

Volume XIII - N.º 2 - Abril - Junho 2006

ISSN - 0873 - 7215

REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR



**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA
DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR**

Trasylol[®]

Aprotinina

Para além da Hemostase



62% de redução nos casos de AVC

Murkin JM et al. Ann Thorac Surg 2002;73(1):S374 (Adaptado)

50% menos re-intervenções

Kubler J & Heckler Barth G. Clin Drug Invest 2000;19(3):167-171

61% de redução na perda de sangue

Bidstrup B et al. Ann Thorac Surg 2000;69:541-547

Reduzindo a hemorragia • Reduzindo os riscos



Bayer HealthCare

REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA **CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR**

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR
FUNDADA EM 1984

Indexada no Index Medicus e MEDLINE
(Rev Port Cir Cardiotorac Vasc)

A Revista Portuguesa de Cirurgia Cádlio - Tóraca e Vascular publica quatro números anuais, cada número avulso custa € 10,00. A assinatura para Portugal e Espanha é de € 40,00.

A assinatura para Angola, Brasil, Cabo-Verde, Guiné, Moçambique e S. Tomé é de USA \$35. Para os outros países é de USA \$40.

Para os sócios da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio - Torácica e Vascular, da Sociedade Portuguesa de Cirurgia e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia a distribuição é gratuita.

The Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio -Torácica e Vascular publishes four annual numbers, Each number cost € 10,00.

The annual subscription for Portugal and Spain is € 40,00. The Annual subscription for Angola, Brasil, Cabo - Verde, Guiné, Moçambique and S. Tomé is USA \$35.

For the other countries is USA \$40.

For the members of the Portuguese Society of Cardio Thoracic and Vascular Surgery, Surgery and Cardiology the distribution is free.

REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA
CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR 2005
Publicação Trimestral

Tiragem deste número: 7500 exemplares
ISSN - 0873-7215

Depósito Legal nº60310/93

DIRECTOR

A. Dinis da Gama

Presidente da Sociedade Portuguesa de Cirurgia
Cardio-Torácica e Vascular

EDITOR

José Fragata

CONSELHO CIENTÍFICO

A. Dinis da Gama	Lisboa	L. Mota Capitão	Lisboa
Alberto Queiroz	Coimbra	L. Teixeira Dinis	Lisboa
António Braga	Porto	Luís Noronha	Lisboa
Armando Farrajota	Lisboa	Manuel Guerreiro	V. N. de Gaia
C. Barradas Amaral	V. N. de Gaia	M. Rodrigues Gomes	Porto
C. Pereira Alves	Lisboa	Mário Vaz de Macedo	Lisboa
C. Santos Carvalho	Lisboa	Nuno Meireles	Lisboa
H. Vaz Velho	Lisboa	Paulo Pinho	Porto
J. A. Pereira Albino	Lisboa	Pedro Bastos	Porto
J. Celestino da Costa	Lisboa	Roncon de Albuquerque	Porto
Jaime Neto	V. N. de Gaia	Rui Bento	Lisboa
João Cravino	Lisboa	Rui de Lima	Lisboa
José Fragata	Lisboa	Teresa Godinho	Lisboa
José Roquette	Lisboa	Vitor Sá Vieira	Lisboa

Propriedade e Administração: Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular
Av. da República, 34 -1.º - 1050 LISBOA

Editor: Alameda Fernão Lopes, nº 31 - 8º E - 1495-136 MIRAFLORES, Algés

Telef.: 21 3594106 - Fax: 21 3594291

E-mail: josefragata@iol.pt



PRISMA[®]

MESOGLICANO



Sob licença de:
M MEDIOLANUM
Farmaceutici, SpA
Milão - ITALIA

LABORATÓRIO MEDINFAR - PRODUTOS FARMACÊUTICOS, S.A. - Rua Henrique Paiva Couceiro nº 20-29 - Venda Nova 2700-451 AMADORA
Tel.: 21 499 74 00 - Fax: 21 499 74 97 - www.medinfar.pt - Capital Social € 7.000.000,00 - Contribuinte nº 500 384 045 - C.R.C.A. nº 4767

ÍNDICE

PÁGINA DO PRESIDENTE	Vida e morte das carreiras médicas.	65
	<i>A. Dinis da Gama</i>	
EDITORIAL	Adaptação, Inovação ou Investigação?	67
	<i>José Fragata</i>	
CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA	Cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar.	69
	<i>D. Alfonso, P. Coelho, N. Banazol, G. Nogueira, M. Rebelo, I. Freitas, C. Trigo, F. Pinto, I. Fragata, J. Fragata</i>	
	Registo Nacional de Cirurgia Cardíaca do Adulto: Tempo de decisão.	75
	<i>Paulo Pinho</i>	
	Complexo de Carney: Mixoma cardíaco familiar.	79
	<i>Miguel Guerra, Nelson Santos, Fátima Neves, João Carlos Mota, José António Miranda, Luís Vouga</i>	
CIRURGIA VASCULAR	Alterações da elasticidade da aorta torácica após a implantação de endoprótese. Estudo experimental em animais saudáveis e ateromatosos.	83
	<i>C. Vaquero, V. Gutierrez, E. San Norberto, N. Cerrizo, J. Agudo, M. V. Diago</i>	
	Implementação de uma Unidade de Dor Vascular.	89
	<i>Cristina G. Ramos, Leonor Vasconcelos, Luís Mota Capitão, Isabel Fragata</i>	
	Rotura de bypass venoso associada a infecção por bactérias multiresistentes.	93
	<i>José C. Vidoedo, Timmy Toledo, Sérgio Sampaio, Alfredo Cerqueira, Isabel Vilaça, Paulo Dias, Joana Carvalho, José Meira, Armando Mansilha, José A. Paiva, Roncon de Albuquerque</i>	
	Flebolitos: Uma causa rara de sintomas em doentes com malformações venosas.	99
	<i>P. Albino, G. Sobrinho, D. Gonçalves, N. Meireles</i>	
	Angiogénese terapêutica: Presente estado de desenvolvimento.	103
	<i>Orlanda Castel Branco</i>	

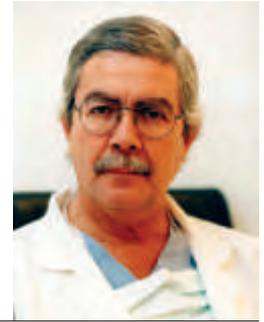
IMAGENS EM MEDICINA	Falso aneurisma arterio-venoso pós-traumático carótida-jugular interna. <i>A. Dinis da Gama</i>	115
Xº CONGRESSO INTERNACIONAL DA SPCCTV		117

CONTENTS

PRESIDENT'S LETTER	Life and death of medical careers.	65
	<i>A. Dinis da Gama</i>	
EDITORIAL	Adaptation, Innovation or Research ?	67
	<i>José Fragata</i>	
CARDIO THORACIC SURGERY	Pulmonary ventricle bypass operations.	69
	<i>D. Alfonso, P. Coelho, N. Banazol, G. Nogueira, M. Rebelo, I. Freitas, C. Trigo, F. Pinto, I. Fragata, J. Fragata</i>	
	National Registry of Adult's Cardiac Surgery: A time for decision.	75
	<i>Paulo Pinho</i>	
	Carney's Complex: Familial cardiac myxoma.	79
	<i>Miguel Guerra, Nelson Santos, Fátima Neves, João Carlos Mota, José António Miranda, Luís Vouga</i>	
	Distensibility changes in the thoracic aorta after sent-graft implantation. Experimental study in healthy and atheromatous animals.	83
	<i>C. Vaquero, V. Gutierrez, E. San Norberto, N. Cerrizo, J. Agudo, M. V. Diago</i>	
VASCULAR SURGERY	The implementation of a Vascular Pain Unit.	89
	<i>Cristina G. Ramos, Leonor Vasconcelos, Luís Mota Capitão, Isabel Fragata</i>	
	Rupture of venous bypass graft associated to infection of multiresistent bacteria.	93
	<i>José C. Vidoedo, Timmy Toledo, Sérgio Sampaio, Alfredo Cerqueira, Isabel Vilaça, Paulo Dias, Joana Carvalho, José Meira, Armando Mansilha, José A. Paiva, Roncon de Albuquerque</i>	
	Phlebolits: A rare cause of symptoms in patients with venous malformations.	99
	<i>P. Albino, G. Sobrinho, D. Gonçalves, N. Meireles</i>	
	Therapeutic angiogenesis: Present status of development.	103
	<i>Orlanda Castel Branco</i>	

IMAGES IN MEDICINE	Post-traumatic arterio-venous false aneurysm between comon carotid and internal jugular vein. <i>A. Dinis da Gama</i>	115
Xº INTERNATIONAL CONGRESS OF THE SPCCTV		117

PÁGINA DO PRESIDENTE



Vida e morte das carreiras médicas

Life and death of medical careers

As carreiras médicas resultaram de um movimento profissional de dimensão nacional, conduzido pela Ordem dos Médicos no início dos anos 60 do século passado, consubstanciado na publicação do histórico "Relatório sobre as Carreiras Médicas", editado em 1961. Foram seus principais subscritores o Bastonário da Ordem dos Médicos Prof. Jorge da Silva Horta e algumas personalidades distintas da época como eram os Drs. Albertino de Barros, Albino Aroso, Fernandes da Fonseca, António Galhordas, Mário Mendes e Miller Guerra.

Este movimento surgiu pela necessidade, sentida pela classe médica, de fomentar uma acção concreta, dirigida às condições sócio-profissionais em que se encontrava e enunciava as orientações que se pretendia dar à profissão para que ela se tornasse "...mais eficiente, digna e humana, ao serviço das necessidades da população portuguesa".

Do seu preâmbulo, destaca-se o seguinte parágrafo que sintetiza as linhas mestras da doutrina então explanada: "...Está dito e redito, mas parece que só agora começa a entender-se, que a execução de qualquer plano de saúde tem de contar, como dado primordial, com o concurso dos médicos e que hoje, mais do que nunca, o seu trabalho vale pela *qualificação científica e técnica* e depende da organização que o estrutura e integra".

O Ministro da Saúde da época considerou-o "...um documento impar na história da nossa administração e a maior contribuição que até hoje alguma profissão deu ao governo para a resolução dos seus problemas".

No decurso das décadas que se seguiram, as Carreiras Médicas deram efectivamente um contributo significativo para o progresso e desenvolvimento da medicina portuguesa, que permitiu vir a ocupar um lugar destacado no "ranking" mundial, como recentemente tem sido publicitado. Mau grado os inevitáveis desvios e vícios que elas criaram e permitiram, a realidade é que as Carreiras Médicas se fundamentaram e cultivaram no princípio do reconhecimento do mérito individual e instituíram uma verdadeira

meritocracia. A selecção e progressão até aos mais elevados graus da diferenciação e responsabilização profissional fizeram-se sempre através do julgamento dos médicos pelos seus pares, com isenção e independencia e, sobretudo, sem a admissão de quaisquer interferências exógenas, nomeadamente de carácter político-partidário.

Esta terá sido porventura a faceta mais marcante e relevante que a classe médica conquistou através das carreiras médicas: para além de pugnar pela qualificação científica e técnica dos seus membros, não abdicou da autonomia e da capacidade de decisão e selecção, fazendo-o sempre com independencia e dando tributo ao mérito, impermeável a toda a sorte de influências de natureza extraprofissional.

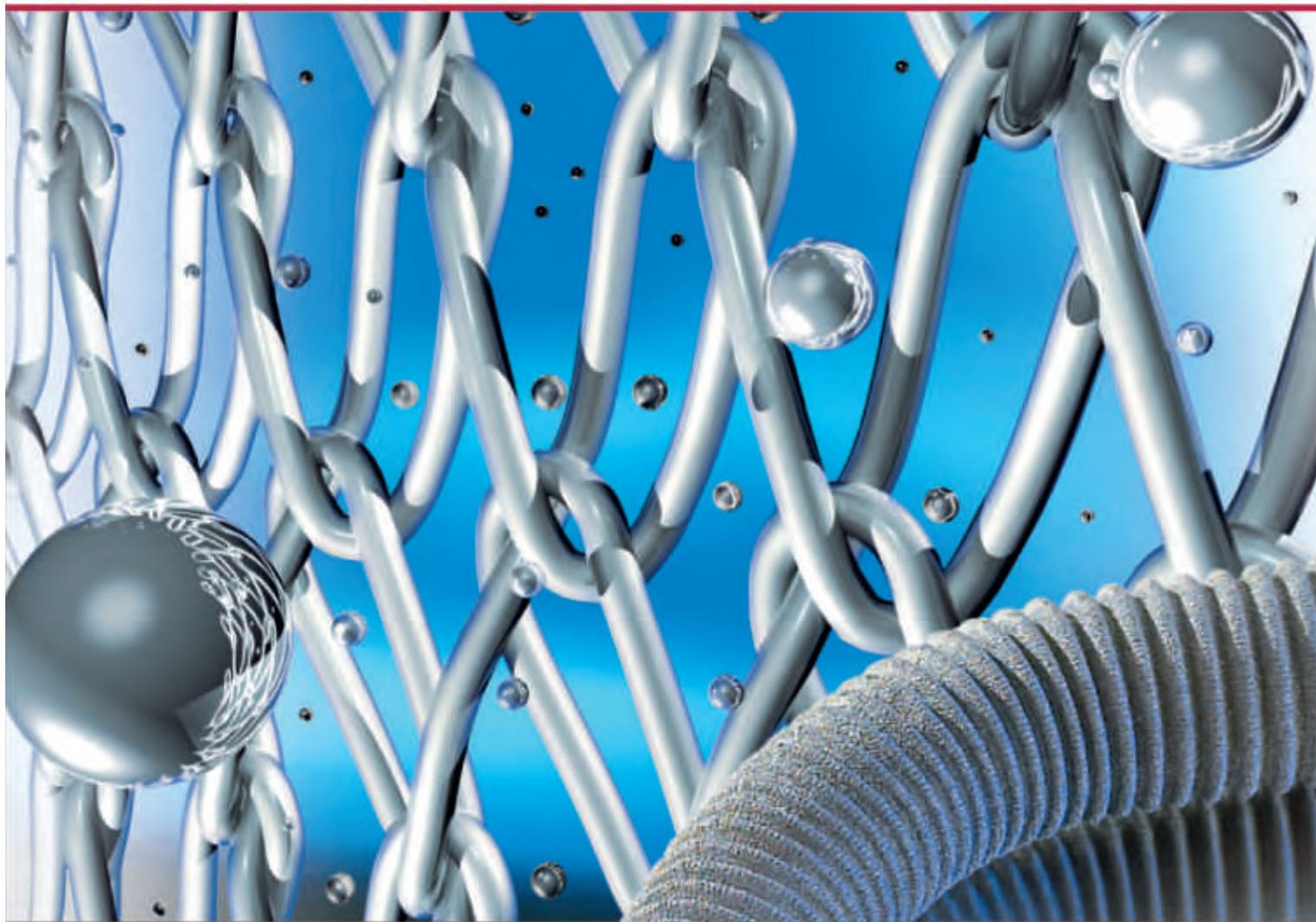
Estes valores que, repita-se, foram autênticas conquistas da classe médica, conseguidas em período histórico de vigência da ditadura salazarista, estão em vias de se perder, em consequência das novas formas de gestão hospitalar actualmente em vigor, nomeadamente a denominada "empresarialização" dos hospitais. A menorização ou até mesmo a extinção das carreiras médicas que a empresarialização dos hospitais arrastará consigo, irá criar um vazio difícil de preencher e de consequências ainda impossíveis de prever, na sua globalidade. Mas é sobretudo a perda da autonomia e independencia do julgamento dos médicos pelos seus pares e que tão caros foram à classe médica que está posta em causa, cedendo lugar às ingerências, conveniências e arbitrariedades do poder político-partidário - e isso precipitará, estou certo, um retrocesso de décadas na qualificação científica e técnica da medicina portuguesa do futuro próximo.

O Presidente | A. Dinis da Gama

B. Braun Surgical – Vascular Systems

Silver  Graft

Prótese Vascular Revestida a Prata



Silver Graft
Profilaxia de **Longo Prazo**
Contra as Infecções
das Próteses Vasculares

Prata no revestimento
É ouro na Prevenção

- Protecção contra os microorganismos
- Reduz a aderência de bactérias
- Inibe a infecção a longo prazo da prótese
- Prótese de elevada biocompatibilidade
- É suporte de boa cicatrização

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

EDITORIAL

Adaptação, Inovação ou Investigação?

Adaptation, Innovation or Research?

New things are usually feared and rejected.... Rejected because of the believe that they would not work, feared because of the suspicion that they might...

A Feinsein

A prática cirúrgica implica, necessariamente, a capacidade de adaptação a novas situações dependendo estas de cenários não esperados, sejam variações anatómicas, situações inesperadas ou a ocorrência de eventos adversos. Para reagir a estas surpresas o cirurgião deverá ter o *conhecimento - experiência* e a *flexibilidade - improvisação*, que lhe permitam adaptar e inovar para assim ultrapassar, sem demasiada leviandade aventureira ou limitadora visão em túnel, a situação nova que se lhe deparou e que terá de solucionar. Todos nós cirurgiões sentimos já esta necessidade!. A nossa correcção de trajectórias realiza-se, não raramente, na intersecção de diferentes níveis de *concordância* e de *certeza*, raramente no extremo da linearidade, que é previsível (decisão baseada na evidência) e mais frequentemente na "margem do caos", onde os níveis de concordância e de certeza são escassos e os resultados, por isso, não linearmente previsíveis... Este é o tipo comum de decisão cirúrgica, que é incerta no resultado mas que tantas e tantas vezes teremos que adoptar como inevitável recurso. Mas se a decisão na base da incerteza relativa é uma das reconhecidas competências cirúrgicas e aquela que tantas vezes marcará a diferença de qualidade e imporá a marca da segurança na prática de cada cirurgião, também é verdade que a decisão na incerteza acarretará sempre a possibilidade de erro e, naturalmente, a obtenção de resultados imprevisíveis, quiçá indesejáveis. Estamos assim perante mais uma das dualidades cartesianas: a nossa capacidade de resolver problemas pela adaptação-inovação e a incerteza de resultados a que ela, inevitavelmente, nos conduz... Vale a pena reflectir um pouco sobre estes três graus de variação cirúrgica: **adaptação, inovação e investigação**.

O fim último do acto cirúrgico é o interesse do doente e é com base nesse que deveremos sempre agir. Torna-se por vezes necessário adaptar e modificar, como recurso, uma técnica estabelecida e provada para resolver um problema emergente, e é bom que estejamos preparados para o fazer sempre. Poderemos depois concluir que, face ao bom resultado conseguido, poderíamos vir a modificar a técnica

standard, inovando-a, para passar a utilizar uma, que agora já será outra; situação igual será a introdução de novas tecnologias, de modificação radical, verdadeiras inovações, ainda não solidamente avaliadas, como alternativa às tradicionais. Aqui começam, potencialmente, os nossos problemas... Qual o limite a partir do qual a inovação deverá passar de recurso necessário a investigação dirigida ?. Este limite é difícil de marcar e envolve contornos éticos delicados - a necessidade de consentimento informado, a obrigação de um projecto prospectivo, o natural conflito de interesses entre o cirurgião que pretende inovar e ser, por tal, conhecido e o interesse do doente, cuja segurança será sempre posta em causa... Aqui salvam-nos a bandeira do interesse dos doentes e a declaração, necessária, desse conflito de interesses, por exemplo pela inclusão de outros *peer* como revisores de protocolo ou censores dos resultados.

O Belmont Report (EUA 1979) separou bem o que são procedimentos novos ou "major innovations", com intenção primária de tratar doentes e não a de gerar novos conhecimentos, da mera, mas tão necessária quanto salvadora, adaptação cirúrgica... Os primeiros deveriam ser considerados como investigação e sujeitos, naturalmente, às regras de desenho, escrutínio, avaliação e... consentimento prospectivo por parte dos doentes, que caracterizam qualquer ensaio clínico. A necessidade de inovar e investigar é um imperativo médico, que serve o progresso da Ciência. A salvaguarda do interesse e da segurança dos doentes é um primado hipocrático e também um *must* ético. Caberá a nós cirurgiões satisfazer ambos, colocando-os bem acima de quaisquer interesses individuais, de gáudio de realização ou de fama, que sendo conflituantes, não poderão nunca predominar como vectores de decisão ou actuação cirúrgica.



O Editor | José Fragata



*A escolha
da eficácia*

1 X DIA

INVANZ[®]
(ertapenem, MSD) iv

Um Grama, Uma Dose, Uma Vez Dia



www.msd.pt
www.univadis.pt

Quinta da Fonte,
Edifício Vasco da Gama, 19
Porto Salvo,
2770-192 Paço de Arcos

CIRURGIAS DE DERIVAÇÃO DO VENTRÍCULO PULMONAR

D. Afonso, P. Coelho, N. Banazol, G. Nogueira, M. Rebelo
I. Freitas, C. Trigo, F. Pinto I. Fragata e J. Fragata

Unidade de Cirurgia Cardíaca Pediátrica, Serviços de Cirurgia Cardiorádica e
Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, Lisboa

Resumo

As conexões cavopulmonares têm sido extensamente utilizadas na palição de cardiopatias congénitas complexas, necessitando alguma forma de derivação ao coração direito.

Pretende-se relatar os resultados obtidos, a médio prazo, com as cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar numa mesma instituição hospitalar e por uma mesma equipa cirúrgica e anestésica.

População: Entre Março de 1999 e Abril de 2006, 62 doentes foram submetidos a cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar: anastomose cavopulmonar bidireccional (operação de Glenn), anastomose cavopulmonar total (operação de Fontan) e em dois casos correcções a "ventrículo e meio". A idade média no momento da intervenção foi de três anos (0.42-25 anos) para a operação de Glenn e de sete anos (3-14 anos) para a operação de Fontan, sendo 26 doentes de sexo feminino e 36 doentes de sexo masculino (58%). A principal indicação para cirurgia foi o coração univentricular em 66% dos casos. Como lesões associadas destacam-se a malposição grandes artérias em 16 doentes (35.6%), VCS bilateral em 4 doentes (8.9%), situs ambiguus em 5 doentes (11%), situs inversus em um doente (2.2%), doença de Ebstein noutra (2.2%) e fístula da coronária direita-ventrículo direito num outro (2.2%). Num caso existia estenose sub-aórtica (2.2%). Em todos os doentes, excepto em três (5%), fora feita cirurgia de palição prévia à operação definitiva de Fontan.

Resultados: Trinta e dois doentes foram submetidos a anastomose cavopulmonar bidireccional e trinta doentes foram submetidos a anastomose cavopulmonar, total ou em 2º estágio. Os tempos médios de CEC foram de 50.6 ± 21.9 minutos na operação de Glenn e de 88.5 ± 26.3 minutos na operação de Fontan.

Não houve mortalidade intra-operatória, mas dois doentes (3.2%) faleceram no primeiro mês de pós-operatório; um por disfunção do circuito de Glenn e sepsis e o outro por síndrome de baixo débito e falência multiorgânica.

O tempo médio de ventilação foi de 5.2 ± 1.7 horas para a operação de Glenn e de 6.2 ± 3.2 horas para a operação de Fontan, e o tempo médio de permanência na UCI de 3.4 ± 2.8 dias para os doentes submetidos a operação de Glenn e de 4.6 ± 3.1 dias para os doentes submetidos a operação de Fontan, sendo as médias de internamento respectivamente de 10.6 ± 5.8 dias para a operação de Glenn e 19.1 ± 12.6 dias para a operação de Fontan. O follow-up médio deste grupo foi de 4 ± 2.1 anos (mínimo de 0 anos e máximo de 7 anos), mantendo-se os doentes em classe funcional da NYHA I. Três doentes necessitaram de implantação de pacemakers epicárdicos por alterações do ritmo. A taxa de liberdade de reoperação após a cirurgia de Fontan foi baixa, tendo havido duas reoperações (6.7%), num mesmo doente que viria a falecer tardiamente.

Conclusões: As cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar, podem ser realizada com resultados imediatos e a médio prazo excelentes. Do nosso ponto de vista tem havido melhorias nomeadamente pela utilização da técnica de condutos extra-cardíacos no 2º tempo da cirurgia de Fontan.

Summary

Pulmonary ventricle bypass operations.

Cavopulmonary connections have been extensively used in the palliation of complex forms of congenital heart disease requiring some form of right heart bypass.

We examine the mid term outcomes of pulmonary ventricle bypass operations in a single institution and performed by the same surgical team.

Population: Between March 1999 and April 2006, 62 patients underwent pulmonary ventricle bypass operations: bidirectional cavopulmonary anastomosis (Glenn procedure), total cavopulmonary connections (Fontan procedure) and one and

a half ventricle correction in two cases. Age at operation averaged three years (range: 0.42-25years) for the Glenn procedure and seven years (range: 3-14years) for the Fontan procedure. There were 36 male patients (58%) and 26 female patients (42%). The most common indication for surgery was the single ventricle defect, present in 66% of patients. Associated lesions included: transposition of the great arteries in 16 patients (35.6%), bilateral superior vena cava in four patients (8.9%), situs ambiguus in five patients (11%), situs inversus in another patient (2.2%), Ebstein disease in one patient (2.2%) and coronary fistula in another patient (2.2%). Sub-aortic stenosis was present in one patient (2.2%).

Palliative surgery was performed in all, but three patients (5%), before the Fontan procedure.

Results: Thirty two patients underwent bidirectional cavopulmonary anastomosis and thirty patients underwent cavopulmonary connections, total or 2nd stage.

Mean cardiopulmonary bypass times were 50.6±21.9 minutes for the Glenn procedure and 88.5±26.3 minutes for the Fontan procedure. There was no intra-operative mortality, but two patients (3.2%) died in the first month after surgery; one due to failure of the Glenn circuit and sepsis and the other due to a low cardiac output syndrome and multi-organ dysfunction.

Mean ventilation time was 5.2±1.7 hours for the Glenn operation and 6.2±3.2 hours for the Fontan operation. The mean length of stay in ICU was 3.4±2.8 days for patients undergoing the Glenn operation and 4.6±3.1 days for patients undergoing the Fontan operation and the mean length of hospital stay was 10.6±5.8 days for the Glenn operation and 19.1±12.6 days for the Fontan operation respectively.

The mean follow up time was 4±2.1 years (minimum 0 years and maximum seven years), most patients being in NYHA class I. Epicardiac pacemakers were implanted in three patients due to arrhythmias.

Two re-operations (6.7%) were needed, both in the same patient, after the Fontan procedure, this patient eventually died a few years after surgery.

Conclusions: The immediate and mid term outcomes of pulmonary ventricle bypass operations can have excellent results. From our point of view there has been an improvement, namely in the use of the extracardiac conduit technique in the 2nd stage of the Fontan operation.

INTRODUÇÃO

As conexões cavopulmonares têm sido extensamente utilizadas na palição de cardiopatias congénitas complexas, necessitando alguma forma de derivação ao “ventrículo pulmonar”

A operação de Fontan (anastomose cavopulmonar total) é o tratamento de escolha para os doentes com corações funcionalmente univentriculares. Em trinta anos, os procedimentos têm evoluído na direcção da simplicidade e de uma mais criteriosa escolha de candidatos. A cirurgia completa de Fontan é mais frequentemente realizada em duas etapas sucessivas, primeiro por uma anastomose cavo pulmonar superior (operação de Glenn), seguida de uma tunelização da veia cava inferior para a artéria pulmonar. Esta tem sido feita por diversos tipos de túnel intra-auricular “túnel lateral” e, no passado recente, por conexão extra-cardíaca mediante o uso de condutos protésicos (1,2,3). Apesar dos resultados a médio prazo serem favoráveis com mortalidades hospitalares baixas de cerca de 3.15% para o Fontan extra-cardíaco fenestrado e de 7.14% para o Fontan com túnel lateral fenestrado e de 4.85% para o Glenn bidireccional (como consta do registo da base de dados da EACTS eactscongenitaldb.org), a morbidade ainda é pesada, pelo que importará avaliar séries onde a variabilidade de performance se reduza ao mínimo, nomeadamente pela constância de procedimentos e de equipas.

OBJECTIVOS

Pretende relatar-se os resultados obtidos a médio prazo com as cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar em crianças, por uma mesma equipa cirúrgica e anestésica e numa mesma instituição hospitalar. Avaliam-se os diversos

tipos de doentes a quem foram oferecidos diferentes graus de derivação pulmonar (só da VCS, a “ventrículo e meio” e de ambas as cavas), descrevendo as complicações e os resultados a médio prazo.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Entre Março de 1999 e Abril de 2006, 62 doentes foram submetidos a cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar: operação de Glenn bidireccional, anastomose cavopulmonar total intra ou extra-cardíaca e derivações ditas a “ventrículo e meio”, por uma mesma equipa cirúrgica e anestésica e numa mesma instituição hospitalar. (Quadro I).

