



SantaCasaBA

Hospital  
SANTA IZABEL

ISSN 2526-5563

# REVISTA CIENTÍFICA

Hospital SANTA IZABEL



## **ATUALIZAÇÃO DE TEMA**

RADIOTERAPIA EM  
DOENÇAS BENIGNAS

## **RELATO DE CASO**

TRATAMENTO DE ANEURISMA DE  
AORTA JUSTARRENAL COM STENT  
MODULADOR DE FLUXO

## **RESUMO DE ARTIGO**

CHIKUNGUNYA NA VISÃO DO  
CLÍNICO DE DOR

V. 01 | N. 04 | DEZEMBRO 2017

Referência em  
**CARDIOLOGIA  
E ONCOLOGIA**  
dentre 39 especialidades.



Santa Izabel, o Hospital da Santa Casa da Bahia.



[santacasaba.org.br/hospital](http://santacasaba.org.br/hospital)



2203-8444

Responsável técnico: Dr. Ricardo Madureira CREMEB 12793

## EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

*Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia*

## COEDITORES

ANESTESIOLOGIA

Jedson dos Santos Nascimento

ÁREA MULTIPROFISSIONAL

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

CANCEROLOGIA CLÍNICA

Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

CARDIOLOGIA

Gilson Soares Feitosa

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Anabel Góes Costa

CIRURGIA GERAL

André Ney Menezes Freire

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO

André Ney Menezes Freire

CLÍNICA MÉDICA

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

José Carlos Raimundo Brito

MEDICINA INTENSIVA

Edson Marques Silva Filho

NEUROLOGIA

Davidson França Pereira

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Marcos Antônio Almeida Matos

OTORRINOLARINGOLOGIA

Nilvano Alves Andrade

PNEUMOLOGIA

Jamocyr Moura Marinho

REUMATOLOGIA

Mittermayer Barreto Santiago

UROLOGIA

Luiz Eduardo Café

## SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

1. ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

2. CANCEROLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Daniela Galvão Barros

3. CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

4. CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Anabel Góes Costa

5. CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Marcel Lima Albuquerque

6. CIRURGIA GERAL

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

7. CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire

8. HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

9. MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Edson Marques Filho

10. NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

11. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

12. OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

13. PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

14. REUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

15. UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

## CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca  
Adriano Dias Dourado Oliveira  
Adson Roberto Santos Neves  
Alex Guedes  
Alina Coutinho Rodrigues Feitosa  
Ana Lúcia Ribeiro de Freitas  
Anabel Góes Costa  
André Ney Menezes Freire  
Angele Azevedo Alves Mattoso  
Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro  
Antônio Carlos de Sales Nery  
Antônio Fernando Borba Fróes Júnior  
Antônio Moraes de Azevedo Júnior  
Augusto José Gonçalves de Almeida  
Bruno Aguiar  
Cristiane de Brito Magalhães  
Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco  
Dálvaro Oliveira de Castro Júnior  
Daniela Barros  
Darci Malaquias de Oliveira Barbosa  
David Greco Varela  
Edson Marques Silva Filho  
Elves Anderson Pires Maciel  
Flávio Robert Sant'ana  
Gilson Soares Feitosa-Filho  
Guilhardo Fontes Ribeiro  
Gustavo Almeida Fortunato  
Gustavo Freitas Feitosa  
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  
Jamocyr Moura Marinho  
Jayme Fagundes dos Santos Filho  
Jedson Nascimento dos Santos  
Joberto Pinheiro Sena  
Joel Alves Pinho Filho  
Jonas Gordilho Souza  
Jorge Andion Torreão  
Jorge Bastos Freitas Júnior  
Jorge Eduardo de Schoucair Jambeiro  
José Alves Rocha Filho  
José Carlos Brito Filho  
José César Batista Oliveira Filho  
Lígia Beatriz Wanke de Azevedo  
Livia Maria Quirino da Silva Andrade  
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 Alcântara Doval de Carvalho Viana  
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

## EXPEDIENTE

### **SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA**

PROVEDOR  
Roberto Sá Menezes

VICE-PROVEDOR  
Renato Augusto Ribeiro Novis

ESCRIVÃ  
Ana Paula Gordilho Pessoa

TESOUREIRO  
Antônio Alberto Machado Pires Valença

### **HOSPITAL SANTA IZABEL**

SUPERINTENDENTE DE SAÚDE  
Eduardo Queiroz

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA  
Gilson Soares Feitosa

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL  
Ricardo Madureira

DIRETORA ADMINISTRATIVA  
Mônica Bezerra

DIRETOR DE MERCADO  
Giovanni Mura

## EXPEDIENTE

### **LUX COMUNICAÇÃO INTEGRADA**

DIRETORIA EXECUTIVA  
Ana Lúcia Martins

DIAGRAMAÇÃO  
Gabriela Oliveira

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

# Sumário

07

## Editorial

O Hospital Santa Izabel (HSI) como hospital de ensino

*Gilson Feitosa*

09

## Atualização de Tema: Cancerologia

Radioterapia em doenças benignas

*Tâmara Ribeiro de Azevedo Santos*

11

## Atualização de Tema: Nefrologia

O uso racional do diurético de alça

*José César Batista Oliveira Filho*

21

## Atualização de Tema: Neurologia

Os novos anticoagulantes orais na profilaxia de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar

*Itana Naiara Costa Ribeiro*

32

## Relato de Caso: Angiologia

Tratamento de aneurisma de aorta juxtarenal com *stent* modulador de fluxo

*Maurício de Amorim Aquino*

35

## Relato de Caso: Pediatria

A importância do diagnóstico de tuberculose em pediatria: um relato de caso

*Joana Moreira*

38

## Relato de Caso: Reumatologia

Insuficiência renal aguda secundária à infusão de imunoglobulina humana

*Mittermayer Santiago*

40

## Resumo de Artigo: Anestesiologia

Chikungunya na visão do clínico de dor

*Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro*

42

## Resumo de Artigo: Onco-hematologia

Identificação da fusão gênica MYST3-CREBBP em crianças com LMA e hemofagocitose

*Bruno Marcelo Rocha Freire*

45

## Resumo de Artigo: Ortopedia

Qualidade de vida após artroplastia total do joelho: revisão sistemática

*Robson Rocha da Silva*

48

## Artigo Multiprofissional: Odontologia

Mucosite oral em paciente oncológico hospitalizado – relato de caso

*Sandra Maria Ferraz Mello*

52

## Protocolo de Atendimento

57

## Eventos

58

## Instruções aos Autores

## O Hospital Santa Izabel (HSI) como hospital de ensino



Gilson Soares Feitosa<sup>1</sup>, Patrícia Alcântara Viana<sup>2</sup>

Os hospitais de ensino no Sistema de Saúde cumprem um papel muito relevante no desempenho de quatro funções principais: formação de recursos humanos, construção do conhecimento por meio da pesquisa científica, desenvolvimento de novas tecnologias e atendimento dos casos de alta complexidade.

Após a criação da Diretoria de Ensino e Pesquisas em 2005, iniciou-se o processo de credenciamento do HSI como Hospital de Ensino junto ao MEC/MS, o que veio a ocorrer em 2006 e como corolário a contratualização com a SMS, como tal, em 2008.

Tais fatos formalizaram uma ação que já se desenvolvia amplamente no HSI, que sempre teve sua vocação direcionada e reconhecida de proporcionar um ambiente propício à assistência e ao ensino.

A abrangência dessa ação de ensino encontra-se amplamente documentada nos números apresentados nas tabelas 1 e 2 abaixo, referentes ao esforço realizado na graduação e na pós-graduação.

**Tabela 1.** Atividade de Ensino de Graduação no HSI 2017

Ensino na Graduação			
Convênio	Cursos	Disciplinas	Nº de alunos/sem.
EBMSP	Medicina	Internato de clínica médica	100
	Medicina	Semiologia	50
	Medicina	Ortopedia e traumatologia	30
	Medicina	Otorrinolaringologia	30
	Fisioterapia	Prática observacional	20
	Fisioterapia	Fisioterapia hospitalar	20
	Psicologia	Psicologia hospitalar	4
	Biomedicina	Análises clínicas	2

	Enfermagem	Saúde do adulto	6
Ruy Barbosa	Psicologia	Psicologia hospitalar	2
FTC	Farmácia	Farmácia hospitalar	20
	Farmácia	Oncologia	2
UNEB	Farmácia	Farmácia hospitalar	6
	Farmácia	Oncologia	2
	Enfermagem	Estágio curricular	12
	Administração	Estágio curricular	20
UCSal	Serviço Social	Estágio hospitalar I, II e III	3
UFBA	Serviço Social	Estágio hospitalar	2
	Odontologia	Odontologia hospitalar	2
UNIFACS	Nutrição	Estágio em produção	30
	Nutrição	Nutrição parenteral	30
	Biomedicina	Análises clínicas	2
	Biomedicina	Bioimagem	12
	Farmácia	Farmácia hospitalar	40
	Farmácia	Oncologia	2
	Enfermagem	Estágio hospitalar	6
SENAI/CIMATEC	Engenharia	Engenharia clínica	2
Total			457

**Tabela 2.** Atividade de Pós-graduação Senso Lato no HSI 2017

	Vagas
Residência Médica	
Anestesiologia	16
Cancerologia clínica	7
Cardiologia	12
Cardiologia pediátrica	1
Cirurgia do aparelho digestório	3

Cirurgia geral	8
Clínica médica	16
Hemodinâmica	2
Medicina intensiva	6
Neurologia	9
Ortopedia	16
Otorrinolaringologia	9
Pneumologia	2
Reumatologia	2
Urologia	6

#### Residência multiprofissional em saúde

Terapia intensiva	10
Oncologia	18
Nutrição clínica	10
Total de vagas	153

Para as aulas teóricas ou teórico-práticas são disponibilizadas 5 salas de treinamento com 163 lugares, 1 auditório com 150 lugares, um anfiteatro com 80 lugares e com recurso de videoconferência.

Em 2016 foram agendadas 3.587 atividades nas salas entre sessões clínicas, reuniões científicas, discussões de casos e treinamentos operacionais e comportamentais.

Sem dúvida, o HSI tem contribuído dessa forma para estender a muitos, na Bahia e alhures, uma oportunidade de atendimento mais qualificado ao cidadão enfermo, cumprindo assim uma das suas mais destacadas missões.

Essa ação benemérita tem merecido ao longo dos anos um inestimável apoio do Estado, do Município e das Instituições Acadêmicas com que nos relacionamos, notadamente a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Muito do que aqui se realiza se deve diretamente ao espírito dos que constituem o ambiente do HSI, sempre atentos a fazer o melhor possível, com dedicação, esmero e com responsabilidade para com os cidadãos e a Instituição, procurando garantir-lhe a sustentabilidade.

A alta gestão da Santa Casa da Bahia, na figura do Sr. Provedor, tem sido fundamental nesse desenvolvimento.

No último Congresso Brasileiro de Escolas Médicas (COBEM) fomos agraciados com o convite para, no Simpósio da Associação Brasileira de Hospitais Universitários e de Ensino (ABRAHUE), apresentar-

mos no contexto “Qualificação do Cenário de Prática Hospitalar: Experiências Exitosas dos HUE. Hospital de Ensino Filantrópico = Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia”.

Ficamos muito lisonjeados com o reconhecimento e comprometidos a manter o rumo e estimulados ao próximo passo da criação da Pós-graduação Senso Estrito de Mestrado e Doutorado.

Vamos ao desafio!

1- Editor da Revista Científica do HSI

2- Gerente de Ensino e Pesquisa do HSI

Endereço para correspondência:

gilson-feitosa@uol.com.br



## Radioterapia em doenças benignas



Tâmara Ribeiro de Azevedo Santos<sup>1</sup>, Caio Rapôso Leão<sup>1</sup>

A radioterapia é um tratamento com radiação ionizante, primariamente utilizada em doenças malignas. Entretanto, existe um número considerável de doenças benignas, incluindo condições inflamatórias e proliferativas, nas quais a radioterapia é uma opção de tratamento em potencial, ainda que muito pouco difundida, inclusive no meio médico.

Nas últimas décadas, o uso da radioterapia no tratamento de doenças benignas vem diminuindo, em virtude do aumento da disponibilidade de terapias médicas alternativas, dos avanços nas técnicas cirúrgicas, mas, principalmente, pelo temor ao risco de neoplasias radioinduzidas. Quando se fala em doenças malignas, o risco de segundas neoplasias é quase sempre aceitável, se balanceado com o potencial benefício da radioterapia no controle da doença ou até mesmo no aumento da sobrevida desses pacientes. Já para as indicações não-malignas, a avaliação de risco e benefício deve ser realizada de forma ainda mais criteriosa, considerando individualmente os fatores de risco, que são complexos, difíceis de estimar e frequentemente paciente-específicos (como idade, área de tratamento, extensão da irradiação e dose)<sup>1</sup>.

Quando doenças benignas são tratadas com radioterapia, a maioria utiliza dose total, que varia de baixa a intermediária. Considerando ainda a alta média de idade dos pacientes tratados e que as áreas de tratamento geralmente são mais periféricas, os riscos de neoplasias radioinduzidas podem ser insignificantes. Dessa forma, apesar da neoplasia radioinduzida ser um fator que deve ser apresentado e amplamente discutido com o paciente, não deve ser, por si só, fator contraindicador ao referenciamento, quando este estiver bem indicado.

Dose Baixa	Até 10Gy	Usada em poucas indicações
Dose Intermediária	10-50Gy	Usada na maioria das indicações não-malignas
Dose Alta	>50Gy	Usada para poucas doenças benignas e, geralmente, utilizando campos de tratamento muito restritos.

Existem dois mecanismos que podem explicar o tratamento de doenças benignas com radioterapia: antiproliferativo e anti-inflamatório. O efeito antiproliferativo ocorre quando a radiação, de forma direta ou indireta, provoca lesões intracelulares, principalmente nas fitas de DNA, que, se não reparadas, levam à morte celular. Já o efeito anti-inflamatório acontece após a exposição a doses baixas a intermediárias de radiação, sendo regulado pela interação de leucócitos com o endotélio vascular, o que ativa mediadores inflamatórios, que eventualmente se ligam e migram através das células endoteliais para o espaço intersticial<sup>2</sup>. O mecanismo exato para alcançar o efeito anti-inflamatório é pouco conhecido, porém estudos *in vitro* e *in vivo* mostram redução de moléculas de adesão, como as selectinas, moléculas de adesão intercelular (ICAM) e vascular (VCAM), além de redução de óxido nítrico, TNF- $\alpha$  e interleucinas-1 $\beta$ .

Um grupo alemão produziu um consenso de Radioterapia em Doenças Benignas, que separa as indicações baseadas na seguinte lista de classificação diagnóstica:<sup>3</sup>

1. Desordens inflamatórias aguda e crônicas: por exemplo, abscessos e outras infecções não responsivas a antibióticos.
2. Doenças degenerativas com dores agudas e crônicas: como tendinites, osteoartrites, sinovite vilonodular pigmentada, fasciite ou fibromatose plantar.
3. Desordens hiperproliferativas dos tecidos moles: por exemplo, radioterapia profilática em estágios precoces de doença Dupuytren e Peyronie, profilaxia de queloides e pterígios.
4. Doenças funcionais: como oftalmopatia de Graves, malformações arteriovenosas, degeneração macular relacionada à idade e fístulas linfáticas persistentes.
5. Doenças dermatológicas: como psoríase de foco inaccessível, prurido devido a dermatites e eczemas.
6. Outras indicações: por exemplo, sialorreia, profilaxia de ossificação heterotópica, profilaxia de hiperplasia neointima após stent de coronária, hemangiomas e outras desordens vasculares.



Atualmente, apesar da radioterapia não ser mais considerada para o tratamento de algumas das indicações acima citadas, em outras continua a exercer papel de suma importância, seja ele primário, adjuvante ou até mesmo profilático.

	Mecanismo	Indicação	Taxa de controle (5a)	Dose
Paragangliomas	Hiperproliferação vascular	Inoperáveis Ressecção incompleta	~90% ~95-97%	EBRT 45Gy/25fx SRS 12-20Gy
Nasoangiofibroma Juvenil	Hiperproliferação vascular	Tratamento primário Recidiva após ressecção	>80%	35-45Gy
Adenoma Pleomórfico de Glândula Salivar	Hiperproliferação celular	Adjuvante Ressecção incompleta	>90%	50-60Gy
Oftalmopatia de Graves	Autoimune	Casos graves, com mobilidade reduzida e diplopia	60%	20Gy/10fx
Pseudotumor de Órbita	Inflamatório	Doença refratária ou recorrente	60-90%	20Gy/10fx
Meningeomas	Hiperproliferação celular	Tratamento primário Ressecção incompleta	80-100% 90-100%	EBRT - 50-55Gy SRS - 14Gy
Malformações Arteriovenosas (MAVs)	Hiperproliferação	Inoperáveis Lesões pequenas (<3cm)	> 70%	SRS - >16Gy
Nevralgia do Trigêmeo	Incerto	Tratamento primário	> 70%	SRS - 70-90Gy
Neurinomade Acústico	Hiperproliferação	Inoperáveis Ressecção incompleta	>90%	EBRT - 54Gy SRS - 12-13Gy
Ossificação Heterotópica do Quadril	Neoformação/proliferação óssea	Pré-operatório (até 4h) ou pós-operatório (até 72h)	>70%	7-8Gy em dose única
Hemangioma Vertebral	Proliferação vascular	Lesões refratárias	70-90%	36-40Gy
Queloides	Hiperprodução de colágeno	Profilaxia (até 72h após a ressecção)	> 80%	20Gy/5fx 12Gy/3fx
Ginecomastia induzida por terapia de privação hormonal	Hiperplasia	Profilaxia Tratamento primário	>70%	10-12Gy dose única
Craniofaringeoma	Hiperproliferação	Ressecção incompleta Recidivas	75-90%	54Gy/30fx
Fasciíte Plantar (Esporão de calcâneo)	Inflamatório	Dor refratária aos demais tratamentos	>70%	6Gy/6fx

## REFERÊNCIAS

1. Mickeown SR, Hatfield P et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol 2015; 88: 20150405.
2. Arenas M, Sabater S, Hernández V et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. StrahlentherOnkol 2012; 188(11): 975–981.
3. Micke O, Seegenschmiedt MH for The German Working Group of Radiotherapy of Benign Diseases. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicentre approach in Germany. Int J RadiatOncolBiolPhys 2002; 52: 496–513.

1- Serviço de Radioterapia do HSI  
Endereço para correspondência:  
tamara.azevedo@gmail.com

## O uso racional do diurético de alça



José César Batista Oliveira Filho<sup>1</sup>

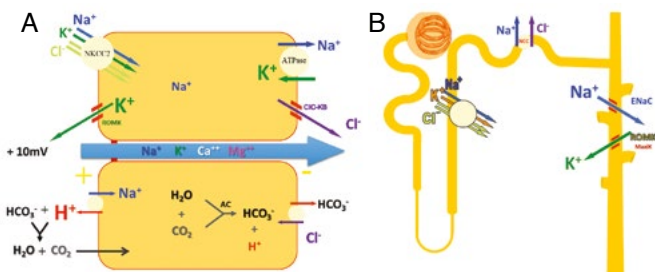
### INTRODUÇÃO

Os diuréticos são uma classe essencial e heterogênea de agentes comumente usados no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca e distúrbios eletrolíticos. Dentre eles estão os diuréticos de alça, sendo seu maior representante a furosemida.

Descoberta em 1964 e com farmacocinética conhecida desde 1983, a furosemida alcançou a prática diária da maior parte das especialidades clínicas. Mesmo assim, continua sendo uma droga com constantes falhas em sua prescrição. Diante desse cenário, esta revisão se presta a fazer uma atualização do emprego racional dos diuréticos de alça, corrigindo falhas e vícios da nossa prática diária.

### MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOCINÉTICA

A furosemida liga-se e bloqueia diretamente o cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  na porção espessa da alça ascendente dos néfrons (1) (Figura 1). No entanto, muitos passos influenciam a sua chegada até seu sítio primário de ação e, por conseguinte, podem inviabilizar a sua adequada ação. Desta forma, torna-se imprescindível o adequado conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica da droga.



**Figura 1** - A – Mecanismos de ação do diurético de alça. A figura mostra um modelo de células da porção espessa da alça de Henle.  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  são reabsorvidos através da membrana apical através do cotransportador

$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC2). Os diuréticos de alça ligam-se e bloqueiam diretamente essa via. Pode-se perceber que a tensão transepitelial ao longo da porção espessa da alça de Henle é orientada compositiva em relação ao sangue (10 mV - oriunda do retorno de  $\text{K}^+$  pelos receptores ROMK, para o lúmen tubular), gerando gradiente elétrico para transporte paracelular dos cátions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ). B – Relação entre a porção ascendente da alça espessa, do túbulo contorcido distal e coletor. Crucial para o entendimento dos mecanismos de adaptação (descritos no texto).

Portanto, para facilitar o entendimento, siga passo por passo:

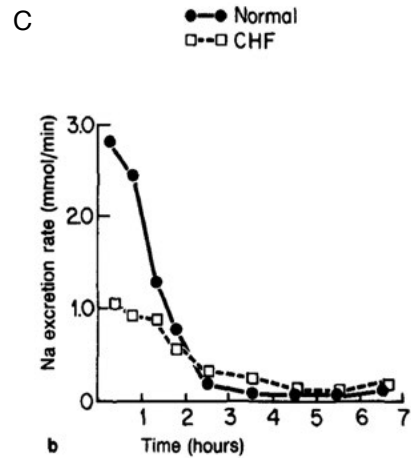
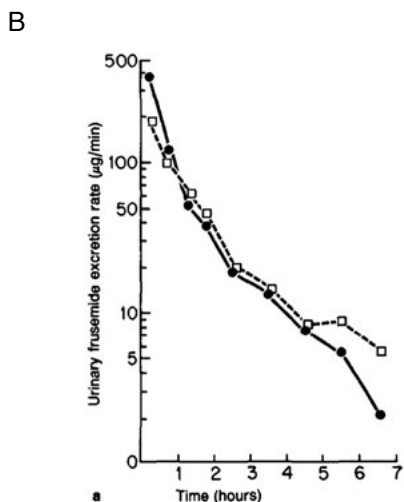
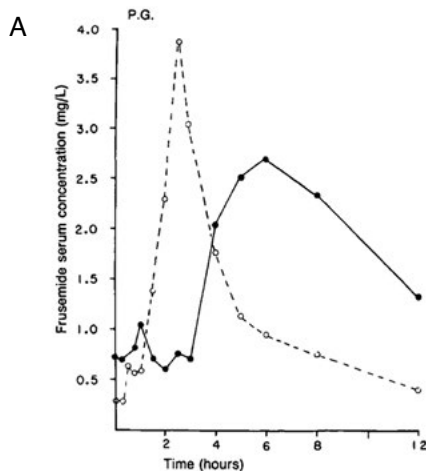
1º passo – O primeiro conceito imprescindível para prática clínica é a biodisponibilidade oral dos diuréticos de alça em indivíduos saudáveis, com impressionante variação entre 11 e 90% (Tabela 1). Ou seja, apesar de não haver nenhum mecanismo de adaptação ou resistência, indivíduos normais poderão necessitar de doses orais maiores de furosemida para uma mesma ação diurética(2). Portanto, considerando que em um indivíduo sadio a dose efetiva é de 20mg por dose (para maior parte da população sadia), a dose de furosemida poderá variar de 22,2mg a 181,8mg.

**Tabela 1.** Biodisponibilidade dos diuréticos. Adaptado de: Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 339: 387–395, 1998 e Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001;96:132– 43<sup>5,6</sup>.

