Com relação a esse último ponto podemos dizer, inclusive, que há uma quebra de paradigma. Contrariamente à previsibilidade dos efeitos adversos com relação ao tempo decorrido desde o uso dos diferentes agentes quimioterápicos convencionais (citopenias, náuseas e vômitos, diarreia, reação infusional, entre outros), os efeitos adversos relacionados à imunoterapia não guardam tal relação, podendo surgir meses após o início do tratamento, inclusive em pacientes que já tiveram seu tratamento descontinuado (Figura 1).

Essa observação torna necessária a estrita vigilância desses pacientes desde o momento inicial do tratamento, sendo sugerido um alto índice de suspeição de toxicidade ao tratamento quando do surgimento de quaisquer sintomas persistentes.

A frequência dos efeitos adversos associada ao uso dos inibidores dos pontos de checagem imunológica tem sido bastante variada nos estudos clínicos publicados até o presente momento. No caso da inibição da CTLA-4, os efeitos adversos são dependentes da dose: 0% para a dose de 0,3 mg/Kg, 5% para dose de 3 mg/Kg e 22% para a dose de 10 mg/Kg.^{70,71} Isso difere dos inibidores do PD-1 / PD-L1, cujo perfil de toxicidade não parece ser dependente da dose,⁷²⁻⁷⁴ e como classe apresentam também uma menor frequência de efeitos adversos, quando comparado aos inibidores do CTLA-4,⁷⁵ com números favorecendo os inibidores do PD-L1 (Figura 2). Um aspecto interessante, e que ainda precisa ser melhor elucidado, é a observação de que a frequência de efeitos adversos clinicamente significativos parece variar também de acordo com a doença sendo tratada.⁷⁷

Dado o próprio mecanismo de ação dos IPCIs, alguns dos eventos adversos relacionados a essas drogas decorre da ação de células T hiperativas sobre os tecidos normais do organismo, mimetizando o que ocorre nas doenças autoimunes. A Tabela 2 lista os principais efeitos adversos reportados nos estudos de Fase III, ressalva sendo feita de que nem todos os estudos reportam separadamente os efeitos adversos gerais dos efeitos adversos relacionados a eventos autoimunes. Esses eventos adversos mediados por reação imune exagerada merecem atenção especial pela sua frequência e por se manifestarem com sintomas pouco específicos, requerendo alto grau de tirocínio clínico por parte de internistas e especialistas diversos, cabendo relembrar a inexistência de relação temporal previsível para sua ocorrência. Por essas razões, é recomendável a leitura de revisões publicadas sobre esse tema.⁷⁶

Considerações Finais

Estamos apenas na alvorada dessa nova era da imunoterapia do câncer, havendo ainda um longo

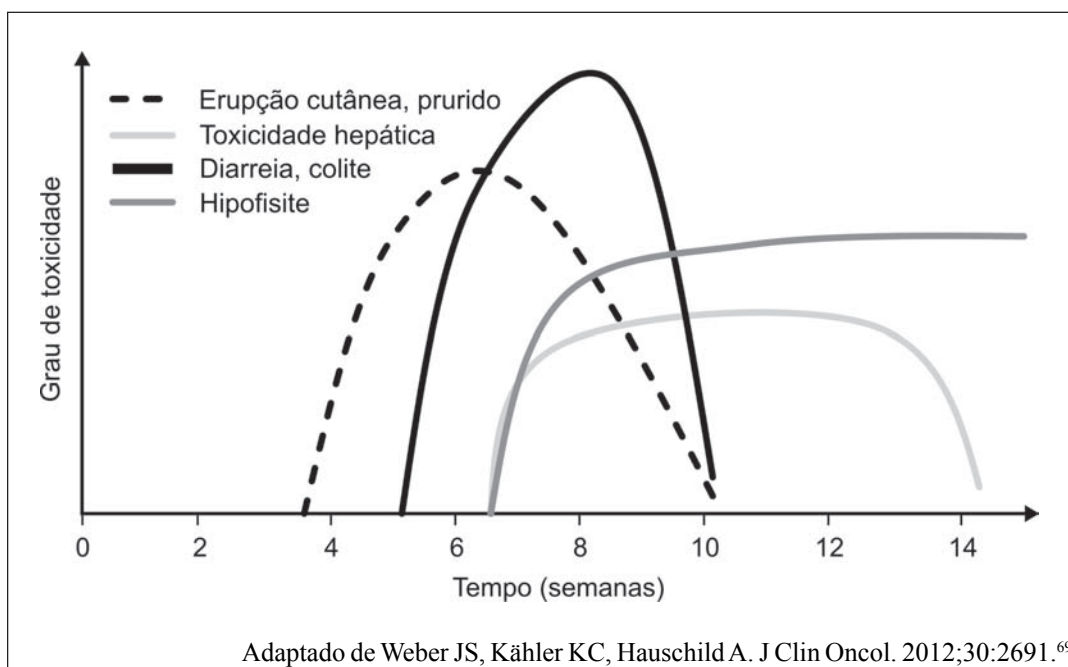
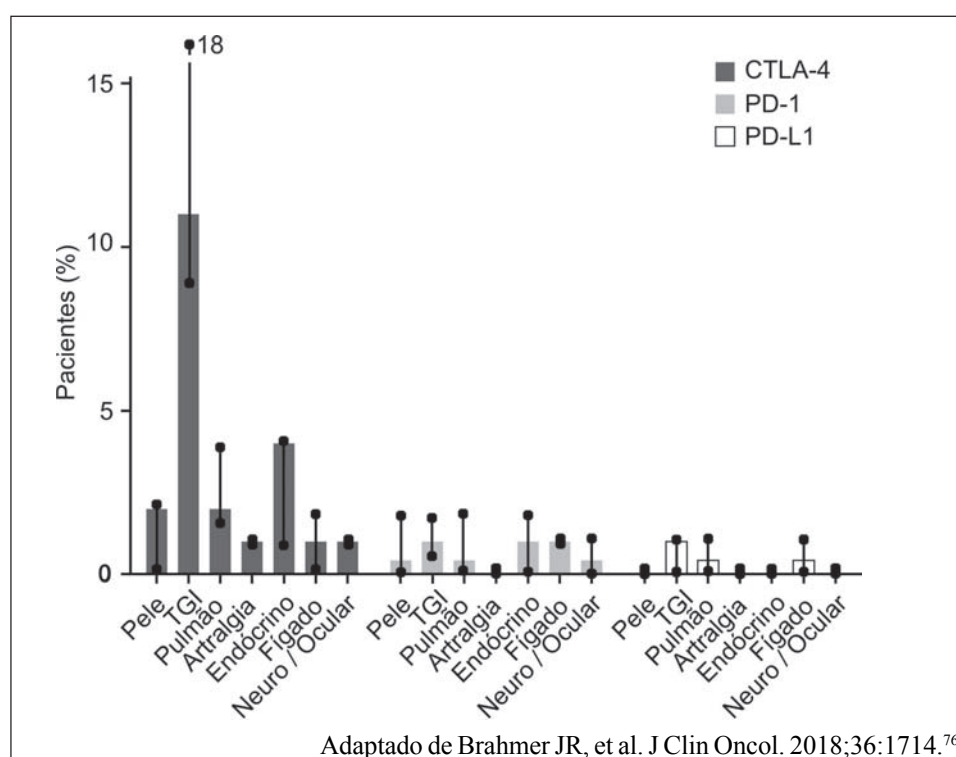
Figura 1. Cinética de aparecimento dos efeitos adversos imunomediados.**Figura 2.** Distribuição de eventos adversos para todos os tipos de tumor observados nos principais estudos clínicos avaliando os inibidores de ponto de checagem imunológica usados isoladamente.

Tabela 2. Efeitos adversos reportados nos principais estudos de Fase III.

Estudo	Droga	Todos os Graus de Toxicidade (%)	Graus 3 e 4 (%)	Principais Efeitos Adversos Graus 3 e 4 (%)	Descontinuidade por Toxicidade (%)
CheckMate141 50	Nivolumabe	59	13	Hipotireoidismo (8), pneumonite (2), fadiga (2), anemia (1).	Não reportado
KEYNOTE-040 51	Pembrolizumabe	63	13	Erupção cutânea (2), hipotireoidismo (<1), pneumonite (<1), fadiga (2), diarreia (2).	5
PACIFIC 52	Durvalumabe	97	30	Pneumonia (4), dispneia (2), anemia (3), pneumonite(3).	15
KEYNOTE-189 53	Pembrolizumabe	100	67	Anemia (16), fadiga (6), diarreia (5), náusea (4), vômito (4), neutropenia (16), dispneia (4).	20
KEYNOTE-407 54	Pembrolizumabe	98	70	Neutropenia (23), anemia (16), plaquetopenia (7), diarreia (4), fadiga (3), anorexia (2).	16
KEYNOTE-024 55	Pembrolizumabe	73	27	Diarreia (4), erupção cutânea (4), pneumonite (3), colite (1).	5
CheckMate 017 56	Nivolumabe	58	7	Pneumonite (5), fadiga (1), hipotireoidismo (4), erupção cutânea (4), anorexia (1), leucopenia (1).	3
CheckMate 057 57	Nivolumabe	69	10	Fadiga (1), náusea (1), diarreia (1).	5
OAK 58	Atezolizumabe	64	15	Fadiga (14), náusea (9), anorexia (9), astenia (8).	8
KEYNOTE-010* 59	Pembrolizumabe 2 mg/Kg	63	13	Pneumonite (2/2), fadiga (1/2), erupção cutânea (1/2),	4 (2 mg/Kg)
	Pembrolizumabe 10 mg/Kg	66	16	anorexia (1/<1), náusea (<1/1), anemia (1/<1), pancreatite (1/0).	5 (10 mg/Kg)
CheckMate 214 60	Ipilimumabe + Nivolumabe	93	46	Diarreia (4), fadiga (4), aumento de lipase (10), erupção cutânea (1), hipotireoidismo (<1).	22
CheckMate 025 61	Nivolumabe	79	19	Fadiga (2), anemia (2), diarreia (1), pneumonite (1).	8
KEYNOTE-045 62	Pembrolizumabe	61	15	Pneumonite (2), colite (1), diarreia (1), fadiga (1).	5
IMvigor211 63	Atezolizumabe	75	Não reportado	Fadiga (2), anemia (2), astenia (2).	6
ATTRACTION-2 64	Nivolumabe	43	10	Diarreia (1), fadiga (1), anorexia (1), elevação de AST (1).	3

* Frequência de efeitos adversos graus 3 e 4 reportados nas diferentes doses em mg/Kg (2/10).

caminho a ser percorrido até respondermos várias das perguntas hoje sendo exploradas em estudos clínicos, tais como: qual a melhor droga e a melhor dose a ser empregada, qual a melhor combinação a ser usada (com outros agentes imunoterápicos bem como com agentes quimioterápicos convencionais), qual a duração ideal desses tratamentos e, por fim, quais são os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento. No tocante a esse último questionamento, por exemplo, ainda paira controvérsia e falta de padronização no uso de marcadores preditivos de resposta.⁷⁸ Esse quesito específico é de grande importância não só para evitarmos exposição fútil aos não respondedores, mas também para mitigar e otimizar a custo-efetividade dessa estratégia, haja vista a escalada sem precedentes dos custos do tratamento antineoplásico na última década.⁷⁹ Apesar de todos esses desafios, a incorporação dos IPCIs no arsenal terapêutico das neoplasias malignas abre, de fato, um novo tempo na oncologia clínica com perspectivas extraordinárias.

Referências

1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am J Medical Sciences*. 1893;105:487.
2. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147:258.
3. Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147:268.
4. Graham JB, Graham RM. The effect of vaccine on cancer patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109:131.
5. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effects of bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature* 1959;184:291.
6. Miller JF, Mitchell GF, Weiss NS. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature* 1967;214:992.
7. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*. 1973;137:1142.
8. Zinkernagel RM, Dorothy PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248:701.
9. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol*. 1975;5:117.
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411.
11. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:247.
12. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:772.
13. Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science* 1999;286:1897.
14. Preston RJ. Mechanistic data and cancer risk assessment: the need for quantitative molecular endpoints. *Environ Mol Mutagen*. 2005;45:214.
15. Stoler DL, Chen N, Basik M, et al. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:15121.
16. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 1988;334:395.
17. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481:306.
18. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:2455.
19. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: the first theories. *Oncotarget* 2017;8:7175.
20. Burnet M. Cancer - a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. *Br Med J*. 1957;1:841.
21. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996;61:274.
22. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:1485.
23. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1623-6.
24. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60:183.
25. Clemente CG, Mihm Jr MC, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77:1303.
26. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, et al. Prognostic significance of HER2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer* 1991;49:44.
27. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, et al. Tumor infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1992;29A:69.

28. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated with cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:3491.
29. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:565.
30. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013;14:1212.
31. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677.
32. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015;5:915.
33. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immuno-surveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:991.
34. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini B, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1810.
35. Mignogna C, Scali E, Camastra C, et al. Innate immunity in cutaneous melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:243.
36. van der BRUGGEN, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254:1643.
37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711.
38. Tchekmedyian S, Glasby J, A Korman A, et al. MDX-010 (human anti-CTLA4): A phase I trial in malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 21:15a,2002, (abstr 56).
39. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4712-17.
40. Maker AV, Yang JC, Sherry RM, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2006;29:455-63.
41. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517.
42. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889.
43. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:616.
44. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab *versus* ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853.
45. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab *versus* chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375.
46. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122.
47. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: updated survival, response, and safety data in a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2018;36:391.
48. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23.
49. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1345.
50. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856.
51. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab *versus* methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156.
52. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342.
53. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078.
54. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040.
55. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823.
56. Brahmer J, Rackamp KL, Baas P, et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123.
57. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627.
58. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab *versus* docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255.

59. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, et al. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540.
60. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277.
61. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803.
62. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015.
63. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748.
64. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2464.
65. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14:141.
66. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;390:848.
67. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1483.
68. Kaufman HL, Russel J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374.
69. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30:2691.
70. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11:155.
71. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter, single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21:1712.
72. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167.
73. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443.
74. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4311.
75. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32:1020.
76. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology (Clinical Practice Guideline). *J Clin Oncol*. 2018;36:1714.
77. Sukari A, Nagasaka M, Alhasan R, et al. Cancer site and adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of real-life experience at a single institution. *Anticancer Res*. 2019;39:781.
78. Evans M, O'Sullivan B, Smith M, Tanriere P. Predictive markers for anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-smallcelllung cancer-wherearewe? *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:682.
79. Dranitsaris G, Zhu X, Adunlin G, Vincent MD. Costeffectiveness vs affordability in the age of immunoncologycancerdrugs. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18:351.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Papel Atual da Angiotomografia de Coronárias na Avaliação Inicial da Doença Coronariana

Current Role of Coronary Angiotomography in the Initial Evaluation of Coronary Disease

Joana Barreto Bittencourt¹, Jorge Andion Torreão², José Rocha Filho²

¹Cardiologista estagiária em imagem cardiovascular; ²Serviço de Imagem do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A angiotomografia (AngioTC) como estratégia de primeira linha para avaliar pacientes com dor torácica e probabilidade intermediária de doença arterial coronariana mostrou-se de extrema importância nos estudos revelados (ACCURACY, CONFIRM, SCOT HEART, PROMISE, CORE320, PACIFIC, NXT Trial). Esta técnica é não invasiva e permite o diagnóstico da doença coronariana no estágio inicial, com a identificação da placa rica em lipídio. O *National Institute for Health and Care Excellences* (NICE) *Clinical Guideline*, em 2016, traz como recomendação a realização da angiotomografia de artérias coronárias como estratégia de primeira linha em todos os pacientes que apresentaram dor torácica com a suspeita de doença arterial coronariana. Desta forma, pode-se afirmar que a adição da angiotomografia à estratégia padrão reduz eventos coronarianos, principalmente infarto não fatal. **Palavras-chave:** Angiotomografia de coronárias; Doença arterial coronariana; Dor torácica.

Correspondence addresses:

Dra. Joana Bittencourt
bittencourtjoana@yahoo.com

Received: January 17, 2019

Revised: February 25, 2019

Accepted: March 10, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved. ISSN: 2526-5563

The angiotomography (AngioTC) as a first-line strategy to evaluate patients with chest pain and intermediate probability of coronary artery disease was of extreme importance in the following studies: ACCURACY, CONFIRM, SCOT HEART, PROMISE, CORE320, PACIFIC, NXT Trial. This technique is noninvasive and allows the diagnosis of coronary disease in the initial stage, with the identification of the lipid-rich plaque. The National Institute for Health and Care Excellences (NICE) Clinical Guideline (2016) recommends coronary angiotomography as a first line strategy in all patients that presented chest pain with suspected coronary artery disease. So, the addition of angiotomography to the standard strategy reduces coronary events, mainly non-fatal infarction.

Keywords: Coronary angiotomography; Coronary artery disease; Thoracic pain.

Introdução

A abordagem de pacientes com suspeita de dor torácica por doença arterial coronariana é muito discutida na cardiologia. Muitos pacientes, principalmente de probabilidade baixa e intermediária, não são diagnosticados corretamente para doença arterial coronariana e aproximadamente um terço dos pacientes classificados com dor torácica não cardíaca evoluem com morte cardiovascular ou apresentam evento coronário agudo em um prazo de 5 anos.¹

Nesse contexto, surge o papel da angiotomografia das artérias coronárias (AngioTC) como estratégia de primeira linha para avaliar pacientes com dor torácica e probabilidade intermediária de doença arterial coronariana (DAC) (Figura 1).¹

Identificação da Placa na Fase Inicial da Doença Coronariana

Duas grandes utilidades da angiotomografia na investigação da dor torácica são a caracterização da placa e a quantificação da estenose (Figuras 2 e 3).

A AngioTC permite uma excelente visão, tanto luminal quanto parietal das coronárias, podendo identificar placas ateroscleróticas vulneráveis mesmo antes de qualquer repercussão hemodinâmica.

Motoyama e colaboradores² publicaram, em 2015, no *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), o estudo que avaliou se as características da placa coronariana pela angiotomografia e a progressão da doença predizem a probabilidade de síndrome coronariana aguda no médio prazo. A presença de placa de alto risco (remodelamento positivo, hipoatenuação de placa e capa fibrótica fina) assim como a identificação de estenose significativa (redução luminal >70%) foram avaliadas em 3.158 pacientes, que foram classificados em 5 grupos: presença de placa de alto risco e de estenose; presença de placa de alto risco e ausência de estenose; ausência de placa de alto risco e

presença de estenose; ausência de placa de alto risco e de estenose; e nenhuma placa; com taxas de eventos de 18,8%, 14,9%, 2,6%, 1,2% e 0,6%, respectivamente. As taxas de eventos foram significativamente diferentes entre esses 5 grupos ($p < 0,0001$). Portanto, presença de sinais tomográficos de instabilidade de placa assim como a estenose coronariana são fatores de risco independentes para a ocorrência de síndrome coronariana aguda.

A AngioTC permite o diagnóstico da doença coronariana no estágio inicial, com a identificação da placa rica em lipídios. Essa análise até o momento é uma característica específica da AngioTC como método diagnóstico não invasivo.

Acurácia e Confiabilidade Diagnóstica

A acurácia da angiotomografia coronariana foi validada em 2008 com a publicação de três grandes estudos clínicos controlados (ACCURACY, CORE 64 e Meijboom WB, et al.).³⁻⁵ Estes estudos compararam a sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica da angiotomografia coronariana com a angiografia invasiva em mais de 1.000 pacientes de risco baixo a intermediário para doença arterial coronariana. Na análise por paciente, a angiotomografia coronariana identificou a estenose igual ou maior que 50% com alta sensibilidade (85% a 99%) e alto valor preditivo negativo, variando entre 83% e 99% (Tabela 1).

Figura 1. Evolução do vaso normal até a formação da placa obstrutiva. A AngioTC de coronárias tem a capacidade de avaliação parietal, identificando precocemente a formação de doença coronariana.

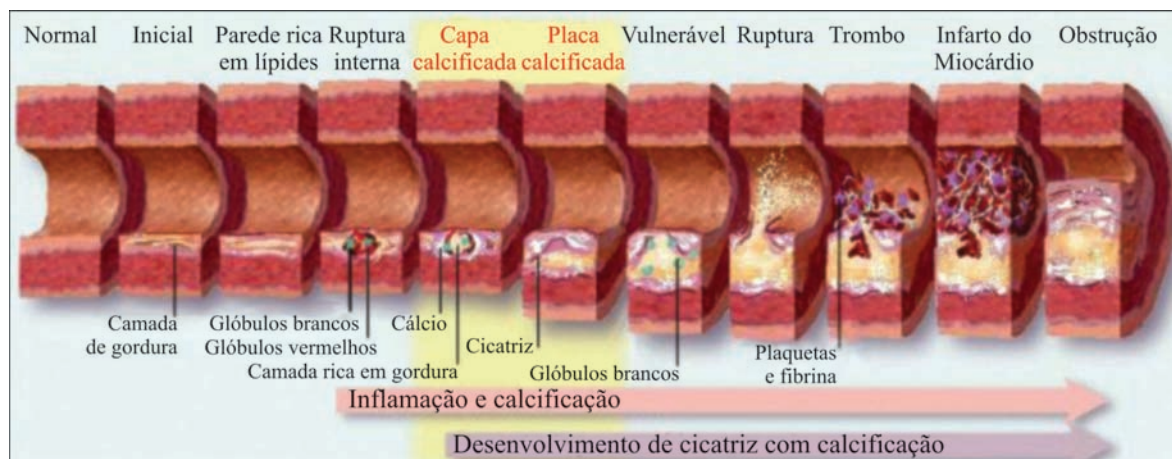


Figura 2. Placa não calcificada e com remodelamento positivo e núcleo hipodenso, na artéria descendente anterior (ADA) de um paciente jovem. Imagem MPR longitudinal (esquerda) e corte transversal da ADA no ponto de estenose (direita).