Quadro I CIRURGIAS DE DERIVAÇÃO DO VENTRÍCULO PULMONAR

Derivação cavo-pulmonar (operação de Glenn)	
Bidireccional	25dts (78%)
Bidireccional - bilatera	7dts (22%)
Operação de Fontan (anastomose cavo-pulmonar total)	
cirurgia feita no 2º estadio	15dts (50%)
anastomose cavopulmonar total primária	15dts (50%)

A idade média no momento das intervenções foi de três anos (0.42-25 anos) para a operação de Glenn e de sete anos (3-14 anos) para a operação de Fontan, sendo 26 doentes de sexo feminino e 36 doentes de sexo masculino (58%).

A principal indicação para cirurgia foi o coração univentricular em 66 % dos casos. (Quadro II).

Quadro II DIAGNÓSTICOS ANATÓMICOS

Coração univentricular - topologias	
Direito	12dts (29%)
Esquerdo	26dts (63%)
Indeterminado	3dts (7%)
Coração biventricular:	
VDDS	6dts (35%)
Atrésia pulmonar c/SIV intacto	5dts (29%)
VDDS c/ obstrução pulmonar	5dts (29%)
Doença de Ebstein	1dt (6%)
SCEH	2dts (12%)
DCSAV não balanceado	2dts (12%)

Quarenta e cinco dos 62 doentes apresentavam diferentes lesões associadas, sendo a mais frequente a malposição das grandes artérias, presente em 16 doentes (35.6%). (Quadro III).

Quadro III LESÕES ASSOCIADAS

Malposição grandes artérias	16dts (35,6%)
VCS bilateral	4dts (8,9%)
Situs ambigus	5dts (11%)
Situs inversus	1dt (2,2%)
Estenose subaórtica	1dt (2,2%)
D. de Ebstein	1dt (2,2%)
Fístula CD-VD	1dt (2,2%)

Em três doentes (5%) não fora feita qualquer palição prévia à operação definitiva de Fontan. (Quadro IV)

Quadro IV PROCEDIMENTOS PRÉVIOS

Septostomia de Rashkind	11dts (18%)
Shunt Blalock- Taussig	30dts (48%)
Banding da artéria pulmonar	15dts (24%)
Operação de Glenn	
Bidireccional	12dts (19%)
Bidireccional - bilateral	9dts (15%)
Hemi-Fontan	3dts (5%)
Outras:	
Operação de Norwood estágio 1	2dts (3%)
Valvulotomia pulmonar	1dt (3%)
Correcção de retorno venoso pulmonar anormal total	2dts (3%)
Correcção de coarctação da aorta	3dts (5%)
Encerramento CIV	1dt (2%)
Operação de Damus Kay	2dts (3%)
Debanding da artéria pulmonar	1dt (2%)
Plastia de estenose de ramo da artéria pulmonar	1dt (2%)
Rebanding da artéria pulmonar	1dt (2%)

Pré-operatoriamente a pressão média na artéria pulmonar, determinada por cateterismo, era de 13 ± 4.1 mmHg nos doentes submetidos a operação de Glenn e de 11.9 ± 3.0 mmHg nos doentes submetidos a operação de Fontan.

A saturação média de oxigénio era de $78.9 \pm 6.1\%$ nos doentes submetidos a operação de Glenn e entre 80 a 85 % nos doentes submetidos a operação de Fontan, o que sugere que nestes houvera uma palição adequada prévia, nomeadamente por anastomose de Glenn.

Técnica cirúrgica

Os doentes foram operados electivamente sob circulação extra-corporal em normotermia moderada a 32° C. Foi utilizada em todos os casos uma esternotomia longitudinal mediana. Foram utilizados oxigenadores de membrana e feita ultrafiltração modificada em todos os casos. O coração foi mantido a bater durante todo o procedimento, excepto em dois casos de correcção a um ventrículo e meio por defeito completo do septo aurículo-ventricular desbalanceado e em 8 casos de anastomose cavo-pulmonar, utilizando ainda (primeiros casos na série) a técnica intra-cardíaca, em que foi usada clampagem aórtica sob cardioplegia cristalóide St Thomas II na dose de 20 ml/Kg (indução) e 10 ml/Kg (manutenção de 20 em 20 minutos), por via anterógrada.

A operação de Glenn foi bidireccional em todos os casos realizados, com canulação do tronco venoso braquiocefálico e da aurícula direita ou da veia cava inferior e retorno arterial para a aorta ascendente. Nos casos em que existia veia cava superior esquerda fez-se a canulação das três cavas e o Glenn foi bidireccional e bilateral. Foi feita ampla mobilização da veia cava superior, da veia azygos, dos troncos arteriais, do ramo direito da artéria pulmonar e do tronco venoso braquiocefálico.

A veia azygos foi laqueada em todos os casos para prevenir o roubo de sangue da circulação pulmonar, excepto nos casos em que existia um isomerismo esquerdo com interrupção da veia cava inferior que se continuava pela veia azygos. Houve ainda a preocupação de laquear todos os colaterais venosos do mediastino visíveis.

A anastomose foi realizada utilizando sutura contínua de prolene 6/0, interrompida na face anterior para permitir o crescimento no local da anastomose. (Fig. 1)

Nos sete casos de operação de Fontan, com anastomose cavo-pulmonar total extra-cardíaca a circulação extra-corporal foi conduzida mediante canulação da aorta ascendente, do tronco venoso braquiocefálico e da veia cava inferior. Foi feita uma ampla mobilização do tronco venoso

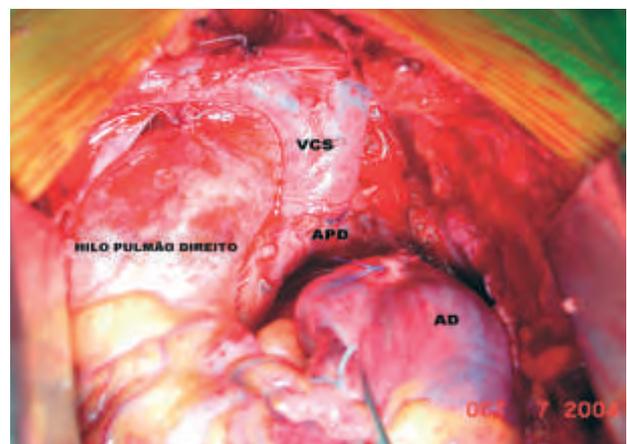


Figura 1 Operação de Glenn

braquiocefálico, das veias cavas e dos ramos da artéria pulmonar, foi realizada uma anastomose de Glenn, procedendo-se então à desinserção da veia cava inferior da aurícula direita e prolongando-a para cima por um conduto de PTFE, que se anastomosou à face inferior do ramo direito da artéria pulmonar, em frente da anastomose de Glenn, utilizando sutura contínua também de PTFE. Houve a preocupação de desalinhar os fluxos da VCI e da VCS para minimizar perdas de energia. (2,3,4)

Em todos os casos foi realizada uma fenestra de 4mm, anastomosando directamente ou por tubo de PTFE, a base do apêndice da aurícula comum ao conduto protésico. (Fig. 2) (5,6) Foram utilizados condutos de PTFE em todos os casos, cujas dimensões variaram entre os 16 e 22mm de diâmetro (gráfico 1 e 2).

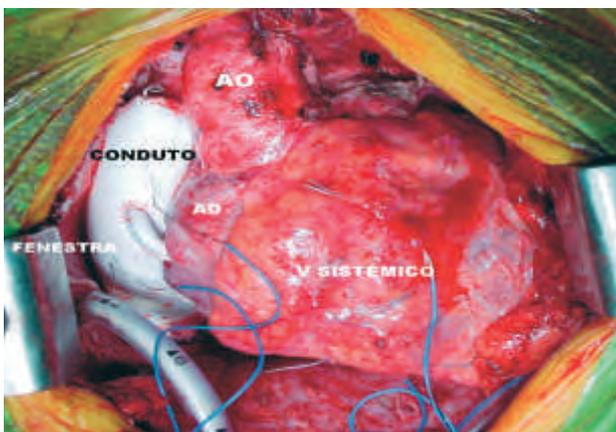
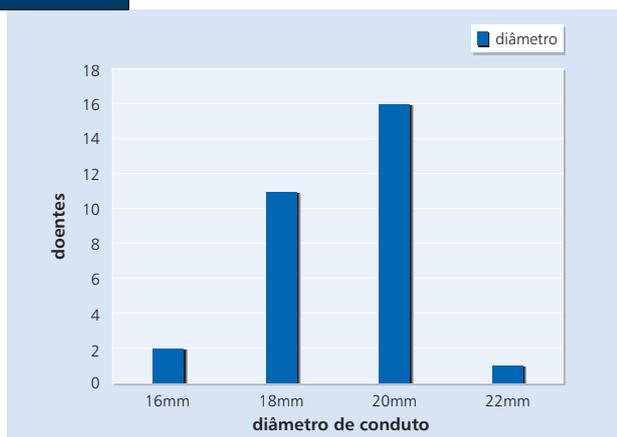


Figura 2 Operação de Fontan

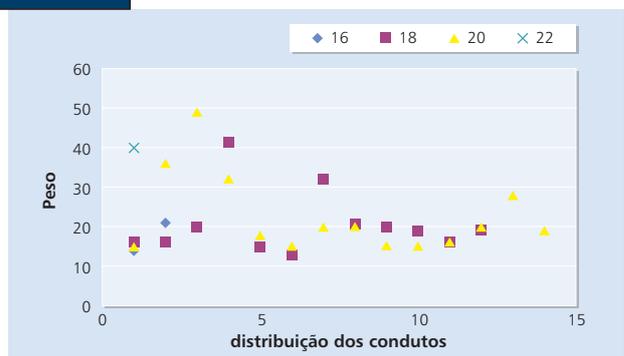
Gráfico 1 DIÂMETRO DOS CONDUTOS



RESULTADOS

Todos os doentes submetidos a operações de derivação do ventrículo pulmonar, paliativas e definitivas, sobreviveram no pós-operatório imediato. Os tempos médios de CEC foram de 50.6±21.9 minutos na operação de Glenn e de 88.5±26.3 minutos na operação de Fontan. Nos casos de correcção a um ventrículo e meio o tempo de isquémia foi de 36±2.8 minutos e de 54±12.9 minutos no caso das opera-

Gráfico 2 DIÂMETRO DOS CONDUTOS



ções de Fontan utilizando a técnica intra-cardíaca clássica.

No grupo de doentes submetidos a operação de Glenn primariamente, para além da operação de Glenn bidireccional, foram em 14 dos 32 doentes (44%), também realizadas: laqueação do shunt BT em cinco doentes (16%), divisão de shunt central e reconstrução do ramo direito da artéria pulmonar com tecido de homoenxerto pulmonar num doente (este submetido a operação de Norwood estágio I), banding da artéria pulmonar por fluxo pulmonar excessivo num doente (3%), reconstrução do tronco da artéria pulmonar noutro doente (3%), remoção de banding da artéria pulmonar em dois doentes (6%), “rebanding” da artéria pulmonar em um doente (3%) e em dois doentes (6%) correcção de defeito parcial do septo aurículo-ventricular.

No grupo de doentes submetidos a operação de Fontan, em treze do grupo de trinta doentes (43.3%), os procedimentos associados incluíram: laqueação de shunt BT em cinco doentes (17%), septectomia em três doentes (10%), alargamento do anel da VCS com pericárdio bovino em dois (7%), alargamento da bifurcação da artéria pulmonar principal num doente (3%), laqueação de shunt central noutro (3%) e implantação de pacemaker definitivo num outro (3%).

A saída de circulação extra-corporal foi simples em todos os doentes, sob suporte inotrópico com Dopamina em todos eles, com Dopamina e dobutamina em 42 doentes (68%) e adrenalina associada em outros dois. O tempo médio de suporte inotrópico foi de 33.2±8.8 horas na operação de Glenn e de 57.6±48.1 horas na operação de Fontan. O tempo médio de ventilação foi de 5.2±1.7 horas na operação de Glenn e de 6.2±3.2 horas na operação de Fontan. O tempo de permanência na UCI foi de 3.4±2.8 dias para os doentes submetidos a operação de Glenn e de 4.6±3.1 dias para os doentes submetidos a operação de Fontan, sendo a média de internamento de 10.6±5.8 dias na operação de Glenn e de 19.1±12.6 dias na operação de Fontan.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas com p <0.05 para o tempo médio de suporte inotrópico e o tempo médio de internamento e não significativas para o tempo médio de ventilação e o tempo médio de permanência na UCI. Estas diferenças foram calculadas pelo método de test t de Student.

A pressão média na veia cava superior e no circuito pulmonar, após a realização da anastomose de Glenn foi de 14.4±1.6mmHg e a saturação média de oxigénio à periferia foi de 86±6.5%.

A pressão média no circuito de Fontan foi de 12.5±1.8mmHg e a saturação média de oxigénio à periferia

foi de $95 \pm 3.4\%$ (todos os doentes apresentavam uma fenestração).

No período pós-operatório no grupo dos doentes submetidos a Glenn, 5 doentes (16 %) tiveram complicações num doente derrame pericárdico, resolvido só com terapêutica médica, num outro insuficiência cardíaca e noutro ainda infecção respiratória ao 5º dia pós-operatório. Dois doentes apresentaram complicações tardias - derrame pericárdico tardio e tamponamento, necessitando pericardiocentese.

No grupo submetido a cirurgia de Fontan surgiram complicações pós-operatórias em 22 dos doentes (73%) - dois doentes apresentaram derrame pleural e derrame pericárdico ao 5º e 7º dia do pós-operatório, necessitando toracocentese evacuadora. Em três casos verificou-se derrame pleural significativo, sendo necessário toracocentese em dois casos. Em cinco casos os derrames pleurais foram de repetição sendo necessário toracocenteses múltiplas. Dois doentes com derrame pericárdico, foram submetidos a pericardiocenteses. Em três doentes surgiram taquidismias SV e num outro taquicardia ventricular necessitando cardioversão eléctrica.

Outras complicações incluíram pneumonia lobar em três doentes, hemiparésia esquerda com convulsões num doente, pelo 4º dia pós-operatório, detecção de trombo no conduto venoso num doente ao 22º dia, tendo sido iniciada hipocoagulação.

A diferença para a ocorrência de complicações, entre o grupo submetido a operação de Glenn e o grupo submetido a operação de Fontan, foi estatisticamente significativa, $p = 0.001$. Estas diferenças foram calculadas pelo método de Chi ao quadrado.

O follow-up médio para todo o grupo cirúrgico foi de 4 ± 2.1 anos (mínimo de 0 anos e máximo de 7 anos). Os doentes foram seguidos em consulta externa com intervalos de seis meses, todos os doentes encontram-se sob terapêutica antiagregante e dois sob terapêutica anticoagulante com Warfarina, um por trombo no conduto venoso e o outro por fistula do ventrículo direito-coronária direita. (7,8). Durante o período de follow up três doentes colocaram pacemaker epicárdico DDD, um por ritmo de escape ventricular e dois por BAV completo. A saturação de oxigénio é em média de 88% nos doentes submetidos à operação de Glenn e entre 90 e 95% nos doentes submetidos a operação de Fontan. De notar que a maioria dos doentes com cirurgia de Glenn mantém fontes de perfusão pulmonar adicionais, nomeadamente conexões ventrículo-pulmonares, motivo pelo qual a saturação é mais alta que o esperado.

Há a referir o caso de um doente submetido a duas reoperações pós Fontan fenestrado, a primeira aos 11 anos de idade por "leaks" residuais múltiplos do "patch" interauricular e a segunda re-operação aos 14 anos de idade, tendo neste tempo sido submetido a colocação de conduto bicavopulmonar. Este doente apresentava múltiplas fistulas pulmonares, envolvendo o lobo médio e inferior do pulmão direito.

Não houve mortalidade intra-operatória. A mortalidade hospitalar foi de 3.2% (dois doentes), numa lactente com doença de Ebstein da válvula tricúspide, que veio a falecer um mês após a cirurgia por disfunção do circuito de Glenn e sepsis com uroculturas positivas para *Cândida albicans*. Outra criança desenvolveu durante a cirurgia uma

hipertermia maligna, seguida de síndrome de baixo débito, falência multiorgânica e coma, acabando por falecer.

DISCUSSÃO

As cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar têm tido uma utilização crescente num largo espectro de anomalias cardiovasculares caracterizadas por um ventrículo funcional único. (1)

Reporta-se a experiência do tratamento cirúrgico de uma série de 62 doentes com diferentes formas de cardiopatias congénitas complexas submetidos a cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar, por uma mesma equipa cirúrgica e anestésica e numa mesma instituição hospitalar. Apresentam-se os resultados a médio prazo, analisando os diversos tipos de doentes a quem foram oferecidos diferentes graus de derivação pulmonar. Este estudo é retrospectivo, baseado na revisão de processos clínicos.

Há que referir que nos doentes submetidos a anastomose cavo-pulmonar total feita em 2º estágio, a cirurgia paliativa Glenn bidireccional foi realizada noutra instituição e a maior parte dos doentes submetidos à cirurgia paliativa de Glenn na nossa instituição ainda não foram submetidos à operação de Fontan.

Os resultados foram bons e o conceito flexível da utilização dos diferentes graus de derivação do ventrículo direito permitiram individualizar a técnica mais apropriada ao doente, permitindo que o estadiamento de Fontan tivesse tido um impacto favorável e um elevado nível de segurança. As derivações do ventrículo pulmonar podem fazer-se só da veia cava superior, de ambas as veias cavas e incorporando ainda o ventrículo direito hipoplásico no circuito (correção a ventrículo e meio) (1, 2,3), ainda, é sabido que os critérios para uma anastomose cavo-pulmonar bidireccional são menos rígidos do que os critérios para a operação de Fontan completa.

A maior parte dos doentes tiveram procedimentos paliativos prévios múltiplos, pelo que considerando os riscos somados os resultados finais são bons, mesmo assim a taxa de complicações foi elevada - 73% para o grupo submetido a operação de Fontan e de 16% no grupo submetido a operação de Glenn. Estas complicações deveram-se sobretudo a derrames pleurais e pericárdicos, não comprometeram o resultado final mas prolongaram o internamento.

A nossa convicção, não provada ainda pelos números, é que os doentes após a operação de Glenn e ainda após a operação de Fontan completa pela técnica extra-cardíaca têm pós-operatórios "mais suaves". O facto da não clampagem da aorta e de existir sempre uma fenestra, seja a veia cava inferior em todos os Glenns, ou um shunt de 4mm nos Fontans, poderá contribuir para esta estabilidade pós-operatória. A fenestração por rotina é controversa, discutindo-se as suas vantagens e desvantagens. Teoricamente reduziria os derrames pleurais e conferiria maior estabilidade hemodinâmica. Na nossa série, a fenestração foi rotina, a estabilidade hemodinâmica foi um facto mas a ocorrência de derrames foi elevada. Por outro lado, outras séries que defendem a não fenestração, mesmo em doentes de risco elevado, considerando antes o estadiamento precoce o factor determinante para melhores resultados (5,6).

Em relação aos tubos extracardiácos, temos usado PTFE, mas outros autores utilizam pericárdio ou homoenxertos ou mesmo a anastomose directa da veia cava inferior para a artéria pulmonar, realizada sobretudo na primeira infância. (9). A modificação extra-cardíaca da operação de Fontan é o melhor método até à data, visando melhorar os resultados a médio e a longo prazo, apresentando várias vantagens: não clampagem da aorta, o facto do conduto não ser exposto à circulação sistémica, reduzindo assim a frequência de arritmias supraventriculares (baixa na nossa série) e a activação de péptidos auriculares, mediadores de insuficiência cardíaca. (1,2,3).

O problema maior com os condutos é sem dúvida o *mismatch* do tamanho, pois é desconhecido o diâmetro ideal para veia cava no adulto, pelo que alguns destes doentes poderão vir a ter que ser re-operados.

Outro aspecto prende-se ainda com a necessidade da anticoagulação, pois existe maior exposição do circuito venoso a uma superfície potencialmente trombogénica e maior extensão de material protésico (7,8), por outro lado parece prever a embolização sistémica a partir da parede externa do túnel intra auricular. A hipocoagulação formal, parece ser hoje obrigatória nos clássicos túneis intracardiácos, no entanto, na nossa série, temos utilizado exclusivamente a antiagregação plaquetária com aspirina 5 mg/Kg, sem quaisquer acidentes trombo-embólicos.

Também alguns autores têm utilizado cirurgia sem bomba para realização da operação de Fontan extra-cardíaca, nós não temos experiência com este método e, pessoalmente, não pensamos que a sua percaridade compense a segura tecnologia extra-corporal que hoje utilizamos (10). Todos os doentes fizeram ultrafiltração modificada o que talvez ajude a explicar os baixos tempos de ventilação no pós-operatório, que verificamos na nossa série utilizando CEC.

Não se verificou mortalidade intra-operatória. A médio prazo a evolução foi de igual modo boa, mantendo-se a maioria dos doentes em classe funcional da NYHA I e mais raramente em classe II (6%). Três doentes necessitaram de implantação de pacemakers epicárdicos por alterações do ritmo e um doente desenvolveu fístulas da coronária direita para o ventrículo direito, outro foi submetido a oclusão de colaterais da veia cava superior esquerda com dispositivo, por via percutânea, quatro anos após a cirurgia de Fontan.

A mortalidade na série foi de 3.2% (dois doentes) e apenas em doentes submetidos a operação de Glenn; ambas um mês após a cirurgia, uma por disfunção do circuito e sepsis e a outra por síndrome de baixo débito e falência multiorgânica.

Comparativamente com outras séries, a mortalidade deste grupo de doentes é aceitável, e dentro do intervalo previsto pela base de dados de cirurgia das cardiopatias congénitas da Sociedade Europeia de Cirurgia Cardiorádica (eactscongenitaldb.org).

Na nossa série, com follow-up médio de 4 ± 2.1 anos, a taxa de liberdade de reoperação após a cirurgia de Fontan é baixa. Duas reoperações (6.7%), num mesmo doente; a primeira aos 11 anos de idade por "leaks" residuais múltiplos do "patch" inter-auricular e a segunda re-operação aos 14 anos de idade, tendo sido submetido a colocação de conduto bicavopulmonar por múltiplas fistulas aurículo-ventriculares, atingindo o lobo médio e inferior do pulmão direito.

Conclusões: As cirurgias de derivação do ventrículo pulmonar, podem ser realizadas com resultados imediatos excelentes. Existe uma diferença estatisticamente significativa para o tempo médio de suporte inotrópico, tempo médio de internamento e taxa de complicações entre os dois grupos de doentes.

BIBLIOGRAFIA

- Mitchell EM, Ittenbach RF, Gaynor JW, Wernovsky G, Nicolson S, Spray TL. Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006; 131:172-180.
- Huddleston CB. The extracardiac Fontan procedure. *Semin. Of Thoracic Cardiovascular surgery Pediatric Cardiology surgical annual* 1998; 1:31-40
- Schreiber C, Kostolny M, Weipert J, Holper K, Vogt M, Hager A, Hass F, Hess J, Lange R. What was the impact of the introduction of extracardiac completion for a single center performing total cavopulmonary connections? *Cardiology in the Young*. 2004;14(2):140-7
- de Leval MR, Kilner P, Gewilling M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logic alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *Experimental studies and early clinical experience. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1988;96(5): 682-95
- Garekar S, Walters HL, Delius RE, Thomas RL, Ross RD. Intermediate outcomes of fenestrated Fontan procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006; 131(1):247-249
- Schreiber C, Kostolny M, Horer J, Cleuziou J, Holper K, Tassani-Prell P, Eicken A, Lange R. Can we do without routine fenestration in extracardiac total cavopulmonary connections? Report on 84 consecutive patients. *Cardiology in the Young* 2006;16 (1):54-60.
- Jacobs LM. The Fontan operation, thromboembolism, and anticoagulation: A reappraisal of the single bullet theory. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 129(3):491-495.
- Kaulitz R, Ziemer G, Girsch M, Bertram H, Wessel A, Hofbeck M. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 129(3): 569-575
- Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, Ishizaka T, Koh M, Kitamura S. Fontan operation with a viable and growing conduit using pedicled autologous pericardial roll: Serial changes in conduit geometry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 130:1517-152.
- Kawahira Y, Uemura H, Yagihara T. Impact of the off-pump Fontan procedure on complement activation and cytokine generation. *Annals of Thoracic Surgery* 2006;81:685-689

REGISTO NACIONAL DE CIRURGIA CARDÍACA DO ADULTO: TEMPO DE DECISÃO

Paulo Pinho

Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de S. João, Porto

Resumo

Neste trabalho o autor analisa o contexto e os desafios que se colocam presentemente à Cirurgia Cardíaca em Portugal e concluiu que parte da resposta a esses desafios assenta no desenvolvimento de registos da actividade cirúrgica, nacionais ou supranacionais. Essa necessidade foi sentida pela Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular que em 2000 tomou a iniciativa da criação de um Registo Nacional de Cirurgia Cardíaca do Adulto, com a participação de todos os Centros Nacionais dedicados à especialidade. Decorridos seis anos, a execução do projecto está ainda longe de ter atingido os seus objectivos, por razões que são analisadas e que levam o autor a concluir da necessidade da tomada de decisões urgentes de molde a salvaguardar o projecto e o trabalho já realizado.

Summary

National Registry of Adult's Cardiac Surgery: A time for decision

In this paper the author makes an analysis on the context and challenges lived presently by the Portuguese Cardiac Surgery and concludes that part of the response lies on the development of registries of surgical activity, either national or supranational. This necessity was felt by the Portuguese Society for Cardio-Thoracic and Vascular Surgery who took the initiative, in the year 2000, of the creation of National Registry dedicated to the Adult's Cardiac Surgery. Six years later, the aim of the project is still far from the expected, for several reasons that are analysed and lead to the conclusion that several urgent decisions are necessary to be undertaken, to save the project as well as the amount of work already done.

A NECESSIDADE DO REGISTO DE CIRURGIA CARDÍACA

O extraordinário desenvolvimento obtido pela Cirurgia Cardíaca ao longo das últimas décadas ou no século passado assentou em particularidades específicas pouco comuns nas outras especialidades cirúrgicas. Uma actividade de investigação básica e clínica baseada em centros académicos de referência, uma relação saudável e produtiva com a Cardiologia, uma forte aposta na participação em ensaios clínicos randomizados e normas de orientação clínica e a criação de registos cirúrgicos.

Os tempos de hoje colocam novos desafios à Cirurgia Cardíaca. A inovação tecnológica e a aprendizagem de novas técnicas cirúrgicas estão mais dependentes da Indústria que é agora responsável pela maior fatia dos investimentos em I&D. O grande incremento de técnicas percutâneas com sucesso

modificou profundamente a nossa posição na decisão terapêutica. As pressões do mercado põem muitas vezes em causa os dados reconhecidos da evidência clínica. Os financiadores e reguladores do sistema exigem cada vez mais dados adequados sobre actividade, custos e resultados dos procedimentos cirúrgicos. Os doentes carecem da melhor informação. O cirurgião cardíaco além de executor de um procedimento tem também que assumir uma posição de *gatekeeper* da melhor decisão clínica para o doente.

Parte da resposta a estes novos desafios está no desenvolvimento de registos de actividade cirúrgica, idealmente nacionais e supranacionais. A existência de um sistema seguro e fiável de colheita de dados relativos às características dos doentes e aos procedimentos realizados e a análise objectiva e estandardizada dos resultados ajustados

ao risco constituem ferramentas do nosso trabalho de enorme utilidade. É assim possível corrigir eventuais práticas menos satisfatórias para benefício dos nossos doentes. É também assim possível a correcta divulgação da actividade cirúrgica de cada serviço ou especialidade, de um modo autónomo de entidades financiadoras ou reguladoras e independente da indústria ou mercado.

Não podemos mais continuar acantonados nos nossos serviços, produzindo eventualmente excelente cirurgia ou investigação, quando as decisões de gestão de saúde ou de prática clínica são tomadas a um nível nacional ou supranacional. Tal como não podemos limitar a nossa actividade ao mero procedimento cirúrgico prescindindo de uma dimensão do cirurgião cardíaco que tanto contribuiu para o progresso e reconhecimento da Especialidade a capacidade de avaliar, registar e comparar para melhorar. E se não formos nós a tomar esta iniciativa, outros de encarregarão de o fazer, com toda a probabilidade de uma forma menos adequada.