	Biodisponibilidade (%)	Duração	Cirrose	ICC	DRC
Furosemida	11-90 (53)	2 – 2.5	2.5	2.7	2.8
Hidroclorotiazida	30-50	1.5	Aumentada	ND	ND
Clortalidona	64	24-55	ND	ND	ND

Indapamida	93	15-25	ND	ND	ND
Amilorida	ND	17-26	100	ND	ND
Espironolactona	ND	1.5	ND	ND	ND

2º passo - Em situações de edema, considerando a administração via oral, a absorção da furosemida na mucosa intestinal tornar-se-á mais lenta, porém sem alterar a dose total absorvida (4). Com isso, como veremos abaixo no conceito de “dose efetiva”, pelo curto tempo de meia-vida da droga (alta depuração), o alvo de concentração tubular luminal pode ser prejudicado, podendo tornar a dose utilizada ineficaz para induzir natriurese (Figura 2 – exemplifica o impacto de diurético em um paciente descompensado e edemaciado e depois em seu peso seco).

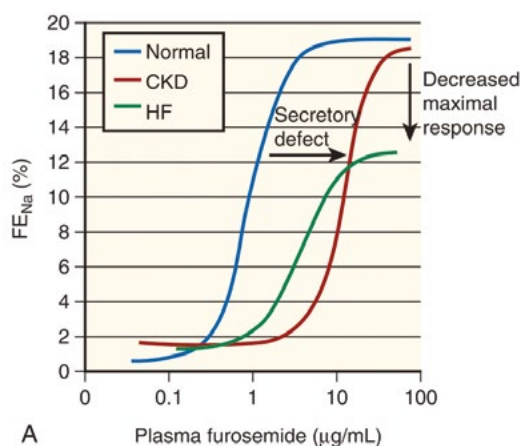


**Figura 2 -** A - Curso de tempo representativo da concentração sérica de furosemida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva após administração oral de 160mg, quando no estado descompensado furosemida (●-●) e após sua (□-□) compensação, portanto mais lenta e com menor pico de concentração. B e C – excreção urinária de furosemida e sódio em dois pacientes com insuficiência cardíaca enquanto descompensados (□-□) e após atingir seu peso seco (●-●). Ou seja, absorção lenta, menor pico sérico e taxa de excreção renal constante resultarão em baixa concentração intratubular de furosemida e risco de resistência ao uso da droga. Adaptado de: Brater, D. Craig. “Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it.” *Drugs* 30.5 (1985): 427-443.(4)

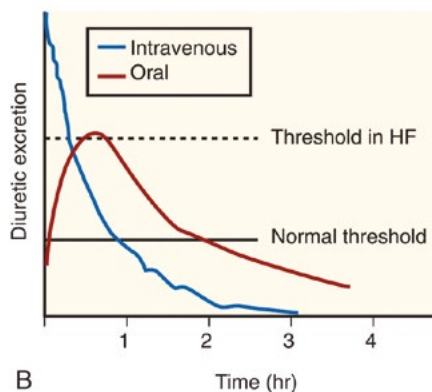
**Aplicação prática 1.** Em uma situação hipotética, um indivíduo com insuficiência cardíaca compensada absorve em 50% dos 40mg de furosemida oral, iniciando a resposta diurética cerca de 30 minutos após administração da droga, quando os 20mg absorvidos chegarão “juntos” aos cotransportadores Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>, saturando-os e induzindo natriurese, perpetuando o seu efeito por cerca de 2h30min. Em situações de descompensação, o edema de mucosa intestinal fará uma absorção mais lenta dos 20mg de furosemida durante todo o TGI (trato gastrointestinal). Portanto, hipoteticamente, com 30 minutos teremos 12mg de furosemida na porção espessa da alça de Henle, não sendo capaz de saturar todos os receptores Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>. Desta maneira, quando os 8mg restantes atingirem o túbulo, diante da rápida depuração, parte dos 12mg que já estavam na alça de Henle já foi eliminado, não atingindo os 20mg necessários para saturar todos dos receptores Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> e induzir

natriurese, tornando a dose ineficaz. Ou seja, apesar da mesma dose total ter sido absorvida (20mg), no paciente edemaciado a dose pode ser incapaz de atingir a dose efetiva (vide conceito abaixo).

A maneira mais simples de superar esse obstáculo seria aumentando a dose oral de furosemida (biodisponibilidade oral média de cerca de 50%) e/ou modificando a via de administração para parenteral (biodisponibilidade de 100%) – algo muito útil em pacientes com quadros agudizados. Apesar disso, não importa a via de administração (oral ou venosa, jejum ou pós-prandial)<sup>5</sup>, a natriurese da droga é a mesma, desde que alcance a concentração luminal adequada, ou seja, a dose efetiva<sup>5,6</sup>, mudando apenas o tempo até o início da ação e a duração da natriurese.



A



B

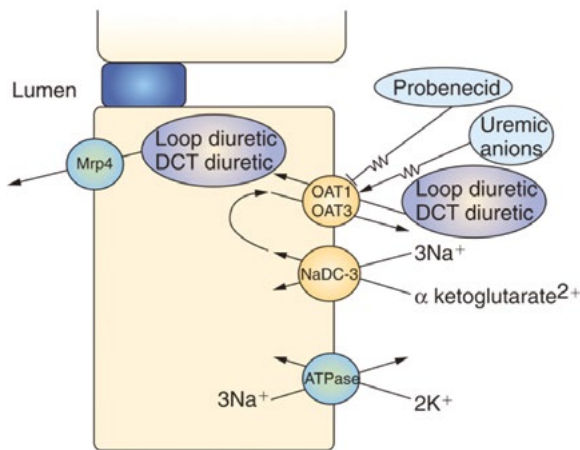
**Figura 3** - Curvas de dose-resposta para diuréticos de alça. A - Fração de excreção de sódio (FENa) como função da concentração de diuréticos de alça. Em compa-

ração com pacientes normais, pacientes com insuficiência renal crônica (CRF) mostram uma mudança para a direita na curva, devido à secreção diurética alterada. Resposta máxima é preservada quando expressa como FENa, mas não quando expressa como excreção absoluta de Na. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (CHF) demonstram um deslocamento para a direita e para baixo, mesmo quando a resposta é expressa como FENa e, portanto, é relativamente resistente a diuréticos. B- Comparação da resposta a doses intravenosas e orais de diuréticos de alça. Em um indivíduo normal (Normal), a dose oral pode ser tão efetiva como uma dose intravenosa, porque o tempo acima do limiar natriurético (indicado pela linha "Normal") é aproximadamente igual. Se o limiar natriurético aumenta [como indicado pela linha cinza, de um paciente com insuficiência cardíaca congestiva (CHF)], a dose oral pode não fornecer um nível sérico suficiente para provocar natriurese. Adaptado de: Ellison, David H. "Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure." *Cardiology* 96.3-4 (2001): 132-143(7).

3º passo - A furosemida, após ser absorvida, não permanece em sua forma livre, e sim com cerca de 95%, formando uma ligação estável com a albumina. Portanto, a albumina é imprescindível para a circulação da molécula de furosemida pelo corpo e conseqüentemente para chegar a seu órgão-alvo – sendo esta prejudicada em situações de hipoalbuminemia (8). Fatores adicionais ao processo são a micro e macrocirculação renal, que precisam estar íntegras para uma adequada penetração da droga.

Aplicação prática 2 – Diante do exposto, situações de hipoalbuminemia e hipoperfusão (ativação do SRAA e sistema nervoso simpático) podem exigir utilização de uma maior dose para se obter o efeito desejado, ou até mesmo inviabilizar natriurese satisfatória.

4º passo - Ao chegar no parênquima renal, a furosemida está ligada à albumina, que, em situações de normalidade, não passa pela barreira de filtração glomerular e, por conseguinte, não será filtrada pelo glomérulo. Com isso, a furosemida precisará ser secretada no túbulo contorcido proximal (TCP) – com consumo de ATP - para conseguir atingir o lúmen tubular (Figura 4). Este mecanismo ocorre no segmento S2 do túbulo proximal, através de um transportador de ácidos orgânicos (50% secretada de forma inalterada e os outros 50% conjugado com o ácido glicurônico)<sup>2</sup>.



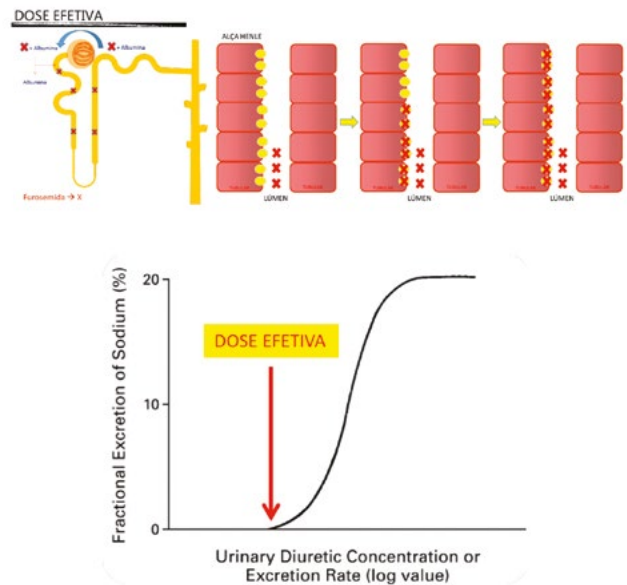
**Figura 4** - Mecanismos de secreção diurética pelo TCP. Diagrama celular do segmento S2 do túbulo proximal, mostrando secreção de diuréticos aniônico, incluindo diuréticos de alça e tiazídico (ou túbulo contorcido distal – DCT). Captação peritubular por um transportador anião orgânico (principalmente OAT1, embora OAT3 possa tornar a ter um papel menor) ocorre em troca de  $\alpha$ -cetoglutarato, que é introduzido na célula pelo transportador dependente de cátions de Na + NaDC-3. A secreção luminal pode ocorrer através de uma via dependente da tensão ou em troca de hidróxido luminal ( $\text{OH}^-$ ) ou urato. Na porção do luminal, o transporte ocorrerá por receptor relacionado à proteína 4 (Mrp4) – relacionada à resistência a múltiplos medicamentos. ATPase, adenosina trifosfato<sup>9</sup>.

**Aplicação prática 3** – Em situações como doença renal crônica, tanto o acúmulo de ácidos (competem pelo OAT) como a baixa reserva de ATP e alteração parenquimatosa poderão contribuir para o mecanismo de resistência à droga.

5º passo - Agora que atingiu livre o lúmen tubular (Figura 5A), a molécula de furosemida segue o fluxo urinário até sua ligação direta, na porção intraluminal, com a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (Figura 5B), presente na porção espessa da alça de Henle (Figura 5C). Desta maneira, ao atingir a concentração necessária para “saturar” todos os receptores da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , a dose efetiva é atingida e, por conseguinte, é desencadeada a natriurese desejada (Figura 7D)<sup>2</sup>.

Clinicamente, a dose efetiva pode ser presumida por dados indiretos: redução do peso diário em jejum, aumento do débito urinário total e, principalmente o au-

mento do débito urinário 30 minutos a 02 (duas) horas após o uso de diurético de alça intravenoso. Nessas condições, provavelmente atingimos a dose efetiva para aquele momento clínico – afinal, pode variar de acordo com outros fatores com albumina sérica, ingestão de sódio no período interdiurético, disfunção renal e outras.



**Figura 5** - Diurético de alça e dose efetiva.

**Aplicação prática 4** – Como a furosemida só inibe diretamente a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  em sua forma livre, não conjugada com a albumina, situações como proteinúria, em que a albumina chegará ao lúmen tubular, a furosemida terá uma ligação estável com a mesma, e então serão necessárias maiores doses para garantir sua dose efetiva. Esse é um dos mecanismos de resistência ao diurético das doenças proteinúricas como DM2.

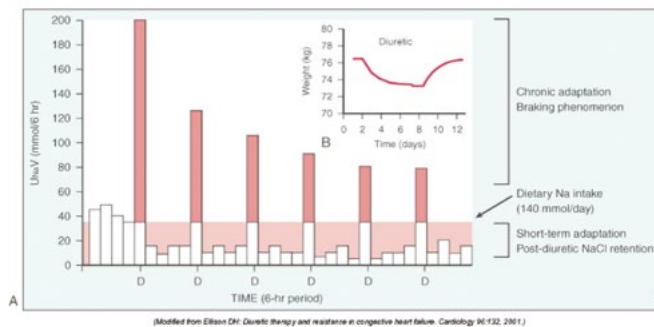
Apesar de ter ação em sítio diferente, alguns diuréticos tiazídicos possuem o mesmo racional de secreção tubular (Ex.: clortalidona e hidroclorotiazida), sendo este um importante mecanismo de resistência natural a estas drogas<sup>2</sup>.

6º passo - Diversas características farmacodinâmicas dos diuréticos são clinicamente importantes. Existe uma quantidade mínima de droga que deve ser alcançada no seu local de ação, para que se possa obter uma resposta (dose efetiva). O diurético deve, portanto, ser titulado em cada paciente, a fim de determinar a dose suficiente a ser fornecida para alcançar

a parte íngreme da curva mostrada na Figura 5. Além disso, pode-se determinar a menor dose que suscita uma resposta máxima e isso não deve ser excedido, o que, em indivíduos normais, é cerca de 40mg de furosemida intravenosa ou uma dose equivalente de outros diuréticos de alça – resultando excreção de 200 a 250 mmol de sódio em 3 a 4 litros de urina durante um período de três a quatro horas<sup>2,10</sup>.

**Aplicação prática 5** – Após descobrir a dose efetiva de seu paciente, o próximo passo será determinar a frequência necessária para atingir o desfecho clínico desejado (natriurese e redução do peso corporal total). Por exemplo, em um paciente com restrição de sódio e uso de furosemida 40mg após almoço (comprovadamente efetiva para o mesmo), que tem ganho ponderal de 500mg e piora progressiva dos níveis pressóricos, o ideal não será aumentar a dose para 80mg por dia, e sim passar o uso para 40mg duas vezes por dia – monitorando resposta por diurese e, principalmente, peso diário em jejum. Ou seja, aumentar a dose incrementará pouco na natriurese, sendo importante o aumento ou redução da frequência.

7º passo – A maioria dos diuréticos de alça, com exceção da torsemida, são drogas de ação curta (Tabela 1), mantendo apenas por um curto período de tempo a alta concentração tubular necessária para natriurese desejada. Portanto, após este tempo, a concentração de diurético no plasma e no líquido tubular cai a valores abaixo do limiar diurético e a reabsorção renal de sódio não é mais inibida, resultando em um período de antinatriurese ou retenção de NaCl pós-diurético (Figura 8). Desta maneira, tornar-se-á imprescindível uma adequada restrição de sódio e ajuste da frequência do uso do diurético de alça para o efeito desejado: natriurese e controle ponderal.



**Figura 6** - Efeitos de diuréticos na excreção urinária de Na e volume de fluido extracelular. Inserção: efeito de

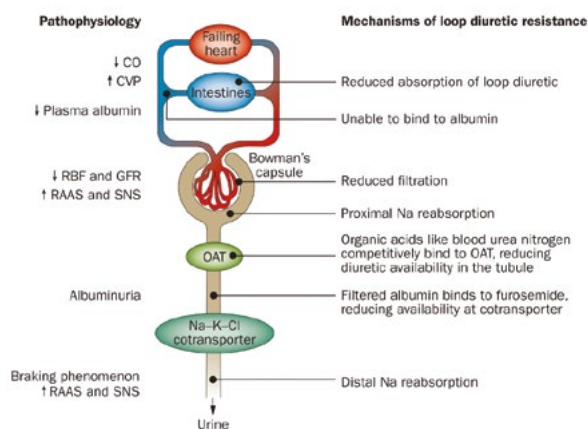
um diurético sobre o peso corporal, tomado como índice de volume ECF. Observe que o estado estacionário é alcançado dentro de 6-8 dias, apesar da administração diurética contínua. Gráfico principal: efeitos de um diurético de alça na excreção urinária de Na (UNaV). As barras representam períodos de 6 horas antes (no saldo de Na) e após doses de diurético de alça (D). A linha pontilhada indica a ingestão dietética de Na. A porção sólida das barras indica a quantidade pela qual a excreção de Na excede a ingestão durante a natriurese. As áreas hachuradas indicam a quantidade de saldo Na positivo após o efeito diurético ter desgastado. O saldo de Na durante 24h é a diferença entre a área hachurada (retenção pós-diurética de NaCl) e a área sólida (natriurese induzida por diuréticos). A adaptação crônica é indicada por efeitos natriuréticos de pico progressivamente menores (o fenômeno de travagem) e é refletida por um equilíbrio de retorno ao neutro, conforme indicado na inserção, onde as áreas sólidas e produzidas são iguais... Adaptado de: Ellison, David H. "Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure." *Cardiology* 96.3-4 (2001): 132-143<sup>7</sup>.

**Aplicação prática 6** – Portanto, restrição de sódio é imprescindível para uma resposta clínica adequada ao diurético de alça – acarretando em um balanço negativo de sódio e redução do peso corporal total.

Esse "efeito rebote" na volemia em pacientes em uso de diurético é ainda mais pronunciado se a ingestão dietética de NaCl for de moderada a excessiva, causando uma maior retenção de NaCl e água com ativação do neuro-hormonal. Nesta situação, a retenção de NaCl pós-diurético pode sobrepujar a natriurese inicial e, mesmo com diureticoterapia eficaz, o paciente poderá ganhar peso. Esta observação forma a base para a administração de diuréticos de curta duração várias vezes ao dia para obter perdas diárias de sal e água consistentes (Figura 6)<sup>7</sup>.

8º Passo - O mecanismo de tolerância aguda/imediate à furosemida é creditado a uma ativação neuro-hormonal, desencadeado pela hipovolemia relativa durante o período de natriurese (5). Já o mecanismo crônico é gerado pela hipertrofia dos túbulos distal e coletor, que irão compensar parcialmente a excreção de sódio imposta pelo bloqueio da bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> - evento que se inicia nos seis a oito primeiros dias de uso da furosemida. Este é um dos racionais para a utilização prática da associação de diuréticos<sup>11-13</sup>.

Aplicação prática 7 – Comorbidades associadas à ativação do SRAA e sistema nervoso simpático (eixo neuro-hormonal) como insuficiência cardíaca, hepática e congestão venosa renal irão exigir doses progressivamente maiores de diurético para alcançar um mesmo efeito durante a progressão de sua doença (“dose efetiva”) e também maior frequência – pela importante reabsorção de sódio nos períodos entre as doses do diurético. Portanto, a dose da furosemida é um marcador de gravidade da doença, inferindo importante ativação neuro-hormonal<sup>14;15</sup>.



**Figura 7** - Mecanismos de resistência ao diurético de alça. Os pacientes que são resistentes ao diurético de alça podem ter reduzido a absorção do fármaco no intestino, filtração reduzida ou aumentada reabsorção de sódio túbulo proximal, ou ainda por redução da disponibilidade das drogas no túbulo. Abreviações: CO, cardiac output; CVP, central venous pressure; GFR, glomerular filtration rate; OAT, organic anion transporter; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; RBF, renal blood flow; SNS, sympathetic nervous system. Adaptado de: Ter Maaten, J. M. et al. Nat. Rev. Cardiol. advance online publication 6 January 2015<sup>16</sup>(\*) Na realidade, não há uma redução da absorção intestinal do diurético, e sim uma lentificação desse processo. Com isso, como a excreção renal começa a ocorrer, o fármaco pode não atingir o limiar diurético no lúmen do túbulo renal. (ver FIGURA 2 e 3).

Aplicação prática 8 – Pacientes em uso crônico de diurético de alça, ao fazer uma suspensão abrupta da droga, terão redução dramática do fluxo urinário. Esse comportamento é esperado e pode ser atribuído à presença de hipertrofia dos túbulos contorcidos distal e coletor, estimulada pelo uso crônico de furosemida

(haverá um “down regulation” com o passar dos dias sem uso do diurético). Com isso, principalmente em unidades de terapia intensiva, quando for necessário suspensão do diurético, tenha redobrada atenção ao utilizar o débito urinário como marcador de lesão renal aguda.

#### 9º Passo - ASSOCIAÇÃO DE DIURÉTICOS

Como descrito acima, o mecanismo de adaptação crônico ao uso de diurético de alça é desconhecido, mas credita-se à secundária hipertrofia dos túbulos contorcidos distal e coletor. Portanto, a terapia combinada com duas classes de fármacos pode melhorar a eficácia do diurético de alça<sup>17</sup> e estudos clínicos tendem a confirmar essa impressão. No entanto, apesar do racional de “associação”, a maioria dos estudos publicados determinaram doses arbitrárias e fixas do diurético de alça, sem “dose efetiva” individualizada e, portanto, susceptíveis a desfecho clínico favorável ao uso de associação. Desse modo, as duas opções parecem ser viáveis: aumentar a dose do diurético de alça até atingir a dose efetiva e, a partir daí, alcançar a frequência adequada; ou associar diuréticos. Deve-se atentar apenas para risco de hipocalemia na associação de diuréticos de alça com tiazídicos (abaixando 0,4-0,8 mEq/L)<sup>18,19</sup>.

#### 10º Passo - SITUAÇÕES ESPECIAIS

Apesar de não ser objetivo dessa atualização, conhecer algumas situações específicas da prática diária torna-se importante. Nelas, a ativação neuro-hormonal (SRAA e simpático) aumentará a reabsorção de sódio no túbulo proximal e no túbulo contorcido distal, reduzindo o impacto do bloqueio da bomba Na/K/2Cl. Daí, com a progressão da doença e consequente impacto do eixo neuro-hormonal, haverá a necessidade de uma maior dose de furosemida para atingir a concentração intraluminal adequada (dose efetiva) e por consequência induzir natriurese. As mais comuns são:

1. Ascite
2. Glomerulopatias e Doença Renal Crônica (DRC)
3. Insuficiência Cardíaca Crônica (IC)
4. Hipovolemia

#### ASCITE

Comum à maior parte dos casos, temos a ativação neuro-hormonal, gerando um aumento da ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), do hormônio antidiurético (ADH) e da atividade simpática que, em parte, justificam a exigência de uma maior dose de furosemida para atingir dose efetiva.



No paciente com ascite, benigna ou maligna, haverá ativação neuro-hormonal pela redução do volume circulante efetivo, mas principalmente pelo aumento da congestão venosa renal, com este último assumindo um local de destaque<sup>20</sup>. Esse mecanismo multifatorial induzirá vasoconstricção intrarrenal e conseqüentemente uma exacerbada reabsorção de sódio e água – principalmente em um contexto de ausência de restrição de sódio.

Em conseqüência do exposto, além das alternativas à resistência destacadas em todo o texto, garantir a restrição de sódio e avaliar indicação de paracenteses programadas são estratégias cruciais no adequado manejo clínico desses pacientes.

### **GLOMERULOPATIAS E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Nas glomerulopatias em geral, a lesão da barreira de filtração glomerular gera albuminúria, fazendo com que parte da furosemida chegue na alça de Henle ligada à albumina e comprometa a sua eficácia, afinal, apenas a porção livre da furosemida é ativa<sup>21</sup>. Além deste, foi descrito outro mecanismo pelo qual a plasmina luminal ativa o canal epitelial de sódio (ENaC) no ducto coletor. A plasmina pode também ativar prostasina, que também pode clivar ENaC<sup>22-24</sup>. Estudos posteriores indicaram que este mecanismo poderia também desempenhar um papel na retenção de sódio associada à pré-eclâmpsia, hipertensão resistente, insuficiência cardíaca e nefropatia diabética<sup>22</sup>. Além disso, 25% dos pacientes em síndrome nefrótica são hipovolêmicos (normalmente aqueles com hipoalbuminemia severa) e conseqüentemente com maior ativação do SRAA, ADH e sistema nervoso simpático, sendo por natureza pouco responsivos à ação do diurético, devido à reabsorção tubular compensatória e redução do fluxo sanguíneo real, e com ele, da oferta de furosemida ao túbulo.