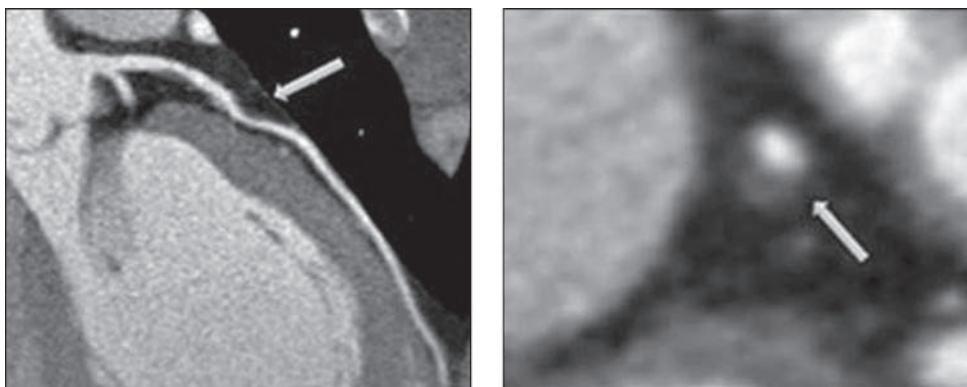
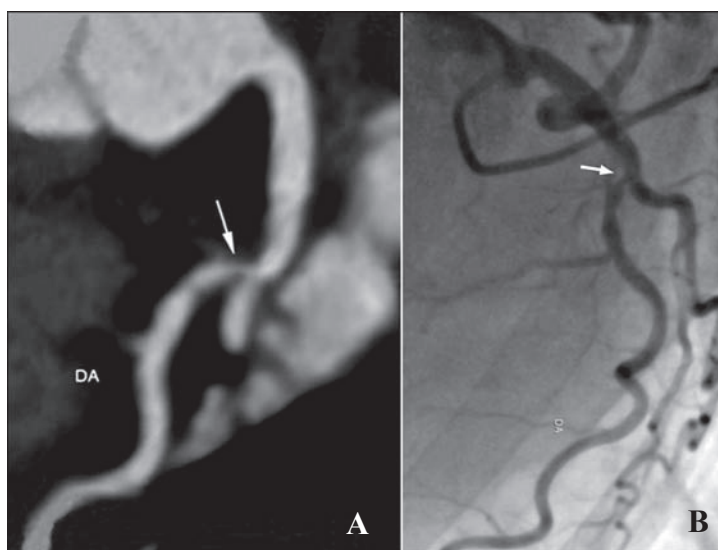


Figura 3. Placa não calcificada ocasionando estenose importante no segmento proximal da artéria descendente anterior (ADA) identificada pela AngioTC (Figura 2A) e pela angiografia invasiva (Figura 2B).



Budoff MJ e colaboradores⁶ publicaram em 2016, no JACC, uma metanálise que avaliou a angiotomografia como preditor de evento isquêmico na presença de lesões intermediárias a severas, tendo comparado diretamente com a angiografia coronariana invasiva (ACI), associado à reserva de fluxo fracionada (FFR) como referência padrão. De acordo com o FFR, a isquemia estava presente em 151 (37%) das 407 lesões. A precisão do diagnóstico, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 69%, 79%, 63%, 55% e 83% para a AngioTC; e 71%, 74%, 70%, 59% e 82% para angiografia invasiva. AUC para identificação de lesões

causadoras de isquemia foi semelhante: 0,75 para AngioTC coronariana e 0,77 para CATE ($p = 0,6$). Portanto, pode-se concluir que a angiotomografia de coronárias fornece similar precisão diagnóstica para detecção e exclusão de lesão isquêmica quando comparado ao cateterismo, possuindo potencial para substituir em grande parte o CATE no diagnóstico de doença arterial coronariana obstrutiva em pacientes com probabilidade baixa e intermediária.

A seleção da técnica diagnóstica para detectar ou descartar doença arterial coronariana para um determinado paciente deve ser baseada na faixa ótima de probabilidade pré-teste do exame escolhido. Com

Tabela 1. Acurácia diagnóstica da angiotomografia coronária.

	N	P	I	DAC	A	ASC	SENS	ESP	VPP	VPN	Falso +	Falso -
ACCURACY	230	25%	Não	Não	88%	88%	95%	83%	64%	99%	17%	5%
CORE 64	291	55%	Não	Sim	66%	86%	85%	90%	91%	83%	9,4%	15%
Meijboom et al.	360	68%	Sim	Não	88%	88%	99%	64%	86%	97%	35,6%	1%

DAC - doença aterosclerótica coronária; SENS - sensibilidade; ESP - especificidade; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; ASC - área sob a curva ROC; P - prevalência; A - acurácia; I - instável.

o intuito de avaliar o desempenho de testes não invasivos para determinar e descartar estenose coronariana significativa em pacientes com angina estável, foi publicada importante metanálise em 2018 por Knuuti J e colaboradores⁷. O objetivo foi determinar as faixas de probabilidade pré-teste (PPT) da doença arterial coronariana nas quais o teste de esforço, o ecocardiograma sob estresse, angiotomografia computadorizada coronariana, o SPECT, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética cardíaca (RMC) podem reclassificar a probabilidade pós-teste para definir ($> 85\%$) ou excluir ($< 15\%$) anatomicamente (definida por avaliação visual de angiografia coronária invasiva) e funcionalmente ($FFR \leq 0,8$) a doença arterial coronariana significativa. O teste de esforço pode determinar e descartar a doença arterial anatomicamente significativa somente quando a PPT é $\geq 80\%$ (76-83) e $\leq 19\%$ (15-25), respectivamente. A angiotomografia computadorizada coronariana é capaz de determinar DAC com o valor de PPT $\geq 58\%$ (45-70) e descartar quando a PPT $\leq 80\%$ (65-94). Os valores correspondentes de PPT para DAC funcionalmente significativa foram $\geq 75\%$ (67-83) e $\leq 57\%$ (40-72) para angiotomografia de artérias coronárias e $\geq 71\%$ (59-81) e $\leq 27\%$ (24-31) para angiografia, demonstrando pior desempenho de imagens anatômicas contra FFR. Em contraste, as técnicas de imagem funcional (PET, estresse CMR e SPECT) são capazes de determinar doença arterial coronária funcionalmente significativa quando a PPT é $\geq 46-59\%$ e descartar quando o PPT é $\leq 34-57\%$. Portanto, a angiotomografia coronária apresenta-se com importante poder de exclusão de doença e relevante capacidade em definir DAC, destacando-se dentre os outros métodos não invasivos.

Prognóstico

Nos últimos anos, vários trabalhos pequenos sugeriram a capacidade da angiotomografia de coronárias em fornecer importantes informações prognósticas, no entanto, só a partir de 2011 com a publicação do estudo CONFIRM⁸ que essa ideia foi validada.

O estudo CONFIRM⁸, publicado no Circulation, avaliou se o grau de obstrução das coronárias e a fração de ejeção (FE) eram fatores prognósticos independentes para a ocorrência de evento coronariano. Foram incluídos 14.064 pacientes, que foram categorizados como ausência de DAC, DAC não obstrutiva, obstrução de risco não alto (estenose $> 50\%$ em vaso único) e DAC de alto risco (TCE $> 50\%$ ou doença multiarterial). A taxa de sobrevivência livre de eventos foi maior no grupo sem DAC e menor no grupo com maior severidade da DAC, com significância estatística. Os resultados demonstraram que a severidade da DAC e a FEVE são fatores prognósticos independentes e que a obstrução coronariana tem valor incremental à FE associada às variáveis clínicas para prever mortalidade por qualquer causa.

A consagração do papel prognóstico da angiotomografiade coronárias só ocorreu em 2015 com a publicação de dois grandes trabalhos: o estudo norte-americano PROMISE⁹ e o europeu SCOT-HEART¹⁰. Estes estudos comparam o papel da AngioTC com diferentes métodos funcionais na avaliação de pacientes com dor torácica estável e a ocorrência de desfechos clínicos.

O PROMISE⁹, estudo multicêntrico publicado no NEJM, apresentou as estratégias anatômica e funcional que foram usadas para diagnosticar DAC

e avaliar sua severidade, assim como avaliar a FEVE da amostra estudada. Foram avaliados 10.003 pacientes randomizados em 2 grupos: investigação usual (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica ou eco stress) e o grupo submetido a angiotomografia de artérias coronárias. O desfecho primário foi composto por morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio (IAM), internações por síndrome coronariana aguda e complicações maiores relacionadas ao procedimento, não apresentando diferença estatística entre os grupos ao longo do seguimento. Mais pacientes no grupo da AngioTC foram submetidos ao CATE do que no grupo de investigação usual, entretanto, a proporção de cateterismos normais em 90 dias foi inferior no grupo da AngioTC (6,2% vs 3,2%). Foi indicada revascularização em 90 dias em 311 de 4.996 pacientes (6,2%) no grupo AngioTC comparado com 158 de 5.007 (3,2%) no grupo funcional ($p < 0,001$), incluindo cirurgia de revascularização miocárdica. Os resultados mostram, portanto, que o uso da angiotomografia das artérias coronárias como estratégia inicial em pacientes sintomáticos com suspeita de DAC, em comparação com testes funcionais, não apresentou melhores desfechos clínicos em um período de 2 anos.

O estudo SCOT-HEART¹⁰, publicado no JACC em 2015, envolveu 4.146 pacientes com dor torácica de baixo e moderado risco para DAC estável, que foram randomizados para investigação padrão (testes funcionais, sendo o teste ergométrico realizado em 85% dos casos) x investigação padrão associado à AngioTC de coronárias. O desfecho primário foi avaliar a ocorrência de morte e IAM não fatal em um seguimento de 20 meses. Quanto ao tratamento com medicações preventivas como AAS e estatina, o grupo AngioTC iniciou ou suspendeu em maior número o uso de medicações preventivas (AAS, estatina, IECA) quando comparado ao grupo investigação padrão. Possivelmente isso deveu-se à capacidade da angiotomografia em identificar mais DAC obstrutiva e não bstrutiva, proporcionando mudança no tratamento preventivo. A AngioTC foi associada com redução de 38% no risco de morte e IAM não-fatal, mas com pequena significância estatística (HR ajustado 0,62 IC 95%, $p = 0,0527$).

Enquanto a curva de Kaplan Meier para desfechos clínicos parece sugerir que as alterações no manejo de pacientes submetidos à AngioTC podem ter demorado mais de 6 semanas para serem efetivamente implementadas em alguns pacientes. Este estudo permite determinar que a AngioTC esclarece o diagnóstico de DAC e leva a alterações importantes nas investigações e tratamentos, implicando possivelmente em redução de eventos coronários fatais e não fatais.

Em 2016, foi publicada uma nova análise do estudo SCOT-HEART¹¹ no JACC e trouxe como resultado que o grupo submetido à AngioTC apresentou maior frequência do uso de AAS e estatina quando comparado ao grupo investigação padrão, com significância estatística. Embora não tenha ocorrido redução no desfecho morte e IAM não fatal com significância estatística, as curvas do evento parecem sobrepor-se nos primeiros 50 dias e depois passam a se afastar. Esse achado não é considerado surpreendente já que nesse estudo houve claramente uma demora para a implementação de nova terapia após a realização da angiotomografia. Por isso, foram avaliadas as taxas de eventos após 50 dias da randomização, que foi o tempo mediano do início das terapias preventivas. Observou-se redução para metade das taxas de eventos fatais e IAM não fatal no grupo submetido a angiotomografia coronariana. Acredita-se que essa redução em eventos seja consistente com o tamanho do efeito atribuível ao início de terapias preventivas juntamente com potenciais benefícios de modificação do estilo de vida e revascularização coronária. Desse modo, conclui-se que a AngioTC leva ao uso mais apropriado da angiografia invasiva e a alterações em terapias preventivas, que foram associadas à redução para metade do infarto do miocárdio fatal e não fatal.

Um novo registro do CONFIRM¹² foi publicado em 2015 no AHA, buscando analisar especificamente o impacto do uso da estatina e aspirina na redução de morte coronariana em pacientes que após serem submetidos à angiotomografia receberam o diagnóstico de doença arterial coronária não obstrutiva (estenose $< 50\%$) ou ausência de DAC. Foi observado que terapia com estatina parece estar associada com redução significativa na mortalidade

para os indivíduos com DAC não obstrutiva, não sendo observado este resultado na população sem DAC. Entretanto, o uso de AAS não implicou em redução da mortalidade em nenhum dos grupos.

Uma meta-análise¹³, publicada no *Circulation* em 2016, analisou a taxa de IAM e mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos à angiotomografia de coronárias ou testes funcionais como estratégia diagnóstica. Houve uma tendência à maior realização de angiografias e revascularização entre pacientes submetidos à angiotomografia, o que foi atribuído aos achados do estudo Scot-Heart. Em comparação aos testes funcionais, a investigação inicial de suspeita de doença arterial coronariana estável usando a AngioTC resultou em redução significativa de IAM, aumento da incidência de revascularização coronariana e nenhum efeito na mortalidade por todas as causas.

Foi publicado em 2017 no JACC o estudo de Jørgensen ME e colaboradores¹⁴, que analisou a associação dos testes cardíacos não invasivos em pacientes com DAC estável e o uso subsequente de medicamentos, procedimentos invasivos e desfechos clínicos. Um total de 86.705 pacientes foram selecionados. Destes, 53.744 foram submetidos a testes funcionais e 32.961 a AngioTC. Foram seguidos por uma mediana de 3,6 anos. O estudo revela que pacientes estáveis submetidos à avaliação inicial de suspeita de DAC, a angiotomografia de coronárias foi associada a maior uso de estatinas, aspirina e procedimentos invasivos, assim como, custos mais elevados quando comparados com os testes funcionais (Tabela 2). A angiotomografia foi associada a uma menor taxa de IAM assim como desfecho combinado por IAM e mortalidade por todas as causas.

Em 2018, foi publicada a análise do SCOT HEART após média de 5 anos de seguimento.¹⁵ Este estudo envolveu 4.146 pacientes com dor torácica estável, encaminhados para tratamento padrão (testes funcionais), associado à realização de angiotomografia de artérias coronárias (2.073 pacientes) ou para o tratamento padrão isolado (2.073 pacientes). O desfecho primário foi morte por causas cardíacas ou infarto do miocárdio não fatal aos 5 anos de seguimento. A taxa do desfecho primário foi menor no grupo angiotomografia do que no grupo controle (2,3%

Tabela 2. Angiotomografia de coronárias *versus* testes funcionais.

	AngioTC	Testes Funcionais	Valor p
Estatina	15,9%	9,1%	<0,001
AAS	12,7%	8,5%	<0,001
CATE	14,7%	10,1%	<0,001
ICP	3,8%	2,1%	<0,001
Custos	US \$ 995	US \$ 718	<0,001

vs 3,9%; razão de risco, 0,59; Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,41 a 0,84; p = 0,004). Apesar de nos primeiros meses de acompanhamento a quantidade de ACI e revascularização coronariana terem sido maiores no grupo de angiotomografia quando comparado com o grupo referência padrão, a taxa de realização de procedimento invasivo torna-se semelhante entre os grupos aos 5 anos. AACI foi realizada em 491 pacientes no grupo AngioTC e em 502 pacientes no grupo controle (razão de risco, 1,00; IC95%, 0,88-1,13), enquanto a revascularização coronariana foi realizada em 279 pacientes no grupo AngioTC e em 267 no grupo controle (razão de risco, 1,07; IC 95%, 0,91 -1,27). Nota-se, entretanto, que mais terapias preventivas foram iniciadas em pacientes do grupo AngioTC (odds ratio, 1,40; IC95%, 1,19-1,65), assim como mais terapias antianginosas (odds ratio, 1,27; 95% IC, 1,05-1,54). Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de morte cardiovasculares ou morte por qualquer causa. Portanto, o uso de angiotomografia em adição à realização de testes funcionais em pacientes com dor torácica resultou em uma taxa significativamente menor de morte por doença coronariana e infarto do miocárdio não fatal em 5 anos quando comparado ao tratamento padrão isoladamente, sem resultar em realização significativamente maior de angiografia coronariana ou revascularização coronariana.

Avaliação Funcional

As técnicas emergentes de perfusão por tomografia computadorizada miocárdica (CTP miocárdica) e reserva de fluxo fracionada guiada por tomografia computadorizada (FFR-CT)

estabeleceram que a angiotomografia cardíaca é capaz de diagnosticar isquemia miocárdica com alta precisão diagnóstica quando comparada com vários padrões de referência, como perfusão miocárdica nuclear, imagem de perfusão miocárdica por ressonância magnética, angiografia invasiva e análise invasiva de reserva de fluxo fracionado (FFR).

O estudo CORE320¹⁶, publicado em 2013, avaliou como objetivo primário a acurácia da perfusão miocárdica pela tomografia integrada com os resultados da angiotomografia, em comparação com a combinação dos resultados da ACI e a cintilografia miocárdica de perfusão em estresse (CMPE), considerada positiva a combinação de estenose $\geq 50\%$ com déficit perfusional associado em território equivalente. E como desfecho secundário avaliou a acurácia da angiotomografia em relação à combinação de angiografia e CMPE. Para a combinação de estenose $\geq 50\%$, detectada pela AngioTC e déficit de perfusão pela CTP, a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e preditivos negativos (IC 95%) foram 80% (72-86), 74% (68-80), 65% (58-72) e 86% (80-90), respectivamente. Para a doença com déficit de perfusão definida pelo ACI-SPECT / MPI, a precisão da AngioTC foi significativamente aumentada pela adição de CTP na avaliação por paciente e por vaso. Portanto, esse estudo traz a informação de que a estratégia da adição de CTP à angiotomografia de coronárias permite identificar corretamente os pacientes com DAC obstrutiva (estenose $\geq 50\%$) associada à alteração isquêmica.

O NXT trial¹⁷, publicado em 2014 no JACC, avaliou o desempenho diagnóstico da reserva de fluxo fracionada não invasiva (FFRCT), considerando a FFR invasiva (FFR-ICA) o método padrão ouro para definir a indicação de revascularização em pacientes com DAC estável. Foram incluídos 254 pacientes com placas com estenose $> 50\%$, sendo isquemia definida como FFRCT ou FFR $\leq 0,8$. A área sob a curva ROC para FFRCT foi de 0,90 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,87-0,94) vs 0,81 (IC 95%: 0,76-0,87) para AngioTC coronariana ($p = 0,0008$). Sensibilidade e especificidade por paciente (IC 95%) para identificar isquemia miocárdica foram 86% (IC 95%: 77%-92%) e 79% (IC 95%: 72%-84%) para

FFRCT vs 94% (86-97) e 34% (IC 95%: 27%-41%) para AngioTC coronariana e 64% (IC 95%: 53%-74%) e 83% (95% CI: 77%-88%) para ACI, respectivamente. Em pacientes ($n=235$), com estenose intermediária (IC 95%: 30%-70%), a acurácia diagnóstica do FFRCT permaneceu alta.

Esse estudo evidencia que a FFRCT apresenta excelente acurácia, além de alta especificidade quando comparada com a AngioTC de coronárias isoladamente.

Em 2019, foi publicada uma subanálise do estudo PACIFIC¹⁸, que avaliou, em pacientes com DAC estável, o desempenho do FFRCT para o diagnóstico de isquemia, quando comparado com a angiotomografia coronariana, SPECT e PET. Os valores da precisão diagnóstica, sensibilidade e especificidade da FFRCT foram 87%, 90% e 86% por vaso e 78%, 96% e 63% por paciente, respectivamente. ASC para identificação de lesões causadoras de isquemia foi significativamente maior para FFRCT (0,94 e 0,92) em comparação com a AngioTC coronariana (0,83 e 0,81; $p < 0,01$ para ambos) e SPECT (0,70 e 0,75; $p < 0,01$ para ambos), na avaliação por vaso e por paciente, respectivamente. FFRCT também apresentou melhor performance em determinar isquemia quando comparado ao PET na análise por vaso (AUC 0,87; $p < 0,01$), mas não na análise por paciente (AUC 0,91; $p = 0,56$).

Mudança em Diretrizes e Guidelines

O *National Institute for Health and Care Excellences* (NICE) *Clinical Guideline* em 2016 traz como recomendação a realização da angiotomografia de artérias coronárias como estratégia de primeira linha em todos os pacientes que apresentaram dor torácica com a suspeita de doença arterial coronariana.¹⁹

Conclusão

Estudos robustos evidenciam o excepcional poder diagnóstico e valor prognóstico em indivíduos de probabilidade intermediária de DAC, sendo, portanto, uma modalidade de imagem não invasiva

altamente eficaz para excluir ou detectar a doença coronariana obstrutiva em pacientes sintomáticos. Ademais, é razoável dizer que estudos corroboram o fato de que a adição da angiotomografia à estratégia padrão reduz eventos coronarianos, principalmente infarto não fatal.