HISTÓRIA DO RNCCA

O Registo Nacional de Cirurgia Cardíaca do Adulto (RNCCA) faz parte de um projecto de Registo Nacional de Cirurgia Cardiorrástica e Vascular patrocinado pela Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardiorrástica e Vascular (SPCCTV), e iniciado em Novembro de 2000 com a formação de uma Comissão de Trabalho representativa de todos os grandes Centros Cirúrgicos do país cujas principais tarefas estão cumpridas constituição de uma base de dados, aprovação de estatutos próprios, organização de processo de recolha e processamento de dados, legalização e inscrição na Comissão Nacional de Protecção de Dados.

Um longo trabalho foi desenvolvido no sentido de se chegar a uma forma de organização que assegure a qualidade, confidencialidade e segurança de informação. As experiências de outras estruturas similares, com os seus erros e sucessos foram cuidadosamente analisadas. A complexidade do processo de recolha de informação, com as dificuldades de conciliação entre quantidade e qualidade ou simplicidade e funcionalidade, obrigou a opções por processos mais simples mas também mais susceptíveis de êxito.

A Base de Dados aprovada inclui um número reduzido de variáveis, centrado sobretudo em factores de risco, tipos de procedimento e mortalidade. É construído de forma modular e portanto susceptível de evolução sem perda de informação. É integrável em bases de dados maiores, pois respeita as definições das grandes bases de dados em cirurgia cardíaca, nomeadamente a da *Society of Thoracic Surgery* (STS), que se constitui como formato inspirador. Não limita a colheita de qualquer outra informação, permitindo dentro de cada Centro ser apenas parte de uma base de dados mais larga ou ser acoplado a uma qualquer outra base que procure informação específica. A confidencialidade e segurança foram asseguradas pela construção profissional do sistema, que assegura o envio da informação de forma encriptada e eliminando qualquer forma de identificação dos doentes. Cada Centro possui o seu código de acesso próprio fazendo com que um centro só tenha disponível para consulta a sua própria informação.

Os estatutos da Comissão para o Registo Nacional de Cirurgia Cardíaca foram aprovados após ampla discussão que envolveu todos os Centros Cirúrgicos do país. Neles estão completamente definidos os objectivos do RNCCA, a sua forma de administração, os estatutos dos patrocinadores, as regras da sua actividade, os princípios estritos de protecção de dados, a regulamentação das suas relações dentro e fora da comunidade científica. A

SPCCTV aquando da revisão dos Estatutos realizada em 2002 assumiu como um dos seus objectos principais a criação de Registos Nacionais para o desenvolvimento científico das suas diversas Especialidades.

AS DIFICULDADES DE IMPLEMENTAÇÃO DO RNCCA

Apesar da ampla participação de todos os Centros Cirúrgicos na construção do RNCCA, a execução deste projecto está ainda longe de ter atingido os seus objectivos, por variadas razões.

Quase todos ou todos os Serviços mantêm com maior ou menor dificuldade registos próprios da sua actividade cirúrgica. Mas ou por puras razões de carência logística ou por razões de desconfiança não tem sido possível motivar ou organizar a participação numa actividade em que os benefícios a acontecerem são indirectos e não imediatos.

Não é possível nas circunstâncias da Cirurgia Cardíaca em Portugal construir uma organização tão profissionalizada como a do Registo da STS ou tão subsidiada como a dos Registos da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. O apoio financeiro que a SPCCTV e a Indústria têm fornecido permite a manutenção de uma estrutura nacional leve de baixo custo financeiro mas que por isso mesmo depende da boa vontade e do interesse de cada Centro Cirúrgico na participação no Registo.

A debilidade organizativa dos Centros Cirúrgicos, com carências importantes nas áreas logísticas e de informação por falta de recursos financeiros, transferem, com frequência, para os cirurgiões todo um conjunto de tarefas que poderiam ser realizadas por outros profissionais. A sobrecarga de trabalho administrativo mas também a falta de perseverança, empenhamento e visão estratégica tendem a afastar os cirurgiões deste objectivo.

A falta de cultura de partilha de experiências, de transparência e de associação por objectivos é uma característica da sociedade portuguesa e a Cirurgia Cardíaca não é uma excepção. As nossas dificuldades também são as dificuldades europeias com a excepção do Reino Unido e dos países do Norte da Europa. Daí a lenta maturação do Registo Europeu patrocinado pela *European Association of Cardiothoracic Surgery* (EACTS).

A médio prazo uma de duas situações se poderão verificar. Os Serviços e Centros Cirúrgicos retomam a iniciativa e investem na disponibilização da sua própria informação organizada em termos nacionais, segundo pressupostos de confidencialidade, segurança e qualidade impermeáveis a quaisquer interferências externas mas passíveis de divulgação de acordo com critérios clínicos inatacáveis. Ou alguém exterior à realidade da Cirurgia Cardíaca, uma entidade governamental ou privada, irá efectuar, de uma forma com certeza menos competente, a recolha e interpretação da informação relacionada com a nossa actividade cirúrgica.

RNCCA - TEMPO DE DECISÃO

No início de 2006 o RNCCA tinha um total de 4574 doentes operados entre 2003 e 2005, oriundos de 5 Centros Cirúrgicos e quando ainda decorre a recolha dos registos de doentes operados no último ano. O primeiro relatório da Comissão do RNCCA referente a este período está previsto ainda para este ano.

A recolha regular dos dados dos doentes operados, o alargamento do Registo a um maior número de Centros Cirúrgicos, a adesão plena ao Registo Europeu promovido pela EACTS e a renovação da Comissão de Trabalho são objectivos essenciais para a consolidação e sobrevivência do RNCCA.

Estamos portanto num tempo de decisão. O trabalho já desenvolvido necessita de ser consolidado e ampliado. Está nas mãos dos cirurgiões cardíacos portugueses a prossecução de um projecto seu, autónomo, e que tem origem num amplo consenso fundador.

Agradecimentos

Ao Dr. Miguel Sousa Uva e Dr. João Carlos Mota, autores da publicação de referência deste trabalho (Registo Nacional de Cirurgia Cardíaca do Adulto: Passado, Presente e Futuro. *Rev Port Cardiol* 2003;22(10):1173-80)

FRAXODI[®]

nadroparina cálcica

Tratamento do
Tromboembolismo Venoso
Uma Vez por Dia



Simple
Eficaz
Cómodo¹

1. Charbonnier BA et al. Comparison of a once Daily with a twice Daily Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin Regimen in the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79:897-901

COMPLEXO DE CARNEY: MIXOMA CARDÍACO FAMILIAR.

Miguel S. Guerra, Nelson Santos, Fátima Neves, João Carlos Mota, José António Miranda, Luís Vouga

Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Resumo

O Complexo de Carney é um síndrome hereditário de neoplasias múltiplas e muito raro na clínica. Caracteriza-se pela associação de mixomas cardíacos, alterações cutâneas típicas e hiperactividade endócrina. Os autores apresentam um caso clínico de Complexo de Carney numa mulher que manifestava sinais de insuficiência cardíaca, *facies* acromegálica, tumor cutâneo facial pigmentado e um mixoma na aurícula esquerda. O rastreio familiar e o *follow-up* ecocardiográfico de doentes e familiares é obrigatório.

Summary

Carney's Complex: Familial cardiac myxoma

The Carney Complex is a very rare autosomal dominant disease including multiple neoplasia syndrome. This syndrome was initially described in 1985 under the rubric "...the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity". We present a case report of an old woman with Carney Complex who had the characteristic features of facial hirsutism and acromegalic facies, a large pigmented swelling over the face and a cardiac myxoma arising from the left atrium. We emphasize the need for periodic echocardiographic screening of patients and family members.

INTRODUÇÃO

O mixoma é o tumor primário mais frequente do coração.¹ Os mixomas cardíacos familiares (7%) caracterizam-se por surgirem em qualquer cavidade cardíaca e em doentes mais jovens. Tendem a serem múltiplos e a estarem associados a elevadas taxas de recorrência.² Podem fazer parte de um síndrome familiar de múltiplas neoplasias (Complexo de Carney, LAMB ou NAME)³ ou surgirem numa família como neoplasia única.⁴

O Complexo de Carney, descrito por J.A. Carney⁵, é um síndrome de neoplasias múltiplas hereditário, muito raro, transmitido de forma autossómica dominante. Caracteriza-se por um complexo de mixomas cardíacos, alterações cutâneas típicas e hiperactividade endócrina. As alterações cutâneas, constituídas por *spotty pigmentations* e lentigos são mais frequentes na face, em particular nos lábios, pálpebras, conjuntiva e mucosa oral. Os mixomas cardíacos, causa de

fenómenos embólicos e de insuficiência cardíaca, estão associados a elevadas taxas de morbi-mortalidade e têm tendência a recidivar.⁶ A hiperactividade endócrina resulta de tumores produtores de hormonas, nomeadamente adenomas da hipófise e da tiróide e neoplasias testiculares e ovárias.⁷

CASO CLÍNICO

O caso que descrevemos refere-se a uma mulher de 70 anos enviada à nossa consulta com o diagnóstico de massa auricular esquerda sugestiva de mixoma. Referia história de fadiga para médios esforços, edemas periféricos com 6 meses de evolução e dispneia progressiva com 1 mês de evolução. Ao exame físico apresentava-se ortopneica, com edema marcado dos membros inferiores, hirsutismo facial e *facies* acromegálica. Tinha um tumor pediculado pigmentado na

face (Fig.1). Ecocardiograficamente apresentava uma massa sésil de 29x19 mm na aurícula esquerda com origem no septo interauricular (Fig.2). Realizou uma RMN cerebral que revelou um adenoma hipofisário necrosado. Analiticamente não tinha alterações significativas. Foi submetida a esternotomia mediana e exérese do tumor após auriculotomia direita e abordagem transeptal (Fig.2) com encerramento do septo com *patch* de pericárdio autólogo. O exame de anatomia patológica confirmou o diagnóstico de mixoma. Foi realizado rastreio familiar (2 filhos) imagiológico e laboratorial que foi negativo.



Figura 1

Doente com Complexo de Carney. Nota-se a facies acromegálica e o tumor cutâneo no lábio superior. Submetida a esternotomia para exérese de mixoma da aurícula esquerda.

CONCLUSÃO

Mixoma cardíaco, acromegalia e tumor cutâneo facial são critérios suficientes para o diagnóstico de Complexo de Carney (Quadro I). Neste caso tem particular interesse o diagnóstico tardio de mixoma cardíaco, apesar das manifestações de acromegalia e alterações cutâneas características precedentes.

Os mixomas familiares são muito raros. As suas

Quadro I

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO^{a)}

1. *Spotty skin pigmentation* com distribuição típica
2. Mixoma (cutâneo e mucosas)
3. Mixoma cardíaco
4. Mixomatose mamária
5. PPNAD ou resposta paradoxal ao teste de Liddle
6. Acromegalia ou adenoma produtor de GH
7. LCCSCT ou calcificações testiculares características na ecografia
8. Carcinoma da tireóide ou múltiplos nódulos hipoeogénicos
9. Schwannomas típicos
10. Neuos azuis epitelióides
11. Adenoma ductal da mama (múltiplo)
12. Osteocondromixoma

Crítérios suplementares

1. Familiar de 1º grau com o diagnóstico
2. Mutaçao do gene *PRKAR1A*

^{a)} Para estabelecer o diagnóstico de Complexo de Carney o doente deverá apresentar:

- 1) pelo menos dois critérios de diagnóstico ou
- 2) um critério de diagnóstico e um critério suplementar.^{b)}

PPNAD - Primary pigmented nodular adrenocortical disease
LCCSCT - Large-cell calcifying Sertoli cell tumor

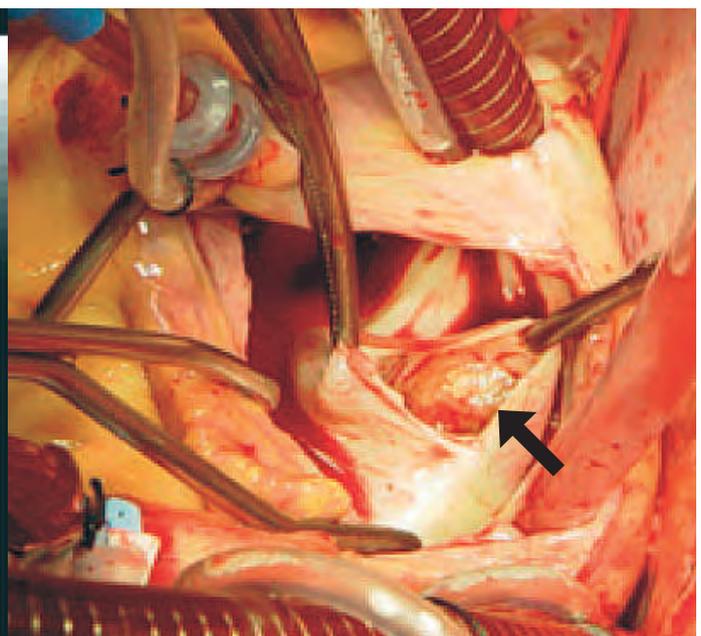
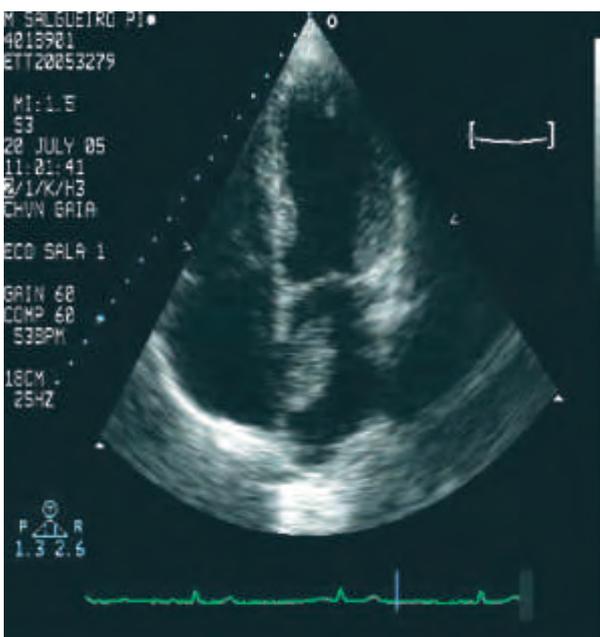


Figura 2

Imagem de mixoma cardíaco localizado na aurícula esquerda no septo interauricular. O tumor foi removido após atriotomia direita e abordagem transeptal.

características devem ser lembradas para serem reconhecidas numa família. Por vezes o modo de apresentação é um evento cardioembólico e a cirurgia está indicada na maioria das

situações. Contudo, o risco de recorrências e recidivas é elevado, o que recomenda o *follow-up* ecocardiográfico destes doentes bem como dos seus familiares mais próximos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bulkley BH, Hutchins GM. Atrial myxomas: a fifty year review. *Am Heart* 1979;97:639-43.
2. Farah MG. Familial cardiac myxoma. A study of relatives of patients with myxoma. *Chest* 1994;105:65-8.
3. Yen RS, Allen B, Ott R, Brodsky M. The syndrome of right atrial myxoma, spotty skin pigmentation, and acromegaly. *Am Heart J* 1992;123:243-4.
4. Dandolu BR, Iyer KS, Das B, Venugopal P. Nonsyndromic familial atrial myxoma in two generations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:872-4.
5. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270-83.
6. Murphy MC, Sweeney MS, Putnam JB Jr, Walker WE, Frazier OH, Ott DA, Cooley DA. Surgical treatment of cardiac tumors: a 25-year experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:612-8.
7. Mahilmaran A, Seshadri M, Nayar PG, Sudarsana G, Abraham KA. Familial cardiac myxoma. Carney's complex. *Tex Heart Inst J* 2003;30:80-2.
8. Genetics of endocrine disease. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-46.



difrarel
VACCINIUM MYRTILLUS

UMA ACTIVIDADE
QUE SE VÊ

farmalux
GRUPOTECNIFAR

ALTERAÇÕES DA ELASTICIDADE DA AÓRTA TORÁCICA APÓS A IMPLANTAÇÃO DE ENDOPRÓTESE. ESTUDO EXPERIMENTAL EM ANIMAIS SAUDÁVEIS E ATEROMATOSOS.

C. Vaquero, V. Gutiérrez, E. San Norberto, N. Cenizo, J. Agudo, M.V. Diago

Unidade de Investigação Angiológica e Laboratório de Investigação Cirúrgica e Técnicas Experimentais, Faculdade de Medicina da Universidade de Valladolid, Espanha

Resumo

A implantação de endopróteses vasculares implica interações na biologia e mecânica do funcionamento do vaso receptor. A aterosclerose também tem componentes na interação ao criar um vaso patológico. É interessante conhecer as repercussões mecânicas que estas situações provocam na parede do vaso.

Métodos: O estudo experimental desenvolve-se no coelho, utilizando 48 animais que se dividiram inicialmente em dois grupos, um com indução de um processo aterosclerótico com dietas hiperlipídicas. Subdividiu-se cada grupo inicial em dois subgrupos para implantar em um deles a nível da aorta torácica uma endoprótese de ePTFE e ao outro realizar uma operação simulada. Metade dos animais de cada subgrupo foi avaliada ao fim de um mês e o outro aos três meses, com relação à elasticidade do vaso.

Resultados: Os dados demonstram que a implantação de endoprótese leva à perda de elasticidade do vaso, que é mais manifesta em função da duração da implantação. Da mesma forma se pôde documentar a perda de elasticidade quer transversal, quer longitudinal, após a indução aterosclerótica do animal.

Discussão: A endoprótese implantada como material estranho interfere sobre a distensibilidade do vaso. A impossibilidade da nutrição da íntima pela presença da endoprótese é um facto relevante e igualmente se demonstrou a interferência sobre a contração e flexibilidade do conduto vascular pela presença da endoprótese.

Summary

Distensibility changes in the thoracic aorta after stent-graft implantation. Experimental study in healthy and atherosclerotic animals.

The implantation into the arterial lumen of a stent-graft has repercussions in the metabolism of the different layers of the arterial wall. The authors conducted an experimental study with the purpose of evaluating the mechanical repercussions of an endoprosthesis into the arterial wall in normal and atherosclerotic animals.

Methods: *The main group of animals was divided in two subgroups, the first with atherosclerotic induction and the second without treatment. Each subgroup was subdivided in two groups, a group with a simulated operation and the other with an endoprosthesis placed into the thoracic aorta. One half of the animals was evaluated at one month and the remaining at three months, with removal of the thoracic aorta. The animals were analyzed with electronics methods to assess the elasticity of the thoracic aorta.*

Results: *The study found that ePTFE endoprosthetic grafts placed in atherosclerotic animals increased the intimal hyperplasia and wall alterations compared with the control group and the group with implantation in normal animals but this group showed less alterations of atherosclerosis than the group without endoprosthetic grafts.*

Discussion: *Different factors may cause reactive changes in the arterial wall leading to atherosclerosis in arteries with endoprosthesis implantation, but the lipid factor in induction of atherosclerosis increases the possibility of alteration of the different layers of the arterial wall. The endoprosthesis implantation is an important factor for the development of the mechanical changes in the arterial wall.*

INTRODUÇÃO

Os vasos sanguíneos são estruturas que por um lado dispõem de um sistema biológico interactivo entre as suas estruturas e o meio em que se encontram e que permite a sua adequada nutrição conferindo-lhes uma série de características que são muito diferentes de um simples sistema tubular¹. Indirectamente e em base à hemodinâmica do sistema cardiovascular, estes condutos têm uma série de características que lhes conferem a sua estrutura mas cujo comportamento está condicionado pelo funcionamento do sistema cardiovascular com alongamento e retracções no sentido longitudinal e contracções e dilatações no transversal que lhes confere um certo grau de mobilidade, sempre que as artérias se mantenham sem situações patológicas². A aterosclerose com a acumulação de material fundamentalmente lipídico a nível da parede arterial alterando a sua estrutura e funcionalidade, altera gravemente as propriedades fisiológicas da artéria e também as mecânicas, em algumas ocasiões derivadas da simples perda de poder de condução do componente hemático no seu interior³.

A implantação de uma endoprótese a nível da aorta torácica representa a inclusão de um corpo estranho de material sintético e com propriedades físicas que interaccionam com a fisiologia da parede do vaso⁴. Por outro lado a parede arterial como tecido não é uma estrutura inerte, é antes credora de uma intensa actividade biológica⁵.

Os efeitos da implantação de material sintético na superfície endoluminal não têm sido valorizados a nível parietal vascular⁶. A interacção de um material plástico com a parede arterial impedindo o contacto do sangue com a parte mais interna da parede por um lado compromete o intercambio fisiológico entre o conteúdo vascular e a parede⁷ e por outro o segmento rígido protésico também interfere todas as alterações fisiomecânicas que acontecem no vaso nas fases de sístole e diástole do ciclo cardíaco, que em condições normais produz um alongamento com posterior retracção associado a um alargamento e posterior recuperação do diâmetro e mais concretamente numa artéria de perfil claramente elástica como é a aorta, tanto a nível torácico como abdominal¹.

As artérias ateroscleróticas têm um perfil diferente que as artérias não doentes onde a parede perdeu a sua estrutura normal e os componentes escleróticos nesta situação patológica provocam por um lado uma rigidez do segmento vascular com alterações estruturais que embora em muitas ocasiões mantêm ao vasos como condutos biológicos transportadores de sangue, por outro lado as alterações parietais evoluem através de uma desestruturalização parietal com diminuição do lume do vaso por espessamento do lume em alguns casos ou provocando fenómenos trombóticos em outros, que embora com diferentes mecanismos fisiopatológicos levam a uma comum consequência final que é a oclusão total do vaso^{5,8}.

As repercussões da colocação de um material protésico intraluminal em vasos saudáveis não tem sido objecto de estudo e as repercussões induzidas por estes materiais em vasos patológicos não se tem clarificado⁹. O presente trabalho trata de evidenciar a influência que estes

dispositivos têm a nível da parede do vaso, visando discriminar a interacção que a endoprótese implantada tem, não só a nível de vasos sem alterações parietais, mas também em relação aos patológicos, onde em muitos casos e dependendo da extensão das lesões tem perdidas as suas propriedades biológicas e até mecânicas¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se para o estudo 48 coelhos da raça Neozelandes-Gigante-Español. Metade dos animais foi submetida a um processo de indução aterosclerótica mediante a administração de dietas hiperlipídicas, segundo protocolos standardizados¹¹.

Cada subgrupo foi dividido em dois. Um deles e sob anestesia geral administrada por via intraperitoneal de cloridrato de ketamina em doses de 60 mg/Kg de peso e com respiração espontânea, realizou-se uma operação simulada consistente numa laparotomia mediana, dissecação da aorta abdominal infrarenal, arteriotomia transversal distal, canulação da aorta e retirada da canula e encerramento da arteriotomia com Prolene 9/0 e encerramento da laparotomia. A segunda metade dos animais de cada subgrupo, também sob anestesia geral e prévia realização de uma laparotomia mediana e dissecação da aorta, efectuou-se uma arteriotomia transversal e implantação de um segmento tubular endoprotésico de PTFE, encerramento da arteriotomia com dois pontos de Prolene 9/0 e encerramento da laparotomia.

Após um mês foi reintervencionada metade dos animais e aos três meses a outra metade e sob anestesia geral com ventilação assistida através de uma traqueotomia praticando uma toracotomia e colocando um transdutor-sensor de deslocamento a nível da aorta torácica na parte média da implantação da endoprótese e que uma vez ligado a um polígrafo computadorizado Medysonics RF-300, procedeu-se à medição da distensibilidade transversal da aorta sistólico-diastólica durante 5 minutos, realizando medições cada 15 segundos e calculando de forma automática os valores médios dos valores obtidos (Fig. 1 e 2). Os dados foram tratados de forma estatística automaticamente com um

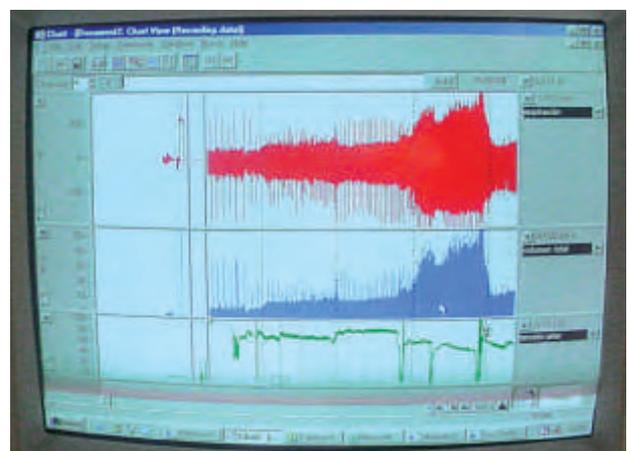


Figura 1

Imagem do sinal obtida no monitor do computador



Figura 2 Representação gráfica no ecrã do computador

sistema informático aplicando uma análise da variância. A um animal de cada grupo realizou-se um controlo angiográfico (Fig.3). A taxa de mortalidade e permeabilidade foi avaliada nos grupos de estudo.

O estudo realizou-se com prévia aprovação do Comité Ético de Investigação do Centro e respeitando a Directiva Europeia e a Legislação Espanhola sobre a utilização de animais de experimentação com finalidade científica.

RESULTADOS

Em relação à taxa de mortalidade, nenhum dos animais que formaram parte dos grupos de estudo, faleceu durante o período experimental.

Também não se evidenciou oclusão do sector arterial avaliado em nenhum dos animais estudados, pelo que a taxa de mortalidade foi de 0% e o de permeabilidade de 100%.

Os resultados quantificados com respeito à elasticidade estão expressos no Quadro I e nas representações gráficas das figuras 4 e 5.

Os resultados mostram que a aorta nos animais saudáveis mostra uma grande elasticidade, traduzida como



Figura 3 Sector da aorta torácica com a implantação da endoprótese

distensibilidade com gradiente dos valores mostrados a nível sistólico e diastólico, coincidente com a máxima e mínima distensibilidade.

Após a implantação de sistemas tubulares endopróticos intraluminais, a capacidade de distensibilidade da artéria ficava limitada, reduzindo-se a cerca de metade. Esta perda de elasticidade, acentuava-se com o decorrer do tempo de avaliação. Quando se adicionavam dietas aterogénicas a distensibilidade reduzia-se de forma muito significativa, sendo também mais significativo a perda de elasticidade no grupo avaliado aos três meses e submetido à administração de dietas aterogénicas.

Quadro I

VALORES COM DIFERENÇAS SIGNIFICATIVAS (*0<0.5, **0<0.01, *0<0.001) EM RELAÇÃO COM OS DOS GRUPOS DE OPERAÇÃO SIMULADA COM DIETA NORMAL.**

TEMPO		VALORES	1 MÊS	3 MESES
Dieta Normal	Operação Simulada	Máximos	3.8±0.8	3.6±1.1
		Mínimos	1.3±0.4	1.3±0.4
	Endopróteses	Máximos	2.3±0.8*	2.4±0.9*
		Mínimos	0.9±0.5*	0.7±0.4*
Dieta Aterogénica	Operação Simulada	Máximos	1.2±0.6**	1.3±0.7**
		Mínimos	0.8±0.3*	0.9±0.3*
	Endopróteses	Máximos	0***	0***
		Mínimos	0***	0***

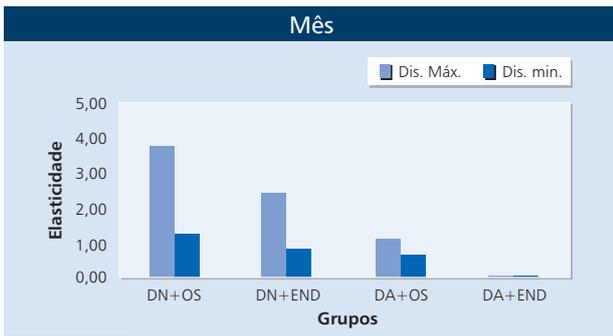


Figura 4

Representação da elasticidade da aorta nos distintos grupos estudados (dieta normal e operação simulada, dieta normal e endoprótese, dieta aterogénica e operação simulada, dieta aterogénica e endoprótese), na avaliação ao cabo de um mês.