Na disfunção renal crônica (DRC), apesar do aumento do tempo de meia-vida dos diuréticos (Tabela 1 e Figura 3), será necessária uma maior dose dos diuréticos de alça para atingir a dose efetiva. Pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal crônica têm níveis elevados de ácido orgânico circulante, como a ureia, que inibe competitivamente o transportador aniônico orgânico e reduz secreção tubular de furosemida<sup>16</sup>. Quanto maior o grau de disfunção renal, maior será a resistência intrínseca ao diurético e maior deverá ser a dose ofertada. Ao atingir essa dose, mesmo em um rim com disfunção crônica, haverá natriurese máxima, semelhante a um rim com função normal (Figura 6).

### **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

A insuficiência cardíaca é uma doença crônica e progressiva e, em sua fase avançada, assumirá uma fisiopatologia mais complexa, compondo a síndrome cardiorenal. Esta, por sua vez, unirá os três principais mecanismos fisiopatológicos de indução de resistência ao uso de diuréticos: redução do volume circulante efetivo, aumento da pressão intra-abdominal e principalmente a congestão venosa renal<sup>24</sup>.

Com progressão da doença e agregação de meios “naturais” de adaptação/resistência ao uso de diuréticos, o paciente exigirá aumento continuado da dose do diurético para controle dos sintomas. Ratifica-se com isso o conceito de que a dose do diurético possui uma correlação inversa com o prognóstico do mesmo do paciente com insuficiência cardíaca: quanto maior a dose, menor a sobrevida do paciente<sup>25,26</sup>.

Apesar do componente multifatorial, sabe-se hoje que a resistência ao diurético de alça na IC ocorre predominantemente por aumento da reabsorção no túbulo distal, com uma minoria dos pacientes assumindo resistência pelo aumento da absorção de sódio no túbulo contorcido proximal (TCP)<sup>27</sup>. Ou seja, ratifica o racional de uso de diuréticos tiazídicos em pacientes resistentes ao uso de diuréticos de alça, deixando para posterior associação com inibidores de anidrase carbônica.

Esse fato não se restringe apenas a um marcador de progressão de doença, sendo hoje discutido os malefícios da terapia diurética, com comprovada ativação neuro-hormonal e conseqüente estímulo à fibrogênese<sup>28,29</sup>, tanto pelo racional da ativação do SRAA pela natriurese como pelo estímulo vascular direto<sup>30</sup>. Esse mecanismo parece ser desencadeado pela hipovolemia relativa, ocasionada nos períodos de ação. Ou seja, deve-se conhecer bem os efeitos positivos e negativos da diureticoterapia<sup>31</sup>.

### **HIPOVOLEMIA**

Pacientes edemaciados possuem sobrecarga corporal de sódio, mas isso não é garantia de hipervolemia. Ao deparar-se com paciente refratário ao uso do diurético, avalie com maior cuidado a volemia do mesmo. Tanto a furosemida<sup>32</sup> como a redução do volume circulante efetivo desencadearão aumento de hormônios regulatórios da volemia, como angiotensina II (All) e aldosterona. Esses hormônios reduzirão vasoconstricção da vasculatura renal, (com conseqüente redução da velocidade da sua chegada ao seu sítio de ação); aumentam reabsorção de sódio no TCP; ativam receptores de sódio no túbulo distal, com conseqüente aumento de reabsorção de Na – tais como cotransporta-

dor de NaCl, canais de Na dependente do cotransporte Cl/HCO<sub>3</sub> e pendrinas<sup>33-36</sup>; e por fim a hipertrofia dos túbulos distais. Com isso, avaliação da volemia tornar-se-á um pilar fundamental na avaliação da resposta terapêutica e resistência aos diuréticos de alça.

**Aplicação prática 9** – Atentar para estimativa de volemia, principalmente em pacientes normotensos, com múltiplos anti-hipertensivos, com perda ponderal nos dias anteriores, vasculopatas (doença cerebrovascular, doença arterial oclusiva periférica, diabéticos tipo II, etc). Imprescindível avaliação diária da diurese, peso diário em jejum e controle pressórico.

**EFEITOS COLATERAIS**

Muito temido e citado na prática diária, os riscos de surdez, zumbido ou perda da acuidade reversível parecem ser fatos históricos, estimados em um momento de comum associação ao aminoglicosídeo e com doses superiores a 240mg por hora<sup>37-39</sup>. No entanto, não vem sendo mostrado aumento da prevalência nas populações de risco, como em hipertensos<sup>40</sup>, sendo

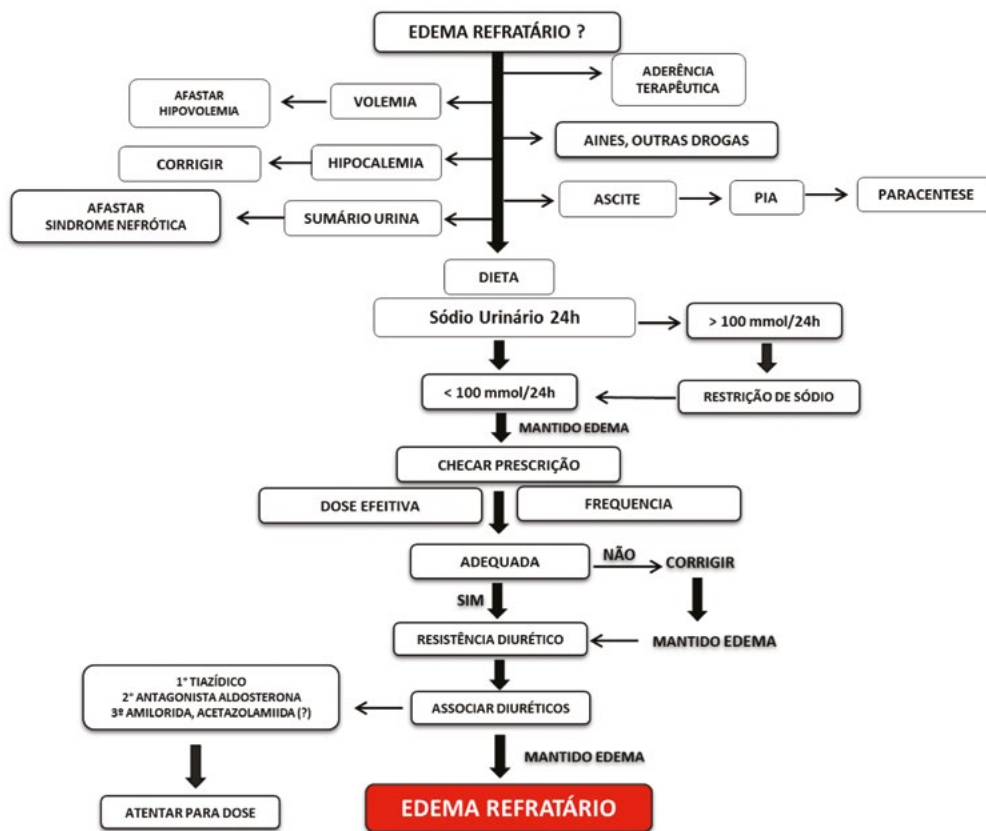
essa a impressão clínica: baixo risco de ototoxicidade irreversível, com episódios isolados e temporários de zumbido quando em alta dose.

Os distúrbios hidroeletrólíticos, estes sim, são muito comuns em pacientes com uso crônico de furosemida. Afinal, parte dos cátions são reabsorvidos através do transporte paracelular na porção espessa da alça de Henle (Figura 1). Destaque para hipernatremia, presente pela diurese hipotônica induzida pelo diurético de alça (mais água do que sódio), hipocalcemia e alcalose metabólica.

Dados atuais sinalizam para outro impacto da hipocalcemia induzida pelo diurético de alça: ativação de proteínas quinases que levam à fosforilação e ativação do cotransportador Na/Cl do TCD (túbulo contorcido distal), alertando para a necessidade de sua correção<sup>41</sup>.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, conhecer a farmacocinética e a farmacodinâmica da furosemida torna-se imprescindível para o uso dessa droga tão empregada, evitando subdoses, piora da qualidade de vida e maior custo em saúde.



**Figura 8** - PIA (pressão intra-abdominal). Adapted: Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2017 Jan;69(1):136–42. (42).

## REFERÊNCIAS

1. Isenring P, Forbush B: Ion transport and ligand binding by the Na-K-Cl cotransporter, structure-function studies. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 130:487–497, 2001.
2. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339: 387–395, 1998.
3. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JB, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1985;102:314-8.
4. Brater, D. Craig. “Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it.” *Drugs* 30.5 (1985): 427-443. (3).
5. Sjöström PA, Odland BG, Beermann BA, Hammarlund-Udenaes M. On the mechanism of acute tolerance to furosemide diuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22(2):133–40.
6. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med.* 1983 Sep;102(3):450–8.
7. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132– 43 (4,5).
8. Pichette, V., Geadah, D. and du Souich, P. (1996), The influence of moderate hypoalbuminaemia on the renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *British Journal of Pharmacology*, 119: 885–890.
9. Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, et al: Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *J Pharmacol Exp Ther* 295:261–265, 2000.
10. Brater DC, Voelker JR. Use of diuretics in patients with renal disease. In: *Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension (Contemporary Issues in Nephrology)*, Bennett WM, McCarron DA (Eds), Churchill Livingstone, New York 1987. Vol 17.
11. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med.* 1983 Sep;102(3):450–8.
12. Ferguson JA, Sundblad KJ, Becker PK, Gorski JC, Rudy DW, Brater DC. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Aug;62(2):203–8.
13. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):113–26.
14. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006 Jun 15;97(12):1759–64.
15. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007 Oct;9(10):1064–9.
16. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillegge HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Mar;12(3):184–92.
17. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991 May 15;114(10):886–94.
18. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 2;56(19):1527–34.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15): e1–90.
20. Chang Y, Qi X, Li Z, Wang F, Wang S, Zhang Z, et al. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(11):2523–8.
21. Pichette V, Geadah D, du Souich P. The influence of moderate hypoalbuminaemia on the renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Br J Pharmacol.* 1996 Nov;119(5):885–90.
22. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017 Jan;69(1):136–42.
23. Svenningsen P, Uhrenholt TR, Palarasah Y, Skjødt K, Jensen BL, Skøtt O. Proximal-dependent activation of epithelial Na<sup>+</sup> channels by low plasmin concentrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Dec;297(6):R1733-1741.
24. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 6;62(6):485–95.
25. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006 Jun 15;97(12):1759–64.
26. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation

between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007 Oct;9(10):1064–9.

27. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Jacoby D, Chen M, Tang WHW, Cherney DZI, Ellison DH, Testani JM: Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure [published online ahead of print July 24, 2017]. *J Am Soc Nephrol.*

28. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med.* 1985 Jul;103(1):1–6.

29. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 May;284(5):F1115-1119.

30. Dormans TP, Pickkers P, Russel FG, Smits P. Vascular effects of loop diuretics. *Cardiovasc Res.* 1996 Dec;32(6):988–97.

31. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jun 12;59(24):2145–53.

32. Gary S. Francis, M.D.; Robert M. Siegel, M.D.; Steven R. Goldsmith, M.D.; Maria Teresa Olivari, M.D.; T. Barry Levine, M.D.; Jay N. Cohn, M.D. Acute Vasoconstrictor Response to Intravenous Furosemide in Patients with Chronic Congestive Heart Failure: Activation of the Neurohumoral Axis. *Ann Intern Med.* 1985;103(1):1-6.

33. Van Der Lubbe N, LimCH, Fenton RA, Meima ME, Jan Danser AH, Zietse R, Hoorn EJ: Angiotensin II induces phosphorylation of the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter independent of aldosterone. *Kidney Int* 79: 66–76, 2011.

34. Verlander JW, Hassell KA, Royaux IE, Glapion DM, Wang ME, Everett LA, Green ED, Wall SM: Deoxycorticosterone upregulates PDS (Slc26a4) in mouse kidney: Role of pendrin in mineralocorticoid-induced hypertension. *Hypertension* 42: 356–362, 2003.

35. Pácha J, Frindt G, Antonian L, Silver RB, Palmer LG: Regulation of Na channels of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. *J Gen Physiol* 102: 25–42, 1993 10. Zaika O, Mamenko M, Staruschenko A, Pochynyuk O: Direct activation of ENaC by angiotensin II: Recent advances and new insights. *Curr Hypertens Rep* 15: 17–24, 2013.

36. Hadchouel J, Büsst C, Procino G, Valenti G, Chambrey R, Eladari D: Regulation of extracellular

fluid volume and blood pressure by pendrin. *Cell Physiol Biochem* 28: 505–512, 2011.

37. Sheffield PA, Turner JS. Ototoxic drugs: a review of clinical aspects, histopathologic changes and mechanisms of action. *South Med J* 1971;64:359-63.

38. Cooperman LB, Rubin IL. Toxicity of ethacrynic acid and furosemide. *Am Heart J* 1973;85:831-4.

39. Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H. Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol.* 1981 May-Jun;91(5-6):399-414.

40. Lin BM, Curhan SG, Wang M, Eavey R, Stankovic KM, Curhan GC. Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Hearing Loss. *Am J Med.* 2016 Apr; 129 (4): 416-22.

41. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, Siler DA, Park HJ, Fu Y, Cohen DM, Weinstein AM, Wang WH, Yang CL, Ellison DH: Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 21: 39–50, 2015.

42. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017 Jan;69(1):136–42.

1- Serviço de Nefrologia do HSI  
Endereço para correspondência:  
drcesarfilho@hotmail.com

## Os novos anticoagulantes orais na profilaxia de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar



Itana Naiara Costa Ribeiro<sup>1</sup>, Thiago Santana Santos Queiroz<sup>1</sup>,  
Matheus Mendes Pires<sup>1</sup>, Pedro Antônio Pereira de Jesus<sup>1</sup>

### RESUMO

A warfarina é uma terapia eficaz para profilaxia de eventos cardioembólicos e tromboembólicos em pacientes que sofrem de FA (Fibrilação Atrial) não valvar. Contudo, existem algumas peculiaridades que frequentemente prejudicam a efetividade desse medicamento. Nesse contexto, emergiram os NOACs (Novos Anticoagulantes Orais), dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, com a proposta de não inferioridade e possível maior segurança em relação aos AVK (Antagonistas da Vitamina K) para profilaxia de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) em pacientes com FA. Nesse artigo de atualização, foram expostos os mecanismos de ação, os estudos que comprovaram a eficácia e segurança dos AODs (Anticoagulantes Orais Diretos), bem como suas limitações. E a partir das evidências disponíveis, foram expostos os perfis dos pacientes que melhor se beneficiarão da terapia com cada um dos NOACs. Por fim, apesar da grande evolução que os AODs representam na profilaxia do AVC em FA, e do grande volume de dados sendo continuamente gerados por diversos ensaios clínicos, ainda há importantes quesitos sobre o uso dessas drogas em determinadas circunstâncias clínicas que precisam de respostas com melhor nível de evidência científica.

**PALAVRAS-CHAVE:** novos anticoagulantes orais, anticoagulantes orais diretos, fibrilação atrial.

**KEY-WORDS:** new oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation.

### INTRODUÇÃO

Desde 1954, a warfarina vem sendo usada em seres humanos e reinou quase absoluta como anticoagulante oral durante cerca de 50 anos, por ser comprovadamente uma terapia eficaz e segura para tratamento

e profilaxia de eventos cardioembólicos e tromboembólicos. O uso dos AVKs para prevenção de AVCI em indivíduos com FA mudou completamente as diretrizes e o manejo terapêutico desse grupo de pacientes. A FA é uma arritmia cardíaca comum<sup>1,2</sup>, sendo o AVCI a consequência mais frequente dos fenômenos embólicos causados por ela. A FA chega a ser responsável por cerca de 15 a 20% das causas de AVCI<sup>3,4,5</sup>, além de estar associada a um aumento do risco de isquemia cerebral em cerca de 5 vezes<sup>1,2</sup>. Apesar da histórica importância da warfarina, existem algumas limitações inerentes ao seu uso que podem tornar o tratamento, muitas vezes, laborioso. Tais inconvenientes seriam a necessidade de rigorosa monitorização laboratorial da janela terapêutica, controle dietético, interação com vários fármacos, tempo longo para início de ação, bem como tempo incerto para cessação do efeito anticoagulante após suspensão, além de associação com sangramentos graves. Essas limitações chamaram atenção para a necessidade de terapias mais modernas e de manipulação mais prática, abrindo caminho para a era dos NOACs. Os inibidores diretos da coagulação são medicamentos que inibem uma enzima específica na cascata de coagulação. Os agentes atualmente disponíveis agem inibindo diretamente a trombina (fator IIa) ou o fator Xa<sup>5</sup>. Desde 2010, a US FDA (United States Food and Drug Administration) vem aprovando promissores anticoagulantes orais, quais sejam dabigatrana (Pradaxa®), apixabana (Eliquis®), rivaroxabana (Xarelto®) e edoxabana (Savysa®) para profilaxia do AVCI entre pacientes com FA não valvar<sup>2</sup> (Tabela 1). Nesse contexto, essas novas drogas vêm comprovando a não inferioridade em relação à velha warfarina, inclusive, com maior segurança, além de eficácia pelo menos equivalente na prevenção de eventos cardioembólicos. Contudo, apesar de suas muitas vantagens (rápido início de ação, menos intera-

ções medicamentosas e não necessidade de controle dietético ou de faixa terapêutica), essas terapias não são perfeitas, e vêm associadas a limitações quanto ao uso em situações pontuais, seja por dados insuficientes que embasem o seu uso, seja em certas comorbidades, como disfunção renal e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)<sup>5</sup>. E para a infelicidade universal, ainda não há antídotos específicos em caso de eventos hemorrágicos graves para os inibidores do fator Xa. Pela ordem cronológica que foram surgindo, os AODs serão apresentados e discutidos, inicialmente em tópicos individuais e na sequência em pontos comuns comparativos com a warfarina.

## ANTICOAGULANTES NÃO ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

### *Dabigatrana*

A molécula da dabigatrana é conhecida desde 1980, mas foi somente em 2010 que a FDA aprovou seu uso para profilaxia de AVC isquêmico no contexto de FA. Esse anticoagulante atua como inibidor direto potente, competitivo e reversível da trombina ou fator IIa (uma serina protease responsável pela conversão de fibrinogênio em fibrina na cascata de coagulação). A dabigatrana inibe a trombina livre e fibrinada, evitando assim a formação de trombo<sup>6</sup>. Com biodisponibilidade de 6,5%, sua meia-vida no soro é de aproximadamente 12 a 17 horas<sup>7</sup>, o efeito anticoagulante máximo ocorre dentro de 2 a 3 horas após a ingestão e 80% da dose administrada é excretada pelos rins<sup>4</sup>. A depuração da dabigatrana é de 100ml/min. A exposição à dabigatrana aumenta em indivíduos com disfunção renal. A farmacocinética e a farmacodinâmica não são afetadas por disfunção hepática moderada (classe B de Child-Pugh) após uma única dose oral de 150mg. A exposição é aumentada em idosos, mas a farmacocinética parece não diferir entre etnias<sup>6</sup>. Seu uso não precisa de monitorização laboratorial de rotina, mas, para situações específicas, é importante saber que a droga prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina e o tempo de coagulação de ecarina. No efeito máximo nos parâmetros de coagulação ocorre simultaneamente a concentração plasmática máxima, dentro de 2 horas de administração, e os efeitos farmacodinâmicos diminuem em paralelo com o declínio das concentrações plasmáticas. A redução da concentração plasmática pode ocorrer dentro de 4 a 6h, após atingir o pico máximo<sup>6,8</sup>.

Em setembro de 2009, foi publicado o estudo RE-LY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial

Fibrillation), que tinha por objetivo avaliar a não inferioridade da dabigatrana em relação à warfarina. Os resultados do RE-LY e de outros estudos vêm mostrando menor risco de mortalidade geral, AVC isquêmico e AVC hemorrágico em relação à warfarina<sup>9</sup>. Inclusive maior dosagem foi associada a um risco significativamente menor de ACV ou embolia sistêmica, sem diferença significativa para o risco de sangramentos graves<sup>6</sup>. Contudo, alguns dados têm identificado maiores taxas de sangramento gastrointestinal no grupo dabigatrana, na dose de 150mg, 2 vezes por dia. Uma metanálise mostrou que o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes recebendo 150mg de dabigatrana 2 vezes por dia, em comparação com warfarina, seria maior entre aqueles com idade superior a 65 anos<sup>10</sup>. Outra revisão sistemática comparando dabigatrana com warfarina, que incluiu mais de 27.000 pacientes, encontrou que a mortalidade em 30 dias foi menor com a dabigatrana<sup>11</sup>. Um ensaio clínico com asiáticos apresentou resultados semelhantes aos até então vistos em outros estudos em relação à eficácia, além de não ter confirmado maior risco de sangramento gastrointestinal grave ou infarto agudo do miocárdio (IAM), comparado à warfarina<sup>12</sup>. Outros dados observacionais sugerem menor risco de recorrência de sangramento com a dabigatrana em relação à warfarina após retomada da anticoagulação suspensa por evento hemorrágico, com melhor risco-benefício também para dabigatrana<sup>12</sup>. Além disso, parece que a dabigatrana estaria associada a menores taxas de fratura osteoporótica<sup>13</sup> e de sangramento grave em pacientes diabéticos<sup>8</sup>. Apesar desses resultados promissores, ainda restava a limitação da ausência de antídoto em caso de sangramentos graves. Em agosto de 2015, foi publicado o RE-VERSE AD (Idarucizumab for Dabigatran Reversal), que apresentou ao mundo o efeito do antídoto idarucizumab. O idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana ligada à trombina, neutralizando assim sua atividade, é indicado em casos de sangramentos graves com risco iminente de morte.<sup>14</sup>

A dose indicada de dabigatrana para profilaxia de AVC em FA é 300mg/dia (150mg, 2x/dia), em situações específicas (idade >80 anos, uso de verapamil 150mg/dia, ClCr [clearance de creatinina] entre 30 e 50ml/min, uso concomitante de dronedarone ou cetaconazol) deve-se reduzir a dose para 220mg/dia (110mg 2x/dia)<sup>4</sup>. A dabigatrana deve ser usada com cautela na disfunção renal, sendo contraindicada naqueles que fazem uso de inibidores da P-gp (P-glicoproteína) com ClCr < 30ml/min e em ClCr <15ml/min<sup>4</sup>. Interações medica-

mentos com a dabigatrana surgem principalmente pelo envolvimento da P-gp. Por exemplo, a rifampicina é um indutor do CYP3A e estudos mostram que também pode induzir a expressão da P-gp<sup>15</sup>. A rifampicina causa redução da exposição da dabigatrana, dessa forma, a orientação é que o uso simultâneo deve ser evitado<sup>16</sup>. Por outro lado, inibidores da P-gp, tais como cetoconazol e dronderone, aumentam a exposição da dabigatrana em caso de disfunção renal moderada (ClCr entre 30 a 50ml/min), por isso, nessa situação, deve-se reduzir a dose de dabigatrana para 75mg 2x/dia<sup>16</sup>. Já em caso de disfunção renal grave, (ClCr de 15 a 30ml/min), o uso ao mesmo tempo de dabigatrana com cetoconazol ou dronderone, ou de outros inibidores da P-gp (verapamil, amiodarona, quinidina, claritromicina e ticagrelor), deve ser evitado<sup>16</sup>.