Referências

1. Sekhri N, Feder GS, Junghans C, Hemingway H, Timmis AD. How effective are rapid access chest pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. *Heart* 2007;93:458-63.
2. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:337-46.
3. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64- multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724-32.
4. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:2324-36.
5. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135-44.
6. Budoff MJ, Nakazato R, Mancini GB, et al. CT angiography for the prediction of hemodynamic significance in intermediate and severe lesions: head-to-head comparison with quantitative coronary angiography using fractional flow reserve as the reference standard. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:559-64.
7. Knuuti Saraste A, et al. The performance of non- invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39: 3233-330.
8. Chow BJ1, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for cli-nical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Sep;4(5):463-72.
9. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical *versus* functional tes-ting for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1291-300.
10. SCOT-HEART investigators. CT coronary an-giography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open--label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015 Jun 13;385(9985):2383-91.
11. Williams MC, Hunter A, Shah AS, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1759-68.
12. Cho I, Chang HJ, B OH, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J*. 2015;36(8):501-8.
13. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest PERSPECTIVES pain by coronary computed tomographic angiography *versus* usual care: a meta-analysis. *Cir Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419.
14. Jørgensen ME, Andersson C, Nørgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with sta- ble coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1761-70. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046.
15. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018; 379:924.
16. Rochitte CE, George RT, Chen MY, et al. Com-puted tomography angiography and perfusion to as-sess coronary artery stenosis causing perfusion de-fects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J*. 2014;35:1120-30.
17. Nørgaard BL, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145-55.
18. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfu- sion imaging for ischemia diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:161-73.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update). Clinical Guideline 95. London: NICE, 2016.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Terapia Anticoagulante para Tratamento da Trombose Venosa Profunda – O Que Há de Novo?

Anticoagulant Therapy for Deep Vein Thrombosis Treatment - What's New?

Suzanna Maria Viana Sanches

Especialista em Cirurgia Vascular - SBACV; Society for Vascular Surgery; Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador Bahia, Brasil

A utilização de anticoagulantes orais diretos (DOACs), tais como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, está hoje entre as mais novas terapias para o tratamento de trombose venosa profunda. Os DOACs apresentam várias vantagens sobre drogas convencionais, como varfarina, heparinas e antagonistas da vitamina K, como início rápido de ação, farmacocinética previsível, administração simples, ausência de necessidade de monitorização laboratorial, além de fácil manuseio. Com a ampliação do seu uso, tornou-se evidente que os DOACs, além de mais fáceis de manejar, são mais seguros que a terapia convencional. Entretanto, alguns fatores devem ser levados em consideração antes da escolha da terapia com DOACs, como pacientes oncológicos, gestantes e lactantes e pacientes obesos; além de sangramento maior e menor, duração do tratamento e dose-resposta. Dessa forma, para o manejo seguro de DOACs em determinadas condições, mais estudos precisam ser realizados a fim de maior segurança e eficácia para o paciente.

Palavras-chave: DOACs; Trombose venosa profunda; Manejo.

Correspondence addresses:

Dra. Suzanna Sanches
suzannasanches@yahoo.com

Received: October 29, 2018

Revised: December 12, 2018

Accepted: January 20, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

The use of direct oral anticoagulants (DOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, is the newest therapies for the treatment of deep venous thrombosis. DOACs have several advantages over conventional drugs (warfarin, heparins and vitamin K antagonists), such as rapid onset of action, predictable pharmacokinetics, simple administration, absence of laboratory monitoring, and easy handling. DOACs are easier to handle and safer than conventional therapy. However, some factors should be considerable before choosing the therapy with DOACs, such as oncologic patients, pregnant and lactating, and obese patients; besides major and minor bleeding, duration of treatment and dose-response. So, for the safe management of DOACs more studies need to be performed in order to increase safety and efficacy for the patient.

Keywords: DOACs; Deep vein thrombosis; Management.

Introdução

Nos últimos anos, observou-se um grande progresso no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) com a incorporação dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) ao arsenal terapêutico e à assimilação da necessidade de terapia por tempo prolongado em pacientes com alto risco de retrombose.¹

O tratamento clássico com heparinas e antagonistas da vitamina K (AVK) apresenta algumas peculiaridades que podem dificultar o seu uso. As heparinas demandam administração parenteral que, juntamente com o custo, inviabilizam o uso para certos pacientes. Os AVKs encontram na necessidade de monitorização e na vasta lista de interações com alimentos e medicações um obstáculo para o manejo.²

Os DOACs são os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). A rivaroxabana e apixabana apresentam a possibilidade de alta hospitalar precoce ou mesmo tratamento ambulatorial da trombose venosa profunda (TVP), uma vez que não demandam uso prévio de medicação parenteral. A dabigatrana e edoxabana necessitam de pelo menos cinco dias de uso de heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux para início do seu uso via oral.

Desde 2016, os DOACs têm se tornado a primeira opção terapêutica para TEV em pacientes não oncológicos.³ Quando comparados a HBPM + AVK por longos períodos, preenchem critérios de não inferioridade e estão associados a menor risco de sangramento maior nos primeiros meses de tratamento.¹ Esta nova classe de medicamentos apresenta várias vantagens sobre os AVKs, que incluem: início rápido de ação, farmacocinética previsível, administração simples e ausência de necessidade de monitorização laboratorial. Com a ampliação do seu uso, tornou-se evidente que os DOACs, além de mais fáceis de manejar, são mais seguros que a terapia convencional.⁴ Observações recentes sugerem, por exemplo, que a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e volume de sangramento intracraniano com DOACs parecem ser menores que com varfarina.⁵

Ainda não há estudo comparando os DOACs entre si, e a escolha de uma droga em relação à outra é baseada em características individuais e nas preferências do paciente.¹

Os DOACs disponíveis para uso no Brasil são (em ordem de surgimento):

Dabigatrana (Pradaxa®)

Evidências clínicas de dois estudos replicados, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (RE-COVER⁶ e RE-COVER II⁷) demonstraram que a dabigatrana é eficaz e segura no tratamento de TVP e/ou TEP.^{6,7} Esses estudos compararam dabigatrana (150 mg 2x/dia) com varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) em pacientes com TVP aguda e/ou TEP, sendo o objetivo principal o de determinar a não inferioridade da dabigatrana à varfarina na redução da ocorrência do desfecho primário - uma composição de TVP recorrente sintomática e/ou TEP e óbitos relacionados dentro do período de tratamento agudo de 6 meses.

Os dois estudos RE-COVER⁶ e RE-COVER II⁷ avaliaram pacientes com TVP e/ou TEP agudas tratados inicialmente por pelo menos 5 dias com terapia parenteral e demonstraram que o tratamento com dabigatrana 150 mg 2x/dia não foi inferior à varfarina (valores de p para não inferioridade: RE-COVER $p < 0,0001$; RE-COVER II; $p = 0,0002$). Eventos hemorrágicos (grave, grave/clinicamente relevante e qualquer sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam dabigatrana 150 mg 2x/dia em comparação à varfarina.^{6,7}

Em 2013, foram publicados conjuntamente os estudos REMEDY e RE-SONATE⁸, ambos duplo-cegos e randomizados, comparando dabigatrana 150mg duas vezes ao dia com varfarina ou placebo em pacientes com TEV, que já haviam completado ao menos os três meses iniciais do tratamento.⁸ Foi observada recorrência de TEV em 1,8% no grupo dabigatrana e 1,3% no grupo varfarina (RR 1,44; IC95%: 0,78- +/-2,64; $p = 0,01$ para não inferioridade). Sangramento maior ocorreu em 0,9% dos doentes do grupo dabigatrana e 1,8% do grupo varfarina (RR 0,52; IC95%: 0,27-1,02). Os desfechos de sangramento maior e clinicamente relevante foram menos frequentes no grupo dabigatrana (RR 0,54; IC95%: 0,41-0,71). É digno de nota o achado de síndrome coronariana aguda em 0,9% dos pacientes do grupo dabigatrana *versus* 0,2% no grupo varfarina ($p = 0,02$).⁸

Características farmacológicas

A absorção da dabigatrana ocorre principalmente no estômago distal e duodeno, não havendo dados robustos na literatura que justifiquem seu uso na população gastrectomizada ou pós-bariátrica. Nesta população a preferência é pelo uso de varfarina.⁹ A meia-vida média é de 13,4 h em indivíduos saudáveis e com função renal preservada, havendo aumento progressivo proporcional ao declínio da função renal. Seu uso é proscrito em portadores de disfunção renal grave (ClCr menor ou igual a 30mL/min) e não é necessário ajuste da posologia em doentes com disfunção renal leve a moderada. Em idosos acima de 75 anos, recomenda-se a avaliação periódica da função renal durante o tratamento.¹⁰

O efeito antitrombótico da dabigatrana pode ser revertido pelo idarucizumab (Praxbind®) na dose de 5 g (duas doses consecutivas de 2,5 g com duração de infusão de 5 a 10 minutos cada).

Rivaroxabana (Xarelto®)

Trata-se de droga extensamente estudada em estudos clínicos e de mundo real, sendo o seu uso respaldado inicialmente pela série Einstein DVT/ Einstein extension¹¹ (2010) e Einstein PE (2012)¹².

O Einstein DVT¹¹ foi um estudo de não inferioridade, com 3.449 pacientes com TVP aguda sintomática randomizados para uso de rivaroxabana (15 mg por via oral duas vezes ao dia por 21 dias, seguido de 20 mg por via oral uma vez ao dia) ou terapia padrão (enoxaparina 1 mg/kg de 12/12h sobreposta a varfarina ajustada até RNI entre 2,0-3,0). O tempo de tratamento foi 3,6 ou 12 meses. O desfecho de eficácia avaliado foi recorrência de TEV e o de segurança foi sangramento maior ou menor clinicamente relevante.

As taxas de recorrência foram 2,1% no grupo de pacientes tratados com rivaroxabana e 3,0% nos tratados com varfarina (RR 0,68; IC 95%: 0,44-1,04; p<0,01). Não houve diferença na incidência de sangramentos (8,1% nos dois grupos).¹¹

Em paralelo ao Einstein DVT, foi conduzido o Einstein Extension, estudo de superioridade, duplo-cego e randomizado, em que se comparou a rivaroxabana (20mg/dia) com placebo por 6 a 12

meses adicionais em pacientes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para TEV. Neste trabalho, a rivaroxabana foi superior e promoveu redução exuberante na taxa de recorrência sintomática: 1,3% no grupo rivaroxabana *versus* 7,1% no grupo placebo (RR 0,18; IC95%: 0,09-0,39; p<0,001). O desfecho de segurança estudado foi sangramento maior, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,7% no grupo rivaroxabana *versus* 0% no grupo placebo).¹¹

Mais recentemente, foi publicado o Einstein Choice¹³, estudo de Fase 3, duplo-cego e randomizado, que comparou rivaroxabana nas doses de 10 ou 20mg/dia *versus* aspirina para prevenção da recorrência de TEV. Os doentes elegíveis já haviam sido tratados por 6 a 12 meses após o evento trombotico inicial e as medicações foram administradas por até 12 meses. O desfecho de eficácia pesquisado foi recorrência sintomática de TEV e o de segurança, sangramento maior. Foram incluídos 3.365 pacientes. Observou-se recorrência de TEV em 1,5% dos pacientes do grupo rivaroxabana (20mg); 1,2% no grupo rivaroxabana (10 mg) e 4,4% do grupo aspirina (RR para 20 mg de rivaroxabana *versus* aspirina =0.34; IC 95% 0.20-0.59 / RR para 10 mg de rivaroxabana *versus* aspirina: 0.26; IC 95% 0.14 - 0.47; p<0,001 para ambas as comparações). Sangramento maior ocorreu em 0,5% no grupo recebendo 20 mg de rivaroxabana, 0,4% no grupo recebendo 10 mg de rivaroxabana e em 0,3% no grupo da aspirina. A incidência de sangramento clinicamente relevante não maior foi, respectivamente, 2,7%, 2,0% e 1,8%. Deste trabalho, concluiu-se que entre pacientes com TEV elegíveis para anticoagulação estendida, o risco de recorrência foi significativamente menor com rivaroxabana que com aspirina, sem aumento significativo nas taxas de sangramento.¹³

Características farmacológicas

A rivaroxabana é um inibidor do fator X ativado (Xa), com início de ação por volta de 30 minutos da administração oral, com biodisponibilidade superior a 80% (doses de 15 e 20 mg precisam ser ingeridas com alimentos). A droga pode ser usada por via oral ou sonda gástrica, mas não por sonda enteral, visto

que sua absorção ocorre prioritariamente no estômago, duodeno e jejuno proximal. Por este mesmo motivo, ainda não há dados de segurança e eficácia na população pós-bariátrica ou gastrectomizada.^{4,9}

A meia-vida aumenta com a idade (5 a 9 horas em jovens e 11-13 horas em idosos) e dois terços da dose oral são metabolizados pelo fígado pelo citocromo P450 (CYP3A4) e glicoproteína P (P-gp). É necessário ajuste da dose de acordo com a função renal quando o clearance de creatinina for inferior a 50mL/min conforme Tabela 1.

Tabela 1. Ajuste da dose de rivaroxabana conforme função renal.¹⁶

ClCr	Posologia	
	Semanas 1-3	Após 3 semanas
30-49 mL/min	15 mg bid	15 mg 1xdia

ClCr - Clearance de creatinina; Bid - duas doses diárias.

Não há no presente momento dados suficientes sobre segurança para respaldar o uso de rivaroxabana para tratamento de TVP em pacientes portadores de disfunção renal grave.

Apixabana(Eliquis®)

Foi avaliada para tratamento de TEV inicialmente nos estudos AMPLIFY¹⁴ E AMPLIFY EXT¹⁵. Ambos foram estudos multinacionais, duplo-cegos, randomizados e de grupos paralelos, em pacientes com TVP proximal sintomática e/ou TEP sintomático.

No AMPLIFY¹³, os pacientes foram randomizados para tratamento com 10 mg via oral de apixabana duas vezes ao dia durante 7 dias seguidos por 5 mg via oral duas vezes ao dia durante 6 meses. O comparador foi a terapia padrão (enoxaparina subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia, sobreposta a varfarina ajustada para RNI alvo de 2,0-3,0) durante 6 meses. Foi permitido que os pacientes entrassem no estudo com ou sem anticoagulação parenteral anterior (até 48 horas).

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era não inferior à terapia com enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático recorrente (TVP ou TEP não fatais) ou

óbito relacionado aos eventos de TEV durante 6 meses de terapia.

Neste estudo, a apixabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos. A eficácia da apixabana no tratamento inicial de eventos de TEV foi consistente entre os pacientes que foram tratados para um TEP (RR= 0,9; IC 95%: 0,5-1,6) ou TVP (Risco Relativo de 0,8; IC 95%: 0,5-1,3). O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. Na análise dos dados, a apixabana foi estatisticamente superior à enoxaparina/varfarina neste quesito (RR 0,31; IC 95%: 0,17- 0,55; p <0,0001).

No estudo AMPLIFY EXT¹⁵, os pacientes foram randomizados para o tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, 5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, ou placebo durante 12 meses após concluir 6 a 12 meses de tratamento inicial com anticoagulante. Aproximadamente um terço dos pacientes participou do estudo AMPLIFY antes da inclusão no estudo AMPLIFY-EXT.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era superior ao placebo no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente (TVP ou TEP não fatais) ou óbito por qualquer causa.

Neste trabalho, ambas as doses de apixabana foram estatisticamente superiores ao placebo no desfecho primário de eventos de TEV sintomático recorrente ou óbito por qualquer causa. A eficácia da apixabana para a prevenção de uma recidiva de eventos de TEV foi mantida entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, IMC e função renal.¹⁵

No grupo que recebeu a dose de 2,5 mg (n=840), a incidência de TVP não fatal foi de 0,7% *versus* 9,2% no grupo placebo (Risco Relativo de 0,18; IC95%: 0,10-0,32). No grupo que recebeu a dose de 5,0 mg (n=829), a incidência de TVP não fatal foi de 1,0% *versus* 9,2% no grupo placebo (Risco Relativo de 0,19; IC95%: 0,11-0,33).¹⁵

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior, sendo observadas incidências semelhantes entre os grupos apixabana e placebo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de sangramento maior, sangramento

cl clinicamente relevante não maior (CRNMB), sangramento menor e todos os sangramentos entre os grupos de tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia e placebo. A frequência do sangramento maior + CRNMB no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia não foi estatisticamente diferente do grupo placebo.

Características farmacológicas

A apixabana é rapidamente absorvida com concentração máxima (C_{máx}) de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, podendo ser administrada por via oral ou gástrica independentemente da ingestão de alimentos. Assim como a rivaroxabana, é absorvida principalmente no segmento proximal do intestino delgado e na porção distal do estômago, não havendo dados que respaldem o uso na população gastrectomizada ou pós-bariátrica.⁹ Sua meia-vida é de aproximadamente 12 horas e a eliminação renal corresponde a cerca de 27%, não sendo necessário ajuste de dose na disfunção renal leve a moderada (ClCr 30-80mL/min). Para doentes com ClCr entre 15-30mL/min, é recomendada redução de 50% da dose terapêutica e é proscrito o uso se ClCr<15mL/min.¹⁶

Edoxabana (Lixiana®)

O uso da edoxabana para tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar é validado pelo HOKUSAI VTE,¹⁷ um estudo duplo-cego e multinacional que incluiu mais de 8.000 doentes e comparou a segurança e eficácia da edoxabana (60mg oral uma vez ao dia com heparina sobreposta a varfarina – ajustada para RNI entre 2,0-3,0) em pacientes com evento tromboembólico agudo e sintomático (TVP e/ou TEP). Todos os pacientes receberam terapia inicial com HBPM ou HNF por no mínimo cinco dias (a média de uso de heparina no grupo edoxabana foi de sete dias e no grupo varfarina oito dias).

Os pacientes randomizados para edoxabana receberam dose reduzida (30mg/dia) quando apresentaram um ou mais dos seguintes critérios:

1. ClCr 30-50mL/min;
2. Peso<60Kg ou

3. Uso concomitante de inibidores específicos de P-gp (como macrolídeos e imidazólicos).

A duração do tratamento foi de 3 a 12 meses. O desfecho primário de eficácia foi recorrência de TEV e de segurança a ocorrência de sangramento maior ou CRNMB (cl clinicamente relevante não maior). A taxa de recorrência de TEV foi de 3,2% no grupo edoxabana e 3,5% no grupo varfarina (RR 0,89; IC95%: 0,70-1,13 e p<0,001 para não inferioridade).

O desfecho principal de segurança foi a incidência de sangramento clinicamente relevante (SCR), uma composição de sangramento maior + CRNMB. SCR foi observado 8,5% dos doentes do grupo edoxabana e 10,3% do grupo varfarina (RR 0,81; IC95%: 0,71-0,94; p=0,001 para superioridade). Sangramento maior ocorreu em 1,4% no grupo edoxabana *versus* 1,6% no grupo varfarina.⁷

Na população selecionada para dose reduzida (30 mg) de edoxabana, foi observada a ocorrência de SCR em 7,9% no grupo edoxabana contra 12,8% nos doentes que receberam varfarina (risco relativo 0,62; IC95%: 0,44-0,86). Foi ainda vista nesta população a ocorrência de sangramento maior em 1,5% no grupo edoxabana e 3,1% no grupo varfarina (risco relativo 0,50; IC95%: 0,24-1,03).¹⁷

Características farmacológicas

Após administração oral, o pico de concentração plasmática é observado em 1-2 horas. A biodisponibilidade é de 62% e não é afetada pela alimentação, podendo ser ingerido com ou sem alimentos. O comprimido pode ser consumido intacto ou triturado, por via oral ou nasogástrica.

A absorção da edoxabana ocorre no segmento proximal do intestino delgado,¹⁸ não sendo recomendado o uso via sonda nasoenteral.

Há excreção renal de 50% e meia-vida de 10-14 horas em pacientes hígidos. É recomendada redução de 50% da dose na disfunção renal com ClCr entre 30 e 50mL/min e não é recomendado o uso na disfunção renal grave.¹⁹

Em 2018, o FDA autorizou o uso de Andexanet Alfa (Andexxa®) para reversão do efeito dos inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) em casos de sangramentos graves e que possam ameaçar a vida do paciente.²⁰

Interações Medicamentosas dos DOACs

Um mecanismo de interação importante para todos os DOACs consiste na ressecção através da glicoproteína P (P-gp), um transportador de efluxo localizado nas membranas do intestino delgado, barreira hemato-encefálica, fígado e rins. A P-gp regula a absorção das drogas para a corrente sanguínea e os tecidos, participando do clearance renal e intestinal dessas drogas.¹⁶

A isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) é uma enzima hepática envolvida de maneira relevante no metabolismo da rivaroxabana e apixabana, mas não dos demais DOACs. As medicações inibidoras de P-gp ou CYP3A4 levam a aumento da concentração sérica das drogas por elas metabolizadas, elevando o risco de sangramentos. Já com os indutores de P-gp e CYP acontece o inverso, o que aumenta o risco tromboembólico.^{4,16}

Pacientes idosos acima de 75 anos e os portadores de disfunção renal apresentam maior risco de complicações hemorrágicas quando em uso de DOACs, o que pode ser agravado se uso concomitante de inibidores de P-gp e/ou CYP3A4.^{4,16} As Figuras 1 e 2 mostram resumidamente as recomendações atuais sobre o manejo de possíveis interações medicamentosas mediadas por essas vias metabólicas. A listagem de medicamentos abaixo não esgota o tema e é sugerido ao prescritor que conheça as drogas em uso pelo doente e verifique as possibilidades de interação.