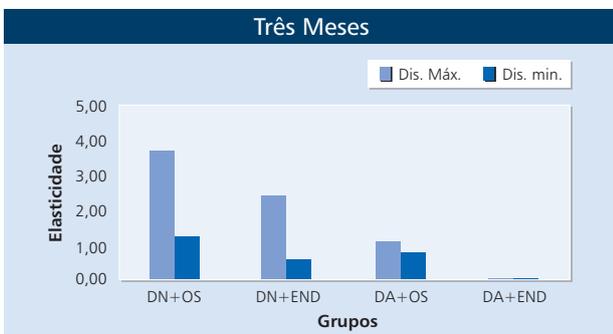


Figura 5

Representação da elasticidade da aorta nos distintos grupos estudados (dieta normal e operação simulada, dieta normal e endoprótese, dieta aterogénica e operação simulada, dieta aterogénica e endoprótese), na avaliação aos três meses.

DISCUSSÃO

A parede arterial a nível torácico apresenta o perfil de uma artéria elástica com as características de distensibilidade quer a nível longitudinal quer transversal consequência das características estruturais da parede do vaso fundamentado no maior componente de fibras elásticas sobre as musculares da artéria¹².

A ateromatose como doença degenerativa leva a alterações com grande poder destrutivo da parede dos vasos arteriais provocando processos de acumulação lipídica, degenerescência dos componentes estruturais e do ponto de vista morfológico na maioria dos casos cursa com o aumento da espessura da parede e num limitado número de casos a dilatação do conduto com uma atrofia parietal que em muitas ocasiões se compensa do ponto de vista da espessura do vaso com o desenvolvimento de formações trombóticas murais de grande componente hemático e fibroso, mas de limitada consistência e solidez estrutural^{13,14}. A implantação de sistemas tubulares no interior dos vasos, quer seja para manter o seu lume nos processos estenóticos ou conformar um novo lume excluindo as dilatações aneurismáticas, interfere na hemodinâmica dos vasos alterando a fisiologia do vaso, quer a nível da distensão transversal ou longitudinal, como a nível da sua fisiologia tendo em conta que a artéria tem uma actividade como estrutura viva que é no que respeita sua nutrição, mantendo as qualidades como conduto hemático sem produzir fenómenos de trombose ou degenerações que

provoquem a sua rotura, mantendo a funcionalidade das diferentes túnicas constitutivas, algumas como a íntima com a superfície endotelial com funções antitrombóticas, outras meramente tubulares estruturais como a camada média^{15,16}.

Por outro lado a colocação de um segmento endoprótico semirígido, como já constatámos em anteriores trabalhos¹⁷, interfere com os movimentos naturais da parede do vaso, quer a nível transversal quer longitudinal, onde se encontram implicadas as camadas musculares integrantes da parede^{22,18}. A ateromatose por outro lado produz alterações estruturais com a modificação da parede do vaso, com lesões do mesmo¹⁹. Há que considerar que a implantação de material sintético endoluminal comporta-se como um suporte para a manutenção, da permeabilidade do vaso⁴, embora esta implantação provoque uma acção mecânica na parede e interfere nos processos biológicos da estrutura vascular além de causar fenómenos mecânicos²⁰ por implantação de um corpo estranho e outros biológicos por interferência dos mesmos e também fisiopatológicos quando se somam fenómenos ateromatosos quer sejam espontâneos ou induzidos^{3,21}.

No presente estudo a ateromatose e a colocação de um corpo estranho intraluminal potenciam-se gerando processos degenerativos neointimais, ocorrendo alterações parietais íntimas mais extensas após a indução ateromatosa²². O processo de ateromatose altera a estrutura vascular e por diferentes mecanismos ambos os factores alteram a fisiologia vascular, desenvolvendo circunstâncias indutivas de processos que convertem a artéria num simples conduto com comportamento tubular mais do que uma estrutura viva interactiva³.

Em relação ao modelo experimental utilizado, o coelho tem-se mostrado como um excelente animal experimental para a indução ateromatosa nas suas artérias periféricas como assim tem sido reconhecido em diferentes publicações. O seu manuseio, embora simples na sua manipulação, é delicado devido à sua alta sensibilidade durante o seu manuseio. Por outro lado o modelo experimental mostra-se adequado para este tipo de estudos atingindo um número aceitável de casos até se obter um tamanho da amostra significativa^{23,24}.

A endoprótese implantada intraluminalmente, embora longe em desenho e estrutura da maioria das existentes no mercado, mostra as qualidades que a fazem válida para apreciar os efeitos mecânicos do dispositivo implantado²⁵. A indução ateromatosa potencia os efeitos da interacção mural provocados pela implantação de próteses endoluminais onde inicialmente se altera a fisiologia dos diferentes componentes estruturais da parede do vaso arterial^{26,27}.

Como conclusões do presente trabalho podemos considerar que a ateromatose e corpo estranho intraluminal potenciam-se na alteração da mecânica da parede por perturbações da estrutura vascular e que por diferentes mecanismos ambos os factores alteram a fisiologia parietal vascular desenvolvendo circunstâncias indutivas de processos que convertem a artéria num conduto com comportamento tubular inerte mais do que uma estrutura viva interactiva.

Agradecimentos

À Asociación para el Desarrollo de la Cirugía (ADC) pela ajuda dada para realizar o presente trabalho de investigação.

O Director da Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular agradece ao Dr. Vincent Riambau, Director da Revista Técnicas Endovasculares e ao Dr. Carlos Vaquero, as facilidades concedidas para a publicação do presente trabalho.

BIBLIOGRAFIA

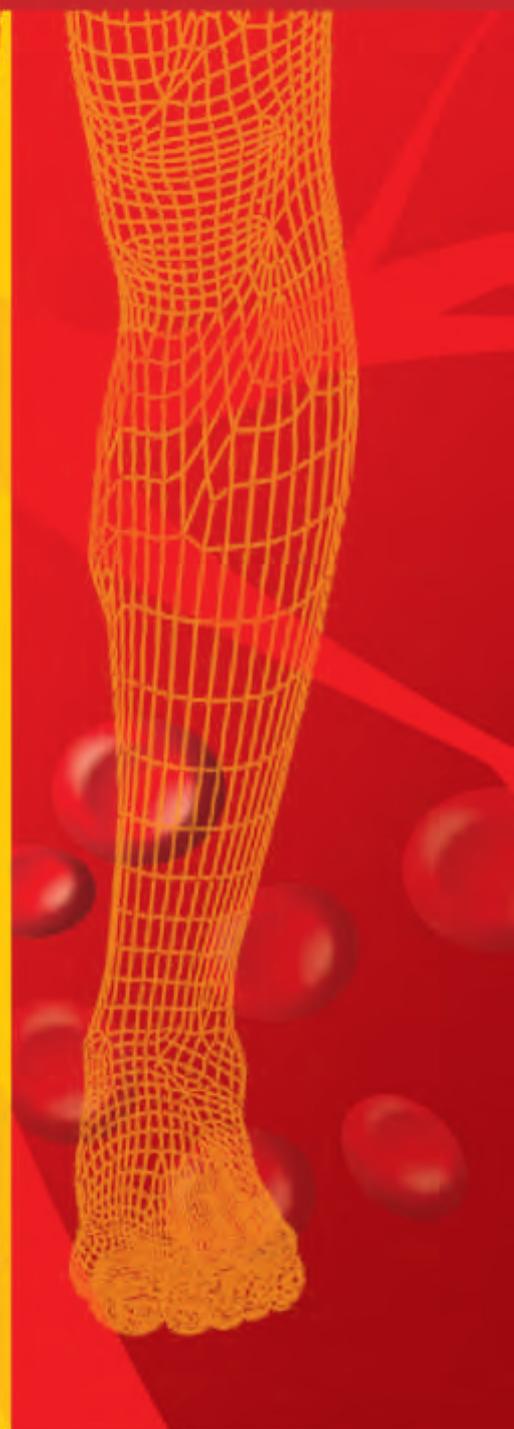
- Dobrin PhB. Mecánica de los vasos sanguíneos normales y patológicos. *Anales de Cirugía Vascular*. 1988;2(3):283-94.
- Paszowski JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovasc Surg*. 2003; 37,1:47-57
- Cook JW, Malinow R, Moneta GL, Taylor LM, Orloff SL. Neointimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries: the influence of hyperhomocysteinemia. *J Vasc Surg*. 2002; 35:158-65
- Resch T, Ivancev K, Brunkwall J, Nirhov N, Malina M, Lindblad B. Midterm changes in aortic aneurysm morphology after endovascular repair. *J Endovasc Ther*. 2000;7:279-85
- Finn AV, Gold HK, Tang A, Weber DK, Wight TN, Clermont A et al. A novel rat model of carotid artery stenting for the understanding of restenosis in metabolic diseases. *J Vasc Res* 2002; 39(4):414-25
- Lemson MS, Tordoir JHM, Daemen MJAP, Kitslaar P JEHM. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000; 19:336-50
- May J, White G, Yu W, Waugh R, Stephen M, Harris J. A prospective study of anatomopathological changes in abdominal aortic aneurysm following endoluminal repair: is the aneurysmal process reversed?. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;12:11-7
- Van der Bas AMA, Quax PHA, Van de Berg AC, Visser MJT, Van der Linden E, Van Bockel JH. Ingrowths of aorta wall into stent grafts impregnated with basic fibroblast growth factor: a porcine in vivo study of blood vessel prosthesis healing. *J Vasc Surg*. 2004; 39(4): 850-8
- Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gruber D, Gschwandtner ME, Haamer M, Ehringer H. Arterial remodelling and hemodynamics in carotid stents: a prospective duplex ultrasound study over 2 years. *J Vasc Surg*. 2004; 39:728-34
- Volados SM, Sayers RD, Gostelow JP, Bell P. Factors affecting the displacement force exerted on a stent graft after AAA repair. A in vitro study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26:596-601.
- Jokinen MP, Clarkson TB, Prichard RW. Animal models in atherosclerosis research. *Exp. Mol. Pathol*. 1985; 42 (1): 128
- Sarrat R, Torres A, Artiles JL, Maynar M. Variaciones regionales en la estructura de la pared aórtica. *RICUS* 1985; 9(3):121-25
- Steinman DA, Vorp DA, Ethier CR. Computational modeling of arterial biomechanics: insights into pathogenesis and treatment of vascular disease. *J Vasc Surg*. 2003; 37:1118-28
- Marque V, Van Essen H, Struijker-Boudier HAJ, Atkinson J, Lartaud-Idjouadiene I. Determination of aortic elastic modulus by pulse wave velocity and wall tracking in a rat. Model of aortic stiffness. *J Vasc Res* 2001; 38(3):546-50
- Onuki Y, Kouchi Y, Yoshida H, Hog-De Wu M, Shi Q, Sauvage L. Early presence of endothelial-like cells on the flow surface of porous arterial prostheses implanted in the descending thoracic aorta of the dog. *Ann Vasc Surg*. 1997;11:604-11
- Vaquero C, Diago MV, Grajal C, Nuño J, Agudo J, Gutierrez V. histological changes of the wall aorta in the endovascular reconstruction of the your rupture. Experimental study in the pig. *Rev Esp Inv Quir* 2005. 8, 1:9-12
- Vaquero C, Grajal MC, Nuño J, Gutiérrez V, Carrera S, González-Fajardo JA, Del Blanco I, Del Río L, Ibáñez MA, Cenizo N, San Norberto E, Brizuela JA, Agudo J. Valoración histológica y ultraestructural de los cambios morfológicos en la pared arterial tras la implantación de endoprótesis en animales sanos y ateromatosis. Estudio experimental en el conejo. *Técnicas endovasculares*. 2004;7:1217-23
- Sidhu RS, Tompa D., Jang R, Grober ED, Johnston KW, Reznick RK et al. Interpretation of three-dimensional structure from two-dimensional endovascular images: implications for educators in vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2004;39:1305-11
- Gabeler EEE, Van Hillegersberg R, Statius van Eps RG, Sluiter W, Mulder P, Van Urk H. Endovascular photodynamic therapy with aminolaevulinic acid prevents balloon induced intimal hyperplasia and constrictive remodelling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24:322-3
- Salu KJ, Knapen MWM, Bosmans JM, Vrints ChJ, Bult H. A three-dimensional quantitative analysis of restenosis parameters after balloon angioplasty: comparison between semi-automatic computer-assisted planimetry and stereology. *J Vasc Res*. 2002; 39:437-46
- Fisher RK, How TV, Toonder IM, Hoedl MTC, Brennan JA, Gilling-Smith GL et al. Harnessing haemodynamic forces for the suppression of anastomotic intimal hyperplasia: the rationale for precuffed grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 21:520-8
- Ao PY, Hawthorne WJ, Vicaretti M, Fletcher JP. Development of intimal hyperplasia in six different vascular prostheses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:241-9.
- Vaquero C, Gutierrez V, Carrera S, Gonzalez-Fajardo JA, Ibáñez MA, Cenizo N et al. Valoración hemodinámica de las repercusiones del sellado endovascular de un vaso arterial a nivel de las colaterales de la aorta toraco-abdominal del conejo, mediante endoprótesis. *Rev Esp Inv Quir*. 2003; 6(4):194-7
- Vaquero C, Gutierrez V, Carrera S, Gonzalez-Fajardo JA, Del Río L, Torres A et al. Valoración de la isquemia medular tras el sellado intraluminal de la aorta toraco-abdominal del conejo, mediante endoprótesis. *Rev Esp Inv Quir*. 2003;6(4):189-93
- Woratyla SP, Rasmussen TE, O'Donnell SD, Parker MV, Goff JM, Gillespie DL et al. Review of standards for competence in catheter-based endovascular procedures: A resource and strategy for the interventional vascular surgeon. *Vasc Endovasc Surg*. 2003;37:39-46
- Eton D, Yu H, Wang Y, Raines J, Striker G, Livingstone A. Endograft technology: a delivery vehicle for intravascular gene therapy. *J Vasc Surg*. 2004; 39:1066-73
- Gonzalez E, Diago MV, Vaquero C. Estudio comparativo de la reparación intimal de la aorta de animales jóvenes y viejos ateromatosis. *Angiología*. 2005; 57:47-60

Vasoprost[®]
ALPROSTADIL ALFADEX
20µg



No Tratamento
da Doença Arterial
Oclusiva Periférica

*há Caminhos
a Percorrer*



ESTEVE farma

IMPLEMENTAÇÃO DE UMA UNIDADE DE DOR VASCULAR

Cristina G. Ramos, Leonor Vasconcelos, Luís Mota Capitão, Isabel Fragata

Serviços de Anestesiologia e de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Marta, Lisboa

Resumo

A preocupação em tratar adequadamente a dor dos doentes do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular (SACV) do Hospital de Santa Marta levou ao desenvolvimento de uma estrutura organizada, destinada à optimização da analgesia peri-operatória.

Pretendemos descrever neste artigo o processo de implementação da Unidade de Dor Vascular (UDV) do Hospital de Santa Marta, cujo projecto se iniciou em 2003 e que viria a culminar na sua inauguração em Janeiro de 2005.

Summary

The implementation of a Vascular Unit Pain

The concern towards the adequate pain treatment of vascular surgical patients in the Department of Angiology and Vascular Surgery at Hospital de Santa Marta took to the development of an organized structure, intended to optimize perioperative analgesia.

In this paper we intend to describe the implementation process of the Vascular Pain Unit, which started in 2003 and was concluded in January 2005.

INTRODUÇÃO

O tratamento da dor tem constituído uma preocupação crescente por parte dos profissionais de saúde ao longo do tempo. No entanto, apesar desta preocupação, a analgesia é ainda insuficiente numa parte significativa dos doentes, nomeadamente no contexto da dor aguda peri-operatória a ideia pré-estabelecida de que a cirurgia implica sempre dor ainda tem, infelizmente, raízes profundas.¹

Têm-se verificado progressivamente tentativas de contrariar esta situação, quer por parte do pessoal médico envolvido (com particular destaque para os Anestesiologistas tradicionalmente responsáveis pela terapêutica da dor, não esquecendo também os Cirurgiões que cada vez mais compreendem os efeitos negativos de uma analgesia ineficaz), quer por parte dos Enfermeiros, que constituem um elo fundamental na adequada avaliação e tratamento da dor.²

A dor, recentemente considerada como o 5º sinal vital, deve ser portanto uma prioridade na avaliação dos doentes e o seu tratamento eficaz deverá ser parte integrante

da terapêutica.

É consensual que a criação de estruturas organizadas, dedicadas à terapêutica da dor, dentro das instituições de saúde, constitui uma resposta adequada a esta problemática, estando já implantadas, com demonstrada eficácia, num número significativo de hospitais, a nível nacional e internacional. Estas estruturas multidisciplinares, habitualmente designadas por Unidades de Dor Aguda, estão vocacionadas preferencialmente para o tratamento da dor aguda pós-operatória e integram habitualmente Anestesiologistas, Cirurgiões, Enfermeiros, Fisioterapeutas, entre outros profissionais, que contribuem para o tratamento global do doente.^{3,4,5,6}

INÍCIO DO PROJECTO

Foi com estes objectivos em mente que se iniciou, em 2003, o projecto de implementação de uma unidade de tratamento da dor destinada aos doentes do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Marta,

em Lisboa, em resultado de uma estreita colaboração entre os Serviços de Anestesiologia e Cirurgia Vascular e a equipa de Enfermagem deste serviço cirúrgico.

Num serviço de Cirurgia Vascular, com 44 camas de internamento e um movimento anual médio superior a 2000 intervenções cirúrgicas, compreende-se facilmente a necessidade da existência de uma estrutura como esta. Promove-se assim uma terapêutica atempada e eficaz da dor peri-operatória, tendo em conta as características particulares dos doentes vasculares e trata-se simultaneamente a dor devida à agudização de situações de isquémia crónica, que atingem elevada prevalência neste Serviço.

O projecto iniciou-se em Março de 2003, com a implementação da avaliação da dor em todos os doentes operados, a iniciar no pós-operatório imediato, com a introdução de uma escala numérica, em impresso próprio. Pretendia-se assim realizar uma avaliação basal das práticas analgésicas actuais e iniciar a sensibilização do pessoal médico e de enfermagem para a necessidade de tratar convenientemente a dor. Deparamo-nos com algumas dificuldades na implementação desta avaliação, nomeadamente pela pouca aderência do pessoal de enfermagem ao preenchimento das avaliações, provavelmente motivado por uma (in)formação insuficiente acerca dos objectivos da avaliação. Assim, num período de 9 meses, entre Março e Dezembro de 2003, num universo de 1413 doentes operados conseguimos apenas recuperar 880 fichas de avaliação (62,3%) e destas apenas 62,5% estavam preenchidas (ou seja, apenas 39% doentes foram avaliados!).

Entre Maio e Outubro do mesmo ano desenvolvemos uma auditoria médica para avaliar, com base nos registos acima referidos, a prevalência de dor nas enfermarias do Serviço de Cirurgia Vascular, quais os métodos usados no tratamento da dor e as complicações da analgesia. Foi ainda realizado um inquérito às 24h de pós-operatório acerca da qualidade da analgesia. Mais uma vez se verificaram problemas com a obtenção de resultados, desta vez por variadas causas logísticas, nomeadamente a impossibilidade, por falta de recursos humanos do Serviço de Anestesiologia, em fazer uma avaliação diária dos doentes. Conseguimos, de qualquer forma avaliar cerca de 247 dos doentes operados neste período (26,5%), tendo-se verificado que 15% dos doentes referiam dor ligeira-moderada nas primeiras 24h de pós-operatório. Quanto aos tipos de analgesia utilizada, cerca de 98% dos doentes avaliados tinham em curso modalidades convencionais de analgesia (por via endovenosa, sob a forma fraccionada ou em infusão contínua).

Tornou-se evidente a importância de desenvolver uma unidade vocacionada para o tratamento da dor e em Março de 2004 foi criado um grupo de trabalho, com elementos dos Serviços de Anestesiologia e de Cirurgia Vascular e elementos da equipa de Enfermagem deste Serviço, que estabeleceu um programa de trabalho, definindo, nomeadamente, objectivos, espaço físico e critérios de admissão (Quadro 1) e alta (Quadro 2) dessa futura Unidade.

Foram então definidos como objectivos principais:

- Controlo da dor vascular peri-operatória
- Criação de um comité hospitalar multidisciplinar vocacionado para o combate à dor em geral.

Quanto ao espaço físico, foi escolhido um espaço disponível dentro do SACV e localizado próximo ao Bloco Operatório, que foi preparado para receber quatro camas de nível de cuidados intermédios.

A permanência esperada para os doentes cirúrgicos seria de 24-48 horas, com estadias superiores possíveis em caso de dificuldade no controlo da dor; os doentes não cirúrgicos permaneceriam o tempo necessário ao controlo adequado da dor.

ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL

Foi também definida nesta altura a organização funcional da Unidade, articulando-se o SACV e a equipa de Enfermagem com o Serviço de Anestesiologia, a que caberia a responsabilidade clínica desta Unidade, incluindo:

- Coordenação de uma equipa multidisciplinar
- Organização e planeamento do funcionamento
- Definição e implementação de:
 - Folha de admissão e alta
 - Protocolos clínicos de actuação
 - Crítérios de admissão e alta

Relativamente aos recursos humanos, existe um responsável pela UDV médico Anestesiologista, a quem cabe:

- Logística diária da Unidade
- Aplicação de protocolos
- Manutenção e inquérito à qualidade
- Promoção do ensino e formação na área da terapêutica da dor

Quanto à equipa multidisciplinar que dá apoio a esta

Quadro 1

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Doentes de pós-operatório	<ul style="list-style-type: none"> ● Cirurgia arterial periférica (sem necessidade de Cuidados Intensivos) ● Amputações ● Simpatiectomias ● Procedimentos endovasculares (em doentes com síndromes dolorosos associados)
Doentes não cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> ● Dor isquémica vascular de difícil controlo

Quadro II CRITÉRIOS DE ALTA

Actividade	Mobiliza todas as extremidades voluntariamente	2
	Mobiliza duas extremidades	1
	Incapaz de mobilizar as extremidades	0
Respiração	Respiração profunda e tosse eficaz	2
	Dispneia ou depressão respiratória ligeiras	1
	Apneia	0
Circulação	TA = 20mmHg do nível pré-anestésico	2
	20 > TA < 50mmHg do nível pré-anestésico	1
	TA > 50mmHg do nível pré-anestésico	0
Consciência	Totalmente acordado	2
	Despertável	1
	Não despertável	0
Saturação periférica de O₂	Sat.O ₂ > 92% com ar ambiente	2
	Necessidade de suplemento de O ₂ para manter Sat.O ₂ > 92%	1
	Sat.O ₂ < 92% com suplemento de O ₂	0
Náuseas e Vômitos	Mínimos	2
	Moderados	1
	Contínuos	0
Dor	VAS < 3	2
	VAS ≥ 3	1
Hemorragia cirúrgica	Mínima (sem necessidade de mudar penso)	2
	Moderada (até duas mudanças de penso)	1
	Severa (mais de três mudanças de penso)	0
Notas: Score máximo - 16 Score ≥ 14 necessário para alta VAS - Visual Analogic Scale Escala de avaliação de dor, de 0-10		

unidade, funciona 24 h/dia e é constituída por:

- 1 elemento do Serviço de Anestesiologia, em regime de chamada, responsável pela avaliação da eficácia do tratamento e eventual reajuste da terapêutica analgésica, avaliação e tratamento de efeitos secundários da analgesia, colaborando ainda com os elementos do SACV no tratamento global dos doentes, incluindo consultoria de outras especialidades;
- 2 elementos do SACV, escalados diariamente, em regime de chamada, encarregados da avaliação e tratamento de complicações médicas ou cirúrgicas próprias do procedimento operatório e/ou da patologia de base do doente, em colaboração com os elementos do Serviço de Anestesiologia e outros Especialistas;
- 2 Enfermeiros coordenadores, com funções de organização, logística, formação e investigação;
- Equipa de Enfermagem adstrita à unidade, responsável pela avaliação da dor, monitorização da extensão dos bloqueios regionais, administração da terapêutica analgésica prescrita e monitorização da eficácia e efeitos adversos da terapêutica, além das funções habituais numa Unidade de Cuidados Intermédios.

Em Junho de 2004 iniciámos o desenvolvimento de protocolos clínicos, com o objectivo de:

- Facilitar a introdução de protocolos de analgesia
- Reduzir a variabilidade desnecessária na prática clínica
- Promover a articulação com o programa de qualidade
- Facilitar a acreditação da Unidade

Outubro de 2004 marcou o início do programa de formação para o pessoal de Enfermagem com a realização de seminários sobre avaliação da dor e modalidades analgésicas e sessões práticas sobre equipamento e informação e avaliação dos doentes acerca da problemática da terapêutica da dor.

INICIO DA ACTIVIDADE

Finalmente, em Janeiro de 2005, e após assegurar a existência de recursos humanos, equipamento, protocolos clínicos e impressos de registo específicos, foi iniciada a actividade da UDV, classificada como unidade baseada nos enfermeiros, com supervisão dos Anestesiologistas.

Infelizmente, 4 meses mais tarde, fomos forçados a encerrar temporariamente a Unidade por falta de pessoal de enfermagem, por um período de quase 6 meses. Apesar do revés, tentámos, no entanto, aproveitar esse interregno para fazer alguns ajustes no funcionamento da Unidade, nomeadamente em relação aos registos e prosseguir com a formação do pessoal.

Reabrimos a Unidade em Outubro de 2005 e desde então temos conseguido alguma estabilização do pessoal de enfermagem, um aumento do número de doentes não cirúrgicos tratados e mais recentemente, em Abril de 2006, implementámos a utilização da analgesia controlada pelo doente (Patient Controlled Analgesia PCA).

Apesar da nossa curta e algo conturbada actividade, achámos interessante apresentar alguns resultados preliminares do nosso trabalho. Até ao final de Maio de 2006 passaram pela nossa Unidade 311 doentes, com uma permanência média de 1,4 dias.

Conseguimos rever 82% dos registos de analgesia dos doentes, cuja análise permitiu a obter os seguintes resultados:

- 92% dos doentes internados estavam no pós-operatório;
- 90% dos doentes foram tratados com recurso a analgesia convencional (em comparação com 98% na nossa primeira avaliação);
- 12,5% dos doentes tiveram episódios de dor pela escala de VAS = 3 nas primeiras 24 horas.

Esta breve experiência permitiu-nos tirar algumas lições:

- O estabelecimento da equipa multidisciplinar de Anestesiologistas, Cirurgiões Vasculares e Enfermeiros tem-se revelado proveitoso no tratamento global destes doentes;
- Temos verificado uma preocupação crescente e ge-

neralizada acerca da avaliação da dor e do seu tratamento eficaz globalmente, em toda a instituição;

- Conseguimos uma avaliação da dor sistemática e mais fidedigna;
- Verificou-se uma melhoria nos scores de dor através da:
 - Standardização da terapêutica analgésica multimodal
 - Estabilização das práticas de enfermagem

Consideramos que é agora altura de definir algumas metas futuras:

- Melhorar a avaliação quantitativa da qualidade da analgesia;
- Implementar um programa de registo informático de dados;
 - Melhorar a qualidade da Unidade, definindo indicadores de qualidade;
 - Realizar análises de custo-eficácia;
 - Continuar a formação de todo o pessoal envolvido;
 - Cooperar com outras unidades, visando a troca de experiências;
 - Realizar estudos comparativos de eficácia analgésica;
 - Abranger um maior número de doentes não cirúrgicos porque continuam a ser um grupo de doentes subavaliado e insuficientemente tratado.

Apesar das vicissitudes porque temos passado, consideramos a nossa experiência extremamente positiva e enriquecedora e esperamos conseguir, com persistência e perseverança, alcançar os objectivos a que nos propusemos, contando com a colaboração entre muitos dos elementos dos Serviços de Anestesiologia, Angiologia e Cirurgia Vascular e equipa de Enfermagem deste serviço cirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bardiau et al: An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003; 96:1
2. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:1
3. Muñoz-Ramón JM et al: Planificación y estrategia para la puesta en marcha de una Unidad de Dolor Agudo. *Algía al día*, 2004: 11-21
4. Rawal N: Acute Pain Services: Role of the Anaesthesiologist. *Minerva Anestesiologia* 67, Suppl. 1 - n° 5, Maggio 01
5. Rawal N: Acute pain services revisited good from far, far from good? *Reg Anesth Pain Med* 27, Mar-April 02
6. Caseiro JM: A organização da analgesia do pós-operatório. In "Biblioteca da Dor", 2004, Permanyer Portugal

ROTURA DE BYPASS VENOSO ASSOCIADA A INFECÇÃO POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

José C. Vidoedo, Timmy Toledo, Sérgio Sampaio, Alfredo Cerqueira, Isabel Vilaça, Paulo Dias, Joana Carvalho, José Meira, Armando Mansilha, José A. Paiva, Roncon de Albuquerque

Serviços de Angiologia e Cirurgia Vascular e de Cuidados Intensivos do Hospital de S. João, Porto

Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes submetidos a cirurgia de revascularização do membro superior, após traumatismo com esfacelo grave. Em ambos os casos foi efectuado enxerto umero-umeral com veia safena invertida. Foram isolados, dos exsudados das feridas cirúrgicas, *Pseudomonas aeruginosa* no primeiro caso e *Acinetobacter baumannii* no segundo, tendo sido utilizada antibioterapia endovenosa específica. Ocorreu rotura do bypass no seu segmento intermédio, quatro semanas após a realização da cirurgia de revascularização, nos dois casos. No primeiro, resultou em amputação pelo braço, tendo o pós-operatório decorrido sem outros incidentes. No segundo caso, ocorreu paragem cardio-respiratória, tendo sido reanimado com sucesso, tentada nova realização de bypass com outro segmento de veia safena, que veio a ocluir, tendo-se optado, posteriormente, por amputação aberta pelo terço superior do braço. Este doente faleceu devido a falência multiorgânica.