### **Rivaroxabana**

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa, com biodisponibilidade de 70%, sua meia-vida sérica varia de 5 a 9 horas em voluntários saudáveis, já em idosos a meia-vida varia de 11 a 13 horas, dois terços da dose é metabolizada no fígado (½ da excreção por via renal e ½ via hepatobiliar nas fezes)<sup>4,17</sup>. Em setembro de 2011, foi publicado o ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) e os resultados sugeriram a não inferioridade da rivaroxabana em relação à warfarina para a prevenção de AVC ou embolia sistêmica no contexto de FA. Neste trabalho, não houve diferença significativa entre os grupos estudados em relação ao risco de hemorragia grave, embora hemorragia intracraniana e hemorragia fatal ocorreram menos frequentemente no grupo rivaroxabana<sup>17</sup>. Uma metanálise mostrou taxas de sangramento semelhantes com uso de rivaroxabana em relação à warfarina<sup>10</sup>. A rivaroxabana, bem como os demais inibidores diretos do fator Xa, ainda não dispõe de antagonista específico para reversão do efeito anticoagulante em situações de sangramento grave com risco de morte, as medidas que devem ser tomadas atualmente para esse tipo de evento serão discutidas posteriormente, em tópico específico. Existem restrições do uso em disfunção renal, a dose usual indicada é 20mg/dia para pacientes com ClCr > 50ml/min, ou 15mg/dia se ingerido com refeições noturnas em paciente com ClCr entre 15 e 50ml/min, se ClCr < 15ml/min, este medicamento não deve ser usado<sup>4</sup>.

Interações podem ocorrer entre a rivaroxabana e a combinação de indutores de P-gp com fortes indutores

de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína), estes agem reduzindo a exposição e a eficácia da rivaroxabana, dessa forma, o uso concomitante deve ser evitado<sup>16</sup>. A interação também pode ocorrer na combinação de inibidores de P-gp com fortes inibidores de CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, inibidores da protease do HIV [ritonavir, lopinavir / ritonavir, indinavir], conivapta) em uso concomitante com rivaroxabana, pois eles reduzem a exposição da rivaroxabana, assim, o uso simultâneo com essas drogas não é aconselhado<sup>16</sup>. Em relação à combinação de inibidores de P-gp com inibidores moderados de CYP3A4 (diltiazem, verapamil, amiodarona, dronedarona, eritromicina), o efeito da associação com a rivaroxabana causaria aumento da exposição dela nos pacientes com disfunção renal, contudo, se ClCr entre 15 e 80 ml/min, a rivaroxabana não deve ser usada concomitantemente, a menos que os riscos-benefícios justifiquem. Nenhuma evidência de interação foi observada no ROCKET AF entre a rivaroxabana e combinações de inibidores da P-gp com inibidores moderados de 3A4 (amiodarona, diltiazem e verapamil)<sup>16</sup>.

### **Apixabana**

A apixabana é um inibidor direto do factor Xa, de rápida absorção, a excreção ocorre principalmente através do fígado, mas 25% da excreção é renal<sup>4,18</sup>. A biodisponibilidade é de 50%, a meia-vida no soro varia de 8 a 15 horas<sup>18</sup>. A dose recomendada é de 5mg, 2 vezes ao dia e deve ser reduzida para 2,5mg, 2 vezes ao dia, se há dois desses três critérios: idade ≥ 80 anos, ≤ 60 kg, se o nível de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl ou insuficiência renal grave (CrCl 15 a 29ml/min)<sup>18</sup>. Em setembro de 2011, foi publicado o ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), cujo objetivo era determinar se a apixabana era não inferior à warfarina para redução da taxa de AVC ou embolia sistêmica entre pacientes com FA. O ARISTOTLE conseguiu mostrar superioridade da apixabana, comparada à warfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica, causando menor sangramento e resultando em menor mortalidade<sup>18</sup>. Uma metanálise também mostrou menor sangramento com o uso de apixabana em relação à warfarina<sup>10</sup>. A dose indicada é 10mg/dia (5mg 2x/dia), a redução da dose para 5mg/dia (2,5mg 2x/dia) seria indicada em situações específicas (idade > 80 anos, peso <60Kg, creatinina sérica >1,5mg/dl ou ClCr entre 15 e 29ml/minuto)<sup>4</sup>.

Interações ocorrem com indutores fortes de P-gp e de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína), podendo reduzir a exposição da apixabana, então o

uso concomitante deve ser evitado<sup>16</sup>. Interações com inibidores fortes de P-gp e de CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir e claritromicina) aumentam a exposição da apixabana. Nesse caso, se a dose em uso é de 5mg ou 10mg 2x/dia, deve-se reduzi-la em 50%, quando há coadministração. Já na dose de 2,5mg, 2 vezes ao dia, deve-se evitar coadministração<sup>16</sup>.

### **Edoxabana**

A edoxabana é um inibidor do factor Xa, de uso diário, excretado com 62% de biodisponibilidade e tem uma meia-vida de 10 a 14 horas, atinge máxima concentração em 1 a 2 horas. Sua eliminação ocorre 50% por via renal e 50% por via hepática. Existe restrição de dose em caso de ClCr entre 15 e 50 ml/minuto. Nessa situação, deve ser reduzida para 30 mg/dia. A dose indicada para prevenção do AVC é de 60 mg/dia<sup>4</sup>. O estudo EDOXABAN AF (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation ion Atrial Fibrillation Trial), publicado em novembro de 2013, buscou avaliar a não inferioridade da droga em relação à warfarina, este ensaio clínico conseguiu cumprir seu objetivo<sup>19</sup>. Uma metanálise sugeriu menor risco de sangramento com o uso de edoxabana em relação à warfarina<sup>10</sup>. Outro estudo mostrou que doses diárias de edoxabana (60mg ou 30mg) foram mais seguras do que quando administradas 2x/dia. Apesar desses dados, a eficácia e segurança, a longo prazo, da edoxabana, em comparação com a warfarina, em pacientes com FA, ainda não é conhecida. A simulação farmacocinética mostrou que pacientes com baixo peso corporal, disfunção renal moderada ou grave, ou uso concomitante de um potente inibidor da P-gp, são indicações para redução da dose da edoxabana em 50%<sup>19</sup>. A dose de edoxabana indicada é 60mg/dia, se ClCr entre 50 e 95ml/minuto; 30mg/dia, se ClCr entre 15 e 50ml/minuto<sup>4</sup>; e não deve ser usado com ClCr > 95ml/minuto (conforme estimado pela equação de Cockcroft-Gault, foi identificada uma maior taxa de AVC isquêmico neste grupo, quando em uso de edoxabana)<sup>5</sup>.

As interações podem ocorrer com indutores da P-gp (rifampicina), estes reduzem a exposição da edoxabana. Assim, o uso concomitante deve ser evitado<sup>16</sup>. Os fortes inibidores de P-gp (ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir e ciclosporina) aumentam a exposição da edoxabana, nesse caso, deve-se evitar o uso concomitante em pacientes que tomam edoxabana para tratamento de TEV (tromboembolismo venoso)<sup>16</sup>. Os inibidores de P-gp (verapamil, quinidina, azitromicina, claritromicina, itraconazol e cetoconazol) aumentam a exposição da edoxabana, deve-se reduzi-la para 30 mg/dia no uso concomi-

tante com essas drogas para tratamento de TEV, mas não é recomendada a redução da dose se a indicação do uso de edoxabana for FA<sup>16</sup>. No ENGAGE AF, a redução na dose de edoxabana pelo uso concomitante com inibidores de P-gp (verapamil, quinidina e dronedarona) foi associada com aumento no risco relativo de AVC ou embolia sistêmica em relação à warfarina<sup>20</sup>.

### **DADOS COMPARATIVOS ENTRE OS NOACs E A WARFARINA**

#### **Redução de AVC e hemorragia grave**

Desde que os NOACs foram aprovados pela FDA, algumas metanálises vêm sendo realizadas com os dados dos quatro principais estudos que embasaram o uso dessas drogas<sup>7,17,18,19</sup>. Uma dessas metanálises, abrangendo mais de 72.000 desses pacientes, mostrou que os NOACs são pelo menos tão efetivos quanto a warfarina para prevenção de AVC em FA não valvar, com a vantagem de menor ocorrência de sangramentos graves. O risco de sangramento intracraniano (incluindo AVC hemorrágico) é reduzido em mais que a metade em relação aos AVKs. O que chama atenção é o risco de sangramento gastrointestinal, que, segundo as análises, pode ocorrer até 25% a mais com o uso de NOACs. A redução do risco relativo de morte é por volta de 10%. As descobertas dos quatro principais ensaios foram apoiadas por análises observacionais de registro<sup>3</sup>. Outra metanálise encontrou que os AODs tiveram um perfil de risco favorável, com reduções significativas em AVC, hemorragia intracraniana e mortalidade, e com risco de hemorragia grave semelhante a da warfarina, porém com aumento do sangramento gastrointestinal<sup>21</sup>. Uma terceira metanálise, com mais de 100.000 pacientes, mostrou que a taxa de letalidade para hemorragia grave foi de 7,6% com NOACs, 11% com warfarina, a diferença foi estatisticamente significativa. Também ocorreu redução no risco relativo de sangramento fatal, de mortalidade cardiovascular e de mortalidade por todas as causas<sup>5</sup>. Não há testes randomizados comparando os quatro NOACs entre si em relação à segurança e à eficácia, embora estudos observacionais tenham mostrado diferenças no risco de eventos hemorrágicos entre diferentes NOACs.

#### **Principais causas de morte entre pacientes com FA em uso de anticoagulantes orais**

As causas e riscos de mortalidade são alguns dos eventos mais monitorados no seguimento dos pacientes com FA em anticoagulação para profilaxia de AVC. Uma metanálise com os principais *trials* sobre NOACs



encontrou que a principal causa da morte em pacientes com FA anticoagulados seria a doença cardíaca, correspondendo a cerca de 46% da mortalidade (morte súbita, insuficiência cardíaca e IAM), enquanto que espantosamente o AVC isquêmico e sangramentos fatais representariam apenas aproximadamente 6% de todas as causas de morte nesse grupo. O uso de estatina, bem como os tratamentos adequados de insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana (DAC), foi associado à menor mortalidade<sup>1</sup>. Esses dados reforçam a importância do controle de comorbidades e fatores de risco para reduzir as taxas de morte nesse perfil de pacientes. A partir desses dados, pode-se inferir que apenas a anticoagulação isoladamente é provavelmente menos efetiva para reduzir mortalidade do que quando associada ao controle adequado de insuficiência cardíaca, DAC, diabetes e mudanças no estilo de vida. Em relação às causas de morte potencialmente evitáveis, o sangramento pós-traumático foi a principal causa. Além disso, o risco de hemorragia grave associada ao trauma em pacientes anticoagulados com NAOcs foi menor em relação ao grupo que fazia uso de warfarina. De todos os sangramentos fatais, o principal componente contabilizado foi o AVC hemorrágico. Quando comparado NAOcs com a warfarina, foi encontrado risco reduzido de sangramento fatal (incluindo menor risco de sangramento intracraniano), de mortalidade cardiovascular e de mortalidade por todas as causas no grupo dos pacientes em uso dos AODs<sup>1</sup>.

#### **Custo-efetividade**

É sabido que os NAOcs têm o valor de mercado mais elevado que AVKs. E por isso, apesar das muitas vantagens dos AODs, a warfarina ainda persiste, sendo preferida pelo baixo custo, principalmente em programas governamentais de distribuição de medicamentos. Nesse contexto, estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar os reais gastos com a anticoagulação, associando o preço de compra das drogas com situações do “mundo real”, e análises comparativas de custo-efetividade dos NAOcs entre si e individualmente com a warfarina têm sido realizadas. Uma dessas pesquisas mostrou que a apixabana foi uma estratégia mais rentável do que dabigatrana, edoxanana e rivaroxabana. Contudo, a relação custo-eficácia da apixabana foi sensível à estimativa de eficácia da edoxabana e da dabigatrana<sup>2</sup>, e entre pacientes com alto risco de AVC, com CHADS 2  $\geq$  3, a dabigatrana foi o NAOc mais rentável. Da mesma forma, outro estudo identificou que NAOcs podem ser opções econômicas em países cujo controle de anticoagulação dos pacientes é difícil de al-

cançar com warfarina, sugerindo que a apixabana seria o medicamento substituto com melhor custo-benefício, seguida por dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, respectivamente. Deve-se ter em mente que a relação custo-eficácia dos NAOcs é altamente sensível ao controle da anticoagulação com warfarina, pois o des controle da faixa terapêutica pode levar a gastos imprevistos, desde a realização de exames até internações por desfechos negativos. Em suma, pode-se sugerir que os NAOcs, em determinadas circunstâncias, talvez sejam opções mais econômicas<sup>22</sup>.

#### **ESCOLHENDO OS NAOcs DE ACORDO COM AS COMORBIDADES**

Diante da emergência de opções múltiplas para profilaxia de AVC em FA, rotineiramente podem aparecer situações de indecisão sobre qual anticoagulante oral seria o mais adequado para o perfil de determinado paciente. Pensando nesse contexto, a Sociedade Europeia de Cardiologia realizou uma revisão com o objetivo de orientar e padronizar as indicações de NAOcs e AVKs, priorizando a escolha da droga conforme as principais comorbidades. Segue abaixo um resumo adaptado de alguns tópicos dessas orientações, resultado de análises de subgrupos, a partir dos principais estudos que envolveram os NAOcs<sup>23</sup>.

#### ***Doença arterial coronariana estável***

A DAC é uma entidade relativamente comum e esteve presente em até 30% dos pacientes nos quatro principais estudos com FA e NAOcs. As análises retrospectivas não foram suficientes para esclarecer a existência de uma preferência clara para nenhum dos NAOcs, em relação à warfarina em DAC. Um documento do consenso europeu manifestou preocupação sobre a possibilidade da dabigatrana aumentar o risco de IAM. Contudo, uma grande análise da FDA não encontrou evidências que comprovassem aumento desse risco, em comparação com a warfarina. Conclusão: não há preferência de um NAOc em relação a outro para pacientes com DAC estável e FA<sup>15</sup>.

#### ***Doença arterial oclusiva periférica (DAOP)***

Em FA associada à DAOP, os dados disponíveis não permitem preferência de algum NAOc em relação à warfarina. Conclusão: se for escolhido um NAOc, a preferência deve ser a mesma que seria em caso de paciente com DAC estável e FA<sup>23</sup>.

#### ***Intervenção coronariana com colocação de stent***

O tratamento medicamentoso do paciente que tem

FA e DAC, que precisa colocar stent, é complicado pela necessidade de tripla terapia (anticoagulante para prevenção de AVC e dupla antiagregação para prevenção de trombose de stent e eventos coronarianos), pois isso aumenta o risco de sangramentos, incluindo intracranianos. Atualmente, existem alguns estudos comparando o uso da warfarina com os NOACs em pacientes que têm DAC, porém ainda não há evidências robustas sobre superioridade/equivalência de uma terapia em relação a outra. Se um NOAC for escolhido, deve-se preconizar as doses mais baixas testadas<sup>23</sup>. Existem estudos para avaliar o uso de dabigatrana (REDUAL-PCI)<sup>24</sup>, rivaroxabana (PIONEER-AF-PCI)<sup>25,26</sup>. E há outro em andamento para avaliar a apixabana (AUGUSTUS NCT02415400) nessa situação. As doses dos NOACs para prevenção de AVC em FA são as seguintes: dabigatrana - 110mg, 2 vezes ao dia; rivaroxabana - 15mg, 1 vez ao dia; apixabana - 2,5mg, 2 vezes ao dia; ou edoxabana - 30mg, 1 vez ao dia. Conclusão: pacientes com FA submetidos à colocação de stent por DAC, e que precisam de tripla terapia, podem usar warfarina ou NOAC, entretanto não há evidência para embasar a preferência de um NOAC sobre o outro.

### **Cardioversão e ablação por FA**

O risco de AVC em pacientes adequadamente anticoagulados, submetidos à cardioversão por FA, cai de 5% a 7% (sem anticoagulação) para cerca de 1%, quando anticoagulado com warfarina<sup>23</sup>. Análises retrospectivas de ensaios com NOACs não encontraram diferenças em segurança ou eficácia entre as terapias com NOACs ou AVKs em pacientes com FA submetidos à cardioversão<sup>7,17,18</sup>. Existem ensaios clínicos em andamento (EMANATE-NCT02100228 e ENSURE-NCT02072434) que fornecerão informações adicionais sobre a segurança da cardioversão em pacientes que tomam NOACs. Os dados disponíveis sugerem que os NOACs são alternativas seguras e efetivas nesse contexto. Outra questão importante em FA é a atual tendência de realizar anticoagulação durante o procedimento de ablação, parece que existe menor risco tromboembólico quando se mantém o paciente anticoagulado com warfarina<sup>27,28</sup>. Nesse contexto, em relação aos NOACs, estudos com a dabigatrana sugerem que, em relação à segurança e eficácia, ela é semelhante aos AVKs. Outro estudo mostrou menor risco de sangramento com a dabigatrana<sup>29,30</sup>, algumas pesquisas também sugerem que a rivaroxabana e a apixabana podem ser alternativas seguras e eficazes<sup>31,24</sup>. Conclusões: os AVKs são primeira escolha em pacientes com FA submetidos à cardioversão. Se

escolhidos os NOACs, não há dados que sustentem a preferência entre apixabana, dabigatrana e rivaroxabana<sup>23</sup>. Em relação à ablação por FA, a primeira escolha é a warfarina, seguida de dabigatrana, apixabana ou rivaroxabana, e não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da edoxabana<sup>23</sup>.

### **Doença de válvula cardíaca e válvula cardíaca protética mecânica**

Os ensaios com NOACs excluíram os pacientes com estenose mitral, pois esta alteração está altamente associada a AVC. Logo, há poucas informações sobre a eficácia de NOACs nesta população. Já outros tipos de doença de válvula cardíaca (insuficiência mitral ou tricúspide e estenose ou insuficiência aórtica) ocorrem frequentemente em pacientes com FA<sup>7,17,18,19</sup>. Conclusão: a warfarina é a primeira escolha em pacientes com FA e válvulas cardíacas protéticas mecânicas ou estenose mitral grave a moderada (reumática), os NOACs não devem ser usados nesses doentes. Por outro lado, no caso de FA associada a outros tipos de anormalidades valvares, apixabana e rivaroxabana podem ser primeira escolha. A segunda escolha seria dabigatrana ou edoxabana, ficando antagonistas da vitamina K como terceira linha<sup>23</sup>.

### **CHA2DS2VASC com pontuação 1 para homens e 2 para mulheres**

Pacientes com FA e um ou mais fatores de risco adicional para AVC têm um risco aumento para este evento, neste caso a anticoagulação deve ser considerada. Em pessoas com baixa pontuação no CHA2DS2-VASC (1 para homens e 2 para mulheres), os dados de ensaios clínicos são limitados, pois não há ensaios randomizados para estes grupos. Existem alguns dados de análises de subgrupos sobre o uso de dabigatrana e apixabana em pacientes com um fator de risco para AVC que mostraram segurança e eficácia semelhante entre as duas drogas, enquanto que os estudos que avaliaram rivaroxabana e edoxabana recrutaram pacientes com dois ou mais fatores de risco. Conclusão: pacientes com FA e um único fator de risco adicional para AVC, diferente de sexo, dados limitados sugerem que dabigatrana (150mg 2x/dia) é preferida ou apixabana pode ser considerada.

### **Sangramento gastrointestinal**

Os NOACs têm sido associados com aumento do risco de sangramentos gastrointestinais em relação à warfarina. No estudo RE-LY, a dabigatrana (na dose de 150mg, 2vezes ao dia) teve uma taxa mais elevada de

sangramento no trato gastrointestinal<sup>7</sup>. O risco foi aumentado em mulheres com  $\geq 75$  anos e homens com  $\geq 85$  anos. Por outro lado, com a dose de 75mg de dabigatrana 2x/dia, o risco de sangramento gastrointestinal foi semelhante ao grupo warfarina. No estudo ROCKET AF, pacientes que receberam rivaroxabana 20mg 1x/dia tiveram maior risco de sangramento gastrointestinal em relação ao grupo da warfarina, já a incidência de risco de vida e os sangramentos gastrointestinais fatais foram semelhantes nos dois braços do estudo<sup>17</sup>. Ocorreu maior risco nos pacientes com idade  $\geq 75$  anos. No ARISTOTLE, os resultados mostraram taxa semelhante de sangramento gastrointestinal no grupo apixabana 5mg 2x/dia e no grupo warfarina<sup>18</sup>. O ENGAGE AF mostrou um risco aumentado com edoxabana na dose de 60mg/dia versus warfarina. Por outro lado, na dose de 30mg/dia, a edoxabana foi associada a menor risco<sup>19</sup>. Conclusão: pacientes com alto risco de sangramento gastrointestinal a primeira escolha seria apixabana, 5mg, 2 vezes ao dia; ou dabigatrana 110mg, 2 vezes ao dia. A segunda escolha seria a dabigatrana, 150mg, 2 vezes ao dia; edoxabana, 60mg/dia; ou rivaroxabana, 20mg, 1 vez ao dia. O risco hemorrágico gastrointestinal da dabigatrana ou da edoxabana é dependente da dose. O aumento do risco de hemorragia gastrointestinal de dabigatrana e rivaroxabana é mais evidente em pacientes a partir de 75 anos de idade<sup>32</sup>.

### **Insuficiência renal**

Todos os NOACs dependem da depuração renal em algum grau, sendo as respectivas taxas de excreção via renal de aproximadamente 80 a 85% para dabigatrana, 35 a 50% para edoxabana, 33 a 66% para rivaroxabana e 25 a 27% para apixabana<sup>5,16,32</sup>. Nos doentes com disfunção renal, a maior concentração plasmática dos NOACs aumenta o risco de hemorragia<sup>5</sup>. Em vigência de FA e insuficiência renal estágio III, a apixabana (5mg, 2 vezes ao dia) pode ser usada. Nas seguintes situações, a dose da apixabana deve ser reduzida para 2,5mg, 2 vezes ao dia: idade  $\geq 80$  anos, peso  $\leq 60$ kg e creatinina sérica  $\geq 1,5$ mg/dl. Outras opções são a rivaroxabana (15mg/dia) ou a edoxabana (30mg/dia); como segunda escolha, pode-se usar a dabigatrana (110mg, 2 vezes ao dia). Não são recomendadas dabigatrana nas doses de 150mg, 2 vezes ao dia, rivaroxabana - 20mg/dia, ou edoxabana - 60mg/dia, em insuficiência renal, estágio III. Já nos casos de pacientes com FA em hemodiálise, a primeira escolha é, se possível, a não anticoagulação ou terapia com AVK, e não é recomendado NOACS. A primeira escolha para pacientes com FA e CICr de 95 ml/min seria a dabigatrana - 150mg, 2 vezes ao dia;

rivaroxabana - 20mg/dia ou apixabana - 5mg, 2 vezes ao dia, mas não há evidência para apoiar preferência de algum NOACS sobre a warfarina. Em algumas referências, a edoxabana, 60mg/dia, é contraindicada em pacientes com CICr  $>95$ ml/min<sup>16</sup>. Conclusão: deve-se reduzir as doses dos NOACs em paciente com disfunção renal, conforme a faixa de depuração de creatinina<sup>4,32</sup>.