Escolha do Anticoagulante

Alguns fatores podem influenciar na escolha do anticoagulante. Na população oncológica, as HBPM são a primeira opção terapêutica, especialmente em casos de diagnóstico recente, TEV extenso, doença metastática, sintomas exuberantes, quimioterapia em curso e vômitos relacionados à doença.³ Mais recentemente, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) acrescentou o uso de rivaroxabana ou edoxabana para tratamento de TEV em pacientes oncológicos desde que o doente apresente baixo risco de sangramento e não haja interação medicamentosa com o tratamento em

curso.²⁴ Tal indicação é embasada pelos estudos Select-D e Hokusai Cancer^{20,21} que avaliaram, respectivamente, rivaroxabana e edoxabana neste grupo de pacientes.

Nos pacientes que não desejam terapia parenteral, é preferível o uso de rivaroxabana ou apixabana, uma vez que os demais anticoagulantes orais dependem da administração prévia de heparina.³ Hepatopatas graves e portadores de coagulopatia também se beneficiam preferencialmente do uso de heparina.

Diferentes DOACs possuem ajustes específicos conforme o declínio da função renal, porém há consenso de que não devem ser usados em doentes com disfunção renal grave.^{3,4} Neste caso, a primeira opção conforme o American College of Chest Physicians (ACCP), em sua última publicação (2016), continua sendo AVK.³

Em pacientes coronariopatas, deve-se evitar o uso de dabigatrana, uma vez que esteve associada a maior incidência de eventos agudos coronarianos quando comparada a AVK, o que não foi observado com os outros DOACs.³

Para pacientes com sintomas dispépticos ou risco elevado de sangramento gastrointestinal, é preferível o uso de AVK ou HBPM, podendo-se avaliar apixabana em casos específicos. Dabigatrana aumenta sintomas dispépticos e, juntamente com rivaroxabana e edoxabana, parece estar associada a maior ocorrência de sangramentos gastrointestinais que AVK.

Duração do Tratamento

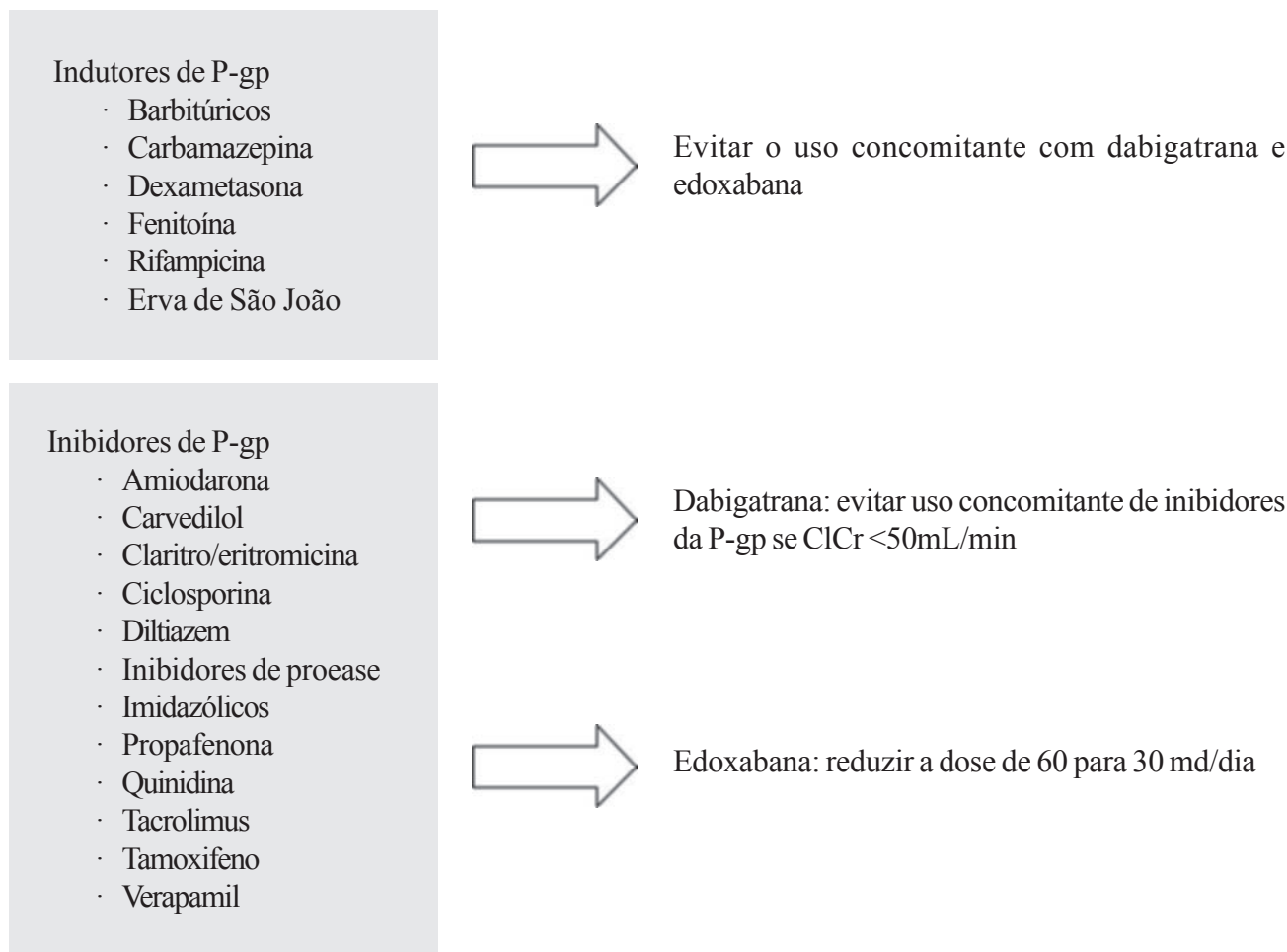
O pilar do tratamento da TVP é a terapia anticoagulante, que atualmente é dividida em três fases: inicial (até 10 dias), longo prazo (da fase aguda até 3 a 6 meses) e estendida (além de 3 a 6 meses da anticoagulação inicial).^{3,23}

Na fase aguda, o benefício do tratamento é a prevenção de extensão do trombo, tromboembolismo pulmonar (TEP), recorrência, repercussão hemodinâmica e óbito.¹ A decisão de estender ou não o tratamento dependerá da avaliação entre o risco de sangramento *versus* risco de recorrência.

Os eventos tromboembólicos com maior risco de recorrência são o TEV relacionado ao câncer (15%

Tabela 2. Metabolismo dos DOACs.

	Metabolismo via P-gp	Metabolismo via CYP3A4 (%)	Eliminação renal (%)
Dabigatrana	Sim	Não	80%
Rivaroxabana	Sim	Sim (33%)	33%
Apixabana	Sim	Sim (25%)	25%
Edoxabana	Sim	Não	50%

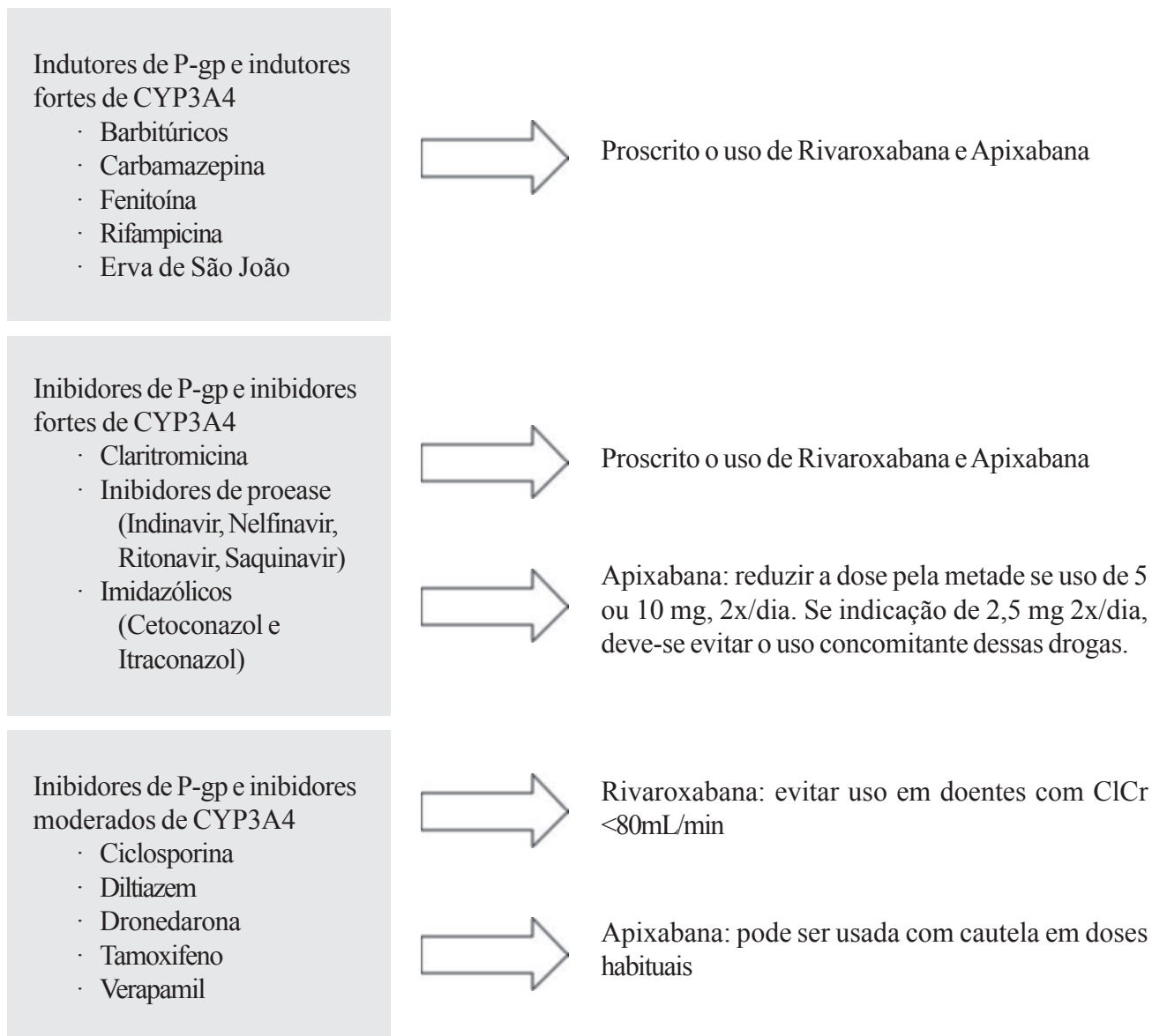
Figura 1. Manejo das interações medicamentosas mediadas pela P-gp no uso de dabigatrana e edoxabana.^{4,16}

de risco anual – não avaliado em cinco anos pela alta mortalidade) e o TEV idiopático ou não provocado (10% de recorrência no primeiro ano, 30% em cinco anos e 40% em dez anos).³ Estes doentes precisam ser avaliados quanto à possibilidade de terapia estendida (indicada exceto se alto risco de sangramento).

O TEV provocado por fator de risco transitório não cirúrgico (como terapia estrogênica, gestação,

trauma ou viagem prolongada) apresenta cerca de 5% de recorrência em um ano e 15% em cinco anos.^{1,3}

Os eventos menos relacionados à recorrência são os associados a fator de risco maior transitório (TEV provocado por cirurgia), com menos de 1% no primeiro ano e cerca de 3% de recorrência em 5 anos.^{1,3} Nestes casos relacionados a fatores de risco transitórios, os estudos evidenciaram que o risco de

Figura 2. Manejo das interações medicamentosas mediadas pela P-gp e CYP3A4 no uso de rivaroxabana e apixabana.^{4,16}

sangramento da terapia estendida ultrapassa o risco de recorrência do evento trombótico, sendo a anticoagulação recomendada por três meses.

Na população com TEV não provocado, observou-se o dobro do risco de recorrência em pacientes do sexo masculino. Neste grupo, a presença de D-dímero negativo após término da anticoagulação não deve ser utilizada para consubstanciar a decisão de não estender a terapia, uma vez que já é conhecida a elevada taxa de recorrência (9,7% por paciente/ano).¹ Na população feminina, o Score HERDOO2²⁴ propõe que a

presença de dois ou mais dos seguintes sinais configura risco elevado de recorrência de TEV (14% ao ano): 1) sinais de síndrome pós-trombótica (hiperpigmentação, edema ou vermelhidão no membro acometido); 2) VIDAS® D-Dímero > 250ug/L (enquanto estiver recebendo anticoagulante nos primeiros seis meses de tratamento); 3) Índice de Massa Corpórea maior ou igual a 30 kg/m²; e 4) idade maior ou igual a 65 anos.²⁴

Outros escores em estudo, como DASH e VIENA ainda dependem de validação externa, limitando sua utilidade até o momento.¹

O risco de retrombose precisa ser ponderado frente ao risco hemorrágico para definição sobre a terapia estendida. Não há na literatura consenso acerca dos escores de risco de sangramento para diferentes populações. Em 2016, o ACCP propôs a seguinte estratificação:³

- a. Baixo risco: sem fatores de risco (0,8% de risco anual de sangramento maior);
- b. Risco moderado: um fator de risco (1,6% de risco anual de sangramento maior);
- c. Alto risco: dois ou mais fatores de risco (mais que 6,5% de risco anual de sangramento maior).

A Tabela 3 explicita os principais fatores de risco para sangramento na vigência de anticoagulação.³

Elucidados os fatores de risco que influenciam a decisão do tempo de tratamento e considerando a literatura atual, as recomendações são:³

- a. TVP proximal ou TEP provocado: 3 meses (grau de recomendação 1B);
- b. TVP proximal ou TEP idiopático:
 - Baixo risco de sangramento: terapia estendida (grau de recomendação 1B);
 - Risco moderado de sangramento: terapia estendida (grau de recomendação 2B);
 - Alto risco de sangramento: 3 meses (grau de recomendação 2B).

Manejo da TVP infrapatelar isolada

Atualmente existem duas opções para o manejo da TVP infrapatelar isolada: anticoagulação ou exame ecográfico seriado.^{1,3} A melhor opção terapêutica para a escolha individual leva em consideração o risco trombótico do doente, o risco de extensão proximal e o risco de sangramento.

Ao ultrassom são considerados achados predisponentes a extensão do trombo:³

1. D-dímero positivo (especialmente se muito elevado e sem outra causa que o justifique (ex: provas inflamatórias negativas);
2. Trombose extensa: trombo maior que 5 cm de comprimento ou maior que 7 mm de diâmetro máximo, ou envolvimento de múltiplas veias;
3. Trombo em veia muscular próximo de veias profundas tronculares;
4. Evento sem fator de risco reversível;
5. Câncer em atividade;
6. Antecedente de TEV;
7. Paciente hospitalizado.

A trombose de veias musculares de panturrilha apresenta menor risco de progressão que a de veias tronculares (tibiais e fibulares). O achado de fatores de risco para extensão favorece a anticoagulação, já quando é elevado o risco de sangramento, o Doppler seriado parece mais prudente. A decisão precisa respeitar também a preferência do paciente.³

Quando definido pela anticoagulação, a recomendação do ACCP favorece o tratamento por três meses em pacientes com evento trombótico distal isolado associado a cirurgia ou fator de risco transitório não cirúrgico (grau de recomendação 1B). Eventos idiopáticos ou relacionados a câncer devem ser avaliados após este período quanto ao benefício da terapia estendida.^{3,29}

Situações Especiais

Gestantes e lactantes

A droga de escolha para profilaxia e tratamento de TEV em gestantes é a heparina, uma vez que não cruza a barreira placentária.^{32,33} A varfarina está associada a embriopatia e óbito fetal e seu uso para tratamento de tromboembolismo na gestação é conduta de exceção. DOACs estão proscritos, visto

Tabela 3. Fatores de risco para sangramento na vigência de anticoagulação segundo o ACCP.³

Idade > 65 anos	Trombocitopenia	Acompanhamento irregular
Idade > 75 anos	AVC prévio	Capacidade funcional reduzida
Sangramento prévio	DM	Cirurgia recente
Câncer	Anemia	Quedas frequentes
Insuficiência Renal	Uso de AINEs	Antiagregação plaquetária
Abuso de álcool	Câncer metastático	Insuficiência Hepática

que não há evidência da segurança do seu uso nesta população.³³ Para o tratamento dessas pacientes, as heparinas de baixo peso molecular são preferíveis à não fracionada. Apesar de não haver ainda consenso na literatura, deve-se considerar a monitorização da atividade anti-Xa pelo menos no início do tratamento. O aumento da superfície corpórea ao longo da gravidez e o aumento da taxa de filtração glomerular (fisiológico) podem levar à necessidade de ajuste da dose da heparina.³³

Lactantes podem fazer uso de heparina isoladamente ou como ponte para AVK. Já os DOACs são proscritos também durante a amamentação.³²

Trombose relacionada a câncer

A doença neoplásica é considerada ativa quando presente (seja ela recorrente, localmente avançada ou metastática); ainda durante os primeiros seis meses do diagnóstico, com tratamento administrado no último semestre, ou ainda em neoplasias hematológicas que não se encontram em remissão completa.²⁸ Desta forma, a HBPM constitui o tratamento de escolha nos primeiros seis meses de TEV na população oncológica, conforme preconizado pelas diferentes sociedades de oncologia e o ACCP. Recentemente, o ISTH, após a publicação de estudos controlados e randomizados específicos com rivaroxabana (Select-D)²² e edoxabana (Hokusai VTE Cancer)²³ acrescentou a possibilidade de uso destes DOACs nos grupos de pacientes abaixo relacionados:

- a. Pacientes oncológicos com diagnóstico de TEV recente e alto risco de sangramento devem ser preferencialmente tratados com HBPM (especialmente tumores intactos de trato gastrointestinal ou genitourinário, portadores de nefrostomia, úlcera duodenal, gastrite, esofagite ou colite);
- b. Rivaroxabana e edoxabana são opções terapêuticas aceitáveis na ausência de risco de sangramento elevado e interação com medicações em uso. Vale frisar que a absorção dos DOACs ocorre no segmento distal do estômago e proximal do intestino; assim, é necessária a administração por via oral ou intragástrica. Pacientes com

hiperêmese, gastrectomizados ou em uso de sonda nasoenteral não são elegíveis para anticoagulação com estas drogas.^{25,26}

Pacientes obesos

O ISTH preconiza o uso de doses habituais de DOACs em pacientes com IMC menor ou igual a 40 kg/m² ou menos que 120 kg. Acima disto, é preferível a não utilização de DOACs.²⁹ Ao prescrever heparina para esta população, calcular a dose em função do peso total, podendo-se ainda utilizar o peso ajustado como referência – neste último caso, verificar atividade anti-Xa ou TTPa.

Referências

1. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1583-1594.
2. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):187-205.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352.
4. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):206-32.
5. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S; Saiseikai Stroke Research Group. Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7(1):62-71.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
7. Schulman S, Kakkar A. K., Goldhaber S. Z., Schellong S., Eriksson, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2013; 129(7),764–772.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18.
9. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517-524

10. Boehringer Ingelheim Brasil (2019). Monografia do produto Pradaxa®. <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/Infographics/Pradaxa.pdf>. Acesso realizado em 20 de Janeiro de 2019.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(26), 2499–2510.
12. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
13. EINSTEIN CHOICE Investigators, Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222.
14. Agnelli G, Buller HR, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
15. Agnelli G, Buller HR, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708.
16. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-33.
17. Raskob GE, van Es N et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *NEJM* 2018 Feb 15;378(7):615-24
18. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517-524
19. Daiichi Sankyo do Brasil (2019) Monografia do produto Lixiana®. http://www.daiichisankyo.com.br/site/arquivos/produtos-medicamentos-de-venda-sob-prescricao/lixiana/2018-12/Lixiana_Bula_Profissional.pdf. Acesso realizado em 23 de Janeiro de 2019.
20. Andexxa-An Antidote for Apixaban and Rivaroxaban. *JAMA*. 2018 Jul 24;320(4):399-400.
21. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023.
22. Raskob GE, van Es N et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *NEJM* 2018 Feb 15;378(7):615-624.
23. Prandoni P, Barbar S et al. Optimal duration of anticoagulation – Provoked *versus* unprovoked VTE and role of adjunctive thrombophilia and imaging tests. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1210-5
24. Rodger MA, Gal LG, Langlois NJ, et al. REVERSE II investigators. “HERDOO2” clinical decision rule to guide duration of anticoagulation in women with unprovoked venous thromboembolism. Can I use any d-Dimer? *Thromb Res*. 2018 Sep;169:82-86. *Thrombosis Research* 169 (2018) 82-86.
25. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891-4.
26. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517-524
27. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:796-800
28. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1289-1303
29. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1308-13.
30. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist* 2017;22:00-00.
31. Prandoni P, Barbar S, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. *European Journal of Internal Medicine* 25(2014)25-30.
32. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al; Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):103-18.
33. Chan WS, Rey E, Kent NE; et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jun;36(6):527-53.