O *Acinetobacter baumannii* e a *Pseudomonas aeruginosa* são bacilos gram-negativos, frequentemente isolados no meio hospitalar ou em doentes hospitalizados, sensíveis a muito poucos antibióticos. A sua relação com infecção de condutos vasculares pode ter consequências graves como fica demonstrado nos casos expostos.

Summary

Rupture of venous bypass grafts associated to infection of multiresistent bacteria

We report two cases of severe trauma of the upper limb requiring arterial revascularization. A brachio-brachial inverted saphenous bypass graft was done in both cases. Graft rupture attributed to local infection occurred at fourth post-operative week. Pseudomonas aeruginosa was isolated from the surgical wound in the first case and Acinetobacter baumannii in the second. The first case ended up with arm amputation mostly owing to extensive destruction of soft tissue, the patient being discharged home without any other sequel. In the second case the patient was successfully resuscitated after cardiopulmonary arrest, secondary to hemorrhagic shock. He underwent new brachio-brachial venous bypass graft avoiding the contaminated area. Irreversible ischemic signs plus growing overt infection led to arm amputation later on. This patient developed multi-organ failure and died by the fifth post-operative week.

Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa are gram-negative bacilli widely present in hospital environment. Most of them are resistant to commonly used antibiotics. Their association with vascular conduit infections might have dreadful consequences as it happened in these cases.

INTRODUÇÃO

A infecção de condutos vasculares apesar de ser uma situação pouco frequente pode ter consequências graves, colocando em risco um membro ou a própria vida do doente. Este facto assume carácter mais problemático e contundente em doentes com trauma vascular submetidos a cirurgia de

revascularização, em que coexistem outros factores de agressão sistémica tais como lesões de outros órgãos ou tecidos (e.g. fractura óssea, perda de substância) e eventual contaminação do campo cirúrgico.

Os principais agentes patogéneos implicados na infecção da ferida cirúrgica em pós-operatório de cirurgia de revascularização por lesão vascular traumática são o

Staphylococcus aureus e o *Streptococcus pyogenes*, e em feridas com grande contaminação também podem ser encontrados anaeróbios.¹

Estes doentes são na maioria dos casos submetidos a manobras invasivas aquando da admissão no hospital, como colocação de catéteres venosos centrais, linhas arteriais ou algaliação, por vezes em condições de assépsias adversas. Para além disso passam, frequentemente, no pós-operatório por Unidades de Cuidados Intermédios ou Intensivos, tendo internamentos hospitalares prolongados decorrentes da complexidade das lesões, fazendo com que o risco de colonização/infecção por bactérias nosocomiais multirresistentes aumente.² Estes factos são elemento adicional de preocupação na abordagem destes doentes, visto que vão aumentar o risco de amputação e mortalidade.^{3,4}

Em seguida apresentamos dois casos clínicos de doentes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do membro superior, na sequência de lesão vascular traumática em que ocorreu infecção e posteriormente rotura do enxerto venoso utilizado.

Caso nº 1

Mulher de 41 anos, com antecedentes pessoais irrelevantes, vítima de acidente de trabalho com máquina agrícola, de que resultou traumatismo do ombro e braço direitos. À entrada no Serviço de Urgência apresentava esfacelo grave do braço com fractura do terço médio do úmero, lesão neurológica e laceração da artéria umeral com trombose da mesma. Não evidenciava qualquer outro traumatismo. Encontrava-se hemodinamicamente estável, com pulsos distais palpáveis em todos os membros à excepção do membro superior direito onde não era detectável pulso ou sinal Doppler nas artérias umeral, radial e cubital. Foi submetida a encavilhamento do úmero e enxerto de interposição umero-umeral com veia safena invertida, colhida no terço distal da perna esquerda. Recuperou pulsos radial e cubital no pós-operatório imediato, tendo sido admitida em Unidade de Cuidados Intermédios. Ao 3º dia do pós-operatório desenvolveu um síndrome de compartimento, obrigando a fasciotomia aberta do compartimento da face anterior do braço e antebraço. No 5º dia surgiu febre e exsudado purulento pela ferida cirúrgica. No dia seguinte, ocorreu trombose do enxerto, tendo sido efectuada trombectomia com restabelecimento de pulsos distais. No 7º dia, foi diagnosticada sépsis com ponto de partida em infecção de tecidos moles. Nesta altura estava em curso antibioterapia com linezolid 600mg ev de 12/12h e metronidazol 500mg ev de 6/6h, tendo então sido associado meropenem 1g ev q8h. O exame microbiológico do exsudado da ferida cirúrgica revelou *Stenotrophomonas maltophilia* multi-resistente e *Pseudomonas aeruginosa* sensível a cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina e aminoglicosídeos. Face à melhoria clínica, a doente manteve a antibioterapia. Ao 20º dia pós-operatório foi efectuada limpeza e desbridamento de tecidos desvitalizados do braço e antebraço. Ao 24º dia, por manter infecção activa por *Pseudomonas aeruginosa* foi associada Tobramicina 100mg ev de 8/8h, de acordo com teste de sensibilidade antibiótica (TSA). No 25º dia ocorreu hemorragia pela ferida operatória, tendo sido de imediato conduzida ao bloco onde se veio a detectar rotura do bypass por destruição da sua parede. Dada a ampla destruição de tecidos e persistência da infecção, foi

efectuada amputação aberta pelo terço superior do braço. Ao 38º dia foi efectuada plastia de perda de substância axilar e coto de amputação, com retalho miocutâneo de grande dorsal. Foi isolada *Pseudomonas aeruginosa* em hemoculturas (30º dia) e, no exsudado da ferida cirúrgica, foi posteriormente isolado *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (43º dia) multirresistente provável colonização. Foi iniciada terapêutica por via oral com ciprofloxacina 500mg 12/12h e trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) 960mg 12/12h com os quais veio a ter alta ao 45º dia, assintomática. A ferida cirúrgica cicatrizou sem intercorrências ou necessidade de intervenções adicionais, tendo a doente sido orientada para colocação de prótese.

Caso nº 2

Homem de 50 anos, obeso, fumador, com antecedentes de HTA e apneia do sono, foi vítima de acidente de viação de que resultou esfacelo grave do braço esquerdo, com fractura exposta do úmero e destruição parcial da artéria umeral. Não apresentava evidência de outros traumatismos. Foi efectuada fixação externa da fractura (Hoffmann) e posteriormente foi colocado enxerto de interposição umero-umeral com veia safena ipsilateral invertida (colhida na perna), havendo recuperação de pulsos distais. No final da cirurgia foi efectuada plastia do braço com retalhos locais. O pós-operatório imediato decorreu sem intercorrências, tendo sido admitido em Unidade de Cuidados Intensivos pós-cirúrgicos. Ao 6º dia de internamento foi isolado em exame bacteriológico de exsudado da ferida operatória, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* multirresistente que se manteve sempre nos vários exames subsequentemente efectuados com periodicidade semanal. Entre o 1º e o 8º dias do pós-operatório esteve sob antibioterapia com cefazolina 1g ev 8/8h e amicacina 15mg/Kg 24/24h. Do 9º ao 16º dia iniciou cefotaxima 2g ev 8/8h e tobramicina 250mg ev 12/12h, tendo suspenso o regime anterior. Durante as primeiras duas semanas manteve-se sempre apirético, embora com valores de proteína C-reactiva elevados. Ao 15º dia do pós-operatório foi submetido a plastia da perda de substância do braço esquerdo com retalho miocutâneo do grande dorsal, de modo a recobrir o enxerto efectuado. No 22º dia registou-se pico febril que se atribuiu a catéter venoso central colocado aquando da cirurgia de plastia do braço, sendo retirado e enviado para análise microbiológica que se viria a revelar negativa. Do 16º ao 24º dias esteve medicado com trimetoprim /sulfametoxazol (TMP/SMX) 960mg ev 12/12h de acordo com o resultado do teste de sensibilidade a antibióticos do *Acinetobacter* isolado. Ao 25º dia do internamento, ocorreu paragem cardio-respiratória consecutiva a choque por hemorragia da zona operada. Houve recuperação do pulso periférico após controlo da hemorragia e suporte avançado de vida durante 20 minutos. No final da reanimação foi conduzido ao bloco cirúrgico. Foi levantado o retalho de grande dorsal, verificando-se a presença de dois orifícios no enxerto venoso. Decidiu realizar-se novo enxerto umero-umeral com veia colhida na coxa ipsilateral, afastando as novas anastomoses do local das prévias. Ocorreu trombose do enxerto no per-operatório, foi efectuada trombectomia com recuperação de pulso no enxerto, embora sem recuperação de pulsos distais. Naquele momento, dada a instabilidade hemodinâmica e infecção

associada, optou-se por instituir heparinização sistémica. No pós-operatório foi internado em Unidade de Cuidados Intensivos, onde se manteve sedado e ventilado. Ao 26º dia, devido ao aparecimento de sinais de isquemia irreversível e infecção, foi efectuada amputação aberta pelo terço superior do braço. Nos dias que se seguiram à amputação foi instituída terapêutica antibiótica múltipla com meropenem 1g ev 8/8h, teicoplanina 400mg ev d, cefotaxima 2g ev 8/8h (25º-27º dias), tobramicina 150mg via inalatória 12/12h (25-27º dias), mantendo a terapêutica anterior com TMP/SMX. Nesses dias verificou-se um agravamento progressivo do estado geral, com sinais de disfunção multi-orgânica, tendo-se ainda isolado SAMR nas secreções brônquicas, falecendo ao 32º dia de internamento.

DISCUSSÃO

Os traumatismos com lesão vascular do membro superior constituem 24 a 46,2% de todos os traumatismos vasculares das extremidades.⁵⁻⁷ O segmento arterial mais frequentemente afectado é a artéria umeral, constituindo cerca de 24% das lesões em artérias dos membros, imediatamente a seguir às artérias femoral e poplítea.⁷⁻¹⁰

A veia autóloga é geralmente aceite como o material de eleição para a revascularização de lesões traumáticas, garantindo uma boa permeabilidade e resistência à infecção.⁸ Apesar disso, McCready¹¹ apresentou numa série de doentes em que foi usada apenas veia, trombose tardia em cerca de 1% dos enxertos. Nesse artigo refere-se ainda a ocorrência de infecção dos enxertos venosos em 3 doentes (3,2%) com lesões extensas de tecidos moles, provocando hemorragia maciça e subsequente laqueação arterial. Num grupo de doentes com lesões vasculares das extremidades onde foi usada veia em 47% dos casos e anastomose topo-a-topo em 41%, a complicação mais grave observada foi a hemorragia secundária a infecção local, ocorrendo em 5% dos doentes.⁹

Tem-se conhecimento actualmente de que as bactérias têm comportamentos distintos na infecção de condutos vasculares, existindo uma maior "agressividade" por parte de alguns gram-negativos como, por exemplo, a *Pseudomonas aeruginosa*, com capacidade de produzir produtos que digerem o tecido vascular, podendo provocar rotura de enxertos venosos, artérias nativas e anastomoses. No caso de gram-positivos como o *Staphylococcus epidermidis*, a infecção é mais indolente, colonizando o enxerto numa película mucinosa, que pode persistir na parede apesar da evidência de exames bacteriológicos negativos. Assim sendo, a bacteriologia da infecção do enxerto poderá ser o mais importante determinante do prognóstico.¹² O *Acinetobacter baumannii* e a *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes foram associados a aneurismas micóticos da artéria ilíaca com rotura.¹³

O aparecimento de bactérias multirresistentes é um grave problema de saúde pública tendo a incidência vindo a aumentar de forma alarmante. Nos EUA, cerca de 2 milhões de doentes por ano contraem infecção nosocomial, sendo 70% dos patogéneos envolvidos resistentes a pelo menos um dos antibióticos mais frequentemente usados no seu tratamento.¹⁴

No Hospital de S. João (Porto) o *Staphylococcus aureus* é, globalmente, o microrganismo mais frequente-

mente isolado (32%), sendo que a *Pseudomonas aeruginosa* é o quarto (8,6%) e o *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* é o sétimo (3%). Se analisarmos apenas os isolamentos provenientes de exsudados, o *Staphylococcus aureus* mantém-se em primeiro (35,5%), a *Pseudomonas aeruginosa* passa a segundo mais isolado (16,4%) e o *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* mantém-se em sétimo lugar (2,9%). Dos *Staphylococci aureus* isolados, cerca de 85% são meticilino-resistentes e das estirpes de *Pseudomonas* isoladas a resistência aos principais antibióticos oscila entre 16-70%. Quanto ao *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* o perfil de resistência compreende valores entre 30 e 79%.¹⁵ Do estudo da evolução ao longo do tempo da susceptibilidade a antibióticos nos hospitais portugueses verifica-se que a resistência a *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* apresenta um aumento das percentagens de resistências para a totalidade dos antibacterianos comparados: 2 a 38% das estirpes em 1996 e até 79% das estirpes em 2004. A *P. aeruginosa* não sofreu grandes alterações no seu padrão de susceptibilidades, tendo sido observado um aumento "significativo" da resistência apenas para ciprofloxacina e imipenem.^{16,17}

Múltiplos factores contribuem para o crescimento da resistência aos antibióticos. Entre estes destacam-se o uso desapropriado de antibióticos, particularmente a utilização desnecessária e prolongada de antibioterapia; o aumento de manobras e instrumentos invasivos; a redução de pessoal auxiliar e de enfermagem, o que potencia a transmissão pessoa-a-pessoa; o aumento do número de doentes com imunossupressão ou outras condições similares que condicionam aumento do risco de contrair infecção resistente às principais drogas; e as hospitalizações prolongadas que predispõem o doente quer a infecção quer a colonização por bactérias resistentes.¹⁸ A infecção do local cirúrgico é a infecção nosocomial mais frequente em doentes cirúrgicos. As bactérias envolvidas variam consoante a região anatómica da abordagem, no entanto uma maior taxa de microrganismos resistentes tem sido encontrada. O *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) é responsável actualmente por cerca de 28% de todas as infecções de ferida cirúrgica.^{19,20}

Nos casos apresentados, verifica-se que apesar das estratégias utilizadas de controlo da infecção, que passaram para além de antibioterapia, pela limpeza e substituição de pensos diária e também pelo desbridamento e limpeza cirúrgica, o resultado foi decepcionante. A etiologia das lesões associada à infecção por microrganismos *P. aeruginosa* e *A. baumannii* com elevada resistência ao tratamento acabou, em nossa opinião, por condicionar o desfecho negativo destes casos. Embora a microbiologia das infecções nosocomiais varie consoante as instituições, o *A. baumannii* aparece como um dos principais patogéneos nosocomiais que é resistente aos antibióticos habitualmente utilizados. É um microrganismo tido como de baixa agressividade, mas capaz de causar infecção. A maioria dos exames bacteriológicos positivos em doentes hospitalizados, principalmente os provenientes de secreções respiratórias ou urina, representam colonização e não infecção. As infecções por *Acinetobacter* são pouco frequentes, mas quando ocorrem normalmente estão associadas a locais com elevado conteúdo de fluidos (e.g. tracto respiratório, líquido

peritoneal, tracto urinário). No caso nº 2, a ferida em questão era altamente exsudativa, com grande exposição de tecido muscular, obrigando a frequentes substituições do penso. As alterações histológicas causadas por *Acinetobacter* são semelhantes às de todos os bacilos aeróbios gram-negativos, com a excepção já mencionada de invasão e cavitação de vasos sanguíneos no caso da *P. aeruginosa* (e também *Klebsiella pneumoniae*).²¹

A *P. aeruginosa* é um bacilo gram-negativo e é também o patogéneo mais isolado em doentes com hospitalização superior a uma semana, sendo causa frequente de infecções nosocomiais. Estas são habitualmente complicadas e podem pôr em risco a vida do doente. A *Pseudomonas* é invasiva e toxigénica, ocorrendo a infecção em 3 etapas, 1 adesão bacteriana e colonização, 2 infecção local e 3 disseminação pela corrente sanguínea e doença sistémica,²² tal como terá sucedido no caso 1. Num estudo publicado nos anos 70, a mortalidade associada a infecção de enxerto por esta bactéria, atinge os 40% e a taxa de amputação também 40%.²³

Poder-se-á especular que tratando-se, nestes casos, de doentes com traumatismos abertos, a infecção poderá não ser intitulada de nosocomial, uma vez que ambas as bactérias existem no ambiente espalhadas pela água, solo e animais. O modo de instalação da infecção faz-nos suspeitar contudo que os microrganismos poderão ter sido adquiridos no hospital devido a selecção bacteriana após antibioterapia prévia (infecção endógena secundária) no caso nº 1, visto que a *Pseudomonas* foi isolada pela primeira vez ao 16º dia. No caso nº 2, a infecção exógena, por bactéria multirresistente

secundária à pressão antibiótica global hospitalar, parece-nos a hipótese mais plausível, dado que o *Acinetobacter* foi isolado logo ao 6º dia.

Destes casos se depreende, e também pelo que foi dito no início desta discussão, que embora a veia seja mais resistente à infecção, tal não implica menor vigilância ou atenção sobre esta complicação eventual. Uma possível alternativa para contornar este problema poderia ser a utilização de uma via extra-anatómica para a passagem do enxerto laqueando a artéria acima e abaixo do território potencialmente infectado,^{8, 24} mas tal não era possível nos casos apresentados, dado o grau de destruição dos tecidos envolventes. Outra medida que poderá estar associada a uma diminuição do risco de infecção é o uso agressivo de “flaps” musculares.⁸ Algumas excepções ao uso de veia são consideradas na literatura, nomeadamente, doentes com perda extensa de tecidos moles que impeça o adequado recobrimento do enxerto, reparação de grandes vasos e emergências com risco de vida em que não há tempo de colher e preparar a veia.¹¹ A implantação de condutos vasculares autólogos ou protésicos através de um campo contaminado com bactérias gram-negativas, implica um risco apreciável e deve ser evitada quando possível.¹² Para terminar, não será demais enfatizar que a prevenção é a melhor arma contra o aparecimento de resistência aos antibióticos, implicando uma abordagem multifacetada. O uso judicioso de antibióticos é o elemento essencial contra o aparecimento de futuras resistências, assim como a implementação de programas abrangentes de controlo da infecção.

BIBLIOGRAFIA

- Wilson RF, Tyburski JG, Janning SW. Sepsis in trauma. In: Wilson R, Walt A. Management of trauma: pitfalls and practice. Pennsylvania; Williams & Wilkins; 1996
- Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. Am J Med 1991; Suppl 3B: 179S-184S.
- Chalmers RT, Wolfe JH, Cheshire NJ, Stansby G, Nicolaidis AN, Mansfield AO, et al. Improved management of infrainguinal bypass graft infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Br J Surg 1999; 86: 1433-6.
- Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988; 148: 1161.
- Rozycki GS, Tremblay LN, Feliciano DV, McClelland WB. Blunt vascular trauma in the extremity: diagnosis, management and outcome. J Trauma-Injury Infection & Critical Care 2003; 55(5): 814-24.
- Hardin WD, O'Connell RC, Adinolfi MF, Kerstein MD. Traumatic arterial injuries of the upper extremity: determinants of disability. Am J Surg 1985; 150(2): 266-70.
- Ockert S, Winkler M, Richter A, Palma P, Post S. Vascular injuries after extremity trauma. Zentralbl Chir 2002; 127: 689-93.
- Keen RR, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Schawarcz TH, et al. Autogenous vein graft repair of injured extremity arteries: early and late results with 134 consecutive patients. J Vasc Surg 1991; 13(5): 664-68.
- Gill SS, Eggleston FC, Singh CM, Abraham KA, Kumar S, Lobo LH. Arterial injuries of the extremities. J Trauma 1976; 16(10): 766-72.
- Andreev A, Kavrakov T, Karakolev J, Penkov P. Management of acute arterial trauma of the upper extremity. Eur J Vasc Surg 1992; 6: 593-8.
- McCready RA, Logan NM, Daugherty ME, Mattingly SS, Crocker C, Hyde GL. Long term results with autogenous tissue repair of traumatic extremity vascular injuries. Ann Surg 1987; 206(6): 804-8.
- Geary KJ, Tomkiewicz ZM, Harrison HN, Fiore WM, Geary JE, Green RM, et al. Differential effects of a gram-negative and a gram-positive infection on autogenous and prosthetic grafts. J Vasc Surg 1990; 11: 339-47.
- Chen CW, Ko WC, Sung JM, Huang JJ. Ruptured mycotic aneurysm of the iliac artery complicated by emphysematous psoas muscle abscess: report of two cases. J Formos Med Assoc 2002; 101(2): 144-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. Online. 2001 citado 2005 Dez 5; Disponível em: URL:<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>.
- Carta epidemiológica do Hospital de S. João-1º semestre de 2004. (Dados não publicados)
- Cristino JM, Calado E, Calheiros IM, Costa D, Costa MN, Diogo J, et al. Estudo multicêntrico de microrganismos isolados e de resistência aos antimicrobianos em 10 hospitais portugueses. Acta Med Port 1996; 9(4-6): 141-50.
- Pina Vaz C. et al., Estudo multicêntrico de susceptibilidade in vitro ao meropenem comparativamente a outros microbianos. Arq Med 1997; 11(4).
- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care

- unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
19. Nathens AB, Dellinger EP. Surgical site infections. *Curr Treatment Options Infect Dis* 2000; 2: 347-58.
 20. Baquero F. Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(Suppl A): 1-6.
 21. Cunha BA. *Acinetobacter*. Online. 2003 citado 2005 Dez 5; Disponível em: URL:<http://www.emedicine.com/med/topic3456.htm>
 22. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2000; 2310-27.
 23. Conn JH, Hardy JD, Chavez CM, Fain WR. Infected arterial grafts: experience in 22 cases with emphasis on unusual bacteria and technics. *Ann Surg* 1970; 171: 704-14.
 24. Bez LG, Souza GS, Sena KA, Pinto DM, Filho CS. Traumatismo vascular no membro superior tratado por ponte extra-anatómica: relato de caso. *J Vasc Br* 2003; 2(2): 141-44.



O tromboembolismo venoso é um dos maiores problemas de saúde pública na União Europeia⁽¹⁾.

	Nº total de eventos	Nº de eventos em doentes oncológicos
TEV	641,275	181,449
EP não fatal	382,550	103,289
Morte relacionada com TEV	478,500	143,550

⁽¹⁾ Cohen, A.T.; Kalkut, A.K. Eur. J Cancer Suppl. 2006, 3:153 Abstr. 557.

LOVENOX®

CONFIANÇA

AO LONGO DA VIDA



Para mais informações é favor contactar o RCM (para pedidos, preço e folheto):
Avalia, Pizarra, Lda - Estrada do Monte Laguna Park, Edifício 7, 2740-260 Porto Salvo.
Tel: +351 213-09 400 • Fax: +351 213-09 409
Sociedade por quotas E.R.L. Capital de 17000 - Detida - Capital Social de 17.000.000 - Contribuinte nº 500 134 880



FLEBOLITOS: UMA CAUSA RARA DE SINTOMAS EM DOENTES COM MALFORMAÇÕES VENOSAS

P. Albino, G. Sobrinho, D. Gonçalves, N. Meireles

Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal

Resumo

Os flebolitos são lesões raras que podem aparecer em todas as partes do corpo (cabeça, maxila, pélvis, extremidades) e frequentemente manifestam-se como um sinal radiológico, sem expressão sintomatológica. Contudo, em casos raros, podem ser responsáveis por dor e incapacidade funcional, principalmente nas extremidades, quando estão relacionados com malformações venosas congénitas. Os autores descrevem dois casos de jovens com malformações venosas dos membros superiores nos quais o quadro algico estava relacionado com a existência de flebolitos. O diagnóstico foi feito pelo exame radiológico e pelo despertar de dor à mobilização das lesões. A excisão cirúrgica destas lesões levou ao desaparecimento da sintomatologia e a sua análise química mostrou que o componente mais importante era o fosfato tricálcico.

Os autores terminam desenvolvendo hipóteses para o aparecimento desta peculiar forma de complicação da doença venosa.

Summary

Phlebolits: A rare cause of symptoms in patients with venous malformations

Phlebolits are rare lesions that may appear in all parts of the body (head, maxillary, pelvis and extremities) and can be diagnosed by radiologic means, without any symptomatology. However, in very rare cases, they can be responsible for pain and functional incapacity, mainly in the extremities and when they are related to congenital venous malformations.

The authors report two clinical cases in young people, carrying venous malformations of the upper limbs, in which the pain was caused by phlebolits. The diagnosis was performed through the radiologic examination and confirmed by the appearance of pain as consequence of the mobilisation of the lesions.

The surgical resection of the phlebolits resulted in the prompt disappearance of the symptoms. Chemical analyses revealed that tricalcium phosphate was the main component of these calcifications.

The authors discuss some hypothesis regarding the formation of this peculiar form of complication of venous malformations.

INTRODUÇÃO

Os flebolitos são calcificações arredondadas que ocorrem em veias normais ou nos sinusóides de malformações de predomínio venoso, envolvendo por vezes os tecidos subjacentes.

Normalmente não são mais do que um achado radiológico, não causando qualquer sintomatologia. Caracte-

rizam-se por imagens ovaladas que aparecem em qualquer parte do corpo (cabeça, maxila, pélvis, e extremidades) e que, dado o seu contorno, tem aspectos imagiológicos típicos sendo comparáveis a uma “cebola”.

Contudo, em situações raras, podem ser responsáveis por dor e incapacidade funcional marcada, especialmente nos membros superiores, podendo implicar mesmo uma cirurgia urgente.

Os autores, nos últimos 18 anos, observaram dois casos de flebolitos causadores de dor e incapacidade funcional, que passam a descrever de forma retrospectiva.

Caso nº 1

Doente de 15 anos de idade, do sexo feminino, que foi observada após ter sido orientada por outros colegas, nomeadamente de cirurgia plástica, por dor e incapacidade funcional marcada da mão direita. Desde muito nova que notava na área do punho uma mancha azulada que, cerca de dois anos antes de vir à consulta, tinha alterado o seu aspecto passando a um nódulo móvel localizado à mesma área, e que foi interpretado como sendo um quisto sinovial. Cerca de um mês antes de recorrer à nossa consulta e após um trauma "menor", desencadeou um quadro de dor e de incapacidade funcional que lhe limitou os movimentos da mão e a fez recorrer por várias vezes ao Serviço de Urgência.

Ao exame clínico, tratava-se de uma jovem extremamente ansiosa, em que a palpação ligeira do referido nódulo causava uma dor marcada, que irradiava para os dedos. Essa dor, apesar de exacerbada com a mobilização, tinha um carácter constante e implicava o uso de analgesia, mesmo durante a noite. Não apresentava qualquer outra sintomatologia.

O RX simples do punho e mão mostrava a existência de uma imagem calcificada que se interpretou como correspondendo a um flebolito, pelo que se admitiu a existência de uma malformação venosa limitada, optando-se por uma atitude cirúrgica urgente dada a intensidade dolorosa e incómodo do quadro.

Sob anestesia geral e garrotagem do antebraço, procedeu-se a uma laboriosa ressecção de uma malformação venosa do punho, com a exeresse de um flebolito gigante com cerca de 5 cm de diâmetro, que se encontrava no interior de uma das veias anómalas. (Figs. 1,2).

No pós-operatório imediato o quadro álgico desapareceu e a doente recuperou a funcionalidade da mão. Foi reavaliada 15 anos, depois não apresentando recidiva da malformação nem qualquer outra sintomatologia.