### **CONDUTAS EM SANGRAMENTOS GRAVES COM NOACS**

Em caso de sangramento grave ou com risco de vida, no qual o indivíduo permaneça ativamente anticoagulado, o agente específico para reverter a anticoagulação está disponível apenas para a dabigatrana, mas não para os inibidores diretos do fator Xa. Existem algumas estratégias para tentar reduzir sangramento baseadas em dados de séries de casos e experiências clínicas. Sugere-se em situações de grave sangramento a remoção de droga da circulação, do trato gastrointestinal e terapias pró-hemostáticas<sup>33</sup>. As terapias mais potentes estão indicadas para sangramentos com risco de morte iminente, como o idarucizumab e os concentrados de complexos de protrombina ativados ou não ativados, pelo risco potencial de causar eventos trombóticos<sup>5</sup>.

#### ***Sangramento por uso de inibidor da trombina***

Diante disso, as orientações atuais para reduzir sangramento associado à dabigatrana são as seguintes: 1. Hemorragia grave (sangramento gastrointestinal maciço, retroperitoneal, intracraniano ou compartimental): pode-se usar um agente antifibrinolítico (ácido tranexâmico ou ácido epsilon-aminocaproico), carvão ativado via oral (se a última dose da dabigatrana tiver sido dentro de duas horas) e hemodiálise (casos selecionados). 2. Risco de morte iminente: o idarucizumab na dose de 5g pode ser associado; quando indisponível, pode-se usar concentrado de complexo de protrombina ativado. Não vêm sendo usados de forma concomitante o idarucizumab e concentrado de complexo protrombínico, exceto em risco extremo, devido à falta de dados sobre a segurança em relação a possíveis eventos trombóticos. Transfusão de sangue e/ou plaquetas pode ser realizada conforme a necessidade<sup>5</sup>.

#### ***Sangramento por uso de inibidor do fator Xa***

No caso de rivaroxabana, apixabana, edoxabana: 1. Hemorragia grave: pode-se usar um agente antifibrinolítico, além de carvão ativado oral, se a última dose do anticoagulante tiver sido recente (rivaroxabana até

oito horas, apixabana até seis horas e edoxabana até duas horas). No caso dos inibidores diretos do factor Xa a diálise não deve ser realizada. 2. Risco iminente de morte: é orientado uso de complexo protrombínico não ativado com quatro fatores, na dose de 50 unidades/Kg<sup>5</sup>.

### Andexanet alfa

Andexanet alfa é uma proteína recombinante inativa, que se liga aos inibidores do fator Xa, foi projetada para reverter os seus efeitos anticoagulantes. Alguns estudos vêm tentando avaliar segurança e eficácia da droga, o ANNEXA-4 (Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors) avaliou 67 voluntários, incluindo pacientes que haviam sofrido sangramento agudo grave dentro de 18 horas após uso de apixabana ou rivaroxabana, concluindo que ocorreu hemostasia efetiva em 79% da amostra<sup>34</sup>. Outro estudo com 27 pacientes notou que o andexanet inverteu a atividade anticoagulante da apixabana e da rivaroxabana em poucos minutos após administração e durante a infusão da droga, sem evidência de efeitos tóxicos clínicos<sup>35</sup>. Segue em andamento um estudo

de fase 3b/4, ANNEXA- A&R, os resultados das fases anteriores foram promissores<sup>36</sup>. Contudo, ainda carece de evidências suficientes sobre a real segurança e eficácia do andexanet alfa. E o seu uso ainda não está autorizado<sup>37</sup>.

### CONCLUSÃO

Os NOACs abriram caminho para evolução e modernização no tratamento e prevenção de eventos cardioembólicos e tromboembólicos em paciente com FA. Ainda faltam evidências para embasar e esclarecer as indicações precisas para o uso de NOACs em grupos específicos de indivíduos. Além disso, médicos e pacientes precisam aprender a usar essas drogas de forma eficaz e segura, na prática clínica<sup>38</sup>. Dados de resultados de novos ensaios clínicos vêm sendo exponencialmente gerados para preencher as lacunas existentes. A esperança é de que, em um futuro próximo, questões ainda angustiantes, tais como necessidade de antídotos específicos para os inibidores diretos do fator Xa e melhor esclarecimento sobre qual o real risco de sangramento gastrointestinal dos AODs em relação à warfarina, sejam respondidas com mais precisão.

### TABELA

Tabela 1. Comparações entre os Novos Anticoagulantes Orais

	DABIGATRANA	RIVAROXABANA	APIXABANA	EDOXABANA
Nome Comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Savysa®
Indicações Aprovadas	FA não valvar Embolia sistêmica	FA não valvar Embolia sistêmica	FA não valvar Embolia sistêmica	FA não valvar Embolia sistêmica
Mecanismo de Ação	Inibidor direto da trombina	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa
Tempo de Pico	1h (atrasa para 2h com alimentação)	2 -4 h	3- 4h	1-2h
Biodisponibilidade	3%- 7%	10mg/dose: 80 a 100% 20mg/dose: 66% Aumenta com alimentação	Aproximadamente 50%	62%
Ligação à Proteína Plasmática	35%	92 - 95%	~ 87%	55%
½ vida no plasma	12 - 17h Idoso: 14 -17h IR leve a moderada: 15-18h IR grave: 28h	5 -9h Idoso: 11 -13h	12h (8 -16h)	10 -14h
Metabolismo	Hepático e hidrólise plasmática para ativar a dabigatрана	Hepático: oxidação por CYP3A4/5, CYP2J2; hidrólise para inativar metabólitos (51%)	Hepático: 25% principalmente por CYP3A4/5, menos por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2; O-desmetilação e hidroxilação	Mínima hidrólise de CYP3A4, conjugação, oxidação
	Glicuronidação hepática para metabólitos ativos (<10%)	Substrato P-gp	Não há metabólitos ativos circulando	Metabólitos ativos (M-4, <10% do pai)
	Substrato P-gp	Não há metabólitos ativos importantes circulando Substrato de P-gp e ABCG2 (BCRP)	Substrato de CYP3A4, P-gp, BCRP	P-gp substrato

Excreção	Renal (~ 80%) depois de administração IV	Renal (66%):metabólitos 36% ativo, 30% inativos.	Renal (27%)	Renal (~ 50%): primariamente como droga inalterada.
	Urina (7%) Fezes (86%)	Fezes (28%): metabólitos 7% ativos, 21% inativos.	Excreção biliar e intestinal direta	Metabolismo e biliar/ Liberação intestinal
Dose na FA não valvar	ClCr >30mL/min: 150mg 2x/dia	ClCr > 50mL/min: 20mg diariamente com refeição noturna	5mg 2x/dia	ClCr >50 para ≤ 95mL/min: 60mg diariamente
	ClCr 15-30mL/min: 75mg 2x/dia	ClCr 15-50mL/min: 15mg diariamente com refeição noturna.	2,5mg 2x/dia, se 2 das 3 características: Cr ≥ 1,5mg/dl; idade ≥ 80 anos, peso ≥60Kg.	ClCr 15-50mL/min: 30mg diariamente.
	ClCr <15mL/min ou na diálise: não recomendado	Não recomendado para ClCr < 15mL/min ou na diálise		Não recomendado para ClCr >95mL/min.
	ClCr 30-50mL/min concomitante a inibidores P-gp: 75mg 2x/dia			
ClCr <30mL/min concomitante com inibidores P-gp: Evitar coadministração				
Comentários sobre dosagem adicional		Evitar uso com pacientes com moderada a grave disfunção hepática (Child-Pugh classe B/C) ou doença hepática com coagulopatia	Não recomendado em pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh classe C).	Não recomendado com ClCr <15mL/min
		Na dose de 15-20mg, junto com alimento; na dose de 10mg, pode tomar com ou sem alimento.		Não recomendado em disfunção hepática moderada a grave (Child-Pugh classe B/C).
Medição Terapêutica	Não requer de rotina	Não requer de rotina	Não requer de rotina	Não requer de rotina
	P/ detectar presença: TTPa, ECT e TT	P/ detectar presença: TP, TTPa, atividade antifator Xa.	P/ detectar presença: TP, TTPa, atividade antifator Xa	TP prolongados, TTPa, atividade antifator Xa
	TTPa >2,5 o tempo controle pode indicar anticoagulação	Função renal, hemograma anual, função hepática.	Função renal, hemograma anual.	Função renal, hemograma anual.
	Função renal, hemograma anual.			

FA (Fibrilação Atrial); IR (Insuficiência Renal); P-gp (Glicoproteína-P); ECT(Tempo de Coagulação de Ecarina); TT (Tempo de Trombina); TP (Tempo de Protrombina).

\*Tabela adaptada - RAVAL, A. N. et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 135:00-00, fev., 2017.

## REFERÊNCIAS

- Outes, A. G. et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. Madrid, v. 68, n. 23, dez., 2016.
- Bpharm, A. S. et al. Cost Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. Stroke, dez., 2016.
- Verheugt, F. W. A.; Granger, C. B. Novel anti-thrombotic agents 3. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. The Lancet. Amsterdam, mar., 2015.
- Molina, J. E.; Naeimi, P. S.; Razavi, M. What's New in Anticoagulation. Texas Heart Institute Journal. Houston, v. 43, n. 5, out., 2016.
- Garcia, D. A; Crowther, M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. UpToDate. Disponível em: <<https://www.uptodate.com>>. Acesso em 26 de julho de 2017.
- Blair, H. A., Keaing, G. M. Dabigatran Etextilate: A Review in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Adis drug evaluation, Nova Zelândia, fev., 2017.
- Connolly, S. J. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med. Massachusetts, v. 361, n. 12, p. 1139-51, set., 2009.
- Plitt, A.; Mcguire, D. K.; Giugliano, R. P. Comment

& Respose. *JAMA Cardiology*, jun., 2017. Disponível em: <<http://cardiology.jamanetwork.com/> by>. Acesso em 26 de julho de 2017.

9. Graham, D. J. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, jan., 2015.

10. Sharma, M. et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, Londres, maio, 2015.

11. Majeed, A. et al. Management and Outcomes of Major Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin. *Circulation*, Canada, p. 2325-37 nov., 2013.

12. Chan, Y. H. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*, Taiwan p. 441-53, fev., 2016.

13. Lau, W. C. Y. et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*, v. 317, n. 11, p.1151-58, mar., 2017.

14. Chales, V. P. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 373, p. 511-20, ago., 2015.

15. Francine J. Azevedo, F. J.; Uchôa, A. F. T.; Costa, T. D. et al. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Revista Brasileira de Farmacologia*, v. 90, n. 4, p. 321-326, ago., 2009.

16. Raval, A. N. et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 135:00-00, fev., 2017.

17. Patel, M. R. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 365, n. 10, p. 883-91, set., 2011.

18. Granger, C. B. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 365, n. 11, p. 981-92, set., 2011.

19. Giugliano, R. P. et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 369, n. 22, p. 2093-104, nov., 2013.

20. Ruff, C. T. et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet*, Boston, mar., 2015.

21. Ruff, C. T. et al. Comparison of the efficacy and

safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, dez., 2013.

22. Janzic, A., Kos, M. Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Depending on the Quality of Warfarin Anticoagulation Control. *Pharmaco Economics*, Ljubljana, dez., 2014.

23. Diener, H. C. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *European Heart Journal*, fev., 2016....

24. Cannon, C. P. et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clinical Cardiology*, jun., 2016.

25. Gibson, C. M. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 375, n. 25, dez., 2016.

26. Povsic, T. J. et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *American Heart Journal*, v. 174, P. 120-128, jan., 2016.

27. Santagelli, P. et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, v. 5, p. 302-311, abr., 2012.

28. Camm, A. J. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, v. 33, p.2719-47, abr., 2014.

29. Hohnloser, S. H; Cann, A. J. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*, v. 15, p. 1407-1411, fev., 2014.

30. Calkins, H. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, mar., 2017.

31. Nagao, T. et al. Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, v. 38, p. 155-163, fev., 2015.

32. Diener, H. C. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*, fev., 2016.

33. Siegal, D. M. et al. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*, v. 123, n.8, p.1152-58, fev., 2014.

34. Connolly, S. J. et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v. 375, p. 1131-41, ago., 2016.

35. Siegal, D. M. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N. Engl. J. Med. Massachusetts*, v.373, n. 25, p. 2413-24, dez., 2015..

36. Florie, M. et al. Andexanet Alfa: An Investigational Universal Antidote for Reversal of Anticoagulation of Factor Xa Inhibitors in Healthy Human Volunteers. *Congress of Neurological Surgeons*, v. 63, n. 1, ago., 2016.

37. Magalhães, L. P. et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Revista da Sociedade Brasileiras de Cardiologia*. Rio de Janeiro, v. 106, n. 4, supl. 2, abr., 2016.

38. Heidbuchel, H. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonista anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Society of Cardiology*, ago., 2015.

1- Serviço de Neurologia do HSI  
Endereço para correspondência:  
itananaiara@yahoo.com.br



## Relato de Caso de Angiologia e Cirurgia Vascular

# Tratamento de aneurisma de aorta justarrenal com stent modulador de fluxo



Maurício de Amorim Aquino<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

O tratamento dos aneurismas de aorta abdominal (AAA) justarrenais ou toracoabdominais é um desafio para o cirurgião vascular, uma vez que há acometimento de ramos viscerais (tronco celíaco, artéria mesentérica superior, artérias renais e ramos medulares)<sup>1</sup>. A cirurgia aberta para correção desses aneurismas ainda apresenta alta morbimortalidade, mesmo em centros de referência<sup>2</sup>. Na busca de melhores resultados, outras técnicas foram desenvolvidas, como cirurgias híbridas (combinação do tratamento endovascular com bypass visceral), implante de endopróteses fenestradas ou ramificadas, implante de endopróteses com “stents em paralelo” e os stents moduladores de fluxo<sup>1,3,4</sup>.

Apresentamos um paciente portador de AAA sacular justarrenal de grande diâmetro – elevada probabilidade de rotura –, com alto risco cirúrgico, em decorrência de, entre outros fatores, recente infarto do miocárdio. Diante do quadro clínico complexo, fez-se necessário o tratamento do aneurisma de forma pouco invasiva, reduzindo o tempo cirúrgico e volume de contraste, o que foi possível com implante de stent modulador de fluxo.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 84 anos, masculino, hipertenso e coronariopata, realizou ultrassom abdominal de rotina com diagnóstico incidental de AAA. Submetido à angiogramografia, evidenciou uma dilatação sacular na aorta abdominal justarrenal com 8,0cm de diâmetro e outra dilatação fusiforme na aorta distal medindo 5,5cm de diâmetro (Foto 1).

Indicada intervenção devido ao risco de rotura, por tratar-se de aneurisma sacular de grande diâmetro; dentre as possibilidades terapêuticas, optou-se pelo tratamento endovascular, o que seria possível com implante de endoprótese fenestrada/ramificada, técnica de sanduíche/snorkel ou uso de stent modulador de fluxo.

Durante avaliação e preparo pré-operatório, evoluiu com infarto agudo do miocárdio e foi submetido à an-

gioplastia de urgência, com uso de stent farmacológico, mantendo-se posteriormente em dupla antiagregação. Após 45 dias, foi submetido ao tratamento endovascular com escolha pelo implante de stent modulador de fluxo, por tratar-se de procedimento de menor morbimortalidade, com menor tempo cirúrgico e menor volume de contraste.

O procedimento foi realizado na sala de hemodinâmica, sob anestesia geral, através de punção da artéria femoral comum direita com passagem de cateter pigtail para controle angiográfico e dissecação da artéria axilar esquerda para passagem do stent modulador de fluxo Multilayer (MFM ->) 30 x180 mm, o qual foi posicionado cobrindo da aorta torácica descendente até a aorta terminal (bifurcação das ilíacas). O paciente foi extubado imediatamente após o procedimento, permanecendo 24 horas em Unidade de Terapia Intensiva. Obteve alta hospitalar no segundo dia pós-operatório. Em nenhum momento foi suspensa a dupla antiagregação, o que aumentaria o risco de novo evento coronariano. O Duplex Scan de controle, realizado 3 meses depois, e as angiogramografias com 6 e 18 meses após o procedimento (Foto 2), mostraram o saco aneurismático excluído com perviedade de todos os ramos viscerais.

### DISCUSSÃO

Os AAA justarrenais ou envolvendo artérias viscerais são classificados como aneurismas toracoabdominais, uma vez que a abordagem cirúrgica aberta geralmente necessita de toracofrenolaparotomia para sua adequada exposição e correção<sup>5,6</sup>. Embora a cirurgia convencional seja efetiva e com baixas taxas de reintervenção a longo prazo, a mesma apresenta taxas de morbimortalidade elevadas, principalmente em pacientes com alto risco operatório, pelo seu caráter mais invasivo – necessidade de dissecação cirúrgica extensa com clampamento da aorta torácica e maior risco de isquemia visceral e paraplegia<sup>1,2,4</sup>.

A evolução da técnica endovascular, com uso de endopróteses de menor perfil, permitindo em alguns casos



o implante totalmente percutâneo, tornou esse método a primeira opção para o tratamento dos aneurismas da aorta<sup>5</sup>. Para a exclusão adequada do aneurisma e selamento dos pontos de ancoragem das endopróteses, a presença de ramos viscerais é um fator complicador. Por se tratarem de próteses impermeáveis, a cobertura desses ramos promoveria isquemia dos órgãos envolvidos. Assim, houve a necessidade do aperfeiçoamento da técnica com uso associado de bypass (cirurgia híbrida), uso de stents em paralelo (técnica do snorkel ou sanduíche) e do desenvolvimento de próteses ramificadas ou fenestradas<sup>1,3,4</sup>. Entretanto, todas essas técnicas ainda têm resultados limitados, pelo risco de oclusão de ramos ou vazamentos entre as conexões das próteses.

Nos últimos anos, o stent modulador de fluxo- Multilayer (MFM ->) - surgiu como uma nova estratégia terapêutica para os aneurismas toracoabdominais: próteses metálicas com múltiplas camadas, não revestidas por tecido, que, mesmo sem provocar a exclusão completa do fluxo no saco aneurismático, reduzem a pressão no seu interior, impedindo a rotura. Esses materiais promovem não uma barreira mecânica, mas hemodinâmica, remodelando o fluxo no aneurisma – o fluxo passa de turbilhonado para laminar - com conseqüente trombose gradual em camadas, porém preservando o fluxo sanguíneo em seus ramos<sup>7,8</sup>.

Uma recente metanálise mostrou que, quando aplicado dentro das instruções de uso (IFUs), o tratamento com implante do Multilayer (MFM ->) apresentou baixa taxa de mortalidade em 30 dias (2,9%) e sobrevida de 93,3% em 18 meses<sup>4</sup>. Não houve nenhum caso de paraplegia, infarto ou necessidade de hemodiálise. Os ramos viscerais envolvidos nos aneurismas e cobertos pela malha do stent apresentaram uma taxa de perviabilidade de 97,8%. Deve-se ressaltar que todos os pacientes tratados eram de alto risco cirúrgico (ASA  $\geq$  III), que apresentavam contraindicação clínica ou anatômica para outros métodos terapêuticos (cirurgia aberta ou mesmo endovascular, como uso de próteses ramificadas etc).

Ainda são necessários mais estudos de acompanhamento a longo prazo para definir a possibilidade da ampliação do uso do Multilayer (MFM->) como primeira escolha na correção dos aneurismas da aorta. Apesar das vantagens que apresenta no tratamento de aneurismas com envolvimento de ramos arteriais importantes, deve-se lembrar que a técnica também apresenta limitações – como no caso de aneurismas rotos, aneurismas micóticos, vasculites, entre outros. Os casos devem ser bem selecionados, seguindo rigorosamente as instruções de uso recomendadas pelo fabricante. Os pacientes tam-

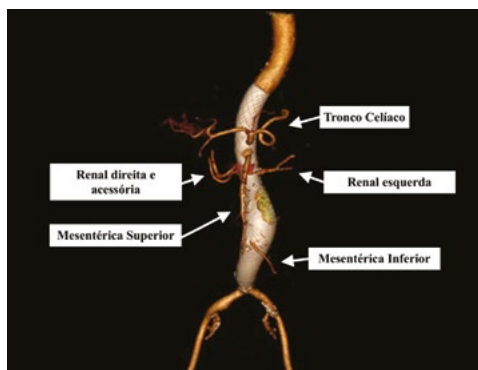
bém necessitam de dupla antiagregação por período mínimo de três meses após o procedimento, pelo risco de oclusão dos ramos cobertos pelo stent.

No caso relatado, diante das comorbidades apresentadas pelo paciente, as quais aumentavam substancialmente o risco operatório por qualquer outra técnica, o tratamento com Multilayer (MFM->) apresentou resultados que superaram as expectativas a curto prazo e tem se mantido satisfatório com 18 meses de seguimento, como demonstrado nos exames de acompanhamento por imagem tomográfica. O método, porém, não pode ser visto como solução para todas as doenças complexas da aorta e os critérios técnicos de indicação e implante devem ser criteriosamente respeitados para o sucesso do tratamento.

## FIGURAS



**Figura 1** - Angiotomografia pré-operatória mostrando aneurisma sacular justarrenal proximal e outro fusiforme na aorta distal.



**Figura 2** - Angiotomografia pós-operatória mostrando exclusão dos aneurismas, com todos os ramos viscerais pèrvios.

## REFERÊNCIAS

1. Lobato AC, Camacho-Lobato L. Endovascular treatment of complex aorticaneurysms using the sandwich technique. *J EndovascTher.* 2012 Dec;19(6):691-706.
2. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection (JCS 2011): digest version. *Circ J.* 2013;77(3):789-828.
3. Fillinger MF, Greenberg RK, McKinsey JF, et al; Society for Vascular Surgery Ad Hoc Committee on TEVAR Reporting Standards. Reporting standards for thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). *J Vasc Surg.* 2010 Oct;52(4):1022-33, 1033.e15.
4. Hynes N, Sultan S, Elhelali A, et al. Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis of the Streamliner Multilayer Flow Modulator in the Management of Complex Thoracoabdominal Aortic Pathology. *J EndovascTher.* 2016 Jun;23(3):501-12.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Nov 1;36(41):2779.
6. Jaldin RG, Sobreira ML, Moura R, et al. Tratamento de aneurisma de aorta sacular justarrenal com Multilayer Flow Modulator: relato do primeiro caso realizado em Hospital Público no Brasil. *J. vasc. bras.* 2014 Set;13(3): 235-243.
7. Vaislic CD, Fabiani JN, Chocron S, et al; STRATO Investigators Group. One-year outcomes following repair of thoracoabdominal aneurysms with the multilayer flow modulator: report from the STRATO trial. *J EndovascTher.* 2014 Feb;21(1): 85-95.
8. Oliveira JR, Aquino Mde A, Barros S, et al. Alterations of blood flow pattern after triple stent endovascular treatment of saccular abdominal aortic aneurysm: a porcine model. *Rev Col Bras Cir.* 2016 May-Jun;43(3):154-9.

1- Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do HSI  
Endereço para correspondência:  
aquino.ma@gmail.com

## A importância do diagnóstico de tuberculose em pediatria: um relato de caso



Joana Moreira Queiroz<sup>1</sup>, Rita Mira<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica que em 2016 tiveram aproximadamente 1 milhão de casos de tuberculose (TB) na população infantil mundial e a doença foi responsável por 130 mil mortes naquele ano, o que faz com que a TB seja uma das 10 principais causas de óbito em crianças no mundo. No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2015, foram registrados 83.617 casos de TB, dos quais 7.106 (8,5%) ocorreram em menores de 19 anos.<sup>1</sup>

A doença pulmonar e a adenopatia intratorácica associada é a apresentação mais frequente de TB em crianças.<sup>2</sup> Contudo, pode haver doença extrapulmonar, com diversas outras apresentações clínicas, a depender do sítio de acometimento. Sendo que os mais comuns são: ganglionar e sistema nervoso central.<sup>3</sup>

### CASO CLÍNICO

O paciente K.C.S., 11 anos, estudante, sexo masculino, previamente hígido, deu entrada no pronto atendimento pediátrico do Hospital Santa Izabel em 07 de julho de 2016, com relato de febre diária iniciada há 14 dias da admissão. A febre não possuía predileção de horário, a temperatura máxima era de 39°C, em média 2 a 3 picos diários, cursava com sudorese no momento da febre e cedia ao uso de dipirona. Referia tosse produtiva esporádica e perda ponderal, aproximadamente, de 4 quilos no último mês. Negava vômitos, diarreia, lesões de pele ou qualquer outra queixa adicional relacionada ao quadro. Fez uso no período de amoxicilina por 7 dias, além de sintomáticos. Negava viagens recentes ou contato com portador de TB. Negava patologias prévias.

Ao exame físico, o menor encontrava-se com estado geral e nutricional preservados, o padrão respiratório era adequado para a idade, bem como a ausculta

pulmonar era normal. Apresentava linfonodos cervicais, inguinais e axilares, o maior medindo 1cm, de característica fibroelástica, móvel e indolor. O exame segmentar adicional não apresentava alterações.

Na admissão, apresentava exames laboratoriais sem achados significativos e radiografia (Rx) de tórax com adensamento hilar, conforme Figura 1.

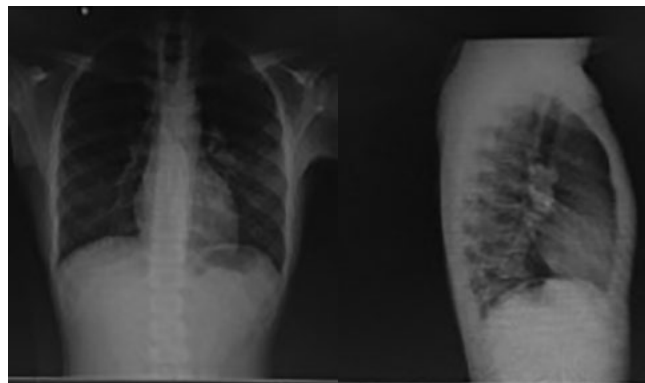


Figura 1. Rx de tórax PA e perfil

Foi solicitado internamento hospitalar para tratamento e investigação diagnóstica, além de ter sido introduzido na admissão cefuroxima e sintomáticos.

Inicialmente, a criança foi abordada como febre de origem indeterminada, foram solicitados os seguintes exames: hemocultura, baciloscopia do escarro, cultura do escarro, sorologias, teste tuberculínico (PPD), ecocardiograma transtorácico (TT), ultrassonografia (US) de abdômen e tomografia (TC) de tórax.

Os exames revelaram: hemocultura negativa, baciloscopia do escarro negativa (2 amostras), cultura do escarro negativa, PPD não reator, Anti-HIV 1 e 2 não reagente, IgM toxoplasmose não reagente, IgG toxoplasmose não reagente, IgG citomegalovirus reagente, IgM citomegalovirus não reagente, IgM Epstein

Barr não reagente, IgG Epstein Barr reagente, USG de abdômen normal, ecocardiograma TT normal e TC de tórax apresentou formação com densidade de partes moles peri-hilar à esquerda, com margens irregulares e lobuladas, de limites imprecisos, sem nítido plano de clivagem com a região subaórtica, nódulo com densidade de partes moles e margens lobuladas no lobo inferior do pulmão esquerdo, medindo cerca de 1,0 x 0,8cm em seus maiores eixos axiais, além de linfonodomegalias em cadeia subaórtica, subcarinal e hilar à esquerda.

Diante dos achados obtidos na TC de tórax, a hipótese mais provável naquele momento era de doença neoplásica, sendo que as patologias de origem inflamatória/ infecciosa faziam parte do diagnóstico diferencial.

O menor foi então submetido à toracoscopia, que evidenciou linfonodomegalia mediastinal, sendo realizada linfadenectomia mediastinal, encaminhado material para biópsia, pesquisa de BAAR e cultura.

A despeito do tratamento instituído na admissão, o paciente manteve febre diária, sem mudança do padrão da mesma, foi verificada a manutenção da imagem radiológica e não houve piora clínica neste período. Fez uso de cefuroxima por 10 dias.

A conclusão da biópsia foi linfadenite crônica granulomatosa, a baciloscopia linfonodal foi negativa e a cultura do linfonodo houve crescimento de *Mycobacterium tuberculosis*, sensível à isoniazida, etambutol, estreptomina e rifampicina.

Foi iniciado o esquema básico indicado para tratamento de tuberculose na faixa etária pediátrica, conforme protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (MS), com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por 2 meses, seguido de rifampicina e isoniazida por mais 4 meses.<sup>4</sup>

A criança cursou com boa evolução, não evidenciou efeitos colaterais relacionados ao uso do tratamento instituído. Após finalizar o tratamento para TB, realizou nova TC de tórax, com resolução completa da imagem.

## DISCUSSÃO

O grande desafio relacionado à TB na faixa etária pediátrica é o seu diagnóstico, que é prejudicado pela ausência de exame específico que possa ser considerado padrão-ouro. As técnicas diagnósticas classicamente utilizadas em adultos apresentam baixa sensibilidade e especificidade em crianças e a confirmação pela identificação bacteriológica nem sempre é viável<sup>5</sup>. Como TB pulmonar em crianças tipicamente apresenta doença pulmonar paucibacilar e não cavitária, a confir-

mação bacteriológica é em menos de 50% das crianças maiores e 75% dos lactentes<sup>6</sup>. Destaca-se que a correta caracterização da doença na fase precoce é extremamente importante para reduzir a morbidade dessa infecção. O diagnóstico tardio e, conseqüentemente, a instituição de terapêutica adequada de forma tardia estão intimamente relacionados ao aumento não somente da morbidade, como da mortalidade decorrente da TB<sup>7</sup>.

O diagnóstico de TB em pediatria é frequentemente baseado na presença da tríade clássica: contato próximo recente com um portador de TB, PPD reator e achados sugestivos no Rx de tórax ou exame físico/história clínica<sup>8</sup>. Em 2017, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas inclui o IGRA (interferon-gamma release assays) como mais um método aliado, a fim de contribuir no diagnóstico de TB<sup>9</sup>.

O MS emprega como auxílio no diagnóstico de TB em criança abaixo de 10 anos ou adolescentes com bacilosocopia negativa, o sistema baseado em pontos, conforme o quadro 1. De acordo com a pontuação baseada nos critérios utilizados, a suspeita de tuberculose é: muito provável, se apresentar maior ou igual a 40 pontos, possível se apresentar entre 30 e 35 pontos e pouco provável se apresentar igual ou inferior a 25 pontos<sup>10</sup>.

**Quadro 1.** Sistema de pontuação para diagnóstico de TB pulmonar em crianças (menores de 10 anos) e em adolescentes (com BAAR negativo) [B].

Sinais e sintomas	Quadro clínico-radiológico	Contato com adulto com TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas <b>Acrescentar 15 pts.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenomegalia hilar ou padrão milar</li> <li>Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado &gt; 2 semanas</li> <li>Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) &gt; 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns</li> </ul> <b>Acrescentar 15 pts</b>	Próximo, nos últimos 2 anos <b>Acrescentar 10 pts.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 10 mm em vacinados com BCG há menos de 2 anos</li> <li>ou</li> <li>≥ 5 mm em vacinados há mais de 2 anos, não vacinados ou imunossuprimidos</li> </ul> <b>Acrescentar 15 pts.</b>	Desnutrido grave <b>Acrescentar 5 pts.</b>
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas <b>0 pt.</b>	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas <b>Acrescentar 5 pts</b>			
Infeção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos <b>Menos 10 pts.</b>	Radiografia normal <b>Menos 5 pts.</b>	Ocasional ou negativo <b>0 pt.</b>	Abt 4 mm <b>0 pt.</b>	

Fonte: (Adaptado de SANCHEZ et al., 2006)<sup>10</sup>.  
10pts = pontos

Logo, a partir do exposto, a tuberculose é uma realidade atual em pediatria, inclusive com risco de óbito, conforme os dados estatísticos. Diante da dificuldade do diagnóstico inerente a esta faixa etária, é necessário que esta afecção seja considerada diante das possibilidades durante a prática clínica, principalmente pelo fato de ser uma doença com apresentação clínica variada e não específica. Além disso quanto mais precoce é o seu reconhecimento, com consequente instituição da terapêutica adequada, melhor resultado e desfecho final terá o paciente.

### REFERÊNCIAS

1. Tuberculosis in pediatric patients: how has the diagnosis been made?. Rev Paul Pediatr. 2017;35(2):165-170.
2. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev 2007; 8:107.
3. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16:93.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde, 28 ago. 2009.
5. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch. Dis. Child. 2007;92:446-52.
6. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.805.
7. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012; 367:348
8. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet. 2011;378:57-72.
9. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis 2017; 64:111.
10. SÁNCHEZ, G. M. et al. Formas clínicas de latu-berculosis infantil: Hospital Roberto del Río. 1989-2005. Rev Chil Enf Respir, Chile, v. 24, p. 101-105, 2008.

1- Serviço de Pediatria do HSI  
Endereço para correspondência:  
joanamoreiraqueiroz@yahoo.com.br

## Relato de Caso de Reumatologia

# Insuficiência renal aguda secundária à infusão de imunoglobulina humana



Mittermayer Santiago<sup>1</sup>, Isabella Lima<sup>1</sup>

### RESUMO

A imunoglobulina intravenosa humana (IgIV) faz parte do arsenal terapêutico de algumas doenças autoimunes e é constituída por um pool de anticorpos humanos, obtidos de doadores saudáveis. Relata-se o caso de uma paciente lúpica, portadora da síndrome antifosfolípídica secundária, que apresentou um importante envolvimento hematológico, caracterizado por plaquetopenia e anemia hemolítica, refratário à pulsoterapia com metilprednisolona e para o qual foi indicada a IgIV. Durante o uso dessa medicação, a paciente evoluiu com hipertensão severa e perda de função renal, alterações que foram reversíveis uma semana após a suspensão da droga. Esse e outros potenciais efeitos colaterais relacionados a esta medicação são discutidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** imunoglobulina humana intravenosa, insuficiência renal, lúpus.

### INTRODUÇÃO

A imunoglobulina intravenosa humana (IgIV) faz parte do arsenal terapêutico de diversas situações clínicas, dentre elas as imunodeficiências congênitas e doenças autoimunes<sup>1</sup> e é constituída por um pool de anticorpos humanos, obtidos de doadores saudáveis, contendo as principais subclasses de IgG (IgG1,2,3,4) em proporções semelhantes àquelas encontradas no sangue humano. Não se conhece completamente o seu mecanismo de ação, mas já foi identificado seu efeito em diversas células e reações do sistema imunológico: redução da produção de autoanticorpos, redução da proliferação de linfócitos T ativados, proliferação de células T supressoras, bloqueio dos receptores Fc de macrófagos, redução da expressão de moléculas de adesão endotelial e redução do processo inflamatório mediado por IL1 e IL6<sup>2</sup>. Efeitos colaterais são descritos em até 10% dos pacientes que utilizam essa medicação e insuficiência renal (IR) aguda tem sido relatada raramente na literatura.

### RELATO DO CASO

Trata-se de uma paciente de 26 anos, sexo feminino, branca, que procurou o Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel por apresentar artrite, serosites (pleural e pericárdica), plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune graves, além da positividade do FAN por imunofluorescência indireta em HEp2 1/1280, padrão pontilhado fino, estabelecendo-se assim o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Havia uma associação com síndrome antifosfolípídica (SAF) caracterizada por seus antecedentes de três perdas fetais consecutivas em segundo trimestre, episódio de trombose de membro inferior esquerdo, acidente vascular encefálico e positividade dos anticorpos anticardiolipina em momentos diferentes. Na internação, apresentava pressão arterial (PA) normal, assim como o restante do exame físico. Laboratorialmente, além dos exames acima citados, apresentava o sumário de urina e função renal sem alterações. Por apresentar 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e hemoglobina de 3,5g/dl, foi instituída pulsoterapia com metilprednisolona, 1g/dia por 3 dias e, após tal procedimento, a paciente mantinha sua contagem de plaquetas e hemoglobina muito baixa. Optou-se então pelo uso da imunoglobulina IV (IgIV) na dose de 400mg/kg/dia, planejada para 5 dias. Após a segunda infusão, a paciente apresentou elevação importante da PA, diminuição do fluxo urinário e elevação das escórias nitrogenadas (ureia 70mg/dl, creatinina: 3,5mg/dl), mantendo sumário de urina normal. A IgIV foi suspensa e 7 dias depois houve normalização da função renal. Curiosamente, mesmo tendo utilizado apenas a IgIV por dois dias, obteve-se melhora nos níveis de hemoglobina (8g/dl) e plaquetas (200.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

### DISCUSSÃO

Efeitos colaterais da IgIV são descritos em 5 a 10% dos pacientes, podendo ocorrer até uma semana após a sua utilização. Na maioria dos casos, relata-se a ocorrência de irritação no local da infusão, febre, calafrios,

fadiga, mialgia, artralgia, cefaleia, considerados efeitos adversos leves e não limitantes do seu uso. No entanto, são reconhecidos também efeitos graves, como: meningite asséptica, anemia hemolítica e insuficiência renal, relatados raramente e em sua maioria como casos isolados ou em pequenas séries<sup>3-7</sup>. A IR normalmente é descrita como reversível, podendo ser necessário suporte dialítico temporário. A maior série foi publicada em 1999, pelo Centro de Controle de Doenças nos EUA, que reuniu 120 registros de disfunção renal relacionada à IgIV, entre os pacientes que receberam a medicação no período de 1985 a 1998, por diversas indicações terapêuticas. Naquela série, a disfunção renal aconteceu até 7 dias após o uso da droga, a creatinina média foi de 6,2 /mg/dl, a idade média dos pacientes foi de 61 anos, 56% eram diabéticos e 26% apresentavam alguma disfunção renal prévia. Quarenta por cento destes pacientes necessitaram de diálise e em 7 das 15 biópsias realizadas identificou-se vacuolização em túbulos proximais, aspecto histológico compatível com a nefropatia osmótica<sup>8</sup>.

Pordeus et. al., em 2005, descreveram o primeiro e único caso no Brasil até então publicado de IR em paciente tratada com IgIV, indicada para miocardite autoimune<sup>9</sup>. A paciente em questão tinha idade avançada e disfunção renal prévia, fatores universalmente descritos como de risco, assim como diabetes, para a nefrotoxicidade da IgIV<sup>3-8</sup>. A evolução, após duas semanas de suporte dialítico, foi favorável, com recuperação dos níveis basais de ureia e creatinina.

O mecanismo pelo qual a IgIV desencadeia IR ainda não é totalmente esclarecido, porém há controvérsias sobre o papel do estabilizador utilizado na preparação da imunoglobulina. Diversos autores relatam que as apresentações comerciais com maior concentração de sucrose são menos associadas aos efeitos colaterais leves, como febre, calafrios e fadiga, mas estariam mais frequentemente relacionadas à IR, ocasionando nefropatia osmótica<sup>3,4</sup>. No entanto, Levy and Pusey, em 2000, publicaram uma série de 119 pacientes e 287 infusões de IgIV, na qual observaram 8 casos de IR e, comparando duas preparações da droga, a concentração de sucrose não foi determinante para a indução da falência renal<sup>5</sup>.

Relatamos, então, o segundo caso do nosso conhecimento no Brasil de IR relacionada à administração de IgIV. A paciente era jovem, não era diabética e não tinha disfunção renal prévia ao uso da medicação e, portanto, não reunia os fatores de risco classicamente relacionados com esta complicação. A apresentação administrada utilizava glicina como estabilizador e havia

a recomendação do fabricante para o monitoramento da função renal. Desta forma, acreditamos estar chamando a atenção para uma complicação potencial de uma medicação com várias indicações no dia a dia da reumatologia.

## REFERÊNCIAS

1. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 112: 278-92, 1990.
2. Ballow, M. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* 68(6 Suppl): 1430-6, 1991.
3. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy* 25:886-92, 2005.
4. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 29:173-84, 2005.
5. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM* 93:751-5, 2000.
6. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 78(6 Suppl 2):35-40, 1993.
7. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 6:535-42, 2006.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy United States, 1985-1998 48:518-21, 1999.
9. Pordeus V, Tostes A, Mesquita CT, Mady C, Mesquita ET. Acute renal failure after intravenous use of immunoglobulin to treat Myocarditis. *Arq Bras Cardiol* 84:167-9, 2005.

1- Serviço de Reumatologia do HSI  
Endereço para correspondência:  
mbsantiago2014@gmail.com.

## Resumo de Artigo em Anestesiologia

# Chikungunya na visão do clínico de dor



Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro<sup>1</sup>, Rafaela Araújo Lima<sup>1</sup>,  
Jedson dos Santos Nascimento<sup>1</sup>

Artigo original: Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro; Rafaela Araújo Lima; Jedson dos Santos Nascimento. Publicado na Rev. Dor, vol.17, nº 4. São Paulo. Out./Dez. 2016.

### INTRODUÇÃO

A chikungunya (CHIK) é uma doença febril aguda, associada à dor severa e frequente poliartralgia debilitante. Ela é causada pelo vírus da CHIK, um alfavírus pertencente à família Togaviridae, transmitido através da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectada. Apesar de estar associada a diferentes apresentações clínicas, a CHIK tem sido relacionada à doença prolongada e representa a arbovirose com maior grau de manifestações reumatológicas.

O objetivo desta revisão é discutir a CHIK sob a ótica do clínico de dor, atentando para os seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, principalmente no que diz respeito ao tratamento dos sintomas algícos.

### QUADRO CLÍNICO

O espectro clínico da CHIK é amplo. O seu período de incubação é de dois a seis dias, com os sintomas aparecendo quatro a sete dias após a infecção. A CHIK tende a apresentar-se em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, observa-se febre alta, calafrio, cefaleia, náusea, vômito, fadiga, dor nas costas, mialgia e artralgia simétrica. A artralgia pode ser intensa, afetando as extremidades, principalmente os tornozelos, punhos e falanges. O padrão da artralgia é errático, embora haja uma tendência que esta seja mais intensa pela manhã e piore com atividade física mais agressiva. Quando a dor articular persiste além do período de recuperação, tem-se a fase crônica da doença. Nesta, a poliartralgia prolonga-se por semanas a anos.

Acredita-se que a infecção pelo vírus da CHIK possa contribuir para o desenvolvimento de uma doença inflamatória reumática ou até mesmo colaborar para o diagnóstico precoce de artrite reumatoide e artrite psoriática, em pacientes suscetíveis. Biomarcadores devem ser pesquisados, como proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fator reumatoide, anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anticorpo anti-CCP) e

expressão de HLA-B27. Dentre os exames de imagem destaca-se a RNM. Nela observa-se derrame articular, erosões e edema ósseo, espessamento sinovial, tendinite e tenossinovite. Esta observação contribui para a classificação da artrite por CHIK como uma artrite crônica inflamatória erosiva.

Metade dos pacientes com diagnóstico de doença reumatológica após a infecção pela CHIK apresentam alterações radiológicas representadas por destruição osteoarticular. A média de tempo entre a CHIK aguda e o diagnóstico radiológico de dano foi de 45 meses. Alguns pacientes apresentaram espondiloartrite, sacroileite e erosões ósseas. Acredita-se que o dano articular seja decorrente da resposta do sistema imunológico, com consequente artrite autoimune.

Diferentes preditores estão envolvidos no desenvolvimento deste quadro mais arrastado da CHIK, caracterizado pela presença de dor musculoesquelética persistente. Dentre eles destacam-se idade superior a 45 anos, dor articular inicial severa, osteoartrite anterior e forte resposta IgG-específica ao vírus da CHIK no período de recuperação e na fase crônica, os quais parecem ser indicadores independentes de não recuperação.

Os sintomas crônicos diminuem em 88 a 100% dos pacientes nas primeiras seis semanas após a infecção inicial, embora o tempo de recuperação completa ainda seja incerto e alguns indivíduos infectados ainda permaneçam sintomáticos seis a oito anos após a infecção inicial.

Embora raras, complicações graves como miocárdite, meningoencefalite e hemorragia podem ocorrer. Alguns pacientes desenvolvem uveíte e retinite. Morte por CHIK é pouco frequente, mas pode acometer indivíduos idosos com comorbidades e crianças.

### FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da CHIK é pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. A fase aguda reflete a carga viral e a iniciação da imuni-



dade inata, estando relacionada com elevado nível de citocinas pró-inflamatórias. Após 04 dias, observa-se uma rápida redução da viremia e do quadro de dor articular, com consequente melhora da qualidade de vida. Nos 5 a 14 dias subsequentes, período conhecido como de convalescência, os pacientes não apresentam mais viremia detectável. Entretanto, alguns indivíduos persistem com sintomas. Mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença.

Os mecanismos fisiopatológicos da dor musculoesquelética e da artrite crônica após infecção pelo vírus da CHIK são parcialmente conhecidos. Acredita-se que estes sintomas sejam decorrentes do escape precoce do vírus da CHIK do interior dos monócitos e consequente relocação dos mesmos nos macrófagos sinoviais.

Queixas neurológicas podem estar presentes em 40% dos pacientes. Destes, 10% irão evoluir com manifestações persistentes. Neuropatia periférica com predomínio de componente sensorial é a apresentação mais comum. Neuropatia motora é rara. Acredita-se que dor e parestesia podem estar associadas à neuropatia compressiva.

Ao analisar a fisiopatologia da CHIK, observa-se que a dor apresenta origem mista, com mecanismos nociceptivos e neuropáticos.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da CHIK inclui a confirmação laboratorial da infecção, baseado na sorologia, PCR em tempo real (RT-PCR) ou isolamento viral, associado à presença de quadro clínico sugestivo da doença. 30% dos indivíduos infectados são assintomáticos. Anticorpos IgM, demonstráveis por teste de ELISA, podem surgir em duas semanas, entretanto, alguns pacientes só irão produzir anticorpos suficientes para serem detectados pelo teste citado seis a doze semanas após o quadro inicial. Exames laboratoriais gerais devem ser solicitados e, em função do quadro clínico semelhante, é importante afastar a presença de artrite reumatoide. Na artrite associada à CHIK, os níveis de fator reumatoide e anticorpo anti-CCP não são elevados.

### TRATAMENTO

Apesar do crescente diagnóstico de CHIK, não há recomendação baseada em “guidelines” para o seu tratamento. Não se dispõe de terapia antiviral específica nem vacina preventiva. O objetivo do tratamento é controlar a febre, reduzir o impacto do processo imunológico, tratar a dor, eliminar o edema, minimizar os efeitos das erupções e evitar o aparecimento de lesões articulares crônicas. Os pacientes são orientados

a adotarem cuidados gerais e a utilizarem fármacos como antipiréticos e analgésicos.

Dentre os sintomas descritos, a dor merece destaque, por seu impacto negativo na qualidade de vida. Analgésico simples e anti-inflamatórios não-hormonais, corticosteroides e glucosamina têm sido propostos, com resultados variados. Pacientes com parestesia devem ser abordados com fármacos específicos para o tratamento de dor neuropática, como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes gabapentínicos e opioides. A dose deve ser titulada em função do perfil do paciente e da resposta clínica apresentada. Metotrexate (MTX), na dose média de 15mg por semana, parece ser benéfico nas poliartrites reumáticas inflamatórias desenvolvidas após a chikungunya.