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Baixa Dose de Prednisona de Liberação Modificada em Espondiloartrite Axial: Eficácia e Tolerabilidade de Três Meses

Low Dose of Prednisone of Modified Release in Axonal Spondylarthritis: Efficacy and Tolerability of Three Months

Francesca Bandinelli¹, Francesco Scazzariello¹, Emanuela Pimenta da Fonseca², Mittermayer Barreto Santiago², Claudio Marcassa³, Francesca Nacci¹, Marco Matucci Cerinic¹

¹Departamento de Medicina Experimental e Clínica, Universidade de Florença; Florença, Itália; ²Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, Bahia, Brasil; ³Maugeri Institutos Clínicos e Científicos; Veruno, Itália

Os glicocorticoides orais (GCs) demonstraram ser eficazes na redução dos sintomas inflamatórios da artrite reumatoide, mas seu uso não é apoiado por evidências científicas nas espondiloartrites (SpA). A prednisona oral de liberação modificada (LM) feita na hora de dormir tem se mostrado mais eficaz do que a prednisona de liberação imediata tomada pela manhã. Este estudo de coorte unicêntrico avaliou, retrospectivamente, a eficácia e a segurança de prednisona de LM em baixas doses, por 12 semanas (5 mg ao dia, administração ao deitar) em 57 pacientes adultos com SpA axial. Destes, 41 apresentavam doença ativa (BASDAI ≥ 4) no início do estudo. Uma melhoria de 50% do BASDAI ou um BASDAI menor que 4 no final do estudo foi o desfecho primário. A prednisona de LM reduziu significativamente o BASDAI (de $5,5 \pm 2,6$ para $3,0 \pm 2,8$; $p < 0,001$), assim como sintomas inflamatórios, dor, fadiga e rigidez matinal. No total, sete pacientes (11,8%) tiveram reações adversas não graves após a prednisona de LM. Em pacientes com SpA sintomática, o uso de baixa dose de prednisona de LM reduziu os sintomas e os índices clínicos de atividade da doença, além de mostrar um perfil de segurança positivo.

Palavras-chave: Espondiloartrite; Glicocorticoides; Prednisona modificada.

Oral glucocorticoids (GCs) have been shown to be effective in reducing the inflammatory symptoms of rheumatoid arthritis, but their use is not supported by scientific evidence on spondyloarthritis (SpA). Modified release oral prednisone (LM) at bedtime has been shown to be more effective than immediate-release prednisone taken in the morning. This unicentric cohort study retrospectively evaluated the efficacy and safety of low dose LM prednisone for 12 weeks (5 mg daily, bedtime administration) in 57 adult patients with axial SpA. Forty-one of these patients showed active disease (BASDAI ≥ 4) at baseline. A 50% improvement in BASDAI or a BASDAI less than 4 at the end of the study was the primary endpoint. LM prednisone significantly reduced BASDAI (from 5.5 ± 2.6 to 3.0 ± 2.8 , $p < 0.001$), as well as inflammatory symptoms, pain, fatigue and morning stiffness. In total, seven patients (11.8%) had non-serious adverse reactions after LM prednisone. In patients with symptomatic SpA, the use of low dose LM prednisone reduced the symptoms and clinical evidences of disease activity, in addition to showing a positive safety profile.

Keywords: Spondylarthritis; Glucocorticoids; Modified prednisone.

Correspondence addresses:

Dr. Mittermayer Santiago
mitter@svn.com.br

Received: October 24, 2018

Revised: December 17, 2018

Accepted: January 13, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Introdução

O objetivo do tratamento da espondiloartrite (SpA) é o controle dos sinais e sintomas e a redução dos parâmetros da inflamação. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são recomendados como tratamento farmacológico de primeira linha; e para aqueles pacientes que não respondem aos AINEs, são utilizados os inibidores do TNF- α .

Ao contrário da artrite reumatoide (AR), nem as drogas antirreumáticas convencionais modificadoras da doença (DMARDs) nem os glicocorticoides (GCs) são recomendados no tratamento da SpA axial,¹ e a evidência de sua eficácia neste contexto é limitada e controversa. No entanto, os GCs podem ser úteis em pacientes com envolvimento periférico, particularmente em pacientes intolerantes ou com contraindicações aos AINEs.

A eficácia da dose baixa de prednisona em pacientes com SpA é desconhecida. Assim, o objetivo deste estudo preliminar foi avaliar a eficácia clínica a médio prazo e o perfil de segurança de baixas doses de prednisona de liberação modificada (LM), ou seja, liberação do medicamento no início da manhã em pacientes com SpA refratária ou intolerante a AINEs ou com comorbidades que limitam o uso dos agentes bloqueadores do TNF- α .

Material e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva observacional de 12 semanas, em um único centro usando dados de pacientes tratados na Unidade Reumatológica da Universidade de Florença, Itália. Todos os pacientes assinaram o consentimento informado para a coleta anônima de seus dados demográficos e clínicos.

Foram revisados os dados de todos os pacientes adultos virgens de tratamento com GCs com idade acima 18 anos, com diagnóstico de SpA axial de acordo com os critérios da ASAS², de setembro de 2012 a dezembro de 2013. Foram incluídos neste estudo aqueles pacientes refratários ou intolerantes aos AINEs e/ou com comorbidades que limitavam o uso dos agentes bloqueadores do TNF- α e que foram tratados com prednisona de LM.

Os pacientes foram avaliados por reumatologistas com experiência no tratamento de SpA e receberam 5 mg/dia de prednisona de LM (Lodotra®, administração antes de dormir, às 22h00). Os pacientes foram atendidos ou contatados por telefone ou e-mail após 4 semanas; se bem tolerado, nenhum ajuste de dose de prednisona de LM foi feito; caso contrário, foi interrompido. Todos os pacientes foram reavaliados 8 semanas depois e, assim, após 12 semanas em uso de prednisona de LM.

Parâmetros de eficácia e segurança

A atividade da doença foi medida no início do estudo e na semana 12 pelo BASDAI, de acordo com a recomendação EULAR³. Fadiga, duração da rigidez matinal (em minutos) assim como a mobilidade espinhal, medida pelo Índice de Metrologia de Espondilite Anquilosante de Bath⁴ foram também avaliados. Outras avaliações incluíram a entesite, usando o Escore de Entesite para Espondilite Anquilosante de Maastricht (MASES de 0-13);⁵ Avaliações de resultados laboratoriais incluíram velocidade de sedimentação de hemácias (VHS) e níveis de proteína C reativa (PCR).

Avaliações de segurança também foram realizadas com o registro de reações adversas relacionadas à droga que ocorreram após a primeira ingestão da prednisona de LM.

Resultados

No total, 93 pacientes foram selecionados e 59 preencheram os critérios de seleção. Dois deles pararam a prednisona de LM precocemente por razões não clínicas (má adesão) e foram excluídos; os 57 restantes foram incluídos na análise final. Todos completaram o follow-up de 12 semanas. A idade mediana dos pacientes foi 56 anos, faixa de 26-86 anos; 65% mulheres. No início do estudo, três quartos dos pacientes (72,9%) foram tratados com drogas DMARDs e/ou anti-TNF- α .

Após 12 semanas com prednisona de LM (5 mg/dia), observou-se uma redução significativa do BASDAI na população geral. A dor axial e periférica diminuiu de $5,2 \pm 3,9$ para $3,4 \pm 3,5$ ($p = 0,0013$) e de $6,3 \pm 3,7$ para $3,8 \pm 3,7$ ($p = 0,001$), respectivamente.

A fadiga e a rigidez matinal também diminuíram significativamente. Ao contrário, apenas modestas variações no BASMI e no MASES foram registradas (de $1,5 \pm 1,9$ para $1,2 \pm 1,6$ e de $2,9 \pm 4,3$ para $1,9 \pm 3,7$, respectivamente; não significante para ambas as variações).

Os marcadores inflamatórios também diminuíram significativamente após a prednisona de LM: a VHS diminuiu de $20,3 \pm 16$ para $15,4 \pm 13$ mm ($p < 0,001$) e PCR de 11 ± 26 para 4 ± 6 mg / L ($p < 0,05$).

No geral, a taxa de resposta após 12 semanas foi de 52,6%: entre os 16 pacientes que iniciaram a prednisona de LM com uma doença pouco ativa (pontuação BASDAI < 4), o desfecho primário (ou seja, uma melhoria de 50% no BASDAI na semana 12) foi alcançado em oito (50%). Uma taxa de resposta semelhante ($n = 22$, 53,7%, não significativo) foi documentada nos 41 pacientes com SpA ativa no início do estudo.

Quanto à segurança, o novo tratamento foi bem tolerado durante o período de 12 semanas de observação sendo relatados apenas eventos adversos moderados em seis pacientes e um evento adverso grave em uma paciente.

Discussão

Embora os esteroides administrados localmente tenham se mostrado eficazes quando usados por injeções guiadas por tomografia computadorizada nas articulações sacroilíacas, as recomendações ASAS / EULAR para o manejo de SpA ainda afirmam que o uso de GCs sistêmicos não é apoiado por evidências.⁴ No presente estudo, a eficácia da prednisona de LM foi avaliada em condições reais durante um período de observação de 3 meses. Apesar das baixas dosagens de esteroides prescritas, os autores encontraram uma melhora substancial de fadiga, dor e rigidez matinal, uma redução significativa nos marcadores inflamatórios, bem como nos escores do BASDAI. Pelo contrário, a dor sacroilíaca e o escore BASMI permaneceram inalterados após 12 semanas, e o MASES diminuiu apenas ligeiramente após a prednisona de LM. A dor sacroilíaca é um parâmetro de eficácia difícil de ser avaliado e raramente usado

para monitorar as melhorias da SpA em ensaios clínicos. O BASMI, um parâmetro que indica perda de mobilidade axial, e indiretamente, danos permanentes, não surpreendentemente, foi maior em pacientes com baixa atividade da doença, que também apresentavam maior duração da doença.

O estudo também demonstrou que 42 (53,7%) dos pacientes com SpA ativa no início do estudo respondeu ao tratamento, apesar das doses muito baixas (5 mg por dia) de prednisona de LM prescrita, com uma redução no escore BASDAI de -3,1 pontos após 3 meses. Além disso, a dor e a fadiga axial e periférica e a rigidez matinal já melhoraram significativamente após 4 semanas e depois permaneceram substancialmente inalteradas.

No geral, os perfis de segurança e tolerabilidade do tratamento com doses baixas de prednisona por LM foram bons neste período de 12 semanas de estudo.

Este estudo apresenta várias limitações, incluindo o desenho retrospectivo, a ausência de um grupo controle e o curto período de observação. No entanto, a população estudada é bem representativa de pacientes tipicamente encontrados na prática dos reumatologistas.

Referências

1. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75.
4. Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol.* 1995;22(8):1609.
5. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2): 127-32.

RELATO DE CASO



Interrupção do Arco Aórtico: Tratamento Cirúrgico no Adulto em um Centro de Referência de Cardiopatias

Aortic Arch Interruption: Adult Surgical Treatment at a Reference Center for Adult Heart Disease

Bruno da Costa Rocha, Breno Soares Wanderley, Anabel Góes Costa
*Serviço de Cardiopatias Congênitas no Adulto do Hospital Santa Izabel;
Salvador, Bahia, Brasil*

A interrupção do arco aórtico (IAA) é uma condição extremamente rara, caracterizada pela interrupção luminal segmentar ou focal. O diagnóstico pormenorizado é realizado por angiotomografia computadorizada (AngioTC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) e o tratamento é eminentemente cirúrgico. Entre 2013 e início de 2019, 4 pacientes adultos foram submetidos à cirurgia para tratamento de IAA tipo A no Hospital Santa Izabel (HSI) através da interposição cirúrgica de enxerto por via extra-anatômica, entre a aorta torácica ascendente e descendente, por via mediana. A mediana de permanência dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 3 dias, hospitalar de 7 dias, tempo de acompanhamento médio de 31,2 meses $\pm$ 25,3, não havendo nenhuma complicação hemodinâmica, infecciosa ou óbito. Em comparação com outros centros de referência, como o *Texas Heart Institute* (USA), a técnica de tratamento cirúrgica aplicada no HSI demonstrou-se segura, sem mortalidade e com resultados a médio prazo adequados e compatíveis com a literatura.

Palavras-chave: Aorta Torácica (anormalidades); Interrupção de arco aórtico; Xenoenxerto; Hipertensão Arterial Sistêmica.

Correspondence addresses:

Dr. Bruno Rocha
brunorochaccv@hotmail.com

Received: November 13, 2018

Revised: December 12, 2018

Accepted: January 22, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Aortic arch interruption (IAA) is an extremely rare condition, characterized by segmental or focal luminal disruption. The detailed diagnosis is performed by computerized angiography (AngioTC) or nuclear magnetic resonance (MRI) and the treatment is eminently surgical. Between 2013 and early 2019, 4 adult patients underwent surgery to treat type A IAA at Santa Izabel Hospital (HSI) through surgical insertion of an extra-anatomical graft between the ascending and descending thoracic aorta. The median patient stay in the Intensive Care Unit (ICU) was 3 days, hospital permanence 7 days, mean follow-up time of 31.2 months $\pm$ 25.3, with no hemodynamic, infectious or death complications. Compared with reference centers, such as the Texas Heart Institute (USA), the surgical treatment technique applied at the HSI has been shown to be safe, without mortality and with adequate mid-term results, which was corroborated with the literature.

Keywords: Thoracic aorta; Aortic arch interruption; Heterografts; Hypertension.

Introdução

A má formação congênita do arco aórtico ocorre pela persistência ou involução inadequada dos arcos branquiais no período embrionário.¹ A interrupção do arco

aórtico (IAA) é caracterizada pela interrupção luminal segmentar ou focal, considerada extremamente rara, com aproximadamente três indivíduos afetados por um milhão de nascidos vivos.²

A IAA é classificada conforme a localização do segmento comprometido:

Tipo A: após subclávea esquerda (SCE) ou distal;

Tipo B: entre a SCE e a carótida esquerda comum (CC); ou

Tipo C: entre a CC e o tronco braquicefálico (TBC) ou proximal.

A IAA pode estar associada à hipoplasia de arco, categorizada por diminuição no calibre em relação à aorta ascendente em 60% para o arco proximal; 50% para arco distal e 40% para o istmo aórtico.

A interrupção de arco (IAA) do tipo A é a mais encontrada em adultos, compatível com a vida, caso haja fluxo para a aorta descendente via persistência de canal arterial, o que ocorre no período neonatal predominantemente e tardiamente com o desenvolvimento de colaterais sistêmicas entre o segmento proximal e distal à interrupção.

A IAA tipo A está associada a outras cardiopatias congênitas como persistência de canal arterial, comunicação interventricular e valva aórtica bivalvular.

O desenvolvimento de sintomas pode ocorrer e não são patognomônicos, ao exemplo de claudicação intermitente de membros inferiores, isquemia crônica mesentérica, cefaleia e dispnéia progressiva. A hipertensão arterial proeminente em membro superior e vasos cerebrais pode evoluir com complicações como hemorragia por rotura de aneurisma cerebral, assim como hipertrofia ventricular esquerda progressiva e morte súbita.³

O diagnóstico pormenorizado é realizado por angiotomografia computadorizada (AngioTC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), entretanto é geralmente precedido de ecocardiograma bidimensional e avaliação clínica rigorosa que inclui medida de pressão arterial nos quatro membros. A avaliação dos vasos cerebrais por estes métodos pode revelar aneurisma cerebral ou má formação arteriovenosa. O cateterismo cardíaco pode ser solicitado para complementar a avaliação funcional ou cineangiocoronariografia.

O tratamento da IAA tipo A é eminentemente cirúrgico. A técnica com interposição de enxerto sintético tubular entre o segmento proximal à interrupção e distal é o método de escolha no adulto. A interposição de enxerto por via extra-anatômica, entre a aorta torácica ascendente e descendente, por via mediana, é amplamente realizada.⁴ O Hospital Santa Izabel (HSI) (Salvador, BA, Brasil), por ser referência no tratamento de cardiopatia congênita no adulto, vem desenvolvendo experiência cirúrgica nesta rara condição.

Material e Métodos

No período de novembro de 2013 a janeiro de 2019, 4 pacientes adultos foram submetidos no Hospital Santa Izabel à cirurgia para tratamento de IAA tipo A, utilizando a técnica cirúrgica descrita acima. A técnica consiste em interposição de enxerto tubular sintético entre a aorta ascendente e a descendente por via mediana, passando o enxerto pela face diafragmática e anterior à veia cava inferior com auxílio de circulação extracorpórea (CEC).

O preparo na sala de cirurgia incluiu a monitorização completa padrão e suplementada com temperatura esofágica e retal, pressão invasiva em artéria femoral comum e radial direita contínuas, sendo os pacientes submetidos a anestesia geral balanceada.

A cirurgia consistiu em entrada em CEC e dissecação da aorta descendente por abertura posterior do pericárdio com deslocamento do coração para o espaço pleural direito, criteriosa hemostasia com ligadura de múltiplas colaterais no segmento da aorta acima do diafragma por segmento de aproximadamente 10cm. Realizada hipotermia leve a profunda, clampeamento da aorta ascendente e cardioplegia sanguínea ou Custodiol.

Realizou-se o clampeamento parcial da aorta descendente e anastomose distal do enxerto sob hipotermia protetora contra isquemia da medula espinhal. Após criteriosa hemostasia com suplemento de cola biológica, retorno do coração à posição habitual e medida do enxerto (entre 22 e 25 cm de extensão em média), realizou-se a confecção da anastomose proximal da aorta ascendente, aeração de cavidades e do enxerto e despinçamento da aorta

com normalização do fluxo coronariano. Foi utilizado sistematicamente suporte de sistema de lavagem de hemácias (Autolog ou CellSaver) para reposição suplementar, o que permitiu evitar transfusão de concentrado de hemácias em dois pacientes. Ao final, saída de CEC e procedimentos padrão de síntese.

Relato de Caso

Quatro pacientes foram operados no período de seis anos, sendo 3 do sexo feminino (75%), com idade média de 25 anos $\pm$ 4,3, peso de 70 Kg $\pm$ 10,1, IMC de 26 $\pm$ 3,3, com tempo de CEC de 135 min $\pm$ 23,8 e pinçamento de aorta de 53,2 min $\pm$ 42.

Paciente 1: JBQ, 57 Kg, 1m61cm, sexo feminino, 23 anos, estudante, oligossintomática, com HAS descoberta na idade adulta, com medidas de PA (MSD = 160x80mmHg e MIE = 120x100mmHg). Anatomia AngioTC: interrupção de aorta distal com grande quantidade de colaterais e aneurisma de 3cm em ramo da SCE e istmo aórtico.

Vasos cerebrais normais.

Cirurgia: DacronTerumo 20mm + Secção de aneurisma istmo aórtico. CEC 150min; pinçamento de aorta = 18min em hipotermia profunda.

Follow-up: 5 anos e 2 meses assintomática

Uso de beta-bloqueador por 12 meses de PO, diminuído e suspenso após MAPA 24h normal.

Método de reavaliação: RNM enxerto normal e aneurisma resolvido.

Paciente 2: CCJ, 25 anos, 81Kg, 1m64cm, sexo feminino, 25 anos, comerciária, observou HAS durante gravidez. Dispneia progressiva, CF II NYHA em uso de BRA e ECA. Tem asma brônquica, com medidas de PA (MSD = 220x80mmHg e MIE = 120x100mmHg).

Anatomia AngioTC: interrupção de aorta distal com grande quantidade de colaterais sem aneurismas.

Vasos Cerebrais normais.

Cirurgia: PTFE Goretex 18mm. CEC 160min; pinçamento de aorta = 20min em hipotermia leve.

Follow-up: 3 anos e 1 mês: assintomática.

Uso de BRA por HAS leve associado a Síndrome Metabólica, com medidas de PA (MSD = 150x80mmHg e MIE = 154x80mmHg).

Método de reavaliação: RNM normal (Figura 1).

Figura 1. Imagem de RNM do paciente 2 em 6 meses de PO, setas apontando o enxerto de Goretex entre a aorta ascendente e descendente via diafragmática e acima da veia cava inferior.



Paciente 3: ECB, 31 anos, 74Kg, 1m70cm, sexo masculino, carregador, observou HAS durante avaliação de rotina pelo médico do trabalho. Dispneia aos grandes esforços, CF I NYHA, sem medicações, com medidas de PA (MSD = 140x80mmHg e MIE = 100x90mmHg).

Anatomia AngioTC: interrupção de aorta distal com grande quantidade de colaterais sem aneurismas.

Vasos Cerebrais normais.

Ecocardiograma: massa de VE 256 (normal até 224g), FE/Ve84%.

Cirurgia: DacronJotec Flowave 20mm. CEC 120min; pinçamento de aorta = 105min em hipotermia leve.