Caso nº 2

Doente de 12 anos de idade do sexo masculino que foi enviado para avaliação de malformação venosa do membro superior esquerdo de tipo troncular e infiltrativo, (Fig. 3) que envolvia a mão, o antebraço e 1/3 inferior do braço, que se



Figura 1



Figura 2



Figura 3

tinha mantido assintomática até cerca de um mês antes do internamento, quando notou que pequenos nódulos móveis que apresentava desde há alguns anos no antebraço, se tornaram extremamente dolorosos ao toque, provocando um quadro álgico que se estendia à mão. O Rx simples da região demonstrava a existência de múltiplos flebolitos no terço superior do antebraço e na região do cotovelo, cuja mobilização despertava dor. Decidiu-se assim proceder a um estudo flebográfico do membro (Fig. 4) (que revelou ausência de sistema venoso profundo a nível do antebraço e braço) e ao mesmo tempo realizar a exeresse dos referidos nódulos. Cirurgicamente verificou-se a existência de flebolitos (Fig 5) localizados dentro das veias anómalas que se enviou para análise histoquímica e se verificou tratar-se de nódulos predominantemente constituído por fosfato tricalcico $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

No pós-operatório imediato o quadro álgico desapareceu e a observação decorridos 7 meses não revelou qualquer recidiva.



Figura 4



Figura 5

DISCUSSÃO

Os flebolitos aparecem disseminados por várias áreas do corpo e nos últimos anos têm sido poucos os trabalhos que a eles se têm dedicado, na medida em que só muito raramente poderão ser causadores de sintomatologia.

Contudo, são muito frequentes no decurso de malformações congénitas venosas ou mesmo de tumores cutâneos congénitos ou adquiridos.¹⁻⁴

A sua localização poderá estar relacionada com o conteúdo de cálcio existente no corpo humano, tendo Tateyama e col.⁵ detectado em estudos anátomo-patológicos que este se encontra aumentado na aorta torácica, na artéria femoral, no disco articular da articulação temporo mandibular, nos discos intervertebrais, nalguns ligamentos do joelho, e não aumentado nas veias nomeadamente na veia jugular e na veia cava. Curiosamente encontra-se diminuído no calcâneo.

Contudo, os flebolitos aparecem preferencialmente na pélvis, provavelmente relacionados com os plexos venosas desta região, sendo muitas vezes difíceis de distinguir de cálculos renais. Arac e col.⁶, descreveram que em tomografia computadorizada com cortes finos de 3 mm., os flebolitos teriam uma radiolucência interior diferente da observada nos cálculos, sendo assim fáceis de diagnosticar.⁷

Tal observação contrasta com o nosso achado químico de que a constituição fundamental dos flebolitos é o sulfato tricalcico, um composto que aparece também frequentemente na constituição dos cálculos renais, pelo que estamos muito mais de acordo com os trabalhos de Kim e col.⁸ e de Traubici e col.⁹ que não acham que esta lucência central possa servir de padrão diagnóstico.

O mecanismo fisiopatológico pelo qual se formam estas calcificações não se encontra bem definido, mas deve estar relacionado com os processos biológicos de calcificação dos vasos, sobretudo das artérias, assunto que tem estado em foco nos últimos tempos, dada a correlação existente entre estas calcificações e o aceleração do processo aterosclerótico, nomeadamente a nível coronário.¹⁰

Fukushima e col.¹¹, admitem que as calcificações arteriais estão intimamente relacionadas com as alterações hemodinâmicas existentes na circulação e com o stress a que são submetidos os vasos, pois só assim é possível explicar o carácter não uniforme destas, que são hoje consideradas, no adulto jovem, como um factor de agravamento da doença coronária.¹²

Apesar da raridade dos quadros venosos puros,¹³ é desde há longa data conhecida a calcificação das paredes dos enxertos coronários de veia safena que segundo Castagna e col.¹⁴ se localiza sobretudo na parede do vaso e não na placa e está intimamente relacionado com os enxertos de maior longevidade, em doentes diabéticos insulino-dependentes e nos fumadores. A idade também parece ser um factor importante na ocorrência de calcificação arterial, como foi demonstrado pelos trabalhos de Allison e col.¹⁵

Contudo, os flebolitos são calcificações intra venosas não aderentes às paredes dos vasos pelo que apesar de acharmos que haverá implicações hemodinâmicas e de stress vascular na sua formação, provavelmente são diferentes dos encontrados a nível da parede dos vasos.

Normalmente estes depósitos de cálcio estão relacionados com dilatações venosas onde existe marcada estase sanguínea que levará à formação de um processo trombótico¹⁶ que através de um mecanismo desencadeador não explicado, leva a alterações nas relações cálcio-fósforo que originam este tipo de calcificação. É pois esta teoria do "trombo que calcifica" que mais facilmente poderá explicar os aspectos encontrados clinicamente nos flebolitos.

Que estes achados podem estar relacionados com quadros dolorosos sobretudo nas malformações venosas congénitas das extremidades, à semelhança de patologias idênticas¹⁷, tem sido referenciado, apesar de não tão claramente como o referimos neste trabalho. Lee¹⁸ numa revisão sobre o síndrome de Klippel Trenaunay refere que as causas de dor podem estar relacionadas com vários aspectos em que se destaca:

1) Insuficiência venosa crónica 2) celulite 3) tromboflebite superficial 4) trombose venosa profunda 5) calcificação da malformação vascular 6) dores de crescimento nas crianças 7) malformações intra ósseas 8) artrite 9) dores neuropáticas.

As calcificações podem ser observadas em praticamente todas as formas de malformações, muitas vezes relacionadas com o tecido conjuntivo e não com a componente vascular propriamente dita^{19,20}.

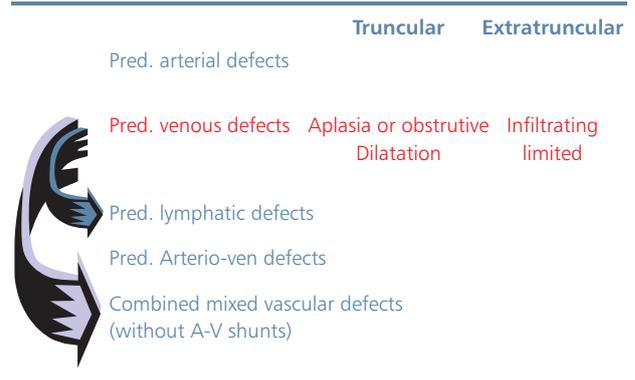
Preferimos o termo “malformações venosas” ao dos antigos síndromes, pois achamos mais correcto que a designação destas entidades seja feita através da classificação de Hamburgo²¹ (Quadro I).

Pensamos pois que numa época em que o tratamento deste quadros clínicos tem sofrido alterações substanciais com o uso de técnicas endovasculares,^{22,23} descrevemos neste

artigo uma causa rara de dor das malformações venosas congénitas da extremidade superior mas que deve estar presente quando a observamos na medida em que poderá ser muito incapacitante e implicar a necessidade de uma cirurgia urgente.

Quadro I

CVM HAMBURG CLASSIFICATION



BIBLIOGRAFIA

- Chuang, C.C., H.C. Lin, and C.W. Huang, Submandibular cavernous hemangiomas with multiple phleboliths masquerading as sialolithiasis. *J Chin Med Assoc*, 2005. 68(9): p. 441-3.
- Kano, M., et al., A cavernous haemangioma of the thyroid gland. *J Laryngol Otol*, 2005. 119(10): p. 828-30.
- Di Blasi, A., et al., [Splenic hamartoma]. *Pathologica*, 2005. 97(3): p. 124-9.
- Varela Gutierrez, G., et al., [Cavernous hemangioma of the colon. Case report and review of the literature]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2004. 69(2): p. 94-9.
- Tateyama, Y., et al., Correlations of calcium accumulations in arteries, veins, cartilages, ligaments, and bones in single humans. *Biol Trace Elem Res*, 2000. 74(3): p. 211-21.
- Arac, M., et al., Distinguishing pelvic phleboliths from distal ureteral calculi: thin-slice CT findings. *Eur Radiol*, 2005. 15(1): p. 65-70.
- Memarsadeghi, M., et al., Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology*, 2005. 235(2): p. 530-6.
- Kim, J.C., Central lucency of pelvic phleboliths: comparison of radiographs and noncontrast helical CT. *Clin Imaging*, 2001. 25(2): p. 122-5.
- Traubici, J., J.D. Neitlich, and R.C. Smith, Distinguishing pelvic phleboliths from distal ureteral stones on routine unenhanced helical CT: is there a radiolucent center? *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 172(1): p. 13-7.
- Bellasi, A. and P. Raggi, Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. *Curr Opin Cardiol*, 2005. 20(5): p. 375-80.
- Fukushima, S., T. Araki, and Y. Tohno, Optical measurement of age-related calcification in human blood vessels. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2005. 24(4): p. 493-6.
- Taylor, A.J., et al., Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(5): p. 807-14.
- Kocakoc, E., et al., Splenic vein aneurysm with calcification of splenic and portal veins. *J Clin Ultrasound*, 2005. 33(5): p. 251-3.
- Castagna, M.T., et al., Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Circulation*, 2005. 111(9): p. 1148-52.
- Allison, M.A. and C.M. Wright, Age and gender are the strongest clinical correlates of prevalent coronary calcification (R1). *Int J Cardiol*, 2005. 98(2): p. 325-30.
- Kahana, T. and J. Hiss, Suprapelvic and pelvic phleboliths--a reliable radiographic marker for positive identification. *J Clin Forensic Med*, 2002. 9(3): p. 115-8.
- G Marquardt, S Angles, M. Fouad, D. Leheta., V. Seifert, Median nerve compression caused by a venous aneurysm. *J. Neurosurg.*, 2001. 94: p. 624-626.
- Lee, A., et al., Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics*, 2005. 115(3): p. 744-9.
- Mentzel, H.J., et al., Early diagnosis of cerebral involvement in Sturge-Weber syndrome using high-resolution BOLD MR venography. *Pediatr Radiol*, 2005. 35(1): p. 85-90.
- Nakata, Y., A. Yagishita, and K. Tsuchiya, [Imaging of Sturge-Weber syndrome: cranial CT and MR findings]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2004. 64(4): p. 210-5.
- Belov, S., Anatomopathological Classification of Congenital Vascular Defects. *Seminars in Vascular Surgery*, 1993. 6(4): p. 219-244.
- Lee, B.B., New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005. 30(2): p. 184-97.
- Lee, B.B., et al., Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg*, 2004. 39(3): p. 590-600.

ANGIOGÉNESE TERAPÊUTICA: PRESENTE ESTADO DE DESENVOLVIMENTO

Orlinda Castelbranco*

Clínica Universitária de Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Maria
* Interna do Internato Complementar

Resumo

Não obstante o enorme progresso e desenvolvimento científico que tem acompanhado o campo das doenças vasculares periféricas, em domínios tão diversos como a sua patogenia, meios de diagnóstico e diferentes modalidades de tratamento, a realidade é que ainda são inúmeros os fracassos resultantes dessas terapêuticas, com consequências sérias não só de carácter vital, mas também limitativas da qualidade de vida, da autonomia e do bem-estar, o que incentiva a procura de novas alternativas terapêuticas. Recentemente, surgiu uma nova modalidade, a angiogénese terapêutica, com perspectivas promissoras, baseadas em resultados de experimentação animal e já com alguma utilização clínica passível de se extrair conclusões.

O presente estado de desenvolvimento da angiogénese terapêutica, os seus mecanismos íntimos e os resultados da utilização clínica, são objecto de uma análise crítica por parte da autora.

Summary

Therapeutic angiogenesis: Present status of development

Despite the enormous progress and scientific developments dedicated to the field of peripheral vascular diseases, in so diverse areas of activity such pathogenesis, methods of diagnosis and therapeutic modalities, the truth is that many failures still occur, occasionally, carrying serious consequences not only with vital implications, but also with limitations of quality of life, autonomy and well-being. These facts stimulated the search for new therapeutic alternatives. Recently, a new method has been developed, the therapeutic angiogenesis, with promising results, based on animal experimentation and also from clinical utilization, allowing already some significant conclusions.

The present status of development of therapeutic angiogenesis, its intimal mechanisms and a critical analysis on its clinical utilization are the main subject of the present review, made by the author.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é um verdadeiro flagelo dos tempos actuais e tem na doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) uma das suas manifestações mais ominosas e prevalentes. Para 10 a 15%¹² dos doentes com isquemia dos membros inferiores, não existem opções terapêuticas eficazes que melhorem os sintomas, restaurem a perfusão distal e preservem a viabilidade dos tecidos¹.

Nos últimos dez anos tem havido um interesse crescente na compreensão dos mecanismos fisiológicos que regulam a formação de novos vasos, de modo a promover a sua formação, crescimento e utilização clínica.

As células endoteliais são metabolicamente muito activas. Produzem citocinas, moléculas de adesão, factores de

crescimento e péptidos vasoactivos, com efeitos na imunidade celular, reparação de órgãos e função cárdio-vascular, pulmonar e renal⁸. No entanto, a renovação endotelial subjacente a esta intensa actividade metabólica é escassa. A taxa de "turn-over" das células endoteliais é de cerca de 0,01% (três em três anos)⁸. Os poucos tecidos adultos que necessitam de maiores taxas de divisão são os órgãos do sistema reprodutor feminino¹¹ e os tecidos em processos de cicatrização ou inflamação¹⁷.

A formação de novos vasos é um processo biológico minuciosamente regulado, limitado e condicionado pela distância máxima de difusão do oxigénio (100-200m)¹⁷. Assim, só quando a rede vascular basal é insuficiente para o fornecimento de oxigénio e nutrientes aos tecidos, é que a

resposta de crescimento vascular é activada³⁰.

Os dois mecanismos fundamentais de crescimento vascular a considerar são a angiogénese e a arteriogénese. A angiogénese refere-se à germinação ou "sprouting" das células endoteliais, tendo em vista a formação de novos capilares⁵.

O início deste processo é mediado por proteínas, conhecidas como factores de crescimento, cujos receptores celulares estão localizados nos tecidos isquémicos². Estes mediadores têm funções opostas de activação e inibição (Fig. 1) e de acordo com a presença relativa de cada um dos grupos, assim pode ocorrer uma neovascularização fisiológica ou, pelo contrário, processos patológicos. Como exemplos do primeiro caso cita-se o crescimento e a regeneração tecidual¹⁷. Os processos patológicos onde a angiogénese assume um papel mais relevante são o cancro⁴, a psoríase²⁴, a artrite reumatóide⁴, a retinopatia diabética²⁴ e a doença cardio-vascular⁴. Assim se justifica o aparecimento de novos capilares em torno das zonas de isquemia dos enfartes do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais⁵.

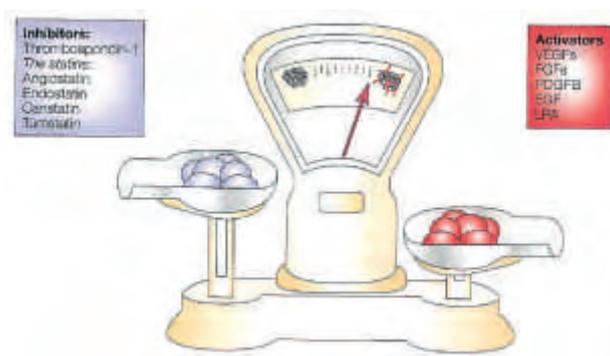


Figura 1

Balanço entre os factores pró e anti-angiogénicos⁴.

A segunda forma de crescimento vascular a referir é a arteriogénese. Esta refere-se ao crescimento de colaterais arteriolares, pré-existentes, que se transformam em artérias de grande calibre, capazes de compensar a função de artérias ocluídas⁵.

Até recentemente, o dogma vigente defendia que as duas únicas formas de crescimento vascular no período pós-natal eram os processos supra-citados. Porém, actualmente, existe evidência de que uma pequena mas biologicamente significativa proporção de células endoteliais que participam na formação de novos capilares, derivam de células endoteliais estaminais, residentes na medula óssea⁸. A presença de células endoteliais circulantes foi demonstrada pela primeira vez em 1960, quando se verificou que as próteses de dacron implantadas na aorta torácica de animais eram colonizadas por vários ilhéus de células endoteliais, alguns dias depois⁸. A este processo de formação vascular denominou-se "vasculogénese", de modo a diferenciá-lo dos anteriores.

A compreensão dos mecanismos reguladores subjacentes à angio, arterio e vasculogénese são actualmente pressupostos importantes na definição de estratégias terapêuticas.

ANGIOGÉNESE

O trabalho pioneiro na área da angiogénese tumoral, realizado por J. Folkman⁵⁽⁶⁾, um cirurgião pediátrico, abriu um campo de investigação promissor na área da neo-vascularização.

A angiogénese requer que o endotélio vascular, habitualmente quiescente, se torne activo¹. O maior estímulo para esta activação é a isquemia⁶. É a deficiente oxigenação tissular presente nas doenças vasculares isquémicas que origina a expressão e activação dos vários factores de crescimento que, sequencialmente, levam à formação de novos vasos⁵. Neste processo, há a considerar diversas etapas:

1. Vasodilatação

Após lesão tecidual ou isquémica, com consequente hipóxia e hipoglicémia, há libertação local de factores de crescimento e mediadores inflamatórios⁶. Adicionalmente, a hipóxia sensibiliza as células endoteliais locais para os efeitos quimiotáticos e proliferativos dos vários factores de crescimento, através da sobre-estimulação dos seus receptores⁹. De entre os vários factores de crescimento libertados, há a realçar o papel do factor 1, induzido pela hipoxia (HIF-1). Este, na sua forma activa, é um heterodímero constituído por duas sub-unidades - HIF-1 α e HIF-1 β ²⁵. O HIF-2 α é expresso nas células endoteliais vasculares e activa a transcrição do TIE-2 e VEGFR2²².

O complexo HIF (HIF-1 α , HIF-1 β e HIF2- α) é activado por baixas tensões de oxigénio e actua através da ligação aos promotores de múltiplos genes, entre os quais o gene da enzima da sintetase do óxido nítrico (NOs), responsável pela produção de monóxido de azoto (NO)⁹. É o aumento de NO que é responsável pelo primeiro fenómeno observado durante a isquemia tissular e que causa vasodilatação dos capilares e vénulas¹¹.

2. Aumento da permeabilidade endotelial e suporte péri-endotelial

Secundariamente, ocorre um aumento da permeabilidade vascular, devido ao incremento dos níveis de VEGF⁴, também conhecido como factor de permeabilidade vascular. Inclusivamente, o edema é um forte preditor da resposta angiogénica⁵. Este aumento da permeabilidade tem como função permitir o extravasamento de proteínas para formação de matriz extra-celular e de suporte para as células endoteliais migradas⁷.

O VEGF é um mitogénio específico das células endoteliais¹. A família VEGF é constituída por seis membros onde o sub-tipo VEGF-A⁴/VEGF/ VEGF-1¹⁰ é o principal membro⁸. O "splicing" alternativo dos exões deste gene origina cinco isoformas, cuja diferença é o número total de aminoácidos (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF 189 e VEGF206)². As isoformas mais comumente expressas e responsáveis pela maioria das acções da classe são o VEGF121 e o 165². Estas, ao contrário das de maior peso molecular, são livremente difusíveis⁸.

O VEGF, ao ligar-se ao seu receptor, influencia muitos passos da resposta angiogénica:

- aumenta a permeabilidade vascular⁴;
- promove o crescimento³¹, a proliferação e migração das células endoteliais e a organização destas em estruturas tubulares;
- estimula a degradação da matriz extra-celular⁸, através da expressão do activador do plasminogénio e colagenase nas células endoteliais²;
- aumenta a sobrevivência das células endoteliais², ao prevenir a sua apoptose³¹;
- aumenta a libertação de NO pelas células endoteliais¹⁶;
- aumenta a adesão leucocitária⁶;
- é um quimiotático dos monócitos/macrófagos¹⁰;
- mobiliza as células endoteliais percursoras da medula óssea²;
- induz indirectamente, através dos factores libertados pelas células endoteliais, a migração e proliferação das células musculares lisas².

3. Proliferação e migração das células endoteliais

Para as células endoteliais migrarem, elas necessitam de perder os seus contactos celulares (inter-endoteliais) e libertarem-se do suporte péri-endotelial⁷. A angiopoetina-2 (Ang-2), inibidor do receptor TIE 2, pode estar envolvida no “detaching” das células musculares lisas⁷ e “loosening” dos pericitos¹¹. Este factor é também responsável, juntamente com as metaloproteinases de matriz (MMP), pela degradação da matriz extracelular⁴.

Após a quebra das adesões inter-celulares, ocorre migração de uma célula líder e atrás desta seguem-se outras, num processo de emergência capilar e proliferação endotelial¹ (Fig. 2).

4. Formação luminal

As células endoteliais migradas restabelecem conexões inter-celulares¹ e organizam-se como cordões sólidos, que

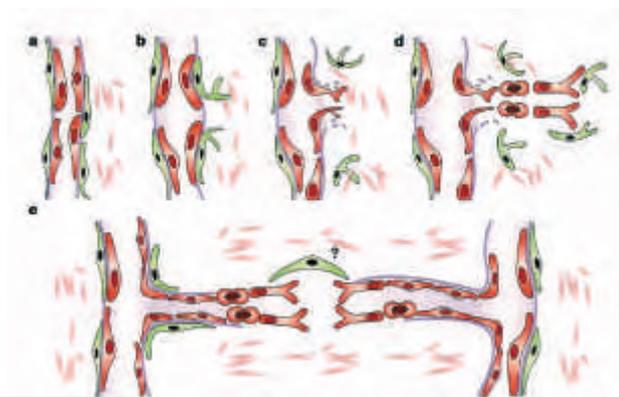


Figura 2

Angiogénese⁴

a. Os vasos sanguíneos têm origem nos capilares ou vénulas pré-existentes. b. Os pericitos (verde) destacam-se e os vasos sanguíneos dilatam antes da degradação da matriz extra-celular. c. As células endoteliais (vermelhas) migram para o espaço périvasculare. d. As células endoteliais proliferam e seguem-se umas às outras. e. As células endoteliais aderem umas às outras e criam um lúmen que se associa à formação da membrana basal e aderência dos pericitos. Finalmente os “botões” vasculares fundem-se uns com os outros para formar novos sistemas circulatórios. Porém, pouco é conhecido acerca deste mecanismo de fusão.

subsequentemente adquirem um lúmen. O estreitamento das células endoteliais, ou a intercalação destas e fusão dos vasos pré-existentes, permite que os vasos aumentem o seu diâmetro e comprimento. Aqui, o VEGF assume um efeito morfogénico, com aumento dos vasos pré-existentes⁷. Os vasos resultantes são imaturos, de parede fina e com défice de ramificação e complexidade. São ainda desprovidos de uma rede de suporte de células peri-adventíciais⁹.

5. Sobrevivência endotelial

Para além das células endoteliais, os pericitos (nos capilares) e células musculares lisas (nos vasos de maior calibre) são necessários para a maturação dos vasos recém-formados⁶. A angiopoetina-1 (Ang-1) recruta as células de suporte peri-endotelial, ajudando a manter a integridade e estabilização dos vasos recém-formados⁹.

Após a organização em vasos recém-formados, as células endoteliais tornam-se quiescentes e sobrevivem durante anos⁷.

ARTERIOGÉNESE

A arteriogénese é um processo complexo e ainda não totalmente compreendido nos seus mecanismos íntimos. Os “angiografistas” há muito que têm conhecimento do desenvolvimento de vasos colaterais largos, que surgem após a oclusão total ou sub-total de uma artéria de grande calibre, porém só em 1971 é que se demonstrou que as colaterais arteriolares pré-existentes podem dar origem a grandes artérias, através da proliferação das células endoteliais e musculares lisas¹.

Dos diversos estudos experimentais dedicados ao tema, foi possível concluir-se que as espécies animais possuidoras de grande quantidade de colaterais pré-existentes (cães Mongrel e porcos Guínea) desenvolvem pequenos e raros enfartes após laqueação das coronárias⁵. Mas nem todos os vasos se tornam colaterais, e há grandes diferenças nesta capacidade entre espécies, leitos vasculares e, provavelmente, também entre indivíduos⁴.

É importante referir que este crescimento de colaterais não se baseia num processo passivo de dilatação vascular, por redistribuição do fluxo sanguíneo, mas, está associado a um crescimento significativo de todos os componentes da parede arterial⁶.

As etapas subjacentes a este processo de crescimento vascular (Fig. 3) são:

1. Aumento da tensão de cisalhamento

O primeiro passo envolvido no processo de arteriogénese é a elevação da tensão de cisalhamento, sobre a parede das arteríolas⁴. Em caso de oclusão/estenose de uma artéria principal, surgem alterações hemodinâmicas a nível dos vasos proximais, com conseqüente aumento do fluxo através das arteríolas⁵. É este aumento de fluxo que origina o aumento da tensão de cisalhamento¹. Este parâmetro pode ser definido como a pressão de atrito na parede (superfície celular) causada pela corrente sanguínea⁴.

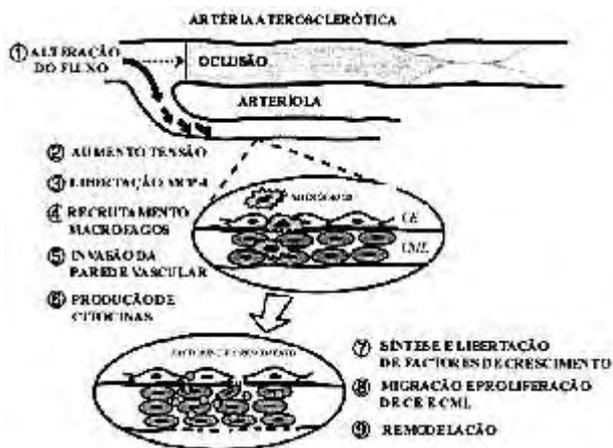


Figura 3

Arteriogénese

2. Estimulação das moléculas de adesão

Não se sabe bem, por que mecanismos o aumento da tensão de cisalhamento condiciona a activação das células endoteliais, com consequente aumento da expressão de⁵:

- monocinas
 - MCP-1 humana, também denominada por factor activador e quimiotáctico dos macrófagos/monócitos humanos, é uma proteína quimiotática para os monócitos e que se liga a estes através do receptor CCR-2⁵;
 - Colónia estimuladora de factores granulócitos-macrófagos (GM-CSF) cuja principal função é providenciar um ambiente estável para a acção dos monócitos⁴ e prolongar a semi-vida destes, através da inibição da apoptose⁵;
 - Factor de necrose tumoral⁴ - TNFá - fornece um ambiente inflamatório essencial ao desenvolvimento das colaterais⁵.
- moléculas de adesão dos monócitos (ICAM-1)⁷. Estes receptores de superfície endotelial são responsáveis pela aderência, "rolling" e migração dos monócitos⁵;
- sintetase endotelial do óxido nítrico⁴.

3. Invasão da parede vascular

Os monócitos circulantes atraídos pela MCP-1 e através das moléculas de adesão invadem a parede vascular⁴. As plaquetas também aderem e produzem IL-4 que promove ainda

mais a síntese de moléculas de adesão⁴. Esta etapa pode ser considerada como uma inflamação local na parede do vaso⁴. A destruição da média é mediada por proteinases e TNF-á⁷.

4. Transformação em macrófagos e proliferação celular

Após a infiltração da parede vascular, os monócitos transformam-se em macrófagos. Nesta fase, produzem fibronectina, proteoglicanos e proteases, que remodelam a matriz extracelular⁴. Simultaneamente, passam a exprimir factores de crescimento vascular como o VEGF, NO, MCP-1, FGF e outras citocinas (TGF-á e PDGF-B)¹ induzindo o crescimento das células musculares lisas e o alargamento vascular⁷. O MCP-1 atrai mais monócitos para as áreas de neovascularização⁵.

O FGF é uma família de proteínas que promove a proliferação das células endoteliais, fibroblastos e células musculares lisas². As FGF clássicas e mais amplamente estudadas são as FGF-1 e FGF-2, também conhecidas como FGF ácida e básica, respectivamente². Ao contrário do VEGF, estas proteínas não têm efeito na permeabilidade vascular e não têm a sequência sinalizadora que permite a sua secreção celular imediata². Por este motivo, as técnicas genéticas que contemplam a expressão de FGF necessitam de um mecanismo adicional que permita a secreção proteica.

As principais fontes de FGF são a matriz extra-celular (onde está armazenada, sendo mobilizada por proteinases e heparinases) e os macrófagos activados¹⁷.