Os casos com artralgia prolongada e rigidez articular podem beneficiar-se de um programa progressivo de fisioterapia. O movimento e o exercício moderado tende a melhorar a rigidez matinal e a dor, porém o exercício intenso pode exacerbar os sintomas álgicos.

### CONCLUSÃO

A CHIK é uma entidade complexa e ainda pouco compreendida. Acredita-se que sua fisiopatologia envolva mecanismos nociceptivos e neuropáticos. Diferentes esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento do quadro álgico a ela associado, entretanto 40% dos pacientes evoluem com dor crônica e comprometimento da qualidade de vida. Novos estudos são necessários para definir a melhor conduta a ser adotada nestes pacientes.

1. Serviço de Anestesiologia do HSI  
Endereço para correspondência:  
anitaperpetuacrc@yahoo.com.br

## Resumo de Artigo em Onco-hematologia

# Identificação da fusão gênica MYST3-CREBBP em crianças com LMA e hemofagocitose



Bruno Marcelo Rocha Freire<sup>1</sup>

Publicado na Rev. Bras. Hematol hemoter. 2016;38(4):291–297, com mesmo título.  
Autores: Francianne Gomes Andrade, Elda Pereira Noronha, Rosania Maria Baseggio, Teresa Cristina Cardoso Fonseca, Bruno Marcelo Rocha Freire, Isis M. Quezado Magalhães, Ilana R. Zalberg, Maria S. Pombo-de-Oliveira.

### RESUMO

LMA apresenta uma translocação (8;16) (p11; p13) que gera a fusão gênica MYST3-CREBBP, que é mais comumente vista em adultos. Essa translocação (8;16) (p11; p13) está associada à idade precoce, diferenciação monocítica e hemofagocitose e sendo indicativo de pior prognóstico. **Método:** série de 266 casos de LMA em pacientes pediátricos no período de 2003 a 2012. Foram incluídas crianças com menos de 2 anos de idade, com LMA e presença de hemofagocitose. Foram incluídos 48 casos de LMA sem hemofagocitose. O método de hibridização fluorescente in situ (FISH) para os rearranjos MLL foi realizado ao diagnóstico, assim como o FISH para rearranjo MYST3-CREBBP. **Resultados:** dos casos analisados, 5 estavam associados à fusão MYST3-CREBBP e tinham associação com: hepatoesplenomegalia, lesões de pele ou cloroma localizados. **Discussão:** a alta frequência de LMA MYST3-CREBBP em bebês (idade < 24 meses) e casos de LMA congênita favorecem a hipótese de que a leucemia ocorre durante a vida intrauterina e pode ser utilizada para explorar melhor o entendimento da leucemogênese da LMA.

**PALAVRAS-CHAVE:** MYST3-CREBBP, LMA, hemofagocitose.

### INTRODUÇÃO

Subgrupos citogenéticos específicos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tem sido associados com a idade do paciente.<sup>1</sup> LMA apresenta uma translocação (8;16) (p11;p13) que gera a fusão gênica MYST3-CREBBP, que é mais comumente vista em adultos.<sup>2</sup> Ocorre quando ambos mostram atividade de histona acetiltransferase, levando à ativação de alvos principais, envolvendo o controle de ciclo celular e regulação da transcrição.<sup>2</sup> A evidência de LMA com essa fusão gênica foi evidenciada pelo Grupo de Estudo Internacional Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)<sup>3</sup>, em que 62 pacientes pediátricos com LMA, quando fizeram o cariótipo de medula óssea,

identificaram a translocação (8;16) (p11;p13) e estavam associados à idade precoce, diferenciação monocítica e hemofagocitose e sendo indicativo de pior prognóstico.<sup>3</sup> Essa alteração citogenética foi associada à coagulação intravascular disseminada e a alta taxa de mortalidade em uma série de pacientes com LMA em estudo na França.<sup>4</sup> Essas características clínicas, citológicas, citogenéticas e moleculares de LMA com MYST3-CREBBP levaram a Organização Mundial de Saúde a sugerir a criação de uma categoria única, em decorrência do prognóstico ruim.<sup>5</sup>

Uma identificação eficaz de casos com essa fusão necessita de avaliação de características morfológicas, citogenéticas e moleculares. Esse artigo, através de estudos de uma série de pacientes com LMA, visa pesquisar a fusão gênica e definir as características moleculares importantes.

### METODOLOGIA

Série de 266 casos de LMA em pacientes pediátricos pertencentes ao Grupo de Estudo de Leucemia Aguda na infância, no período de 2003 a 2012. Foram incluídos crianças com menos de 2 anos de idade, com LMA e presença de hemofagocitose. Foram incluídos 48 casos de LMA sem hemofagocitose.

Hemofagocitose foi definida pela presença da fagocitose de células vermelhas, linfócitos ou plaquetas pelos blastos leucêmicos. Foram excluídos os casos de LMA secundária, associados à Síndrome de Down, e síndrome hemofagocítica associada a doenças imunes e febre inexplicada.

Foram analisadas amostras de aspirado de medula óssea, sangue periférico, sendo realizados estudos de citogenética e molecular.

A classificação de LMA seguiu os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo a LMAS-M7 classificada na presença de CD41/CD61 e CD 42 nos blastos leucêmicos.

Realizada a reação de cadeia de polimerase re-

versa (PCR). Foram investigados em todos os casos a presença da fusão gênica: RUNX1-RUNX1T, CBF $\beta$ -MYH11, BCR-ABL1, MLL-AFF1 and MLL-MLLT3. A detecção da fusão transcrita do MYST3-CREBBP e CREBBP-MMYST3 reversa foi realizada utilizando primers específicos. A técnica de RT-PCR é amplamente utilizada para verificar a expressão gênica, uma vez que analisa o RNA responsável pela síntese de proteínas. Se há uma proteína específica, é porque há DNA sendo expresso e originando mRNA para tal proteína.<sup>6</sup>

O método de hibridização fluorescente in situ (FISH) para os rearranjos MLL foi realizado ao diagnóstico, assim como o FISH para rearranjo MYST3-CREBBP. FISH é um método que utiliza recursos moleculares para analisar os cromossomos, ou seja, é o mapeamento de um gene por hibridização molecular de uma sequência de DNA clonada (sonda), marcada por fluorescência.

Pode-se identificar pelo FISH o número de cópias de um determinado cromossomo, o que lhe confere uma grande aplicabilidade e rapidez de diagnóstico para aneuploidias, pois dispensa a necessidade de crescimento em culturas de células para a obtenção de núcleos em metáfase, como na citogenética clássica.<sup>6</sup>

Todos os pacientes consentiram em uso de suas amostras através de termo de consentimento, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer.

## RESULTADOS

Apenas 11 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Os mesmos tinham como características clínicas: hepatoesplenomegalia, 3 tiveram relato de cloroma (tumor sólido por blastos leucêmicos) e 1 paciente com doença em Sistema Nervoso Central (SNC). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (72,7%), com média de idade de 12 meses (0-23 meses). A contagem de glóbulos brancos variaram de 5.700 a 111.100 leucócitos com mediana de 35.900. 6 casos foram de LMA-M2 (mielomonocítica), 3 casos de LMA-M7 (megacariocítica) e 2 casos de LMA-M2 (mieloblástica). Foram realizados testes sorológicos para infecção viral (Epstein Baar, Parvovírus B19 e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)) e coagulograma, que foram normais.

O método de FISH demonstrou 3 modelos de fluorescência, classificados como normal, cosinal localizado (modelo de fusão única) e sinal duplo consistente com os pontos de quebra MYST3-CREBBP.

RT-PCR foi realizado em 55 amostras, sendo 7 de pacientes com LMA com fagocitose e 48 amostras sem hemofagocitose (Controles). Em 4 casos, o RT-PCR não foi realizado em decorrência da perda de

material biológico. Em todos os casos de LMA sem hemofagocitose, o RT-PCR foi negativo. O diagnóstico da fusão gênica MYST3-CREBBP foi baseado no resultado de FISH isolado ou combinado com RT-PCR. Dos casos analisados, 5 estavam associados à fusão MYST3-CREBBP e tinham associação com: hepatoesplenomegalia, lesões de pele ou cloroma localizados. Todos os pacientes foram tratados segundo protocolo BFM-2004. Dos 5 pacientes com positividade para a fusão, apenas 1 está vivo.

## DISCUSSÃO

Anormalidades cromossômicas em LMA na faixa etária pediátrica são frequentes, contudo o rearranjo MYST3-CREBBP é incomum e mais frequente em adultos.<sup>7</sup> Foi relatado nesse estudo pela primeira vez a presença desse rearranjo em 5 casos de um total de 11(36.4%) de LMA com hemofagocitose.

Clinicamente, esses casos aparentam ter uma apresentação distinta de manifestações com nódulos cutâneos, envolvimento de SNC e cloroma. Há associação de outras alterações cromossômicas com hemofagocitose, tais como t (16;21) (p11;q22) e t (8;19) (p11;q32), o que justificaria a presença de hemofagocitose pelas células blásticas na ausência da fusão MYST#-CREBBP.<sup>8</sup> Há uma associação maior entre a morfologia mielomonocítica (LMA-M2), expressão de CD56 e hemofagocitose.<sup>8</sup> Recentemente, Panagopoulos e colaboradores descreveram LMA com hemofagocitose com pontos de quebra que sugerem outros genes diferentes do MYST3 e CREBBP.<sup>9</sup>

Casos de crianças com LMA e hemofagocitose, menores que 2 anos de idade, deveriam ser investigados para a presença da fusão MYST3-CREBBP. No estudo I BFM houve associação de LMA congênita e a presença de fusão do gene MYST3-CREBBP.<sup>3</sup>

Alguns autores acreditam que casos de LMA MYST3-CREBBP podem ser uma doença transitória, alcançando remissão hematológica espontânea.<sup>10</sup> Contudo, nesse estudo, a fusão estava associada a doença agressiva e prognóstico reservado.

A alta frequência de LMA MYST3-CREBBP em bebês (idade < 24 meses) e casos de LMA congênita favorecem a hipótese de que a leucemia ocorre durante a vida intrauterina e pode ser utilizada para explorar melhor o entendimento da leucemogênese da LMA.

## REFERÊNCIAS

1. Bacher et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica*.2005;90(11):1502-10.

2. Haferlach et al. AML with translocation t(8;16)(p11;p13) demonstrates unique cytomorphological, cytogenetic, molecular and prognostic features. *Leukemia*.2009;23(5):934-43.

3. Coenen et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML- studyGroup. *Blood*. 2013; 122(15): 2704-13.

4. Gervais et al. Acute myeloid leukemia with 8p11(MYST3) rearrangement: an integrated cytologic, cytogenetic and molecular study by the group francophone de cytogenetique hematologique. *Leukemia*. 2008; 22(8): 1567-75.

5. Vardiman et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia :rationale and important changes. *Blood*.2009;114(5):937-51.

6. Schmidt HH et al.RT-PCR and FISH analysis of acute Myeloid leukemia witht(8;16)(p11;p13) and Chimeric MOZ and CBP transcripts: Breakpoints cluster region and clinical implications. *Leukemia* 2004;18(6):1115-21.

7. Rubnitz et al. Childhood acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2012;159(3):259-76.

8. Hatano et al. Leukemia cells directly phagocytose blood cells in AML-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature. *Acta HAematol*.2015;133(1):98-100.

9. Panagopoulos et al. Comparison between karyotyping -FISH-reverse transcription PCR and RNA-sequencing-fusion gene identification programs in the detection of KAT6A-CREBBP in acute myeloid leukemia. *PLoS ONE*.2014;9(5):245-53.

10. Wong et al . t(8;16)(p11;p13) predisposes to a transient but potentially recurring neonatal leukemia. *Hum. Pathol*. 2008;39(11):1702-7.

1- Serviço de Oncologia Pediátrica do HSI.  
Endereço para correspondência:  
brunomfreire@msn.com

## Qualidade de vida após artroplastia total do joelho: revisão sistemática



Robson Rocha da Silva<sup>1</sup>, Ayrton André Melo Santos<sup>1</sup>, José de Sampaio Carvalho Júnior<sup>1</sup>, Marcos Almeida Matos<sup>1</sup>.

Artigo original: Robson Rocha da Silva, Ayrton André Melo Santos, José de Sampaio Carvalho Júnior, Marcos Almeida Matos. Publicado na Revista Brasileira de Ortopedia; 2014;49(5):520-527.

### INTRODUÇÃO

A doença articular degenerativa é, no geral, a principal causa de deficiência física entre idosos. A dor e limitação funcional provocada por essa condição, especialmente nos membros inferiores, apresenta forte correlação com a redução na qualidade de vida (QV) dessas pessoas. No caso da artropatia degenerativa do joelho, a Artroplastia Total do Joelho (ATJ) é a opção terapêutica de escolha para os casos mais graves.

Os métodos atuais de avaliação dos resultados da ATJ são baseados principalmente em sinais e sintomas clínicos, na avaliação do exame físico e na avaliação radiográfica. Este tipo de avaliação não contempla todos os aspectos do tratamento.

Recentes estudos mostram que fatores subjetivos afetam a forma como os indivíduos internalizam seus sintomas e sua capacidade funcional e, consequentemente, uma avaliação médica objetiva, fundamentada em exame clínico e radiográfico, pode ser menos importante do que a ideia pessoal e individual de que o tratamento foi bem-sucedido.

Diversos estudos revelam melhora na QV dos pacientes submetidos à ATJ. Porém, a utilização de múltiplos instrumentos, intervalos e algoritmos de pontuações diferentes e apresentações de resultados de forma não padronizada também têm levado a desafios no entendimento da literatura sobre este tema. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre QV em pacientes submetidos à ATJ.

### MATERIAL E MÉTODOS

A fim de levantar a literatura a respeito do assunto, foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS e ScIELO, utilizando-se os termos: TKA (total kneearthroplasty);TKR (total kneereplacement); qualityoflife; e outcomes. Os estudos foram classificados em grau de evidência baseado no CEBM8.

Os aspectos avaliados nos estudos selecionados foram de cunho metodológico, tais como autoria, desenho do estudo, ano de realização, população alvo e amostra, instrumento de coleta de dados utilizado e desfechos clínicos principais. Também foi realizada uma avaliação crítica dos instrumentos utilizados, dos fatores que poderiam atuar como variáveis de confundimento e a provável relação entre qualidade de vida e expectativas dos pacientes.

### RESULTADOS

A busca gerou um total de 31 artigos selecionados, sendo 28 observacionais e 03 estudos de revisão (02 revisões sistemáticas e uma revisão narrativa).

**Tabela 1** - Níveis de evidência e desenho dos estudos selecionados.

ID	Autor	Ano	Nível de Evidência	Desenho
1	Narayanasamy et al.	2011	Nível 2B	Coorte prospectivo
2	Santic et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
3	Papakostidou et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
4	Scott et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
5	GrosseFrie et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
6	Baker et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
7	Schwartz et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
8	Zhang et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
10	Desmeules et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
11	Bugala-Szpak et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
12	Kauppila et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
13	Gawel et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
14	Brandes et al	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
15	Desmeules et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
17	Baumann et al.	2011	Nível 2B	Coorte prospectivo
16	Ackerman et al.	2011	Nível 2B	Coorte prospectivo

17	Gonzalez et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
18	Kilic et al.	2009	Nível 2B	Coorte prospectivo
19	Nunez et al.	2009	Nível 2B	Coorte prospectivo
20	Loughead et al.	2008	Nível 2B	Coorte prospectivo
21	McHugh et al.	2008	Nível 2B	Coorte prospectivo
22	Fitzgerald et al.	2004	Nível 2B	Coorte prospectivo
23	Greidanus	2011	Nível 2B	Coorte retrospectivo
24	Rissanen et al.	1996	Nível 2B	Coorte prospectivo
25	Nunez M et al.	2007	Nível 2B	Coorte prospectivo
26	Bruyere O et al.	2012	Nível 2B	Coorte prospectivo
27	Lingard et al.	2004	Nível 2B	Coorte prospectivo
28	Scott et al.	2010	Nível 2B	Coorte prospectivo
29	Jones et al.	2012	Nível 2-A	Revisão Sistemática
30	Vissers et al.	2012	Nível 2-A	Revisão Sistemática
31	Ethgen O. et al.	2004	Nível 2-A	Revisão Sistemática

## DISCUSSÃO

### **Questionários para avaliação da qualidade de vida**

Todos os estudos avaliados referiram melhora na QV dos pacientes submetidos à artroplastia total do joelho. Contudo, diversos aspectos foram avaliados e vários métodos e protocolos diferentes foram utilizados.

Dos vários aspectos avaliados que foram associados ao conceito de qualidade de vida, um dos mais frequentes foi a função. Gawel et. al., em estudo observacional, apresentaram que significativa melhora na função do joelho foi observada nos pacientes quando caminhando, subindo escadas e na estabilidade. Estes achados positivos foram observados já na quarta semana de avaliação. Fitzgerald et. al., entretanto, constataram que um mês após a cirurgia foi observado importante decréscimo na função física, fato que aumentou a dependência do apoio familiar.

Brandes et al. constataram que a ATJ oferece profunda melhora e excelentes resultados clínicos para a maioria dos pacientes. O nível de atividade após o tratamento parece ser mais influenciado pelo hábito de praticar atividade física antes da cirurgia do que pelo próprio tratamento.

Com respeito à dor, foi observada melhora em diversos estudos. Os efeitos positivos da cirurgia puderam ser observados logo em uma, quatro e seis semanas no período pós-operatório, e perduraram por um período de até sete anos após a cirurgia. A melhora na dor apresentou íntima correlação com a conquista de melhores escores na QV, sendo que a permanência da

dor nas avaliações pós-operatórias reduziu a possibilidade de alcançar bons resultados.

### **Aspectos sócio-demográficos que influenciaram na qualidade de vida**

Com respeito ao gênero, segundo Papakostidou et al., pacientes do sexo feminino apresentaram escores inferiores tanto na avaliação pré-operatória quanto em seis semanas após a cirurgia. Outro estudo constatou que tanto a idade avançada como a doença pulmonar reduziram a possibilidade de alcançar QV satisfatória. A escolaridade não interferiu na QV dos pacientes submetidos à ATJ.

Obesidade e complicações pós-operatórias foram associadas com os piores escores em todas as dimensões do WOMAC. Escores pós-operatórios baixos do WOMAC ocorreram na presença de obesidade severa, havendo prejuízo significativo com respeito à dor, rigidez e escores funcionais.

Tempo de espera para a cirurgia e sua correlação com a QV foi estudada em alguns dos artigos selecionados. Desmeules et. al. observaram que a longa espera pela cirurgia tem impacto significativamente negativo na dor, função e QV. Após seis meses de espera, significativa diferença foi observada entre os grupos com relação à QV, pacientes com espera maior que nove meses apresentaram os piores escores.

### **Relação entre nível de expectativa, satisfação pós-operatória e qualidade de vida.**

A realização das expectativas pré-operatória foi altamente correlacionada com o grau de satisfação. Pacientes que referiram ter suas expectativas alcançadas numa avaliação após 12 meses da cirurgia tiveram também um maior e significativo ganho na QV. Aqueles que tiveram suas expectativas atingidas tiveram um grande ganho na QV.

Scott et. al. constataram que as expectativas dos pacientes tiveram alta correlação com satisfação após um ano de cirurgia. Referiram que o manejo das expectativas e da saúde mental dos pacientes pode reduzir a insatisfação. Pacientes satisfeitos com a informação médica sobre a cirurgia tiveram altos escores pós-operatórios de QV.

### **Perspectivas do estudo**

Nosso estudo revelou a necessidade de padronização das escalas de qualidade de vida. A padronização pode melhorar a utilização das informações provenientes deste tipo de pesquisa. A avaliação do paciente submetido à ATJ não pode se limitar à sua condição

de saúde, mas deve incluir seus sentimentos, expectativas relacionadas à sua função para atividades da vida diária.

### **CONCLUSÃO**

A artroplastia total de joelho é um procedimento capaz de melhorar globalmente a qualidade de vida dos pacientes. A dor e a função estão entre os mais importantes preditores de melhoria da QV. Outros fatores que estiveram associados positivamente com QV após ATJ foram a melhora do equilíbrio dinâmico e da claudicação, melhora na qualidade do sono, prática de atividade física anterior ao procedimento, suporte sociofamiliar adequado e preenchimento das expectativas do paciente em relação aos resultados da cirurgia. Os fatores associados negativamente foram obesidade, idade avançada, comorbidades, persistência de dor após o procedimento e espera demorada para realização da cirurgia.

1- Serviço de Ortopedia e Traumatologia do HSI.  
Endereço para correspondência:  
[contato@ortopediahsi.com.br](mailto:contato@ortopediahsi.com.br)



## Artigo Multiprofissional em Odontologia

# Mucosite oral em paciente oncológico hospitalizado – relato de caso



Sandra Maria Ferraz Mello<sup>1</sup>, Izabelle Gomes de Almeida<sup>1</sup>, Carolina Moreira Buarque<sup>1</sup>, Bruna Thaís Santos Rodrigues Espinheira<sup>1</sup>, Eduardo de Almeida Gonçalves<sup>1</sup>, Norma Lúcia Luz Sampaio<sup>1</sup>.

### RESUMO

A mucosite oral é uma inflamação na mucosa de revestimento do tubo digestivo, resultante da toxicidade da quimioterapia e radioterapia, no tratamento antineoplásico. Clinicamente, essas alterações se caracterizam por atrofia epitelial, edema, eritema e pelo aparecimento de ulcerações, que podem acometer toda a mucosa bucal, gerando dor e desconforto, prejudicando a fala, a deglutição e a alimentação. As ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção. O presente trabalho apresenta o relato clínico de um paciente com mucosite oral decorrente do tratamento quimioterápico e a utilização do laser de baixa potência, preventiva e terapêuticamente, destacando a importância da atuação do cirurgião-dentista no manejo desta entidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** antineoplásico; estomatite; mucosite.

### INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma inflamação na mucosa de revestimento do tubo digestivo, frequentemente observada após a utilização de agentes quimioterápicos ou da aplicação de radioterapia, na região de cabeça e pescoço, clinicamente representada por eritemas localizados até úlceras extensas. Os sintomas vão desde a dor intensa, febre a infecções secundárias, podendo evoluir para infecções sistêmicas graves, interferindo no tratamento e na sobrevivência do paciente. Além dos efeitos citotóxicos do tratamento oncológico, existem os fatores agravantes, como idade precoce, higiene bucal deficiente, focos de infecção bucal, má-nutrição, função

salivar alterada e uso de fumo e/ou álcool<sup>1</sup>. Associada à quimioterapia (QT), essas lesões estão relacionadas à dose, ao tipo de quimioterápico, ao protocolo de administração, às associações das drogas e envolve comumente as superfícies não queratinizadas da mucosa jugal, superfície ventrolateral da língua, palato mole e assoalho bucal, enquanto a radioterapia (RT) afeta, sobretudo, as superfícies e mucosas atingidas diretamente pelo foco da radiação e de acordo com a dose total de radiação a ser recebida<sup>1</sup>. Evidências clínicas e laboratoriais têm reforçado o uso do laser de baixa potência, preventiva e terapêuticamente, pela eficácia na redução da incidência da mucosite, pelo efeito analgésico, anti-inflamatório e biomodulador, desde a primeira aplicação em pacientes que se encontram em tratamento antineoplásico, com a inflamação instalada<sup>2</sup>.