Follow-up: 2 anos e 6 meses: assintomático, retornou às atividades laborais intensas como carregador.

Uso de beta-bloqueador por estenose valvar aórtica leve por valva aórtica bivalvular, com medidas de PA (MSD = 120x80mmHg e MIE = 130x90mmHg).

Método de reavaliação: RNM normal.

Paciente 4: JBA, 68Kg, 1m60cm, sexo feminino, 21 anos, queixa de cefaleia desde os 5 anos de idade e dispneia progressiva após idade adulta, CF II NYHA em uso de BRA e beta-bloqueador, com medidas de PA (MSD= 175x115mmHg e MIE=126x90mmHg).

Anatomia AngioTC: interrupção de aorta distal com grande quantidade de colaterais sem aneurismas (Figura 2).

Vasos Cerebrais com cerebral média esquerda com discreta dilatação de 2mm não aneurismática.

Cirurgia: DacronJotec Flowave 18mm. CEC 110min; pinçamento de aorta= 70min em hipotermia leve.

Follow-up: 1 mês (hipotensão ortostática com tontura).

Suspenso no 10PO, beta bloqueador devido a hipotensão, com medidas de PA (MSD= 120x80mmHg e MIE=115x80mmHg).

Método de reavaliação: ecocardiograma com fluxo pulsátil em aorta abdominal.

Resultados e Discussão

A mediana de permanência dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 3 dias, hospitalar de 7 dias, tempo de acompanhamento médio de 31,2 meses $\pm$ 25,3.

Não houve nenhuma complicação hemodinâmica, infecciosa ou óbito.

Figura 2. AngioTC do paciente 4 em reconstrução 3D, demonstrando interrupção de aorta com hipoplasia de arco aórtico.



O tratamento cirúrgico no adulto com IAA tipo A é realizado evitando-se as grandes colaterais por acesso mediano, demonstrando-se efetivo para reestabelecer o fluxo pulsátil distal. Na experiência de Krishna e colaboradores⁴, no *Texas Heart Institute*, com sete pacientes operados, cinco foram abordados por via mediana, sendo descritas complicações naqueles que foram submetidos a via lateral, em especial pela hemorragia e pelo próprio diâmetro inferior dos enxertos 12 e 16mm, em comparação com nossa casuística cujos diâmetros foram de 18 e 20mm³. A via mediana propicia a circulação extracorpórea plena e hipotermia mais acentuada o que evita a possibilidade de grave complicação como isquemia medular durante clampeamento da aorta descendente podendo levar a paraplegia.

Na casuística do InCor-HCFMUSP de 2001, com 15 pacientes operados, inclusive de coarctação de aorta na idade adulta, 13 (86,7%) foram por via mediana. Nesta série histórica não houve mortalidade assim como a apresentada nesta casuística.

No nosso acompanhamento, três pacientes relataram tontura nos primeiros meses do pós-operatório, provavelmente pelo desvio precoce de sangue para o enxerto que está prévio às artérias do tronco supra-aórtico. Houve ainda relato de estranhamento pela percepção pulsátil em abdome e membros inferiores que coincide em medida não invasiva de PA de pressão de MMII acima da medida de MMSS.

O tipo de enxerto utilizado foi Dacron em 3 pacientes e PTFE em outro, sabendo-se que o custo do PTFE no Brasil é mais alto e por vezes de difícil acesso, em casuística com 4 pacientes operados. Lisboa e colaboradores⁵, no acompanhamento de dois pacientes de 13 e 22 anos, observou estenose não relacionada às anastomoses, cujo material foi Dacron. Segundo Bustos e colaboradores⁷, os enxertos mais recentes de Dacron receberam modificações que conferem resultado anisotrópico analisado em laboratório com capacidade reconhecida.⁶

Apesar de a casuística apresentada ser pequena, outros centros com alto volume de cirurgia para

tratamento de cardiopatia no adulto, como o *Texas Heart Institute*, apresentou série com 7 pacientes no período de 5 anos, o InCor-SP, no período de 21 anos, apresentou casuística de 15 pacientes, porém a maioria com o espectro de coarctação de aorta.

Em conclusão, trata-se de um estudo inicial com as evidentes limitações pelo N apresentado, cuja técnica de tratamento cirúrgica aplicada demonstrou-se segura, sem mortalidade e com resultados a médio prazo adequados e compatíveis com a literatura.

Referências

1. Priya S, et al. Congenital anomalies of the aortic arch. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Apr; 8(Suppl 1): S26-S44.
2. Messner G, et al. Interrupted Aortic Arch in an Adult. Single-Stage Extra-Anatomic Repair. *Tex Heart Inst J*. 2002;29(2):118-21
3. Vaideeswar P, et al. Discontinuity of the arch beyond the origin of the left subclavian artery in an adult: Interruption or coarctation? *Ann Pediatr Cardiol*. 2018 Jan-Apr;11(1):92-6.
4. Krishna CS, et al. Interruption of Aortic Arch in Adults: Surgical Experience with Extra-Anatomic Bypass. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32(2):147-50.
5. Lisboa LAF, et al. Tratamento cirúrgico da coarctação do arco aórtico em adulto: avaliação clínica e angiográfica tardia da técnica extra-anatômica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001;16(3):187-9.
6. Aurigemma D, et al. Non-anastomotic failure of woven Dacron tube grafts in the thoracic aorta in young adults. *J Card Surg*. 2018 Oct;33(10):653-57.
7. Bustos CA, et al. Mechanical characterisation of Dacron graft: Experiments and numerical simulation. *J Biomech*. 2016 Jan 4;49(1):13-18.



RELATO DE CASO

Infiltrado Pulmonar Difuso em Paciente Oncológico*Diffuse Pulmonary Infiltrate in Cancer Patient*

Lais Cibele Sousa Melo¹, Natália Carvalho Paim Figueira Santos¹, Loana Bueno Valença², Ricardo Souza Antenor³, José Alves Rocha Filho⁴, Jamocyr Moura Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia; ²Serviço de Oncologia; ³Serviço de Patologia – Laboratório Studart&Studart; ⁴Serviço de Bioimagem; Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A toxicidade pulmonar costuma ocorrer em 10% dos indivíduos submetidos à quimioterapia antineoplásica. O presente caso apresentou paciente do sexo feminino, 77 anos, portadora de neoplasia maligna de Mama (EC II) e comorbidades, em uso de Paclitaxel para a neoplasia, que cursou inicialmente com tênue infiltrado pulmonar bilateral difuso para pneumonia bacteriana severa, e com diagnóstico final de dano alveolar difuso secundário à toxicidade pulmonar pelo Paclitaxel. Este relato de caso demonstra a importância para a toxicidade pulmonar causada por quimioterápicos, quando houver sintomas respiratórios e achados tomográficos que não havia antes do início do tratamento antineoplásico.

Palavras-chave: Quimioterápicos; Toxicidade; Pneumonia.

Pulmonary toxicity usually occurs in 10% of individuals undergoing antineoplastic chemotherapy. The present case showed a 77-year-old female patient with malignant neoplasm of breast (EC II) and comorbidities, using Paclitaxel for neoplasia. She initially had mild diffuse bilateral pulmonary infiltrate but cursed to severe bacterial pneumonia, with a diagnosis end of diffuse alveolar damage secondary to pulmonary toxicity by Paclitaxel. This case report demonstrates the importance for pulmonary toxicity caused by chemotherapy, since there are respiratory symptoms and tomographic findings that were not present before the start of the antineoplastic treatment.

Keywords: Chemotherapy, Toxicity, Pneumonia.

Introdução

A toxicidade pulmonar por fármacos é uma reação inflamatória do aparelho respiratório apresentada por alguns indivíduos quando expostos a determinados medicamentos. Os pulmões são alvo de uma variedade de possíveis insultos tóxicos devido não só à sua vasta rede arterial, por onde transita várias vezes por dia toda a volemia do organismo, como também à sua extensa área de superfície de exposição ao meio ambiente. Uma grande variedade de doenças pode acometer as vias aéreas, parênquima pulmonar, mediastino, pleura, vasos e sistema neuromuscular, sendo as pneumonias intersticiais a forma mais comum de apresentação.¹

Acredita-se que anualmente ocorram cerca de 2 milhões de casos de reações adversas a fármacos nos Estados Unidos, sendo que mais de 380 medicamentos podem causar toxicidade pulmonar, resultando em variadas e inespecíficas formas

Correspondence addresses:
lalacibele@hotmail.com

Received: November 20, 2018

Revised: December 11, 2018

Accepted: January 27, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:
All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

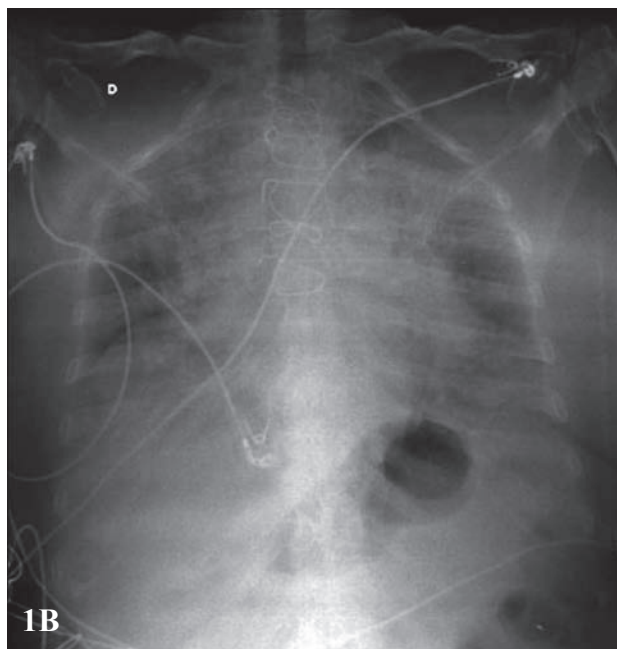
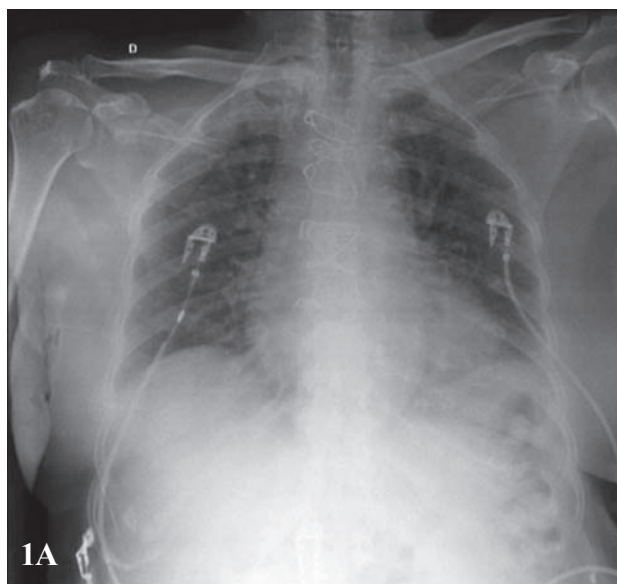
de apresentação clínica, o que acarreta dificuldade diagnóstica.^{1,2} A toxicidade pulmonar costuma ocorrer em 10% dos indivíduos submetidos à quimioterapia antineoplásica. Assim, os padrões tomográficos e histopatológicos são essenciais para o diagnóstico e tratamento desses indivíduos.³

Relato de Caso

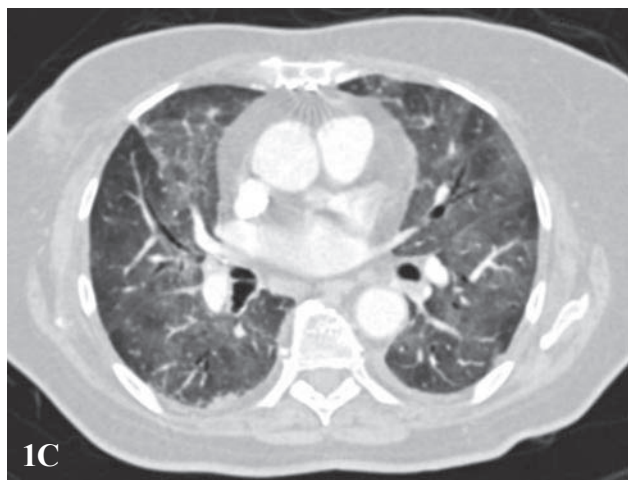
Paciente do sexo feminino, 77 anos, aposentada (trabalhou com Lavradora), portadora de neoplasia maligna de Mama (EC II), hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, valvopatia (estenose mitral) e doença arterial coronariana com passado de revascularização miocárdica em 2005, iniciou tratamento quimioterápico em 18/04/18, sendo o 1º ciclo com Paclitaxel e Bevacizumabepor (suspeita de metástase óssea afastada a posteriori) e os demais, semanalmente, com Paclitaxel. A paciente relatou que desde meados de maio de 2018 passou a cursar com tosse produtiva com expectoração esbranquiçada e dispneia progressiva.

Admitida no Hospital Santa Izabel em 05/07/18, referindo tosse, dispneia e febre (Temperatura axilar: 38,6°C). Exames laboratoriais mostravam hipoxemia na hemogasometria arterial (PO₂ 59 mmHg e SatO₂ 92%) e alteração leucocitária com aumento do número de bastonetes. Radiografia de tórax com tênue infiltrado pulmonar bilateral difuso (Figura 1A). Iniciada antibioticoterapia venosa com ceftriaxone e claritromicina, evoluiu com dessaturação, aumento da dispneia e piora radiográfica, com intensificação do infiltrado pulmonar difuso (Figura 1B), sendo encaminhada para unidade de terapia intensiva em 08/07/18, onde foi iniciada oxigenioterapia sob máscara de venturi a 50% e escalonado antibiótico para Piperacilina + Tazobactam. Submetida a tomografia de tórax em 09/07/18 (Figura 1C) que mostrou infiltrado difuso em vidro fosco. Em 10/07/18, foi avaliada pela Pneumologia, com orientação para manter os antimicrobianos, a metilprednisolona 120mg/dia e acrescentar Sulfametoxazol+Trimetoprima. Em 11/07/18, evoluiu com intensificação da dispneia, piora da hipoxemia, quando iniciada a ventilação mecânica, escalonado antibiótico para meropenem e mantidos a

Figura 1. Radiografia de tórax em AP do dia 05/07/18 com tênue infiltrado bilateral difuso (A), radiografia de tórax em AP do dia 08/07/18 com piora do infiltrado pulmonar difuso (B) e TC de tórax do dia 09/07/18 com vidro fosco difuso bilateralmente (C).



claritromicina e o sulfametoxazol+trimetoprima. Foi encaminhada para realização de biópsia pulmonar cirúrgica, sendo realizadas biópsias em língula e em segmento anterior de lobo superior esquerdo, e iniciada pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia por 03 dias). Em 12/07/18, apresentou instabilidade hemodinâmica, sendo diagnosticado infarto sem supra do segmento ST, optando-se por tratamento



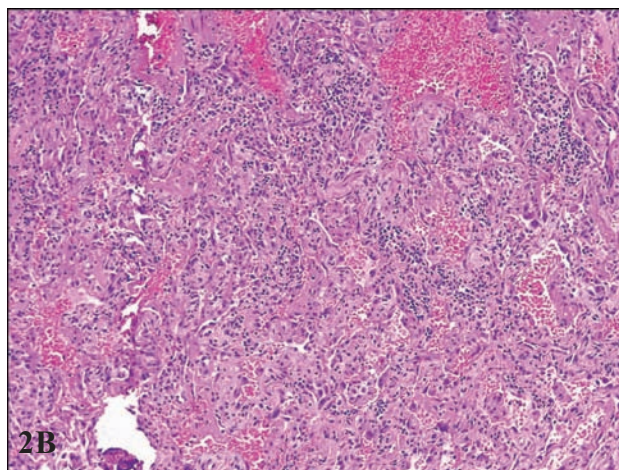
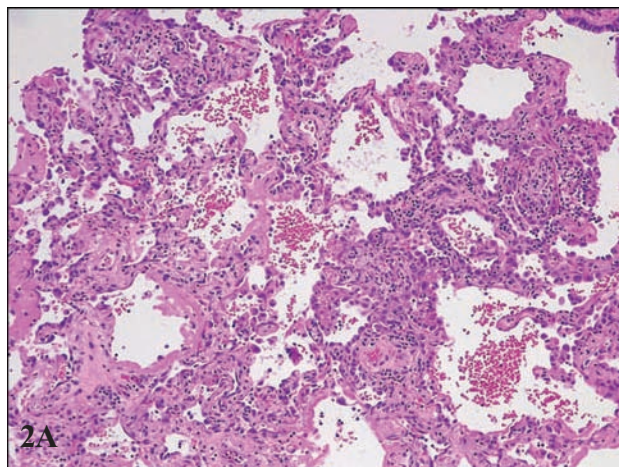
conservador da doença arterial coronariana e modificando a pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia) para prednisona (1mg/kg/dia). Evoluiu com melhora progressiva do quadro clínico, sendo reduzida a dose da prednisona para 40mg/dia em 15/07/18. O resultado do exame anátomo-patológico, confirmou o diagnóstico de dano alveolar difuso (Figura 2). A paciente foi extubada em 20/07/18 e em 24/07/18 foi iniciado desmame da prednisona. Recebeu alta hospitalar em 09/08/18 apresentando melhora clínica e radiológica, com normalização das trocas gasosas.

Discussão

Inúmeros medicamentos podem ser deletérios para o sistema respiratório, provocando, principalmente, alterações parenquimatosas como as pneumonias intersticiais, estando os quimioterápicos em posição de destaque, tendo em vista o número crescente de pessoas diagnosticadas com neoplasia que são tratadas com tais drogas. Os principais fatores de risco para a toxicidade pulmonar são: idade > 65 anos, tabagismo, capacidade pulmonar reduzida e doença pulmonar preexistente.^{1,4}

O efeito citotóxico direto contra os pneumócitos tipo 1, as células epiteliais das vias aéreas, o endotélio vascular e a ativação do sistema imune são os mecanismos patogênicos centrais da lesão pulmonar provocada por fármacos. A toxicidade dependerá da dose da medicação e do tempo de uso, mas a reação idiossincrática não é desprezível.⁴ A suspeição de que um determinado fármaco possa ser o agente

Figura 2. HE 200x – Parênquima pulmonar com dado alveolar difuso. (A) membrana hialina, hiperplasia de pneumócitos tipo II e infiltrado inflamatório linfomononucleado e (B) área de condensação pulmonar com membrana hialina e infiltrado inflamatório linfomononucleado.



causal da toxicidade baseia-se em dados da literatura, existindo o portal *Pneumotox* (<http://www.pneumotox.com/>) em que podem ser identificadas as possíveis reações adversas pulmonares provocadas pelas medicações.

O diagnóstico da toxicidade pulmonar por fármaco é de exclusão. Há de ser levar em consideração que a maioria dos pacientes em tratamento oncológico são imunossupressos, sendo assim, as infecções pulmonares bacterianas, por germes típicos e atípicos, virais e/ou fúngicos ocupam o primeiro lugar no diagnóstico diferencial de pacientes que se apresentem com insuficiência

respiratória e achados em exame de imagem. Edema pulmonar e envolvimento pulmonar pela doença subjacente também devem ser lembradas no diagnóstico diferencial.⁴ Outro ponto importante é o nexo de causalidade entre o início do uso da medicação e o surgimento dos sintomas e achados pulmonares tomográficos.^{2,4}

A tomografia computadorizada de tórax é o exame não invasivo de maior acurácia diagnóstica nas pneumonias intersticiais difusas e o que guarda mais estreita correlação com os padrões histológicos na toxicidade pulmonar por fármacos. Exames seriados servem não só para avaliar o ritmo de evolução da doença e estabelecer sua gravidade, com impacto na terapia e no prognóstico, como também auxiliam no acompanhamento da resposta terapêutica. Os padrões tomográficos mais comuns são a pneumonia em organização (PO), pneumonite de hipersensibilidade (PH), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia intersticial usual (PIU) e dano alveolar difuso (DAD).^{4,5}

A biópsia pulmonar tanto por método broncoscópico quanto cirúrgico deve ser realizada como forma comprobatória da suspeita clínica e radiológica. Tendo em vista a diversidade de acometimento pulmonar, é recomendável obter amostras de tecido em sítios pulmonares distintos para definir o padrão histológico predominante que melhor se correlacione com os achados tomográficos.^{1,5}

O tratamento da toxicidade pulmonar por fármacos se inicia com a suspensão imediata da medicação implicada no evento. Algumas vezes essa decisão é difícil de ser tomada tendo em vista a importância da medicação, sobretudo quando se trata de quimioterapia antineoplásica. Além da suspensão da medicação, na maioria das vezes, há necessidade de uso de corticoide. Casos graves em que há insuficiência respiratória, a pulsoterapia com metilprednisolona tem um papel de extrema

importância. Casos mais brandos podem ser tratados com Prednisona por via oral e medidas de suporte.^{4,6}

A paciente relatada teve como diagnóstico final o dano alveolar difuso secundário à toxicidade pulmonar pelo Paclitaxel. A história clínica de dispneia progressiva e tosse, associada aos achados tomográficos de vidro fosco difuso, o achado histopatológico corroborando os achados tomográficos de dano alveolar difuso, a relação temporal entre a exposição à medicação e o surgimento dos sintomas e a excelente resposta ao tratamento com corticoide, demonstrou que se tratava de toxicidade pulmonar pelo quimioterápico.