5. Formação de neo-íntima e remodelação vascular

À proliferação celular segue-se a interrupção da lâmina elástica interna e subsequente migração das células musculares lisas para formar uma neoíntima⁴. A lâmina elástica externa e a elastina são decompostas por metaloproteínas de membrana e plasmina, providenciando deste modo espaço para a expansão das colaterais⁵. O FGF-b estimula a maturação dos fibroblastos e camadas celulares adicionais são acrescentadas à parede de vaso⁴. Nesta fase, a estrutura do vaso é mais ou menos destruída. A remodelação do vaso é a etapa final que ocorre, essencialmente, na adventícia⁴. No decurso de algumas semanas, uma nova elastina é sintetizada pelas células musculares lisas e uma nova lâmina elástica interna é formada⁵.

O diâmetro da artéria aumenta até haver normalização da tensão de cisalhamento vascular⁵. O vaso recém-formado é inicialmente tortuoso, para compensar as forças de cisalhamento ainda presentes, mas posteriormente fica indistinguível de uma artéria normal⁴.

O quadro seguinte (Quadro I) resume os processos descritos:

Quadro I

	Angiogénese	Arteriogénese
Mecanismo desencadeante	Hipoxia	↑ tensão de cisalhamento
Proliferação	Células endoteliais	Células endoteliais + Células musculares lisas
Protagonistas	Linfócitos	Monócitos
Localização	Áreas isquémicas	Fora das áreas isquémicas

As contribuições relativas da angio e arteriogénese para a revascularização de um tecido isquémico, não são ainda claras. Porém, as colaterais de grande calibre, parecem ser mais eficazes no restabelecimento da perfusão dos tecidos isquémicos, do que múltiplos pequenos capilares desenvolvidos na zona isquémica⁶.

VASCULOGÉNESE

A vasculogénese diz respeito à formação da rede primitiva vascular, a partir de células estaminais pluripotentes³. Os passos iniciais da formação do sistema vascular envolvem a diferenciação das células mesodérmicas em angioblastos (percursores celulares indiferenciados).⁶ Estas originam, então, as células endoteliais, que se organizam no labirinto vascular e formam os primeiros vasos sanguíneos primitivos⁶.

Inicialmente, pensava-se que as células endoteliais primitivas (CEP) só existiam durante a vida embrionária, mas recentemente, surgiu evidência a demonstrar o papel destas células como indutoras do crescimento vascular pós-natal⁵. Verificou-se que as CEP circulantes participavam na formação de novos vasos por se sediarem em áreas de neovascularização, com posterior diferenciação em células endoteliais maduras⁶. Estas, posteriormente, fundem-se até formarem estruturas luminais¹.

Em condições normais, o número de CEP circulantes é muito pequeno, porém, quer o trauma vascular, quer a isquemia, podem estimular a mobilização e proliferação destas a partir da medula óssea.

Recentemente foi avaliado o papel das células da medula óssea autóloga como técnica destinada a estimular a formação de novas redes vasculares,² também designada por vasculogénese terapêutica.

TÉCNICAS DE UTILIZAÇÃO DA ANGIOGÉNESE TERAPÊUTICA

A angiogénese terapêutica pretende ultrapassar as limitações da resposta angiogénica endógena, através do aumento das concentrações locais de factores de crescimento, na zona isquémica¹. Para atingir esse objectivo, existem na actualidade três abordagens distintas:

1) Aplicação tópica de factores de crescimento

A aplicação tópica de factores de crescimento está a ser testada nas úlceras isquémicas e de pressão (PDGF-BB Regranex®) onde se pôde verificar que aceleravam a sua cicatrização.²⁸

2) Administração intra-arterial de factores de crescimento

Esta modalidade terapêutica utiliza a injeção de factores de crescimento na circulação arterial. Esta abordagem permite que o material destinado aos territórios isquémicos se disperse através das colaterais e potencialmente seja transportado até às zonas onde a neovascularização é mais necessária. Como desvantagem desta técnica, há a registar a sua potencial toxicidade sistémica².

3) Administração intra-muscular de factores de crescimento

Nestas circunstâncias injectam-se directamente factores angiogénicos nos músculos isquémicos. Esta via tem a vantagem de diminuir a toxicidade sistémica e confinar a expressão proteica aos tecidos onde o material foi administrado². Por outro lado, níveis farmacológicos mais elevados podem ser obtidos no local pretendido⁶.

Em qualquer destas vias de administração podem-se considerar duas formas terapêuticas:

a) Proteína recombinante

Estas proteínas são biologicamente activas e têm a capacidade de estimular directamente as células com resposta angiogénica². As vantagens e desvantagens da técnica são referidas no seguinte quadro (Quadro II):

Quatro das 15 "maiores" citocinas angiogénicas já estão disponíveis na forma de proteína recombinante (FGFa, FGFb, VEGF, PDGF)²⁸ e vários estudos experimentais demonstraram a exequibilidade desta técnica, com documentado aumento da formação de colaterais¹.

b) Transferência genética

A terapêutica genética pode ser considerada como uma forma sofisticada de administração contínua, que vem colmatar a reduzida semi-vida das proteínas recombinantes.

Quadro II

PROTEÍNA RECOMBINANTE

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinéticas previsíveis • Doses controladas • Não utiliza material genético estranho • Facilidade de administração 	<ul style="list-style-type: none"> • Semi-vida curta • Menor duração de exposição • Necessidade de doses adicionais, com maior probabilidade de efeitos adversos • Dispendioso

Com a transfecção, as células alvo exprimem os produtos genéticos durante dias, semanas ou meses, de acordo com o tecido para onde ocorreu a transfecção e o tipo de vector utilizado⁹. Na aplicação cardio-vascular, preconiza-se uma expressão genética transitória de uma a duas semanas¹⁰.

O sucesso de qualquer técnica de transferência genética depende da eficiência com que o DNA estranho é introduzido e expresso nas células alvo. A captação de DNA nu/simplex pelas células é baixa, devido também à degradação do DNA pelas nucleases circulantes¹. Criaram-se então mecanismos para aumentar a captação de DNA pela célula hospedeira. Um dos mecanismos consiste na introdução do gene num liposoma lipossolúvel¹⁰. Alternativamente, pode-se utilizar um vector, cuja função é entregar directamente o DNA recombinante à célula hospedeira².

Existem dois tipos de vectores, ou seja, os virais e os não virais. Os vectores não virais consistem nos plasmídeos, que são seguros e fáceis de produzir, porém têm baixa taxa de transfecção¹⁴. É de referir que, frequentemente, os plasmídeos são sintetizados em conjunto com os liposomas, de modo a aumentar a eficiência da transdução.

No entanto, os vectores mais frequentemente utilizados são os vectores virais e dentro destes, os adenovírus, pois têm boa capacidade transgénica¹⁴ e podem ser produzidos em grande escala¹⁴. Como desvantagem, é justo referir a natural resposta imune que estes vírus desencadeiam, produzindo anticorpos neutralizantes que podem limitar a expressão das proteínas virais e comprometer a possibilidade de novos tratamentos análogos².

Torna-se oportuno salientar que nenhum dos métodos de transferência genética descritos até agora, assegura transdução exclusiva nas células alvo¹. Este facto condiciona, naturalmente, potenciais efeitos adversos (ex: retinopatia proliferativa).

Recentemente, tem suscitado um maior interesse a transferência genética baseada em vírus adeno-associados recombinantes (AAV)¹. Estes vírus têm tropismo natural para o tecido muscular¹⁴, logo, capacidade de transdução específica em células não proliferativas³. Esta técnica tem ainda como vantagem a expressão transgénica duradoura¹⁴ (até um ano) e menor resposta inflamatória³. Quanto a limitações há a referir a baixa eficiência de transdução (relativamente aos adenovírus)¹⁴, a dificuldade de produção destes vectores e a menor capacidade de armazenamento³.

Para finalizar, é importante descrever uma nova linha de investigação baseada na utilização de células autólogas como vectores, após a transfecção *in vitro* com um transgene de interesse³. Esta técnica tem como vantagens aumentar a eficiência da transfecção, permitir que não haja introdução de material estranho nas células não-alvo¹ e não activa a resposta inflamatória/imune, pois a transferência de genes faz-se através de células autólogas³. Por outro lado, a transfecção com retro/vírus lentos permite, *in vitro*, uma expressão prolongada³.

No quadro seguinte (Quadro III) assinala-se o resumo das vantagens e desvantagens atribuíveis à transferência genética.

A transferência genética dos factores de crescimento foi testada com segurança, em vários modelos animais de isquemia dos membros inferiores¹.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS DA ANGIOGÉNESE NA ISQUEMIA

A identificação e purificação do VEGF ocorreu no final dos anos 70 e nos anos 80 surgiu o FGFa e o FGFb. Publicaram-se vários estudos experimentais a demonstrar a eficácia destes factores de crescimento no que concerne à angiogénese⁹. Desde então, inúmeros estudos pré-clínicos em modelos animais revelaram uma melhoria da perfusão quer na isquemia crítica, quer na claudicação intermitente, após a administração de proteínas recombinantes ou factores genéticos⁴.

Os primeiros estudos publicados utilizaram o VEGF^{1,3,21,23} e o FGF b^{1,2,4,5}. Em qualquer destes estudos houve demonstração de eficácia no que se refere ao desenvolvimento de novas colaterais. As outras citocinas também testadas com sucesso foram as HGF^{1,3}, TGF- β ⁵ e GM-CSF⁵.

Apesar dos bons resultados obtidos sempre se considerou a hipótese de a angiogénese ser um processo excessivamente complexo e multifactorial, para ser estimulado eficazmente por um só factor de crescimento. Assim, surgiu uma nova linha de investigação baseada no recrutamento celular, de modo a originar uma “cascata” responsável pela formação dos novos vasos¹. É o caso da terapia baseada na transcrição de factores como o HIF-1 α ³ e o HRE⁷ (hypoxia response element) que estão a ser testados na terapêutica genética para a isquemia.

Também a transferência genética de HIF-1 α /VP16 (uma forma activa, híbrida, sintetizada a partir da proteína

Quadro III TRANSFERÊNCIA GENÉTICA

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> • Produção contínua em doses terapêuticas² • Mais económica • Exposição local prolongada • Potencial dose única • Acção local com menos riscos de efeitos sistémicos¹⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa eficiência da expressão genética • Inactivação imune do material estranho • Indução de uma resposta inflamatória • Transferência genética não específica • Níveis não controlados de expressão de factores de crescimento

VP16 do vírus herpes simplex) num modelo de isquemia crítica do membro do coelho, está associada a um aumento de fluxo do sangue regional e densidade capilar³. Estes resultados sugerem que os agentes que produzem uma resposta angiogénica multifactorial são eficazes na neovascularização e representam uma estratégia mais eficaz de angiogénese terapêutica³.

Outra abordagem multifactorial consiste na administração de células da medula óssea. Em cultura estas células exprimem VEGF, MCP-1 e FGFb e quando se aplica o meio derivado destas células a células endoteliais, estas proliferam, migram e formam tubos. É mais importante, quando as células da medula óssea autóloga são injectadas transendocardicamente no miocárdio do porco, aumenta o fluxo colateral e a função miocárdica, significativamente⁹.

As CEP podem ser colhidas a partir da medula óssea, ou do sangue periférico, expandidas, concentradas *ex-vivo* e posteriormente readministradas no membro inferior isquémico do animal¹.

O MCP-1 e o GM-CSF têm uma acção sinérgica, promovendo um aumento do fluxo de sangue de 40%, uma semana após a laqueação da artéria femoral e a 75% de incremento do fluxo, quatro semanas depois da laqueação. Esta terapêutica combinada parece ser a estratégia de reperfusão mais bem sucedida entre os diversos estudos experimentais publicados⁵.

ENSAIOS CLÍNICOS

O VEGF foi o primeiro factor de crescimento a ser utilizado na espécie humana, num estudo piloto¹⁸ que integrava apenas um doente com isquemia crítica, sem indicação para cirurgia de revascularização. Este estudo demonstrou a exequibilidade e a segurança da técnica, possibilitando uma enorme plêiade de estudos de fase I que se seguiram e que vieram a corroborar as melhores expectativas (Quadro IV).

Quadro IV ENSAIOS CLÍNICOS

Autor	Ano	Tipo Estudo	Nº Doentes	Patologia	Técnica	Resultados
Isner JM ²³	1996	Caso clínico	N=1	Isquemia crónica	phVEGF 165 IA	↑ colateralidade; ↑ fluxo intra-arterial em repouso/exercício (82/72%)
Baumgartner I ⁶	1998	FI	N=9 (10 membros);	Isquemia crítica - grau III (3) e IV (7)	ph VEGF 165 IM	Resolução dor em repouso (3), "limb salvage" (6/9 D), cicatrização úlceras (4/7 D); ↑ IS (p<0,02); ↑ colateralidade (7/10)
Lazarous DF ³¹	2000	FI control + aleatoriz + dupla ocult	N=19	CI + IS<0,8	FGFb IA	↑ fluxo sanguíneo (p<0,002); bem tolerado
Comerota AJ ³²	2002	Ensaio clínico FI /Multicêntr não contro	N=51	DAOP sem indicação para revascularização (isquemia grau III/IV)	FGF-1 DNA plasmídeo IM	↓ dor repouso (p<0,01), ↑ IPS (p<0,01) ↓ úlcera, PO2 transcutânea
Tateishi-Yuyuma ³³	2002	TACT- controlado + aleatorizado	N=45	Isquemia	CEP/CMN da MO	Melhoria clínica (39/45 D), ↑ IS (p<0,001), ↑ perímetro de marcha, cicatrização úlceras (21/28)
Shyo KG ³⁴	2003		N=21 (24 membros)	Isquemia crítica (16 grau IV)	phVEGF 165 IM	↑ IS (p<0,001); cicatrização úlceras 12 membros (75%); melhoria da dor em repouso (83%)
Mohler ³⁵	2003	FI (controlado)	N=15	Isquemia crítica	adVEGF121 IM	Tx genética bem tolerada e segura
Morishita R ³⁶	2004	Estudo prospectivo	N=6	3 TAO; 3 Buerger (Isq. grau III e IV)	HGF - DNA plasmídeo, IM	↓ dor em repouso (5/6 D); ↑ IS (5/5 D); ↓ diâmetro úlceras (8/11 D)

Os diversos estudos clínicos apresentados variam de casos clínicos isolados a ensaios controlados e aleatorizados, em doentes com isquemia periférica (Fontaine graus III e IV). A variabilidade dos tratamentos, critérios de selecção dos doentes e "endpoints" assim como o desenho dos estudos e a duração dos mesmos impossibilita comparações credíveis e análises rigorosas da eficácia destes tratamentos¹ (Fig. 4).



Figura 4

Angiografia do membro inferior antes e depois da terapêutica genética com VEGF³³

Os vários ensaios clínicos de fase I mostraram não só a exequibilidade das técnicas, mas também uma relativa segurança da utilização terapêutica com factores de crescimento na isquemia periférica dos membros.

ENSAIOS DE FASE II

Os ensaios clínicos de fase II, multicêntricos, aleatorizados, controlados e com dupla ocultação são mais relevantes do ponto de vista científico e deveriam demonstrar a eficácia das terapêuticas em apreciação.

O estudo TRAFFIC³⁸ apresentava como critérios de inclusão doentes claudicantes com doença arterial obstrutiva infra-inguinal (estenose femoral, popliteia ou tibial > 70%, na angiografia) e IS < 0,8 no membro doente. Todos os doentes foram submetidos a terapêutica médica apropriada e modificação dos factores de risco. Foram avaliados 377 indivíduos, dos quais foram incluídos no estudo 190². Este grupo foi posteriormente aleatorizado em três grupos de controlo, uma dose de bFGF e duas doses de bFGF (com um intervalo de um mês). O "endpoint" primário consistiu na distância máxima percorrida ao fim de 90 dias³⁸. Os restantes parâmetros avaliados foram a qualidade de vida aos 90 e 180 dias, IS e níveis de segurança².

Verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do "endpoint" primário nos grupos terapêuticos ao fim de 90 dias, no braço da dose única². A avaliação aos 180 dias no sub-grupo das duas doses não mostrou alterações no perímetro de marcha, gravidade da claudicação, velocidade

da marcha ou distância percorrida². Verificou-se ainda um pequeno aumento, mas significativo, do IS do membro doente. Os doentes diabéticos, com idades superiores a 68 anos e não fumadores, foram todos associados a melhoria mais discreta do "endpoint" primário. Curiosamente, os doentes fumadores mostraram um maior aumento do perímetro de marcha percorrido¹.

Em 2002, Makinen³⁹, procedeu à administração de AdVEGF165 - plasmídeo/liposoma, em 54 doentes com isquemia crónica dos membros inferiores e oclusão/estenose infra-inguinal aterosclerótica. Neste estudo, 18 doentes receberam adVEGF, 17 receberam plasmídeo/liposoma (p/l) VEGF e 19 doentes integraram o grupo de controlo. Quanto ao "endpoint" primário avaliado, a angiografia mostrou aumento da vascularização em ambos os braços do tratamento (sem significado estatístico, porém). Os "endpoints" secundários incluíam a classe média de Rutherford, o IS e a taxa de re-estenose após três meses de follow-up. Em todos os grupos (tratamento e controlo) houve melhoria importante da classe de Rutherford e IS, mas sem diferenças estatisticamente significativas. Os autores concluíram que a terapêutica genética, via catéter com VEGF, era segura e bem tolerada.

Em 2003, surgiram os resultados do estudo RAVE⁴⁰ que foi o primeiro ensaio aleatorizado a utilizar o VEGF como fármaco angiogénico. Este estudo, também multicêntrico de fase II, avaliou a segurança e eficácia da injeção intra-muscular de AdVEGF121 em 105 doentes com claudicação intermitente e doença oclusiva infra-inguinal. Foram aleatorizados em três grupos: dose baixa de AdVEGF, dose alta de AdVEGF e placebo, administradas em 20 injeções, numa só sessão.

Os resultados não mostraram diferenças significativas do "endpoint" primário (variação do perímetro de marcha após 12 semanas) nos três braços. Os "endpoints" secundários² (perímetro de marcha, IS, duração da claudicação e qualidade de vida) também não foram diferentes entre os três grupos, ao cabo de 12 e 26 semanas¹. Os autores concluíram que uma administração intra-muscular única de adVEGF121 não estava associada a melhoria da performance do exercício ou modificação da qualidade de vida.

Mais recentemente terminou um ensaio clínico patrocinado pela indústria farmacêutica destinado a estudar a eficácia e segurança do HGF, via plasmídeo, no tratamento dos doentes com isquemia crítica dos membros inferiores. Trata-se de um ensaio de fase II, controlado, aleatorizado e com dupla ocultação, desenhado para 100 doentes, em que os "outcomes" avaliados são a taxa de amputações, dor em repouso, mortalidade, cicatrização de úlceras isquémicas e qualidade de vida. Os resultados deste estudo deverão ser publicados em 2006⁴¹.

RAZÕES PLAUSÍVEIS PARA A INCONSISTÊNCIA DOS RESULTADOS

Os ensaios clínicos de fase II tiveram resultados menos consistentes do que os verificados em estudos em animais. Esta discrepância levanta várias hipóteses explicativas para o facto e que vão ser tomadas em consideração seguidamente:

1º. A resposta vascular dos doentes aos estímulos angiogénicos está comprometida *per se* e não devido à baixa disponibilidade dos factores de crescimento¹. Os doentes seleccionados para os ensaios clínicos, apresentavam frequentemente história de múltiplas tentativas de revascularização cirúrgica e percutânea. É possível que estes indivíduos apresentassem resistência à estimulação da neovascularização. Assim, os doentes admitidos nos ensaios clínicos podem representar grupos de doentes menos predispostos a responder a estas terapêuticas³.

2º. Os modelos experimentais não reflectem adequadamente o complexo biológico em que decorre a oclusão arterial crónica¹⁵.

3º. A estratégia que tem por objectivo estimular a angiogénese como tratamento para a doença arterial oclusiva, tem por base a formação de redes capilares, em vez de grandes artérias de condutância⁵. O fluxo está relacionado com o diâmetro elevado à quarta potência (Lei de Poiseuille). Assim se depreende que para substituir uma artéria principal que se encontre ocluída, seria necessário uma grande quantidade de capilares (cujo diâmetro é cerca de 10 m)²⁰. A eficácia de uma rede capilar como conduto de sangue é ainda mais condicionada pelo facto de haver grandes perdas de energia através destes pequenos vasos, cuja função é libertar localmente os nutrientes e o oxigénio⁵.

4º. Outro factor a ser tomado em consideração é a presença de co-morbilidades que possam condicionar a resposta angiogénica. Um registo clínico de Abaci⁵ mostrou que a arteriogénese está diminuída nos doentes diabéticos com doença coronária, sugerindo que este processo é influenciado por doenças sistémicas. Também não são conhecidos os factores de risco que afectam o desenvolvimento das colaterais na isquemia dos membros inferiores. Está descrito um menor número de colaterais da artéria femoral profunda, aquando da oclusão da femoral superficial, nos doentes diabéticos, com menor duração de sintomas e claudicantes fumadores. Os doentes diabéticos e com doença coronária também têm um menor número de colaterais em comparação com doentes coronários sem diabetes⁴. A disfunção endotelial está por outro lado associada à doença aterosclerótica e pode ter um papel significativo na menor resposta angiogénica³.

Há ainda a considerar o facto de muitos doentes incluídos nos estudos estarem a ser medicados com fármacos inibidores da proliferação endotelial *in vitro*. É o caso dos diuréticos (furosemida, espironolactona), IECAS e nitratos. Não se sabe se este efeito ocorre *in vivo*, mas os doentes sob terapêutica pró-angiogénica deveriam prescindir de utilizar estes fármacos²⁸.

EFEITOS ADVERSOS E SEGURANÇA

Em qualquer intervenção terapêutica, existem sempre efeitos adversos. No caso das terapêuticas biológicas é imprescindível associar aos habituais efeitos adversos, os potenciais efeitos derivados do tipo de abordagem. Assim, consideram-se dois grupos de efeitos adversos, ou seja, os detectados nos ensaios clínicos e estudos experimentais e os

eventuais, resultantes do desenvolvimento de novos vasos em tecidos não-alvo.

1. Efeitos adversos constatados em ensaios clínicos e estudos experimentais.

- Aumento da permeabilidade vascular em tecidos não-alvo. Num estudo recente em que se avaliaram as consequências da sobre-expressão do VEGF no rato, uma elevada percentagem de animais morreu em poucos dias devido a edema multi-orgânico grave⁹.
- Malformações vasculares. No primeiro relato de terapêutica genética com VEGF no tratamento de DAP, um doente desenvolveu três angiomas no membro inferior após várias semanas de tratamento¹.
- Edema dos membros inferiores. A administração sistémica de altas doses de VEGF tem o efeito potencial de originar edemas². Em 90 doentes tratados com VEGF 165 por transferência genética, observou-se edema em 34% dos doentes, sendo mais comum nos doentes com dor em repouso e úlceras isquémicas, em oposição aos claudicantes³. É no entanto de referir que nos estudos clínicos, o edema resolveu-se facilmente com recurso aos diuréticos¹⁰.
- Hipotensão², vasodilatação e taquicardia¹⁰. Estes efeitos adversos foram descritos nos ensaios clínicos de VEGF recombinante, porém, parecem ser ligeiros, transitórios e reversíveis.
- Toxicidade hematológica e renal². No caso do bFGF constatou-se como principal efeito adverso a proteinúria¹. Por este motivo, os doentes com função renal de base anormal, ou proteinúria, foram excluídos dos estudos com FGF. No entanto, no estudo TRAFFIC, verificou-se que ambas as doses de bFGF eram bem toleradas, com hipotensão aguda transitória e proteinúria registadas em baixas percentagens¹.
- Respostas inflamatórias indesejáveis. A terapêutica genética pode desencadear febre transitória, particularmente quando há utilização de vectores adenovirais¹. Num ensaio clínico aleatorizado, 61% dos doentes desenvolveram anticorpos anti-adenovírus¹. Este facto tem importantes limitações no que concerne à ulterior repetição dos tratamentos.

Apesar da maioria dos ensaios clínicos ter uma duração curta (duas semanas a um ano de "follow-up") os estudos de terapêutica genética na isquemia crítica dos membros inferiores e claudicação intermitente mostraram aceitáveis níveis de segurança.

2. Potenciais complicações decorrentes dos efeitos biológicos

- Retinopatia diabética. O desenvolvimento de novos vasos em tecidos não-alvo é particularmente grave no caso de ocorrer, por exemplo, na retina¹. O VEGF tem um importante papel na formação vascular em redor do disco óptico, podendo originar edema macular¹. É

possível que esta complicação particular não ocorra a não ser que o tecido esteja sensibilizado para responder aos estímulos angiogénicos. Ou seja, as células quiescentes têm uma baixa expressão constitutiva de receptores para o VEGF e FGF e assim, a não ser que os tecidos sejam expostos a altas doses destes agentes durante longos períodos, o tecido normal é resistente à neovascularização induzida pelos factores angiogénicos. No entanto, um doente com retinopatia diabética tem as suas células sensibilizadas, como se verificou pelos elevados níveis de receptores para o VEGF⁹. A maioria dos estudos clínicos incluíram vigilância ocular com fundoscópio e até ao presente, não há registo de efeitos adversos oculares. É de referir, porém, que muitos estudos excluíram previamente os doentes portadores de retinopatia diabética.

- Angiogénese tumoral. O crescimento dos microvasos nos tumores, através da angiogénese, parece ser crítico para o desenvolvimento tumoral. Assim, existem preocupações óbvias no que diz respeito aos doentes com pólipos, tumores ou anomalias benignas, que podem ser activadas em virtude da exposição sistémica a altas doses de citocinas angiogénicas. Estas considerações são plausíveis e difíceis de excluir, apesar de não haver registos de efeitos adversos graves relacionados com neoplasias, nos ensaios clínicos publicados. Inclusivamente, no ensaio VIVA (ensaio cardíaco), surgiram mais diagnósticos de doença maligna no grupo controlo do que no grupo terapêutico. Vários estudos experimentais, no entanto, mostraram que a exposição prolongada do músculo esquelético a elevados níveis locais de VEGF ou FGF pode causar tumores do tipo dos hemangiomas ou mesmo malformações vasculares⁹. É de referir, porém, que a angiogénese é necessária mas insuficiente, por si só, para estimular o crescimento neoplásico¹⁶.
- Crescimento e instabilidade da placa aterosclerótica. O VEGF e os seus receptores, VEGFR1 e VEGFR2 são sobre-expressos nas lesões ateroscleróticas⁹. Assim, a angiogénese pode predispor ao crescimento da placa aterosclerótica. A hipótese da angiogénese estimular o desenvolvimento do processo aterosclerótico, foi inicialmente proposta em 1984 quando Barger et al.⁵

constatarem que as redes microvasculares que originavam os vasa vasorum eram mais abundantes nas placas ateroscleróticas. Esta hipótese foi suportada por Folkman quando demonstrou que a inibição da angiogénese com TNP-470/endostatina originava uma diminuição do crescimento da placa no rato, sugerindo assim, um papel directo da angiogénese na progressão da placa aterosclerótica⁵. Apesar de a arteriogénese não estar envolvida no processo de formação da placa aterosclerótica, ignora-se se a estimulação desta vai agravar a formação da placa, pois diversos aspectos morfológicos da aterosclerose podem ser reconhecidos durante a arteriogénese. A invasão de monócitos, o ambiente inflamatório vigente, a elastólise, a migração e proliferação das células musculares lisas, a estimulação de moléculas de adesão e a tortuosidade das artérias envolvidas, são características de ambos os processos, arteriogénese e aterosclerose. Adicionalmente, a maioria dos factores de crescimento são pró-trombóticos⁹. Deve ser salientado, porém, que não houve resultados conclusivos nos estudos clínicos que demonstrassem aumento de volume da placa aterosclerótica.