### MANIFESTAÇÕES ORAIS

A MO manifesta-se aproximadamente entre o terceiro e o sétimo dia após início do tratamento antineoplásico, podendo estar associada a outras alterações bucais, como ardência, eritema, edema, dor, hemorragia, disfagia, ausência ou perda parcial do paladar, xerostomia, lesões ulcerativas que limitam a mastigação, dificuldade no falar e na deglutição de alimentos, sólidos e líquidos, podendo levar à desnutrição. A mucosite oral ainda favorece o desenvolvimento de infecções locais e sistêmicas, expondo o paciente a infecções por microrganismos oportunistas e ao desenvolvimento de lesões cariosas<sup>3</sup>. Por fim, a MO resulta em quadros dolorosos que mostram um impacto substancialmente negativo na qualidade de vida dos pacientes submetidos à terapêutica oncológica, a curto ou a longo prazo<sup>4</sup>.



## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Histologicamente, em presença da mucosite oral, verifica-se a redução da espessura do epitélio, descamação superficial, alterações vasculares com o aumento da permeabilidade e a congestão dos vasos sanguíneos. Inicialmente, a MO caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada, devido à ausência de escamação suficiente de queratina, que é substituída por uma mucosa atrófica, edematosa, eritematosa e friável<sup>3</sup>. Subsequentemente, áreas de ulceração desenvolvem-se com a formação de uma membrana superficial fibrino-purulenta amarelada e removível, sendo que as áreas centrais dessas úlceras podem estar necrosadas e apresentar ou não sangramento<sup>4</sup>. Embora existam várias classificações, o sistema de graduação mais utilizado para a avaliação clínica da mucosite oral é o da Organização Mundial de Saúde - OMS (1977), que considera critérios objetivos e subjetivos, envolvendo aspectos clínicos bucais e o estado nutricional do paciente: grau I - ardência, eritema; grau II - eritema, úlceras, dieta sólida; grau III - eritema, confluência de úlceras, dieta líquida; grau IV - eritema, úlceras, alimentação via oral não é possível<sup>4</sup>.

A prevenção da mucosite oral é possível, quando o tratamento odontológico acontece previamente ao tratamento antineoplásico. Diante da inviabilidade da prevenção, o tratamento prioriza o alívio sintomático e a reparação da lesão, dos pacientes com MO. Pacientes, graus I e II, com sintomatologia leve a moderada, podem ser tratados com cloridrato de benzidamina e, em casos mais graves, com enxaguatório bucal de lidocaína 2% e bochechos de aspirina-mucaína antes das refeições, para ajudar na disfagia, além da prostaglandina, que atua no alívio dos sintomas<sup>5</sup>.

Considerando as fases de desenvolvimento da MO, as tentativas de prevenção e tratamento são inovadoras<sup>6</sup>: na fase vascular, recomenda-se crioterapia por causar vasoconstrição local, diminuindo o fluxo sanguíneo para a mucosa oral, reduzindo assim o dano às células da mucosa, principalmente na QT, oscitoprotetores, os antioxidantes e os inibidores de proliferação, como o TGF  $\beta$ 3; na fase ulcerativa, indica-se bochechos à base de clorexidina em base aquosa e antimicrobianos (alguns estudos mostram que há baixa efetividade na MO em pacientes submetidos à RT, pois os efeitos da radiação na composição química da saliva reduzem os níveis de mucina e glicoproteínas necessárias à ligação da clorexidina no epitélio); na fase de reparação, aconselha a laserterapia, utilizando-se laser de baixa potência, por acelerar a regeneração

tecidual, diminuindo a inflamação e a dor<sup>7,8,9</sup>. Os tratamentos empregados para a MO induzida por RT são paliativos e diversificados, envolvendo terapêuticas profiláticas, na tentativa de atenuar a sintomatologia dolorosa<sup>9</sup>. A ausência de um modelo ideal de tratamento reforça a necessidade da multidisciplinaridade, sendo indispensável a atuação do cirurgião-dentista na equipe oncológica<sup>10</sup>.

## RELATO DE CASO

Paciente com 15 anos de idade, sexo masculino, internado na enfermaria pediátrica da unidade Erick Loef do Hospital Santa Izabel, por necessidade de alimentação via parenteral, com diagnóstico de carcinoma de nasofaringe metastático (linfonodo à esquerda). Paciente evoluiu, durante o tratamento, para quadro de dor em região pré-auricular direita e aumento de volume local, classificado como parotidite a clínica, resolvida a seguir. Durante investigação realizou-se Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, evidenciando lesão metastática, sendo submetido à exérese parcial do arco costal (7°), com margem de 2cm, confirmando a recidiva. Iniciou-se o tratamento com irradiação torácica e QT de resgate com protocolo de estadiamento do St. Jude. Após a realização do 2º ciclo, evoluiu com MO, quando foi solicitada uma avaliação odontológica. Na primeira consulta odontológica, o paciente encontrava-se em alimentação parenteral, com queixa de dor, dificuldade de fala e deglutição. Ao exame clínico extraoral foi possível visualizar ulcerações em lábios e na inspeção intraoral confirmou-se a presença de outras lesões em borda lateral de língua e palato duro, com sangramento, classificadas como MO grau IV, de acordo com a escala da OMS<sup>2</sup>.(Figura 1)



**Figura 1** - Lesões na língua (Fonte: arquivo próprio)

Prontamente, iniciou-se a laserterapia, utilizando o laser de baixa potência (Therapy EC da DMC) com comprimento de onda de 660nm para o laser vermelho, potência de 100mW e densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup>, 10 seg. por ponto, por 5 (cinco) dias, ininterruptos, quando observou-se a involução das lesões e normatização das funções. (Figura 2)



**Figura 2** - Laserterapia (Fonte: arquivo próprio)

Imediatamente após a primeira sessão de laserterapia, o paciente relatou alívio da dor. Após o terceiro dia voltou a se alimentar, por via oral, com alívio da dor e com redução das lesões, que cicatrizaram, totalmente, a partir da 4ª aplicação do laser de baixa potência. O protocolo de higiene oral e de hidratação dos lábios foi estabelecido, com orientação ao paciente e responsável, e prescrito bochechos de gluconato de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia, durante sete dias. Para o terceiro ciclo de QT foi realizado o protocolo preventivo de laserterapia para MO, com aplicação de 1 J/cm<sup>2</sup> de laser vermelho, 10 segundos por ponto, observou-se a ausência da inflamação. (Figura 3)



**Figura 3** - A e B – Exame inicial. C e D – Após o tratamento (Laserterapia) (Fonte: arquivo próprio)

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental que o tratamento odontológico anteceda a terapia antineoplásica.

A laserterapia, prévia ao tratamento antineoplásico, se mostrou efetiva na prevenção da MO e no tratamento das lesões, como relatado.

A terapêutica possibilitou alívio da dor e conforto no padrão de alimentação final do paciente, beneficiado com a utilização sequencial da laserterapia.

Diante do exposto, ressalta-se a importância da presença do cirurgião-dentista, integrado ao corpo clínico das unidades hospitalares, atuando na equipe multidisciplinar, frente às possíveis alterações bucais dos pacientes oncológicos.

### REFERÊNCIAS

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Patologia oral maxilofacial. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
2. Rampini MP; Ferreira, De Sá EM, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, 2009; 55(1): 59-68.
3. Rozza RE, Ferreira SJ, Souza PHC. Aspectos Clínicos e Prevenção das Mucosites Buciais – Revisão. RFO Passo Fundo, v.16, n.2, p.217-223, mai/ago 2011.
4. Cunha CB. Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral introduzida por cincofluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes comprimentos de onda. Dissertação (Mestrado em Laser) Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, p.14 e 20. 2010.
5. Bonan PRF et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(3): 235-242.
6. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite Oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. RGO 2009; 57(3): 339-44.
7. Raposo BS et al. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, v. 71, n. 1, p. 35-8, jan./jun. 2014.
8. Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(1): 29-33.
9. Treister NS, Woo SB, Cruz Jr PD, Butler DF, Eisen D, Crawford JH, et al. Chemotherapy-Induced

Oral Mucositis Treatment & Management [periódico online] 2013 [citado 2013 Jul 4]. Disponível em URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1079570-treatment>.

10. Santos PSS, Soares Jr LAV. Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar. São Paulo: Santos; 2012.

1- Serviço Voluntário de Odontologia Hospitalar no HSI  
Endereço para correspondência:  
mello.sandra@hotmail.com



## 1. OBJETIVO

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

## 2. META (TERAPÊUTICA)

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

## 3. ELEGIBILIDADE

3.1 Critérios de Inclusão: todos os pacientes adultos internados no HSI por mais de 24 horas.

3.2 Critérios de Exclusão: pacientes da pediatria, pacientes em hospital dia, pacientes em processo de realização de exames clínicos, radiológicos ou laboratoriais eletivos ou de urgência e que não requeiram internamento por mais de 24 horas.

## 4. PONTOS CRÍTICOS

- Avaliação de todos os pacientes internados por mais de 24h para risco de TEV.  
- Reavaliação de todos os pacientes a cada 48h.  
- Identificação de pacientes sem profilaxia adequada ao grau de risco de TEV.  
- Estabelecimento da profilaxia quando indicado (profilaxia química e/ou mecânica).  
- Identificação precoce dos casos-eventos.  
- Execução dos exames de imagem (dopler venoso de membros inferiores, angiogramografia de veias de MMII e angiogramografia de tórax) para confirmação dos casos-eventos.

## 5. MARCADORES DO PROCESSO

5.1 Inicialmente, a meta é aplicar o protocolo pelo menos 1 vez durante a internação, em 100% dos casos, nas seguintes unidades: Unidades de Terapia Intensiva Adulto; Enfermaria Oncologia e Paliativos SUS (Santa Maria); Pacientes das Equipes de Clínicas (prioridade para as Unidades JN 1A e 1B e Santo Antônio).

5.2 Após implantação das Travas do Protocolo no Sistema de Assistência (MV): aplicação e avaliação de 100% dos pacientes adultos internados e conformidade de 100% para todos os pontos críticos acima.

## 6. INDICADORES DE RESULTADO

### 6.1 Avaliação da Aplicação do Protocolo

- Porcentagem de pacientes cirúrgicos para os quais

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

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

### 6.2 Avaliação da Assertividade da Profilaxia

- Porcentagem de pacientes com aplicação adequada da profilaxia indicada.

- Profilaxia Química (cálculo: número de pacientes em uso de alguma profilaxia química x100 / total de pacientes com indicação de profilaxia química pelo protocolo (a saber, risco alto e risco intermediário no protocolo cirúrgico e risco alto no protocolo clínico).

- Profilaxia Mecânica (cálculo: número de pacientes em uso de profilaxia mecânica x100 / total de pacientes com indicação de profilaxia mecânica pelo protocolo (a saber, risco alto e risco intermediário no protocolo cirúrgico e risco alto no protocolo clínico e com contraindicação para profilaxia química ou com definição de dupla profilaxia pelo médico).

- Sem Profilaxia Química e Mecânica (cálculo: número de pacientes sem uso de profilaxias química e/ou mecânica x100 / total de pacientes com risco baixo no protocolo clínico e cirúrgico).

### 6.3 Avaliação de Eventos

- Porcentagem de Eventos – Número de eventos (TEP e/ ou TEP) relacionados à internação na instituição (cálculo: número de eventos identificados / total de altas hospitalares).

### OBSERVAÇÃO:

A geração de indicadores será semanal, baseada na coleta de dados, conforme descrita a seguir:

As avaliações de aplicação dos protocolos (item 6.1) serão feitas com o total de pacientes internados e o total de protocolos preenchidos corretamente.

A avaliação de aplicação correta (item 6.2) será por amostragem de 20% do total de protocolos preenchidos, devendo este número aumentar progressivamente até atingir 100% de avaliação.

## 7. TERMOS E DEFINIÇÕES

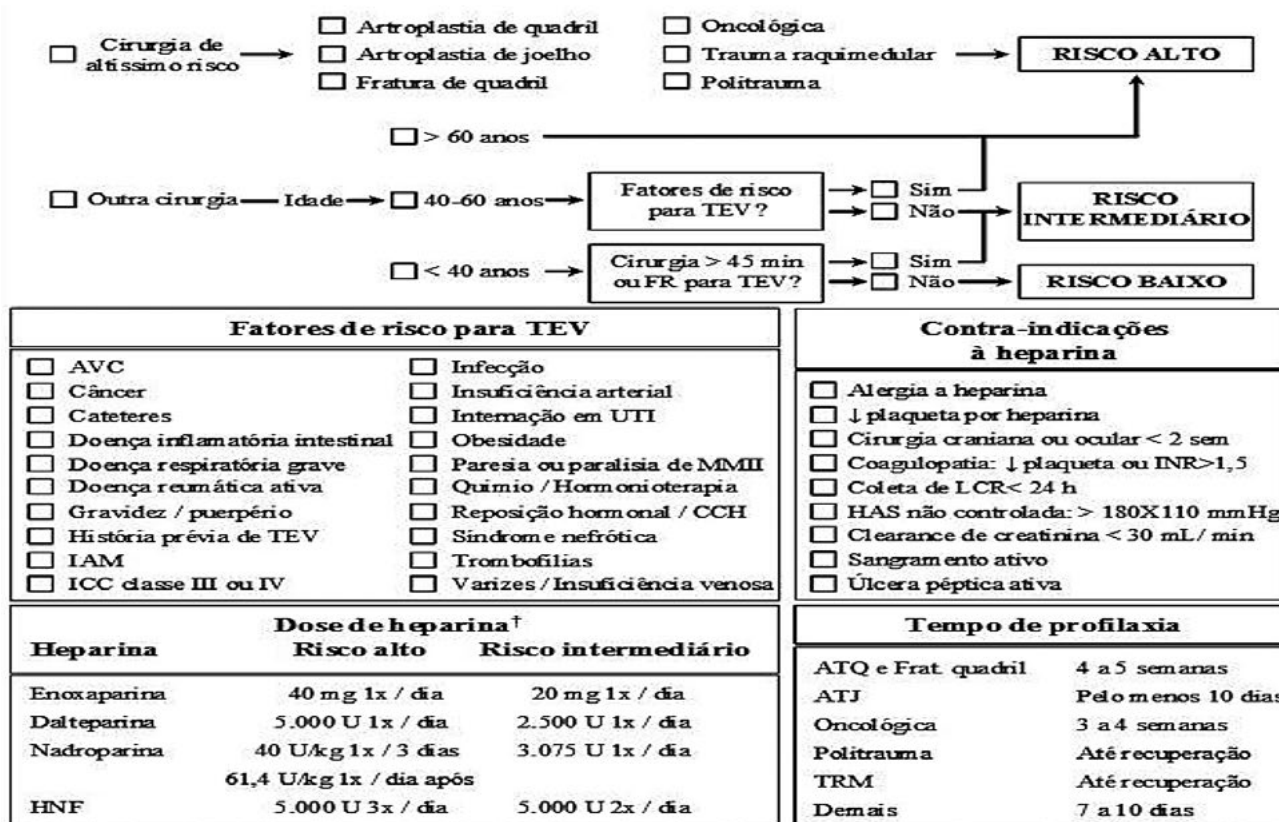
7.1 **TEV:** Tromboembolismo Venoso (compreende qualquer dos seguintes eventos: trombose venosa profunda e/ou tromboembolismo pulmonar).

**7.2 Caso-Evento:** todo paciente em que se defina o diagnóstico de TEV (clínico e/ou radiológico) durante o internamento hospitalar ou no período após alta hospitalar associado ao risco cirúrgico individual de cada procedimento. Devem ser excluídos aqueles pacientes

que forem admitidos, provenientes do domicílio ou de outras unidades de assistência médica, com TEV agudo não associado a cirurgias ou internações recentes nesta unidade hospitalar.

## 8. DESCRIÇÃO DO PROCESSO

### 8.1 Avaliação Pacientes Cirúrgicos (Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV – CFM)



<sup>†</sup> Risco baixo: estimular deambulação; heparina não indicada. Em cirurgia bariátrica, considerar doses maiores: enoxaparina 40 mg 2x / dia, nadroparina 5.700 U 1x / dia ou HNF 7.500 U 3x / dia.<sup>3</sup>

## 8.2 Avaliação de Pacientes Clínicos (Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV – CFM)

Fluxograma para a avaliação de risco



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

### Fatores de Risco:

- Abortamento recorrente.
- Acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico (história atual ou nos últimos 3 meses de acidente vascular cerebral isquêmico, que leva à redução da mobilidade e/ou paresia/paralisia dos membros inferiores. Inclui também AVCH = hemorragia intracerebral primária e aguda, com restrição da mobilidade, porém, neste caso, deve-se avaliar o uso de profilaxia mecânica até 2 a 4 dias do evento com estabilidade clínica e radiológica para adicionar a profilaxia farmacológica de TEV).
- Anticoncepcional hormonal.
- Câncer (pacientes com metástases locais ou distantes e/ou que vêm em tratamento com quimioterapia ou radioterapia nos últimos 6 meses).
- Cateter venoso central.
- Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa).
- Doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou insuficiência respiratória.
- Doença reumatológica ativa.
- Idade > 55 anos.
- Infarto agudo do miocárdio atual.
- Infecção (infecção torácica, pneumonia, infecção grave de pele/subcutânea, ITU alta/pielonefrite, infecção abdominal, infecção cerebral ou sepse).
- Insuficiência arterial periférica.
- Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV.

- Internação em Unidade de Terapia Intensiva.
- Obesidade (IMC  $\geq 30$ ).
- Paresia ou paralisia de membros inferiores.
- Puerpério (até 4 semanas).
- Quimioterapia (pacientes recebendo quimioterapia ou inibidores da angiogênese, talidomida e lenalidomida durante os últimos 6 meses).
- Hormonoterapia (pacientes recebendo hormonoterapia atualmente ou durante os últimos 3 meses, exemplo: tamoxifeno, flutamida).
- Reposição hormonal/contraceptivos (uso atual ou até o último mês de terapia de reposição hormonal ou de contraceptivos orais ou injetáveis de depósito).
- Síndrome nefrótica em atividade (proteinúria de 24 horas > 3g).
- Tabagismo.
- TEV Prévio.
- Trombofilias (pessoal ou antecedente familiar de trombose).
- Varizes/insuficiência venosa periférica.

### 8.3 Medidas Profiláticas (Protocolo Clínico e Cirúrgico)

#### 8.3.1 Métodos de Profilaxia Física:

- Meias elásticas de compressão gradual.
- Dispositivo de Compressão Pneumática Intermitente (CPI).

#### 8.3.2 Quimioprofilaxias (com dose padrão):

- HNF (5000 U Sc de 8/8 horas).
- HBPM SC 1 vez ao dia (Delteparina 5.000U ou

Enoxaparina 40mg ou Nadroparina 3.800U em pacientes com <70kg e 5.700 em pacientes com  $\geq$  70kg ou Fundaparinux 2,5mg).

- Warfarina (oral) – Ajustar a dose para RNI entre 2 e 3 (indicado apenas em: artroplastia e fratura de quadril, artroplastia de joelho, politrauma).
- Dabigatrana 220mg VO 1 vez ao dia – 1ª dose: 110 mg 1 a 4 horas após o término da cirurgia (indicado apenas em: artroplastia de quadril e artroplastia de joelho).
- Rivaroxabana 10mg via oral, 1 vez ao dia - 1ª dose: 10mg, 6 a 8 horas após o término da cirurgia (indicado apenas em: artroplastia de quadril e artroplastia de joelho).

**OBS. 1:** sempre dar preferência aos métodos químicos de profilaxia.

**OBS. 2:** em caso de risco muito elevado, considerar a associação de métodos.

**OBS. 3:** em pacientes cirúrgicos com risco INTERMEDIÁRIO: considerar o uso de metade das doses de heparinas.

**OBS. 4:** em pacientes com insuficiência renal deve-se preferir a profilaxia com HNF SC e fazer ajuste da dose pelo valor do TTPA.

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

### 8.3.3 Tempo de Tratamento Profilático Químico e/ ou Mecânico

#### Pacientes Cirúrgicos

- Artroplastia de Quadril: pelo menos 4 semanas.
- Fratura de Quadril: pelo menos 4 semanas.
- Artroplastia de Joelho: pelo menos 10 dias.
- Oncológicas (pélvicas e abdominais): pelo menos 3 semanas.
- Politrauma e Trauma Raquimedular: até recuperação completa (deambulação).
- Demais cirurgias: pelo menos 7 dias (mesmo que volte a deambular).

**OBS.:** se o tempo de imobilidade for maior que os tempos previstos acima, a profilaxia deve ser estendida até a recuperação, com deambulação satisfatória.

#### Pacientes Clínicos

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

### 8.4 Contraindicações de Profilaxia

#### Química (Protocolo Clínico e Cirúrgico)

- Sangramento ativo.
- Hipersensibilidade a heparinas.
- Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH).
- Úlcera gastrointestinal ativa.
- HAS não controlada (TAS > 180mmHg ou TAD > 110mmHG).
- Coagulopatia (plaquetopenia < 100.000/mm<sup>3</sup> ou RNI>1,5).
- Insuficiência renal (Clearance < 30mL/min).
- Cirurgia de SNC ou Oftalmológica recente (< 2 semanas).
- AVC hemorrágico há menos de 10 dias ou ainda sem estabilidade clínica e tomográfica do sangramento.
- Bloqueio espinal ou coleta de LCR < 24 horas.

#### Mecânica (Protocolo Clínico e Cirúrgico)

- Fratura Exposta de Membros inferiores.
- Infecção Ativa de Membros inferiores.
- Insuficiência Arterial Periférica de Membros Inferiores.
- Úlcera de Membros Inferiores.
- Insuficiência Cardíaca Grave.

### 9. RESPONSABILIDADES

**9.1 Aplicação do Protocolo (análise do risco; indicação ou não de profilaxia, tipo de profilaxia, medicamento e doses; reaplicação do protocolo a cada 48h e quando houver mudança no quadro clínico que justifique mudança na conduta)**

- Médico assistente nas unidades abertas e médico plantonista nas unidades fechadas.

**9.2 Aplicação da Profilaxia no Paciente (colocação da profilaxia mecânica e aplicação da química)**

- Equipe de enfermagem.



### **9.3 Dispensação das Medicações**

- Farmácia Clínica.

### **9.4 Conferência da Profilaxia Adequada e Corresponsável ao Risco Definido**

- Equipe de Enfermagem.
- Farmácia Clínica.

### **9.5 Análises e Levantamento de Dados Estatísticos**

- Equipe de Desenvolvimento.

## **10. COMISSÃO**

- Edgard Passos de Souza – Médico (Presidente)
- Franciene Masiero – Farmacêutica
- Gleide Glícia Gama Lordello – Fisioterapeuta
- Jeany de Oliveira Barreto – Enfermeira
- Luiz Cláudio da Silva Félix – Médico
- Luzileide Bomfim – Enfermeira
- Manoela Viana – Enfermeira
- Marco Thomas – Bioquímico
- Paula Hymer – Enfermeira
- Rafael Ferreira Silva – Médico
- Rosângela Vasconcelos – Médica
- Verusca Matos Ferreira – Fisioterapeuta
- Yanderson Carvalho Cavalcante - TIC



## Eventos Fixos

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



# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Especificações do Editorial - Normatização Geral

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

Continuação:

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

# Referência em **ORTOPEDIA E PEDIATRIA** dentre 39 especialidades.



Santa Izabel, o Hospital da Santa Casa da Bahia.



[santacasaba.org.br/hospital](http://santacasaba.org.br/hospital)



2203-8444

Responsável técnico: Dr. Ricardo Madureira CREMEB 12793

Referência em  
**NEUROLOGIA  
E OTORRINO**  
dentre 39 especialidades.



Santa Izabel, o Hospital da Santa Casa da Bahia.



[santacasaba.org.br/hospital](http://santacasaba.org.br/hospital)



2203-8444

Responsável técnico: Dr. Ricardo Madureira CREMEB 12793