Esse relato de caso demonstra a importância para a toxicidade pulmonar causada por quimioterápicos, quando houver sintomas respiratórios e achados tomográficos que não havia antes do início do tratamento, tendo em vista o número crescente de pacientes em tratamento oncológico.

Referências

1. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, et al. Drug induced interstitial lung disease. *The Open Respir Med J*. 2012;6:63-74.
2. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, et al. Drug – induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:479-519.
3. Bamias DA, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol*. 2006;17:372-9.
4. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug induced lung injuries. *Respir Investig*. 2013;51:260-77.
5. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-59.
6. Muller NL, White DA, Iang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug – associated interstitial lung disease. *Br J Cancer*. 2004;91(Suppl 2):S24-S30.



RELATO DE CASO

Apoplexia Pineal

Pineal Apoplexy

Mônica Seixas Oliveira, Davidson França Pereira, Augusto Junior Azevedo Bastos, Pedro Antônio Pereira de Jesus, Barbara Kelly Gonçalves Azevedo, Valter Alves Moura Neto
Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Os cistos da região pineal são achados incidentais comuns em adultos. Entretanto, a apoplexia pineal é uma condição rara desses cistos, levando a sintomatologias neurológicas. O presente caso demonstra um caso de apoplexia pineal em um jovem de 27 anos, internado na Unidade Neurológica do Hospital Santa Izabel (HSI) por queixa de cefaleia grave, associada a vertigem rotatória, vômitos e diplopia e instabilidade de marcha. Como a história natural dos cistos pineais não é bem conhecida, sua estratégia de manejo ainda é uma questão controversa, apesar de haver diferentes abordagens terapêuticas. No presente caso, optou-se por tratamento conservadora dada a ausência de outras complicações neurológicas associadas, com melhora clínica durante internamento e seguimento ambulatorial.

Palavras-chave: Apoplexia pineal; Tratamento; Doença rara.

Pineal cysts are current incidental findings in adults. However, pineal apoplexy is a rare condition of pineal cysts, which lead to neurological symptoms. The present case demonstrates a pineal apoplexy in a 27-year-old man hospitalized at the Neurological Unit of Santa Izabel Hospital for severe headache, associated with rotational vertigo, vomiting and diplopia, and instability of gait. The natural history of pineal cysts is not well known, so the management strategy is still a controversial issue, although there are different therapeutic approaches. In the present case, conservative treatment was chosen since the patient did not present neurological complications, with clinical improvement during hospitalization and outpatient follow-up.

Keywords: Pineal apoplexy; Treatment; Rare disorder.

Introdução

Os cistos assintomáticos da região pineal são achados incidentais comuns em adultos. Em estudos de ressonância magnética, em pacientes assintomáticos, a frequência relatada de cistos pineais, em todas as faixas etárias combinadas, varia entre 1,2 e 10,8%.^{1,2} Na maior série, em pacientes sintomáticos, estiveram presentes em 1,5 a 4,3% das ressonâncias magnéticas.³

Sintomas neurológicos podem ocorrer em consequência de seu crescimento ou pós hemorragia intracística, denominada apoplexia pineal, sendo esta uma complicação rara e incomum do cisto da pineal, com poucos relatos descritos na literatura.

Correspondence addresses:

Dr. Davidson França
davidsonn@uol.com.br

Received: October 18, 2018

Revised: December 13, 2018

Accepted: January 21, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Relato de Caso

Jovem de 27 anos, sexo masculino, tratamento prévio em 2016 para Linfoma não Hodgking, foi admitido na Unidade de Neurologia do Hospital Santa Iabel (HSI) por queixa de cefaleia occipital, em peso, de forte intensidade, de instalação progressiva, associada a vertigem rotatória, vômitos e diplopia à mirada para direita. Evoluiu com piora dos sintomas, associado a instabilidade de marcha, que motivou seu internamento para investigação. O exame neurológico não revelou anormalidades, exceto pela presença de nistagmo horizontal, diplopia à mirada para direita e dismetria apendicular em membro inferior direito. Fundoscopia sem alterações. Foi submetido a tomografia computadorizada (TC) de crânio com achados dentro dos limites da normalidade e, posteriormente, a ressonância magnética (RM) de crânio que demonstrou lesão cística na pineal com conteúdo hemático de aspecto recente, medindo cerca 0,7 x 0,5 cm, sem realce pelo contraste ou hidrocefalia obstrutiva, sugerindo uma apoplexia pineal. Foi realizada uma investigação adicional com estudos de vasos intra e extracranianos e laboratoriais no mesmo período, marcadores tumorais, no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR), sem alterações. Nenhuma célula maligna foi encontrada na citologia do LCR. Pela ausência de hidrocefalia ou comprometimento do sensorio e melhora parcial dos sintomas com uso de sintomáticos, optado por conduta conservadora. As imagens de RM cerebrais de acompanhamento em 07 dias de internamento mantiveram dimensões do cisto e do conteúdo hemático. Paciente recebeu alta com acompanhamento com neurologia e neurocirurgia e orientação de controle de imagem, inicialmente semestrais.

Discussão

O desenvolvimento de cisto na pineal é desconhecido. Postula-se que esteja associado a alterações embriológicas, degeneração de células pineais ou mesmo própria necrose isquêmica da glândula.^{1,3,4} São encontrados principalmente em mulheres entre 30-40 anos, sugerindo que estímulo hormonal, através da gestação e ciclo ovulatório, interfira no seu crescimento.¹

A grande maioria dos cistos são incidentalomas. Raramente aumentam de tamanho ou causam sintomas.^{1,4} Não existe correlação estabelecida entre tamanho do cisto e seus sintomas.^{1,5} Nos relatos descritos, cisto com diâmetros acima de 10-15 mm foram mais provavelmente ligados a sinais e sintomas neurológicos, em comparação a cistos menores.¹

Dentre os sintomas, a cefaleia é o mais comum, como cefaleia paroxística podendo evoluir com cronificação e hidrocefalia.^{1,3} A apoplexia pineal é outra causa e complicação rara, com sintomas que variam de leve cefaleia a morte súbita. Não existem dados disponíveis sobre o risco de hemorragia intracística.⁶ Frequentemente, os pacientes apresentam cefaleia aguda associada a déficit do campo visual e paresia do olhar vertical (Síndrome de Parinaud).³

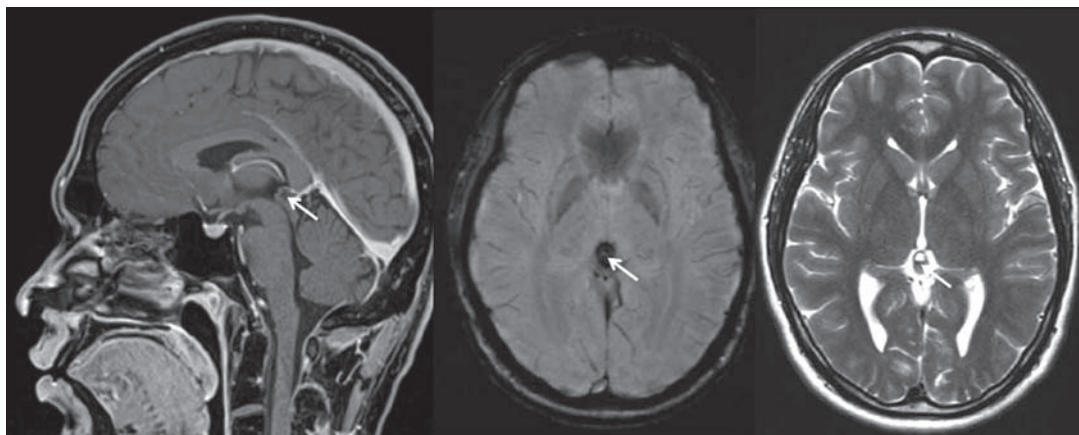
Sintomas adicionais menos comuns e observados neste caso clínico foram náuseas, vômitos e ataxia.³ Todos estes sintomas estão diretamente relacionados ao efeito de massa que os cistos podem causar em estruturas regionais: placa quadrigeminal (distúrbios oculomotores, síndrome de Parinaud, anormalidades pupilares), aqueduto Sylvius, (hidrocefalia triventricular obstrutiva); complexo venoso de Galeno (hipertensão intracraniana), cerebelo (distúrbios da marcha e falta de coordenação motora), fórnice (distúrbios da memória) e algumas vezes o complexo hipotálamo-hipofisário (distúrbios endócrinos).^{2,6,8} Na ausência de hidrocefalia, cefaleias crônicas em cistos pineais têm sido atribuídas a anomalias na produção de melatonina.^{5,7}

Como a TC de crânio geralmente é o primeiro exame de imagem complementar realizado em pacientes com lesão neurológica em investigação, permite-se um número consistente de cistos pineais incidentais. A ressonância de crânio, entretanto, mantém-se como padrão ouro tanto para a avaliação inicial, para distinguir de outras lesões de pineal, quanto para acompanhamento (Figura 1).

Tratamento

Como a história natural dos cistos pineais assintomáticos não é bem conhecida, sua estratégia de manejo ainda é uma questão controversa; na

Figura 1. RM de crânio evidenciando pequena imagem cística na pineal, com conteúdo hemático formando nível, com marcado baixo sinal na sequência SWI, sem realce significativo pelo gadolínio, medindo cerca de 0,7 X 0,5 cm, sugestivo de apoplexia da pineal.



grande maioria, não requerendo tratamento cirúrgico. Em crianças, especialmente durante a puberdade, alguns especialistas recomendam realizar acompanhamento clínico e por imagem. A apoplexia em um cisto de pineal frequentemente é sintomática e com indicação de intervenções neurocirúrgicas destinadas a aliviar a pressão na placa tectal e a hidrocefalia secundária.⁵ Outros relatos esporádicos sugerem que um cisto pineal pode causar obstrução intermitente do aqueduto ou compressão de estruturas, tornando a ressecção uma opção razoável.^{2,7} Kalani e colaboradores² realizaram estudo com 86 pacientes que apresentavam cistos de pineal, tendo abordagem cirúrgica nos pacientes que apresentavam sintomatologia (cefaleia, alteração visual ou de consciência, marcha ou sono) e que não apresentavam hidrocefalia ou Síndrome de Parinaud, sugerindo que pode haver benefício da abordagem nestes pacientes sob o princípio da obstrução intermitente.²

Diferentes abordagens terapêuticas para o tratamento de cistos pineais sintomáticos são descritas na literatura, tais como: abordagem com excisão total microcirúrgica, marsupialização intraventricular endoscópica e aspiração estereotáxica associados^{3,8}. Uma comparação entre os grupos de tratamento revelou que o grupo endoscópico teve uma duração menor de cirurgia e hospitalização.³ Não existem dados de risco de recorrência de cistos em pacientes abordados e poucos relatos de pacientes que tiveram manejo conservador.⁸

Conclusão

Os cistos pineais geralmente são achados incidentais, não associados a sintomas neurológicos. Entretanto, a apoplexia pineal é uma complicação rara e grave dos cistos e que na maioria das vezes requer abordagem neurocirúrgica de urgência. Foi descrito um caso de apoplexia pineal, conduzido com tratamento conservador, dada a ausência de outras complicações neurológicas associadas, com melhora clínica durante internamento e seguimento ambulatorial.

Referências

1. Van OPI, et al. Atypical presentation of an apoplexy in a pineal cyst. *J Clin Case Rep*. 2015;S3:002.
2. Kalani YS, et al. Pineal cyst resection in the absence of ventriculomegaly or Parinaud's syndrome: clinical outcomes and implications for patient selection. *J Neurosurg*. 2015;123.
3. Sergy SS, et al. Symptomatic intracystic hemorrhage in pineal. *J Neurosurg: Pediatrics* 2009;4.
4. Lacroix BV, et al. "Pineal cysts in children" *Insights into Imaging* 2011;2(6):671-78.
5. Berhouma M, et al. Update on the management of pineal cysts: Case series and a review of the literature. *Neurochirurgie* 2014.
6. Koenigsberg RA, et al. Imaging of pineal apoplexy. *Clin Imaging*. 1996;20:91-4.
7. Choy W, et al. Pineal Cyst: A Review of Clinical and Radiological Features. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22:341-51.
8. Avery GJ, et al. Successful conservative operative management of pineal apoplexy. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004;11.

RESUMO DE ARTIGO



Ressecção Pulmonar: Análise do Banco de Dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Pulmonary Resection: Analysis of the Database of the Brazilian Society of Thoracic Surgery

Ricardo M. Terra¹, Maria Teresa Ruiz Tsukazan², Gustavo Fortunato³, Spencer M. Camargo⁴, Leticia Lauricella⁵, Humberto A. De Oliveira⁶, Darcy R. Pinto⁷

¹Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da FMUSP; São Paulo, São Paulo; ²Serviço de Cirurgia Torácica do HSL-PUCRS; Porto Alegre, Rio Grande do Sul; ³Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, ⁴Serviço de Cirurgia do Hospital Geral de Caxias do Sul; Caxias do Sul, Rio Grande do Sul; ⁵Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da FMUSP; ⁶Serviço de Cirurgia Torácica do HBDF; Brasília, Distrito Federal; ⁷Serviço de Cirurgia do Hospital Geral de Caxias do Sul; Brasil

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT) utiliza uma versão customizada da plataforma de banco de dados da Sociedade Europeia de Cirurgia Torácica (ESTS). Nesta análise, de agosto/15 a dezembro/15, 1.367 pacientes haviam sido registrados no banco de dados. Destes, 902 haviam sido submetidos à ressecção pulmonar anatômica (lobectomia, segmentectomia ou pneumectomia). O desfecho analisado foi morbi-mortalidade intrahospitalar.

A média de idade foi 59,6 anos ($\pm 15,2$) e 52,5% eram mulheres. O diagnóstico de base (n=597) foi câncer de pulmão em 450 (75,3%), bronquiectasia ou malformação pulmonar em 70 (11,7%), destruição pulmonar secundária a tuberculose em 57 (9,5%) e metástase em 14 (2,4%). O escore da *American Society of Anesthesiology* (ASA) (n=793) foi 1 em 16,1%, 2 em 49,8%, 3 em 28,7% e 4 em 5,4%. A ressecção mais realizada foi lobectomia, com 681 casos, 75,5%, das quais 45% foram por videotoracoscopia (VATS), pneumectomia 71 (7,9% - 13% VATS), bilobectomia 39 (4,3%-13% VATS) e segmentectomia 111 (12,3%-66% VATS).

O índice de morbidade foi de 36,7% e isto variou de acordo com o procedimento realizado. O perfil de complicação também variou entre lobectomia e pneumectomia (Tabela 1). O índice de mortalidade global foi de 2,6% (22/843), variando conforme o procedimento: lobectomia 11/641 (1,7%), pneumectomia 6/62 (8,8%), bilobectomia 2/36 (5,5%) e segmentectomia 3/103 (2,8%). As complicações mais relevantes com evolução fatal foram pneumonia (11), infarto do miocárdio (3), sangramento requerendo reoperação (1) e impossibilidade de desmame da ventilação (1).

Correspondence addresses:

Dr. Gustavo Fortunato
gustavofortunato@cirtoraxbahia.com.br

Received: February 12, 2019

Revised: March 14, 2019

Accepted: March 12, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Tabela 1. Perfil de morbidade.

Complicações	Todos pacientes N=753	Lobectomia N=562	Pneumectomia N=63
Complicações cardiopulmonares maiores	146 (19,4%)	113 (20%)	13 (20,7%)
Pneumonia	82 (10,9%)	64 (11,4%)	3 (7,9%)
Escape aéreo >5 dias	61 (8,1%)	46 (8,2%)	3 (4,8%)
Atelectasia	41 (5,4%)	36 (6,4%)	-
Arritmia atrial	29 (3,9%)	20 (3,6%)	3 (4,8%)
Delirium	19 (2,5%)	14 (2,5%)	2 (3,2%)
Empiema	14 (1,9%)	4 (0,7%)	6 (9,5%)
Insuficiência renal	12 (1,6%)	10 (1,9%)	1 (1,6%)
Infarto do miocárdio	11 (1,5%)	8 (1,4%)	2 (3,2%)
Embolia pulmonar	10 (1,3%)	9 (1,6%)	1 (1,6%)
Reoperação por sangramento	8 (1,1%)	5 (0,9%)	-
Reintubação	8 (1,1%)	5 (0,9%)	1 (1,6%)
Fístula broncopleurale	5 (0,7%)	3 (0,5%)	1 (1,6%)
Traqueostomia	4 (0,5%)	3 (0,5%)	-
Infecção de ferida	3 (0,4%)	-	-
SARA	3 (0,4%)	1 (0,2%)	-
Ventilação inicial > 48h	3 (0,4%)	2 (0,4%)	-
Complicações cerebro-vasculares	1 (0,1%)	1 (0,2%)	-
Edema pulmonar	1 (0,1%)	-	1 (1,6%)
Outros	93 (12,3%)	63 (12%)	17 (27%)
Qualquer complicação	277 (36,7%)	207 (36,8%)	28 (44,4%)

RESUMO DE ARTIGO



Presença de DNA da *Leishmania (V.) braziliensis* na Mucosa Nasal Clinicamente Saudável em Pacientes com Leishmaniose Cutânea*

*Presence of Parasite DNA in Clinically Unaffected Nasal Mucosa During Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (V.) braziliensis**

Amanda Canário^{1,2,3}, Michelle Queiroz³, Gustavo Barreto³, Thiago Cavalcante³, Vanessa Riesz¹, Rohit Sharma¹, Almério de Noronha¹, Thaizza Correia¹, Manoel Barral-Netto^{1,2}, Aldina Barral^{1,2}, Ricardo Khouri^{1,2}, Viviane Boaventura^{1,2,3}.

¹Instituto Gonçalo Moniz (CPqGM) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Bahia;
²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) – Universidade Federal da Bahia (UFBA); ³Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Isabel/Santa Casa de Misericórdia da Bahia (HSI/SCMBA); Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:

Dra. Viviane Boaventura
vsboaventura@gmail.com

Received: January 30, 2019

Revised: February 20, 2019

Accepted: February 27, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Considerando que a lesão da mucosa ocorre tardiamente após a infecção por leishmaniose cutânea (LC), avaliamos se pacientes com doença cutânea por *L. V. braziliensis* sem atividade podem carrear DNA do parasita na mucosa nasal aparentemente sadia. Realizamos um estudo de corte transversal, com exame otorrinolaringológico de todos os casos de LC (n=153) atendidos em uma área endêmica na Bahia- Brasil, em um período de 2 anos. Amostras de swab nasal foram coletadas antes do tratamento para avaliação de DNA do parasita. Após 3 meses, esses indivíduos foram reavaliados para identificar o status da doença. O DNA do parasita foi detectado em 7,8% (12/153) de pacientes com LC sem lesão aparente em mucosa nasal. O DNA estava presente em pacientes com fatores de risco conhecidos para desenvolvimento de lesão de mucosa, como lesões cutâneas em maior número (mediana de 1,5 vs 1,0, p=0,044) e maiores (mediana 2,7 vs 1,6cm, p=0,013). Além disso, esses indivíduos com parasita na mucosa evoluíram mais frequentemente para formas atípicas da LC [45,5% vs 11,5%; p=0,009], e necessitaram de mais ciclos de tratamento para atingir a cura clínica da lesão cutânea (mediana de 2 vs 1, p<0,05). Os resultados sugerem tropismo precoce do parasita para a mucosa nasal e um fenótipo clínico dos casos de LC com DNA de parasita detectável na mucosa. Estudos futuros poderão avaliar se a presença do parasita na mucosa servirá como marcador prognóstico de risco de desenvolver leishmaniose mucocutânea.

Palavras-chave: *Leishmania braziliensis*; Leishmaniose em mucosa; Swab nasal; Reação em cadeia da polimerase.

We aimed to detect *Leishmania* DNA carriage in nasal mucosa of individuals with cutaneous leishmaniasis (CL) caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. A cross-sectional study was performed in all individuals with CL without nasal lesions (n = 153) attended within 2 years in an endemic area of *L. (Viannia) braziliensis* in Bahia (Brazil).

Publicado na revista Journal of Microbiology and Infection, em Janeiro de 2019. Canário A, et al. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan 4. pii: S1198-743X(18)30838-3. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.027.

An otorhinolaryngologist assessed the clinical status of the nasal mucosa by anterior rhinoscopy and endoscopic examinations. Swab samples were collected for parasite DNA detection by PCR from all individuals before standard treatment for leishmaniasis. A second evaluation 3 months after treatment was performed to assess clinical outcomes. Parasite DNA was detected in 7.8% (12/153) of clinically healthy nasal mucosa of individuals with CL. Interestingly, DNA was more frequently identified in individuals with more skin lesions (median 1.5, interquartile range (IQR) 1-3.5 *versus* 1.0, IQR 1-1.5; p 0.044), or larger injuries (median 2.7, IQR 2-3.8 *versus* 1.6, IQR 1-2.5; p 0.013). Additionally, the disease of those individuals with positive PCR evolved more frequently to unusual forms of leishmaniasis (recidiva cutis and disseminated) (45.5% (5/11) *versus* 11.5% (14/122); p 0.009), and required more cycles of treatment to reach clinical cure (median 2, IQR 1-4 *versus* 1, IQR 1-2; p 0.05). These findings suggest an early parasite tropism to nasal mucosa in *L. (Viannia) braziliensis* infection and a clinical phenotype of CL cases associated with parasite DNA in nasal mucosa. Future studies should evaluate whether PCR of nasal swab samples could serve as a prognostic tool for individuals at risk of mucocutaneous leishmaniasis.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis; *Leishmania braziliensis*; Mucosal leishmaniasis; Nasal swab; Polymerase chain reaction.

Introdução

A leishmaniose tegumentar (LT) representa um amplo espectro de formas clínicas da doença, entre elas, as leishmanioses cutânea (LC), a mucocutânea (LMC), a disseminada (LD) e a recidiva cutis (LRC). A forma cutânea é a mais frequente e pode, posteriormente (em média 3 anos), envolver a mucosa, causando deformidade facial, com lesões destrutivas e mutilantes principalmente na porção anterior da mucosa nasal.¹ Esse envolvimento da mucosa costuma ocorrer em cerca de 4% dos pacientes com histórico de LC. Assim, nosso objetivo foi avaliar se a *Leishmania* pode ser detectável, por métodos moleculares, em pacientes com LC causada por *L. (V.) braziliensis*, a única espécie que circula na Bahia.²

Material e Métodos

Entre fevereiro de 2015 e novembro de 2017, foi realizado um estudo de corte transversal em um centro de referência para LT, na área endêmica do Vale do Jiquiriçá, na Bahia/Brasil. Exame clínico e otorrinolaringológico, teste cutâneo de Montenegro e biópsia da lesão cutânea foram realizados em todos os 153 casos de LC atendidos no período.

O diagnóstico de LC foi baseado na presença de lesão cutânea ulcerada, indolor, bem circunscrita, com bordas eritematosas elevadas³ e positividade no teste cutâneo (presente em 84%) e/ou parasita detectável no exame histopatológico da lesão cutânea (43%).

Antes do exame otorrinolaringológico com espéculo nasal, amostras de swab nasal foram

coletadas do septo anterior e corneto inferior de ambas fossas nasais e imediatamente armazenadas em gelo seco para transporte. O processamento para extração de DNA e PCR foi realizado no Laboratório de Enfermidades Infecciosas Transmitidas por Vetores (LEITV), na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-Bahia). A condição clínica do paciente após 3 meses do tratamento com antimônio pentavalente (15mg/Kg/dia por 20 dias) foi avaliada para identificar a evolução para LD (mais de 10 lesões localizadas em pelo menos dois segmentos do corpo) ou LRC (pápulas e vesículas na borda da cicatriz cutânea).

A extração de DNA foi realizada com kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen®, California, USA), de acordo com instruções do fabricante, e a presença de DNA de *Leishmania* foi avaliada por PCR seguindo protocolo adaptado por Oliveira e colaboradores⁴. Os resultados foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) e teste de Fisher ou Mann-Whitney foram realizados usando SPSS software (version 20.0, IBM, Chicago, USA).

Resultados

O DNA de leishmania foi detectado na mucosa aparentemente sadia de 12 dos 153 (7,8%) pacientes com LC (Tabela 1). Casos PCR positivos apresentaram mais lesão (1,5 vs 1,0; $p=0,044$) e de tamanho maior (2,75 vs 1,6; $p=0,013$) comparado a casos com PCR negativo. Após 3 meses do tratamento, os casos PCR positivos apresentaram mais frequentemente formas atípicas da LT [45,5% (5/11) vs 11,5% (14/122), $p=0,009$]. Dos 11 casos

PCR positivos que realizaram a valiação clínica pós-tratamento, 4 (36,4%) evoluíram para LRC e 1 (9,1%) para LD. Adicionalmente, os casos PCR positivos necessitaram de mais série de tratamento para atingir a cura (2 vs 1; $p=0,031$). Não observados aparecimento de lesão mucosa em nenhum dos 153 casos.

Discussão

A condição de carreador de DNA de *Leishmania* na mucosa aparentemente sadia foi detectada em 7,8% dos casos de LC e esses indivíduos apresentaram tanto evolução clínica como resposta terapêutica diferente do observado nos casos PCR negativos. Dados publicados recentemente na Colômbia mostraram maior frequência de DNA do parasita (45-61,5%) na mucosa não afetada clinicamente em pacientes com LC.^{5,6} Acreditamos que a discrepância seja resultado de variação no tropismo das diferentes subespécies de *Leishmania* (*Vianna*) que circulam na Colômbia. A *Leishmania panamensis*, por exemplo, causa mais

frequentemente doença cutânea e mucosa concomitante.⁷ Outra possibilidade é que a presença de um vírus RNA infectando espécies de *leishmania* circulantes na Colômbia esteja associado com aumento do risco de lesão mucosa subsequente.⁸⁻¹¹ Na Bahia, onde apenas a *L. (V.) braziliensis* circula,² esse vírus não foi detectado (dados não apresentados, Aldina Barral, 2001), o que pode contribuir para a menor frequência de LM observada nessa região.

A presença de DNA de parasita detectável na mucosa não necessariamente significa metástase de lesão cutânea ou replicação do parasita nesse sítio. Entretanto, é improvável que represente infecção direta da mucosa pela picada do inseto vetor. Deve-se destacar que vários estudos têm demonstrado amastigota de *Leishmania* na lesão mucosa no exame histopatológico, sugerindo que o parasita pode se estabelecer e reproduz-se na mucosa nasal.⁹

Verificamos que fatores previamente reconhecidos como de risco para desenvolver LM estavam presentes nos pacientes com PCR positivo,^{1,3} incluindo lesões múltiplas e maiores. Adicionalmente, o estado de portador do DNA da *Leishmania* na mucosa nasal

Tabela 1. Características de LC em pacientes com PCR positivo e negativo.

	PCR		p ^a
	Positivo 12 (7,8%)	Negativo 141 (92,3)	
Sexo – masculino: n (%)	9 (75%)	79 (56%)	0,239
Idade – anos: média (IQR)*	47 (22;54)	36 (25,5; 49)	0,724
Lesão cutânea			
Número: média (IQR)	1,5 (1; 3,5)	1 (1; 1,5)	0,044
Tamanho (cm): média (IQR)	2,75 (2; 3,8)	1,6 (1; 2,5)	0,013
Local acima do contorno: n (5%)	6 (50%)	51 (36,2%)	0,365
Duração dos sintomas (meses): média (IQR)	2 (1; 2,75)	2 (1;3)	0,863
LST* (mm): média (IQR)	11,5 (4;18)	15 (10;20)	0,277
Tratamento com MA* - número de ciclos: média (IQR)	2 (1;4)	1 (1;2)	0,031
Seguimento até a cura clínica (1,5 a 7 meses): n (%)	11 (91,7%)	122 (86,5%)	0,516
Resultado			
Recidiva cutis: n (%)	4 (36,4%)	11 (9%)	0,022
Leishmania disseminada: n (%)	1 (9,1%)	3 (2,5%)	0,295
Cura clínica/cicatrização completa: n (%)	6 (54,5%)	82 (67,2%)	0,295

a - Fisher (categorias variáveis) ou Mann-Whitney test (variáveis numéricas); *IQR - interquartil rate; LST - *Leishmania* test; MA - meglumine antimoniate. *Tabela extraída e traduzida do artigo original: Canário A, et al. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan 4. pii: S1198-743X(18)30838-3. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.027.

esteve associado à evolução para formas atípicas (45,5% vs 11,5%). Sabe-se que a prevalência de envolvimento da mucosa em pacientes com LD é maior que na LC.¹⁰ Assim, a condição de carreador do DNA do parasita na mucosa pode estar associada ao desenvolvimento subsequente de LMC.

Não podemos avaliar o impacto do tratamento na eliminação desse estado de carreador pois não foram recoletadas novas amostras no momento da reavaliação. Entretanto, considerando que o tratamento precoce da LC é um fator de sucesso na evolução clínica, um acompanhamento rotineiro com coleta de swab e PCR poderia ser testado como ferramenta de *screening* para LMC. Adicionalmente, não podemos predizer o risco de desenvolver LMC já que essa forma clínica pode surgir muitos anos após a cura da LC, o que necessitaria de um acompanhamento a longo prazo.

Assim, o estado de portador de DNA do parasita na mucosa de casos de LC está associado à presença de apresentação clínica e evolução mais severa da doença. Estudos prospectivos deverão ser realizados para avaliar se a presença de DNA do parasita na mucosa nasal de pacientes com *L. braziliensis* pode ser um fator de risco para LMC. Esse estudo recebeu financiamento da FAPESB (SUS0024/2013) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Referências

1. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia - Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. Rev Soc Bras Med Trop. 1984;17:179-86. doi:10.1590/S0037-86821984000400003.
2. Rosa A, Cuba C, Vexenat A, Barreto A, Marsden P. Predominance of *Leishmania braziliensis braziliensis* in the regions of Três Braços and Corte de Pedra, Bahia, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1988;82:409-10.
3. Jones TC, Johnson WD, Barretto AC, Lago E, Badaro R, Cerf B, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. J Infect Dis. 1987;156:73-83.
4. Oliveira JGS, Novais FO, De Oliveira CI, Da Cruz AC, Campos LF, Da Rocha A V, et al. Polymerase chain reaction (PCR) is highly sensitive for diagnosis of mucosal leishmaniasis. Acta Trop. 2005;94:55-9. doi:10.1016/j.actatropica.2004.12.003.
5. Figueroa R, Lozano L, Romero I, Cardona M, Prager M, Pacheco R, et al. Detection of Leishmania in unaffected mucosal tissues of patients with cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)* species. J Infect Dis. 2009;200:638-46. doi:10.1086/600109.
6. Martínez-Valencia AJ, Daza-Rivera CF, Rosales-Chilama M, Cossio A, Casadiego Rincón EJ, Desai MM, et al. Clinical and parasitological factors in parasite persistence after treatment and clinical cure of cutaneous leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11:1-15. doi:10.1371/journal.pntd.0005713.
7. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: clinical characteristics. Am J Trop Med Hyg. 1998;59:49-52.
8. Zangger H, Ronet C, Desponds C, Kuhlmann FM, Robinson J, Hartley MA, et al. Detection of Leishmania RNA Virus in Leishmania Parasites. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:1-11. doi:10.1371/journal.pntd.0002006.
9. Boaventura VS, Café V, Costa J, Oliveira F, Báfica A, Rosato A, et al. Short report: Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2006;75:267-9.
10. Jirmanus L, Glesby MJ, Guimaratães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR, et al. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission over a 20-year period. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:426-33. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0378.

RESUMO DE ARTIGO



Função da Mão em Pacientes com Mucopolissacaridoses*

Hand's Function in Patients with Mucopolysaccharidosis

Marcos Almeida Matos¹, Marina Ferraz², Paloma Silva Lopes², Guy Hembroff³

¹Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Santa Izabel; ²Discente do Mestrado da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, Bahia, Brasil; ³Professor de Informática e Saúde da Universidade de Michigan; Michigan, USA

As mucopolissacaridoses (MPS) formam um grupo de doenças raras de acúmulo lisossomal que se caracterizam pela falta de uma das enzimas responsáveis pela degradação dos mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAG). Estas doenças têm um importante impacto nas atividades diárias dos pacientes em virtude do comprometimento locomotor, como as mãos. O objetivo deste trabalho foi o de avaliar a mão de pacientes com MPS utilizando a versão brasileira do *Michigan Hand Outcome Questionnaire* (MHQ). Dos 16 indivíduos selecionados, entre 8 e 21 anos, portadores de MPS, 87.5%, apresentaram MPS IV, sendo as atividades de vida diária o domínio mais acometido com (46.87%). A versão brasileira do MHQ demonstrou ser eficiente, consistente e confiável para avaliação e quantificação do acometimento da mão na MPS. **Keywords:** MPS; Comprometimento locomotor; MHQ.

Correspondence addresses:

Dr. Marcos Almeida
marcos.almeida@hotmail.com

Received: October 24, 2018

Revised: December 11, 2018

Accepted: January 16, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

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

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

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved. ISSN: 2526-5563

Mucopolysaccharidoses (MPS) is a group of rare diseases of lysosomal accumulation that is characterized by the lack of one of the enzymes responsible for the degradation of mucopolysaccharides or glycosaminoglycans (GAG). These diseases have an important impact on the daily activities of patients due to locomotors impairment, such as the hands. The aim of this study was to evaluate the hand of patients with MPS using the Brazilian version of the *Michigan Hand Outcome Questionnaire* (MHQ). Of the 16 selected individuals, between 8 and 21 years old, with MPS, 87.5% presented MPS IV, and daily life activities were the most affected effects of the disease (46.87%). The Brazilian version of MHQ has been shown to be efficient, consistent and reliable for assessing and quantifying hand involvement in MPS.

Keywords: MPS; Locomotor impairment; MHQ.

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) formam um grupo de doenças raras de acúmulo lisossomal que se caracterizam pela falta de uma das enzimas responsáveis pela degradação dos mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAG). Cada mucopolissacaridoses tem um defeito específico variando discretamente seus sinais, sintomas e prognóstico, em um total de sete tipos

Artigo original: Marcos A. Matos, PhD, Ingrid C. F. Barboza, MD, Marina V. A. R. Ferraz, PhD, and Guy Hembroff, PhD. Michigan Hand Outcomes Questionnaire for the Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2018;76(2):112-5.

principais (MPS I, II, III, IV, VI, VII e IX). Estas doenças têm em comum o fato de serem displasias esqueléticas que cursam com importante comprometimento do aparelho locomotor associado a complicações letais nos aparelhos cardiovascular, neurológico e pulmonar.

A mão tem importante função para atividades da vida diária, para independência funcional. O acometimento de punhos e dedos nas MPS representa uma das características mais constantes dessas doenças. A rigidez e perda da função da mão significam também um marcador de gravidade e de perda da autonomia funcional global dos sujeitos. A despeito disto, as avaliações clínicas objetivas e subjetivas da função da mão nas MPS ainda não estão completamente definidas. Assim, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar a mão de pacientes com MPS utilizando a versão brasileira do *Michigan Hand Outcome Questionnaire* (MHQ).

Material e Métodos

Foram selecionados 16 indivíduos portadores de qualquer tipo de MPS com idades entre 8 e 21 anos atendidos no ambulatório de ortopedia pediátrica do Hospital Santa Izabel. A estes pacientes foram aplicados o MHQ e também tradicionais questionários sócio-demográficos e clínico-ortopédicos. Os dados obtidos foram avaliados quanto à mensuração dos domínios do MHQ (função da mão, atividades de vida diária, escola, dor, estética e satisfação), sendo estes domínios contabilizados em percentual cujo maior valor possível era de 100%. Além disto, os domínios e os questionários foram também avaliados quanto à sua consistência interna pelo índice de Cronbach.

Resultados

A maior parte dos pacientes estava acometida pelo tipo MPS VI (14). A função global da mão foi avaliada em 56,68% ($\pm 16,17$), sendo as atividades de vida diária o domínio mais acometido com 46,87% ($\pm 27,78$), seguido do domínio escola com 46,87% ($\pm 27,78$). O MHQ mostrou consistência interna global de 0,888 (boa clinicamente). O

domínio atividades de vida diária mostrou consistência interna de 0,873 e o domínio escola teve 0,815.

Figura 1. Mão de paciente com MPS evidenciando rigidez em flexão de dedos e marcante atrofia muscular por comprometimento de nervos periféricos



Discussão e Conclusões

Os pacientes com MPS apresentam comprometimento de articulações e tendões devido ao acúmulo de GAG nas membranas sinoviais, cápsulas articulares e bainhas tendinosas e neurais. Este acúmulo leva invariavelmente a rigidez, perda da amplitude de movimentos, deformidades e sinais de comprometimento do neurônio motor inferior por compressão, tais como síndrome do túnel carpal. Este quadro é mais intenso quanto mais grave for a MPS, representando um bom marcador de prognóstico das MPS. A versão brasileira do MHQ demonstrou ser eficiente, consistente e confiável para avaliação e quantificação do acometimento da mão na MPS. Os pacientes apresentaram função da mão diminuída para aproximadamente metade da esperada, resultando em perda significativa para realização das atividades da vida diária e para a realização das atividades escolares. Entretanto, outros estudos associando a função da mão com qualidade de vida e gravidade da doença serão necessários para esclarecer o verdadeiro papel do acometimento da mão nas MPS.

Instruções para Autores

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

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

- Investigação básica ou clínica original (artigos originais sobre temas de amplo interesse no campo da medicina). Congratulamo-nos com trabalhos que discutem aspectos epidemiológicos da saúde, ensaios clínicos e relatórios de investigações de laboratório.
- Apresentação e discussão de casos (os relatos de caso devem ser cuidadosamente documentados e devem ser importantes porque ilustram ou descrevem características incomuns ou têm implicações práticas importantes).
- Briefs de novos métodos ou observações.

- Resumos de artigos (artigos já publicados, sumarizados, com uma nova abordagem crítica).
- Atualização de tema ou revisões de última geração (revisões sobre tópicos importantes para leitores em diferentes áreas geográficas).
- Artigos multiprofissionais (artigos que apresentem a importância da interdisciplinaridade na área de saúde).
- Cartas ao editor ou editoriais referentes a publicações anteriores ou contendo breves relatos de descobertas incomuns ou preliminares.
- Estado de arte, contendo idéias, hipóteses e comentários (artigos que avançam para hipóteses ou representam uma opinião relacionada a um tópico de interesse atual).

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

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

Política Editorial

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

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

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo Editor-Chefe, ou enviados a especialistas *ad hoc* para revisão por pares. Entretanto, é o Editor-Chefe que toma a decisão final de aceitar, rejeitar ou solicitar revisão do manuscrito. Um pedido de revisão não garante a aceitação do manuscrito revisado.

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

Revisões

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

Estilo

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

Os autores devem ser indicados em uma carta de apresentação com endereço, número de telefone

e e-mail do autor correspondente. O autor correspondente será convidado a fazer uma declaração confirmando que o conteúdo do manuscrito representa a opinião dos coautores e que nem o autor correspondente nem os coautores têm manuscritos submetidos/sobrepostos ou duplicados em outros jornais.

Os textos dos manuscritos devem conter: título, resumo, corpo do texto (com subtópicos, como Introdução, Objetivo, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão; ou outros subtópicos que não de artigos originais), agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas. O running title não deve ultrapassar 40 caracteres e devem estar no topo de cada página, assim como a paginação. As referências devem seguir o “Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas” ou “Estilo de Citação Vancouver” (vide American Medical Association Manual of Style: a guide for authors and editors). Títulos de periódicos não listados no Index Medicus devem ser escritos por extenso.

Aprovação do Comitê de Ética

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

Ética

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

Conflitos de Interesse

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

Isenção de Responsabilidade Material

As opiniões expressas na Revista são as dos autores e colaboradores e não necessariamente reflete aquelas da Revista, dos editores, revisores ou do conselho editorial da Revista, isentando-a de responsabilidades cíveis e criminais.

Declaração de Privacidade

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

Políticas de Estilo (Resumo)

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

Autor correspondente deve ser identificado com um asterisco sobrescrito.

CHECKLIST

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

Santa Izabel. Em breve, o primeiro Hospital Digital da Bahia.



Novas soluções tecnológicas, capacitação profissional, redução do uso de papel, respeito ao meio ambiente e uma melhor experiência para o paciente. O Santa Izabel vem avançando para ser o primeiro Hospital Digital da Bahia, um título concedido a poucas instituições do Brasil. Com a modernização dos sistemas e qualificação do atendimento, os processos estão ganhando agilidade e eficiência, garantindo maior segurança ao paciente. A implantação da checagem eletrônica de medicamentos à beira do leito com uso de equipamentos eletrônicos foi considerado um marco na transformação tecnológica do hospital. No Santa Izabel, tradição e modernidade andam sempre de mãos dadas.

www.santacasaba.org.br/hospital  /HospitalSantalzabel

Hospital
SANTA IZABEL



SantaCasaBA

Responsável Técnico: Dr. Ricardo Madureira, CREMEB 12793

O primeiro Robô Cirúrgico da Bahia.

Muito mais segurança para o paciente.

A cirurgia robótica é:

- Mais segura
- Menos invasiva
- Menos traumática
- Menor tempo de internação



Robô Da Vinci®

O Santa Izabel, primeiro hospital da história da Bahia, é também o primeiro a oferecer cirurgia robótica na Bahia. E acaba de receber o Da Vinci. Um robô cirúrgico que já opera em mais de 64 países e que atua como uma extensão das mãos e dos olhos do médico cirurgião, oferecendo mais segurança e precisão nos procedimentos cirúrgicos. Tecnologia, modernidade, pioneirismo e tradição a serviço da sua equipe.

- Tecnologia **3D** de alta definição
- Comodidade ergonômica ao cirurgião
- Disponível para diversas especialidades

Consulte seu médico. Saiba mais em:
www.santacasaba.org.br/hospital

 /HospitalSantalzabel

Responsável Técnico: Dr. Ricardo Madureira.
CREMEB 12793

Hospital
SANTA IZABEL