CONCLUSÃO

É altura de reflectir sobre a questão colocada no início do presente trabalho. Efectivamente, a evolução e o investimento que esta área do conhecimento tem suscitado a nível dos centros de referência, antecipava resultados mais bem sucedidos do que os que se têm obtido a nível dos ensaios clínicos de fase II. É importante referir, no entanto, que na, última década estas são as terapêuticas mais inovadoras e com maior potencial de desenvolvimento que surgiram na literatura médica. A área da angiologia ganha novo protagonismo que se traduz na compreensão e tratamento simultâneo das co-morbilidades presentes na doença arterial periférica e que também se repercutem no sucesso terapêutico da angiogénese. Assim, é bem possível que a angiogénese venha a ser a terapêutica generalizada do futuro e que a descoberta dos mecanismos básicos deste processo possa vir permitir e otimizar a terapêutica farmacológica nos doentes com insuficiência vascular periférica e ampliar a área de actuação da especialidade de Angiologia e Cirurgia Vascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Collinson DJ, Donnelly R. Therapeutic Angiogenesis in Peripheral Arterial Disease: Can Biotechnology Produce an Effective Collateral Circulation? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 28: 9-23.
2. Mousa YA, Henderson P, Kent KC. Angiogenesis in Limb Ischemia. In: *Advances in Vascular Surgery*. Vol 11. Ed. Mosby, 2004, 121-31.
3. Khan TA, Sellke FW, Laham RJ. Gene therapy progress and prospects: therapeutic angiogenesis for limb and myocardial ischemia. *Gene Therapy*, 2003; 10: 285-91.
4. Wahlberg E. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J Vasc Surg*, 2003; 38:198-203.
5. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res*, 2001; 49: 543-53.
6. Helish A, Schaper W. Angiogenesis and arteriogenesis not yet for prescription. *Z Kardiol*, 2000; 89: 239-44.
7. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 2000; 6: 389-95.
8. Polverini PJ. Angiogenesis in Health and Disease: Insights into Basic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *J Dent Education*, 2002; 66: 962-75.
9. Epstein SE, Fuchs S, Zhou YF et al. Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth

- factors: basic principles, early results and potential hazards. *Cardiovasc Res*, 2001; 49: 532-42.
10. Tiong A, Freedman SB. Gene therapy for cardiovascular disease: The potential of VEGF. *Curr Opin Mol Ther*, 2004; 6: 151-9.
 11. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Rev. Cancer*, 2003; 3: 401-10.
 12. Kim HJ, Jang SY, Park JI. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease. *Exp Mol Med*, 2004; 36: 336-44.
 13. Hershey JC, Baskin EP, Glass JD et al. Revascularization in the rabbit hindlimb: dissociation between capillary sprouting and arteriogenesis. *Cardiovasc Res*, 2001; 49: 618-25.
 14. Markkanen JE, Rissanen TT, Kivelä A, Herttuala SY. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis and arteriogenesis in the heart gene therapy. *Cardiovasc Res*, 2005; 65: 656-64.
 15. Tang GL, Chang DS, Sarkar R et al. The effect of gradual or acute arterial occlusion on skeletal muscle blood flow, arteriogenesis, and inflammation in rat hindlimb ischemia. *J Vasc Surg*, 2005; 41: 312-20.
 16. Diaz-Sandoval LJ, Losordo DW. Gene therapy for cardiovascular angiogenesis. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3: 599 - 616.
 17. Santos TF. Angiogénese: mecanismos e factores reguladores. *RFML*, 2003; 8: 319-25.
 18. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld RS et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet*, 1996; 348: 370-74.
 19. Takeshita ST, Zheng LP, Brogi E et al. Therapeutic Angiogenesis A Single intraarterial Bolus of Vascular Endothelial Growth Factor Augments Revascularization in a Rabbit Ischemic Hind Limb Model. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 66270.
 20. Herttuala SY, Markkanen JE, Rissanen TT. Gene Therapy for Ischemic Cardiovascular Diseases: Some Lessons Learned from the First Clinical Trials. *Trends Cardiovasc Med*, 2004; 14: 295-300.
 21. Yang HT, Feng Y, Allen LA et al. Efficacy and specificity of bFGF increased collateral flow in experimental peripheral arterial insufficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000; 278: 1966-73.
 22. Joćeko J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit*, 2004; 10: 89-98.
 23. Perrin LA, June JE, Rosenbury W et al. Increased revascularization efficacy after administration of an adenovirus encoding VEGF121. *Gene therapy*, 2004; 11: 512-21.
 24. Kimura H, Esumi H. Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Bioch Pol*, 2003; 50: 49-59.
 25. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Bioch Pharm*, 2002; 64: 993-8.
 26. Gibaldi M. Regulating Angiogenesis: A New Therapeutic Strategy. *J Clin Pharm*, 1998; 38: 898-903.
 27. Waltenberger J. Growth factor signal transduction defects in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 2005; 65: 574-80.
 28. Thompson WD, Li WW, Maragoudakis M. The clinical manipulation of angiogenesis: pathology, side-effects, surprises and opportunities with novel human therapies. *J Pathol*, 2000; 190: 330-7.
 29. Arras M, Ito WD, Scholz D et al. Monocyte Activation in Angiogenesis and Collateral Growth in the Rabbit Hindlimb. *J Clin Invest*, 1998; 101: 40-50.
 30. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*, 1998; 97: 111-23.
 31. Isner JM, Baumgartner I, Rauh G et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg*, 1998; 28:964-73.
 32. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000 Oct; 36: 1239-44.
 33. Shyu KG, Chang H, Wang BW, Kuan P. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *Am J Med*, 2003; 114: 85-92.
 34. Mohler ER 3rd, Rajagopalan S, Olin JW et al. Adenoviral-mediated gene transfer of vascular endothelial growth factor in critical limb ischemia: safety results from a phase I trial. *Vasc Med*, 2003; 8: 9-13.
 35. Morishita R, Aoki M, Hashiya N et al. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension*, 2004; 44: 203-9.
 36. Comerota AJ, Throm RC, Miller KA et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial. *J Vasc Surg*, 2002; 35: 930-6.
 37. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 427-35.
 38. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 2053-8.
 39. Makinen K, Manninen H, Hedman M et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol Ther*, 2002; 6: 127-33.
 40. Rajagopalan S, Mohler III ER, Lederman RJ et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease. *Circulation*, 2003; 108: 1933-38.
 41. Powell RJ, Dormandy J, Simons M et al. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: design of the hepatocyte growth factor therapeutic angiogenesis clinical trial. *Vasc Med*, 2004; 9: 193-8.



tecnosal 

TRIFLUSAL

NASPEAF:
UM ESTUDO REFERÊNCIA
NA FIBRILHAÇÃO
AURICULAR

farmalux
GRUPOTECNIFAR

IMAGENS EM MEDICINA

A. Dinis da Gama

Clínica Universitária de Cirurgia Vascular
do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Falso aneurisma arterio-venoso pós-traumático carótida-jugular interna

Post traumatic arterio-venous false aneurysm between common carotid and internal jugular vein

J.I.G., do sexo masculino, serralheiro, foi vítima de acidente com engenho explosivo, cinco anos antes da observação, no decurso de uma acção militar em Angola, de que resultou ferida penetrante do pescoço, por fragmento metálico de granada de mão. A lesão provocou moderada hemorragia e volumoso hematoma, porém não necessitou de transfusão sanguínea. Nos anos que se seguiram e particularmente nos últimos meses começou a notar um aumento de volume da face lateral direita do pescoço, acompanhado de episódios de tosse paroxística e disfonia.

Referia também cansaço fácil e dispneia aos pequenos esforços. O exame físico mostrava a existência de uma tumefacção pulsátil com expansão, esférica, com cerca de 5 cm. de diâmetro, com frémito e sopro sistólico-diastólico à auscultação. Uma radiografia simples do pescoço mostrava a existência de um fragmento metálico ao nível de D2 e um discreto desvio da traqueia da linha média (Fig.1). Uma angiografia selectiva da carótida primitiva direita revelou a existência de um falso aneurisma carotídeo, com fistulização para a veia jugular interna (Fig.2). O diagnóstico recomendou



Figura 1



Figura 2

tratamento cirúrgico imediato.

A exploração cirúrgica confirmou a existência do falso aneurisma, com origem no terço médio da carótida primitiva e com ampla comunicação com a veia jugular interna, que se apresentava distendida e com fluxo pulsátil (Fig.3). A operação consistiu na ressecção segmentar da carótida e do falso aneurisma e na sua substituição por um enxerto

protésico de 6 mm. de diâmetro, culminando na reconstrução da veia jugular interna por meio de uma sutura simples da comunicação fistulosa (Fig.4).

O pós-operatório decorreu normalmente, sem complicações.

Revisto 15 anos após a operação encontrava-se bem, sem quaisquer sintomas e desenvolvia uma vida normal.

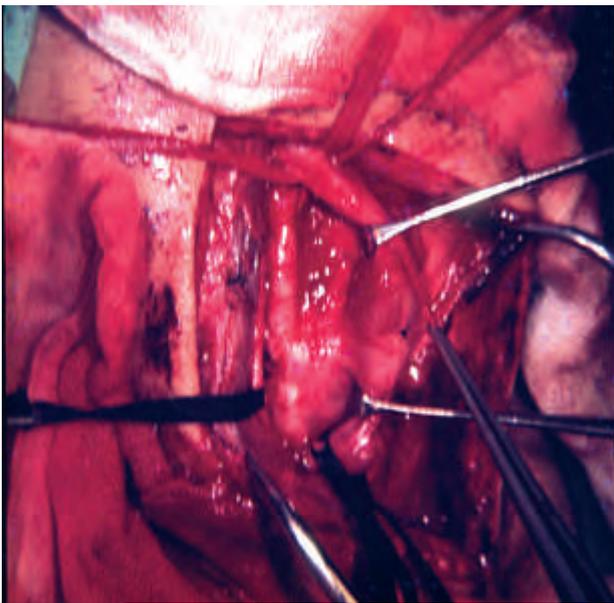


Figura 3

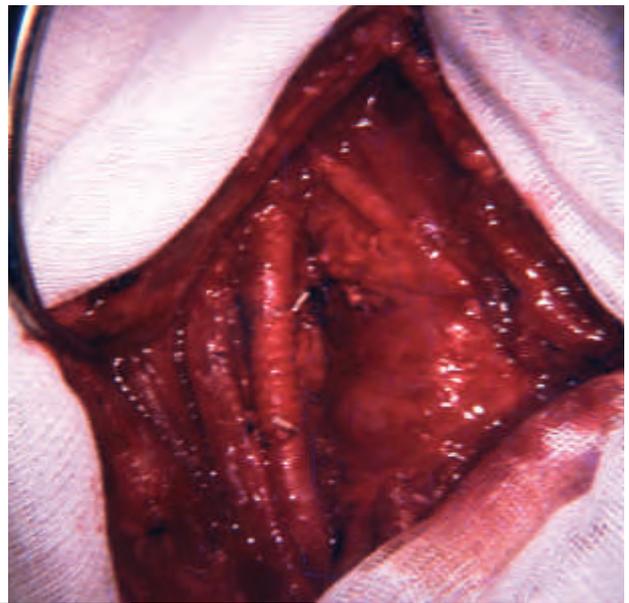


Figura 4



X^o

CONGRESSO INTERNACIONAL

Sociedade Portuguesa de Cirurgia
Cardio-Torácica e Vascular



Hotel Vila Sol - Vilamoura - Algarve
30 de Novembro - 2 de Dezembro de 2006

PROGRAMA CIENTÍFICO

Novas fronteiras na Imagiologia cardio-torácica e vascular ■ Endotélio vascular - da fisiologia à patologia ■ Diabetes mellitus e doença cardiovascular ■ Fibrilhação auricular ■ Suporte ventricular mecânico ■ Cancro do pulmão - um desafio terapêutico ■ Progressos no tratamento da úlcera de perna ■ Redefinição das especialidades e implicações educacionais ■ Comunicações livres: Prémios Cid dos Santos e Machado Macedo

Simpósio Médico-Enfermagem: Cuidados Intensivos pós-operatórios em cirurgia cardio-torácica e vascular

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Vasoprost* **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada ampola contém: Substância activa: Alprostadil 20 mg. (sob a forma de clatrato α -ciclodextrina). Excipientes: Alfadex 646,7 mg. Lactose anidra 47,5 mg. Peso total 48,2 mg. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Liofilizado. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS:** **4.1. Indicações terapêuticas:** Tratamento da doença arterial oclusiva crónica nos estádios III e IV (classificação de Leriche-Fontaine). **4.2. Posologia e modo de administração:** Vasoprost é um injectável para ser administrado por via Intra-arterial ou endovenosa. Administração Intra-arterial. Dissolver o conteúdo de uma ampola de Vasoprost (equivalente a 20 mg de alprostadil) em 50 ml de soro fisiológico. Salvo critério médico, recomenda-

o seguinte esquema posológico: Meia ampola de Vasoprost (10 mg de alprostadil) em perfusão intra-arterial durante 1 a 2 horas, usando preferencialmente bomba de perfusão. Caso seja necessário, e em particular quando existem lesões necróticas e a tolerância é satisfatória, a dose pode ser aumentada para uma ampola (20 mg de alprostadil). A dose habitual é de uma perfusão por dia. Se a perfusão intra-arterial é realizada por meio de cateter permanente e conforme a tolerância e a gravidade da patologia, recomenda-se uma dose de 0,1 a 0,6 hg/kg/min administrada utilizando uma bomba de perfusão durante 12 horas (equivalente a 1/4 e a 1 e 1/2 ampolas de Vasoprost). Administração intravenosa: Salvo critério médico, recomenda-se o seguinte esquema de administração: Dissolver o conteúdo de 2 ampolas de Vasoprost (equivalente a 40 mg de alprostadil) em 50-250 ml de soro fisiológico e administrar a solução resultante por via intravenosa durante 2 horas. A frequência de administração é de 2 vezes/dia. Em alternativa, dissolver o conteúdo de 3 ampolas de Vasoprost (60 mg de alprostadil) em 50 a 250 ml de soro fisiológico e administrar por perfusão IV durante 3 horas, uma vez ao dia. Em doentes com insuficiência renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), o tratamento deverá iniciar-se com uma ampola de Vasoprost administrada durante um período de 2 horas, duas vezes ao dia (40 mg de alprostadil). Dependendo do quadro clínico, a dose pode ser aumentada ao fim de 2 ou 3 dias, até alcançar as doses habituais anteriormente descritas. O volume líquido administrado aos doentes com insuficiência renal e aqueles que pela sua condição cardíaca possam incorrer em risco de sobrecarga hídrica deve restringir-se a 50 a 100 mg/dia e administrar-se utilizando uma bomba de perfusão. Normas de administração: Após 3 semanas de tratamento, deve decidir-se se a continuação do tratamento é benéfica para o doente. Se não se verificar resposta terapêutica, deve-se interromper o tratamento. O período de tratamento não deve exceder as 4 semanas. A solução deve preparar-se imediatamente antes da perfusão e deve ser usada após a sua reconstituição. A solução remanescente deve ser descartada. **4.3. Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao alprostadil (princípio activo do Vasoprost). Vasoprost não deve ser administrado durante a gravidez ou durante o aleitamento. Vasoprost não deve ser administrado a doentes com doença cardíaca preexistente como, por exemplo, doença cardíaca não compensada, mal controlada ou inadequadamente tratada, nomeadamente: insuficiência cardíaca, arritmias, insuficiência coronária, doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, ou ainda doentes com edema ou infiltração pulmonar radiologicamente comprovados ou com doença pulmonar obstrutiva crónica grave. Vasoprost não deve ser administrado a doentes com sintomas de lesão hepática activa (elevação das aminotransferases ou da g-GT) ou com história de doença hepática ou a doentes em que o efeito de Vasoprost pode aumentar o risco hemorrágico (por exemplo: doentes com úlcera péptica). Devem ser tomadas precauções quando o produto é administrado a doentes de risco (ver "Precauções"). **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização:** Precauções gerais: Vasoprost deve ser administrado apenas por prescrição facultativa sob controlo médico rigoroso e especializado, em centros com equipamento adequado que permita a monitorização cardiovascular do doente. No tratamento da úlcera isquémica das extremidades, a eficácia do produto é ligeiramente inferior quando se administra por via endovenosa do que quando se administra por via intra-arterial. Portanto recomenda-se a utilização da via endovenosa nos doentes em que a perfusão intra-arterial não seja possível (por exemplo, doentes com oclusão arterial proximal) ou ainda, quando os possíveis riscos da administração intra-arterial superem o benefício terapêutico esperado. Administração com precauções: Os doentes que, devido à sua idade, são mais susceptíveis de sofrer de insuficiência cardíaca, edemas periféricos ou insuficiência renal, bem como os doentes que sofram de doença coronária, devem permanecer internados sob vigilância médica durante um dia após o tratamento com Vasoprost. Afim de evitar os sintomas de hiper-hidratação nestes doentes, recomenda-se que o volume de líquido de perfusão não exceda 50 a 100 ml por dia (bomba de perfusão) devendo as funções cardiovasculares do doente ser frequentemente monitorizadas. (Ex: tensão arterial, ritmo cardíaco), incluindo, se necessário, balanço hídrico, pressão venosa central e electrocardiograma. Os doentes com edemas periféricos ou com insuficiência renal (creatinina sérica > 2,0 mg/dl) deverão ser monitorizados de igual modo. Precauções para a utilização: Perante o aparecimento de efeitos secundários, deve reduzir-se a velocidade de perfusão ou suspender a perfusão rapidamente. Quando se utiliza bomba de perfusão convém ter o máximo cuidado para que não entrem bolhas de ar na bomba ou na seringa. **4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção:** O tratamento com Vasoprost pode potenciar o efeito dos fármacos hipotensores (anti-hipertensores), vasodilatadores e fármacos utilizados no tratamento da doença cardíaca coronária. Os doentes que façam este tratamento concomitantemente com Vasoprost requerem intensa monitorização cardiovascular. A administração concomitante de Vasoprost com anti-coagulantes e inibidores da agregação plaquetária pode aumentar o risco de hemorragia. **4.6. Gravidez e aleitamento:** Vasoprost não deve ser administrado a grávidas ou mulheres em fase de aleitamento (*vide* contra-indicações). **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Não se encontram descritos. **4.8. Efeitos indesejáveis:** Durante a administração de Vasoprost, é frequente a ocorrência de dor, eritema e edema no membro em que a perfusão é realizada. Sintomas idênticos ocorrem, por vezes, durante a administração intravenosa e pode também ocorrer *flushing* da veia utilizada. Estes efeitos secundários, que estão relacionados com o produto ou são causados pelo procedimento da punção, desaparecem quando a dose é reduzida ou a perfusão é interrompida. Os sintomas que passamos a enumerar, ocorrem ocasional e independentemente da via de administração: cefaleias, reacções adversas gastrointestinais (ex. diarreia, náuseas, vómitos), rubor e parestesias. Os sintomas seguintes foram relatados em raras ocasiões após a administração IA ou IV: hipotensão, taquicardia, angor, elevação das aminotransferases, leucopenia ou leucocitose, artralgias, confusão mental, convulsões, febre, diaforese, calafrios e reacções alérgicas. Em raras ocasiões foram também registadas alterações da proteína C-reactiva. O quadro volta rapidamente ao normal após a suspensão do tratamento. Num número muito reduzido de doentes foi ainda relatada uma hiperostose reversível dos ossos longos, após 4 semanas de tratamento. Um também muito reduzido número de doentes desenvolveu edema pulmonar agudo ou insuficiência cardíaca global durante o tratamento com Vasoprost. **4.9. Sobredosagem:** Dada a sua forma de administração é improvável que se verifique intoxicação. Em caso de sobredosagem, poderá verificar-se uma queda de tensão arterial. Recomenda-se monitorização intensa e tratamento de suporte hemodinâmico. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** O princípio activo de Vasoprost é a prostaglandina E- γ (alprostadil) cujas propriedades hemodinâmicas e acção anti-agregante plaquetária justificam a sua indicação no tratamento da doença vascular periférica grave. **5.1. Propriedades farmacodinâmicas:** Efeito sobre a musculatura vascular lisa: Após a administração de Vasoprost por via intra-arterial, na dose de 0,1 hg/kg/minuto, observou-se um aumento do fluxo sanguíneo no músculo tibial anterior, em doentes com doença oclusiva arterial crónica. Em doentes com oclusão arterial crónica e após administração por perfusão intravenosa de doses entre 5 e 8 hg/kg/minuto, produz um aumento do fluxo a nível das artérias pediosa e tibial posterior. Efeito inibidor da agregação plaquetária: A prostaglandina E-j inibe a agregação plaquetária induzida por diferentes substâncias coagulantes. *In vitro*, a concentração inibitória 50 de Vasoprost sobre a agregação induzida pelo ADR trombina e colagénio foi de 19,3 e 61 hg/ml, respectivamente. Em doentes com oclusão arterial periférica, a perfusão intra-arterial de Vasoprost na dose de 0,1-1 hg/kg/min inibe a agregação plaquetária do sangue venoso local. Em doentes com doença arterial oclusiva crónica a perfusão via endovenosa de Vasoprost na dose de 5-10 hg/kg/min inibe a agregação plaquetária. **5.2. Propriedades farmacocinéticas:** O alprostadil é uma substância endógena com uma semi-vida extremamente curta. Após a administração via endovenosa de 60 mg de Vasoprost a 2 voluntários são detectaram-se concentrações plasmáticas máximas de 5 pg/ml acima dos valores basais (valor basal 2-3 pg/ml). Depois de cessar a perfusão, as concentrações plasmáticas voltam aos valores basais em cerca de 10 minutos. Devido à sua semi-vida curta, o estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas é rapidamente atingido logo após o início da perfusão. Como resultado da sua biotransformação, foram detectados dois metabolitos: 13,14-di-hidro-alprostadil (PGE $_0$) e 15-Keto-PGE $_0$. Após a administração IV de 60 mg, detectaram-se 2 horas depois níveis plasmáticos de PGEg de 12 pg/ml acima dos valores basais (valor basal: 1-2 mg/ml). Os níveis plasmáticos de 15-keto-PGE $_0$ foram de 150 pg/ml, acima do valor basal de 8 pg/ml. A semi-vida foi de 1 minuto (fase α) e 30 minutos (fase β) para a PGE $_0$ e de 1 minuto e 16 minutos, respectivamente, para a 15-keto-PGE $_0$. O alprostadil sofre biotransformação predominantemente a nível pulmonar. Durante a primeira passagem pelos pulmões é metabolizado entre 60-90%. Os principais metabolitos (15-keto-PGE- γ , PGE $_0$ e 15-keto-PGEg) produzem-se por oxidação enzimática do grupo C $_{15}$ -OH seguida de uma redução da dupla ligação C-13,14. O 15-keto-PGE $_0$ só foi detectado *in vitro* numa preparação de homogeneizado de pulmão, enquanto que a PGE $_0$ e o 15-keto-PGEg se encontram no plasma. Após a degradação por b-oxidação e w-oxidação, os principais metabolitos são eliminados pela urina (88%) e pelas fezes (12%) em 72 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 90%. A α -ciclodextrina tem uma vida média de \pm 7'. Elimina-se de forma inalterada por via renal. **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS:** **6.1. Lista de excipientes:** Cada ampola contém: 646,7 mg de alfadex e 47,5 mg de lactose anidra. **6.2. Incompatibilidades:** Não se encontram descritas. **6.3. Período de armazenamento:** 48 meses. **6.4. Precauções especiais a tomar durante o armazenamento:** Vasoprost deve armazenar-se protegido da luz e a uma temperatura inferior a 25°C. A solução deve ser preparada imediatamente antes da perfusão e deve ser usada após a sua reconstituição. A solução remanescente deve ser descartada. A reconstituição deve ocorrer na própria embalagem primária da solução de perfusão, esta deve ser de vidro e o líquido de perfusão deve corresponder preferencialmente a uma solução a 0,9% de cloreto de sódio. **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente:** Caixa com 15 ampolas de vidro de 5 ml, autoquebráveis. **6.6. Instruções de utilização, manipulação e eliminação:** **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Esteve Farma, Lda. Av. do Forte, 3 - Edifício Suécia II, Piso 4 A - 2794-044 Camaxide. Sob licença da Schwarz Pharma. **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 253 1382. **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO • FRAXODIP
 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA • Composição por 1 ml de solução:
 Nadroparina cálcica: 19 000 (UI Anti-Xa)
 Seringas pré-carregadas com:

Volume	Nadroparina cálcica (UI anti-Xa)
0,6 ml	11 400
0,8 ml	15 200
1,0 ml	19 000

3. FORMA FARMACÉUTICA • Solução injectável. 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS • 4.1. Indicações terapêuticas: Tratamento da trombose venosa profunda. 4.2. Posologia e modo de administração:

NOTA: QUANTIFICAÇÃO

As diferentes heparinas de baixo peso molecular têm concentrações expressas em unidades diferentes: unidades U₁/mg. Por isso, deve ter-se atenção especial e respeitar o modo de dosagem específico de cada uma das especialidades.

A nadroparina não se destina à administração por via intramuscular. A nadroparina deve ser administrada por via subcutânea. A injeção deve ser administrada ao nível da cintura abdominal antero-lateral, tanto à direita como à esquerda. A agulha deve ser completamente introduzida, perpendicularmente e não anguladamente numa prega cutânea entre o polegar e o indicador; a prega deve ser mantida durante o tempo da injeção. As seringas graduadas permitem ajustar o volume a administrar sempre que for necessária adaptação da dose ao peso do doente. - **Adultos:** A nadroparina deve ser administrada por via subcutânea, uma vez por dia durante um período de 10 dias. A posologia deve ser adaptada em função do peso corporal do doente de acordo com a tabela seguinte:

Peso corporal (kg)	Volume de nadroparina administrado UMA VEZ por dia
< 50 kg	0,4 ml
50-59 kg	0,5 ml
60-69 kg	0,6 ml
70-79 kg	0,7 ml
80-89 kg	0,8 ml
> 90 kg	0,9 ml

O tratamento com anticoagulante oral deve ser, salvo indicação em contrário, iniciado o mais cedo possível. O tratamento com a nadroparina não deve ser interrompido antes da obtenção dos níveis pretendidos de INR. É imperativo realizar-se a monitorização das plaquetas durante todo o tratamento com nadroparina (ver 4.4) - **Crianças e adolescentes:** A nadroparina não está recomendada em crianças e adolescentes dado ser insuficiente informação sobre segurança e eficácia para estabelecer a posologia nos doentes com menos de 18 anos de idade. - **Idosos:** Não é necessário ajustar a posologia no idoso, a não ser que a função renal esteja diminuída. Recomenda-se que a função renal seja avaliada antes do início do tratamento (ver insuficiência renal e 5.2) - **Insuficiência renal:** tratamento de doença tromboembólica venosa: Nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada a receber as doses de tratamento de nadroparina, a dose deve ser reduzida em 25%. A nadroparina está contra-indicada nos doentes com insuficiência renal grave (ver 4.4 e 5.2) - **Insuficiência hepática:** Não foram realizados ensaios clínicos nos doentes com insuficiência hepática. 4.3. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância activa nadroparina ou a qualquer dos excipientes. - Antecedentes de trombose com terapêutica com nadroparina (ver 4.4) - Hemorragia activa ou risco hemorrágico elevado relacionado com a terapêutica da hemostase, com excepção da coagulação intravascular disseminada (CID), não induzida pela heparina. - Lesão orgânica potencialmente hemorrágica (tal como úlcera péptica activa). - Acidente vascular cerebral hemorrágico. - Endocardite infecciosa aguda. - Insuficiência renal grave (deparação da creatinina < 30 ml/min) em doentes que receberam tratamento da doença tromboembólica venosa. - A anestesia loco-regional está contra-indicada em procedimentos de órgãos electivos em doentes que estejam a receber tratamento com heparina. Quando a heparina é utilizada apenas profilacticamente esta contra-indicação não se aplica. 4.4. **Advertências e precauções especiais de utilização:** **Monitorização da contagem de plaquetas:** Devido à possibilidade de ocorrência de trombocitopenia induzida pela administração de heparinas, a contagem plaquetária deve ser monitorizada regularmente ao longo de todo o tratamento com a nadroparina. Foram reportados alguns casos de trombopenia, por vezes graves. Estes podem encontrar-se associados, a trombose arterial e/ou venosa. Este diagnóstico deve ser evitado nos seguintes casos: - Trombocitopenia, ou qualquer diminuição significativa da contagem das plaquetas (> 30 a 50% do valor inicial), e agravamento de uma situação de trombose no decurso do tratamento, - surgimento de trombose no decurso do tratamento, - coagulação intravascular disseminada. Nestes casos o tratamento com nadroparina deve ser interrompido. Estes acidentes são provavelmente de natureza imunológica e, durante um primo no tratamento, observam-se na sua grande maioria entre o 5^o e o 21^o dias do tratamento. No entanto podem surgir numa fase mais tardia mais precoce desde que existam antecedentes de trombocitopenia com o tratamento com heparina. Quando se observa uma situação de trombocitopenia em doentes tratados com heparina (standard ou de baixo peso molecular), pode encerrar-se um tratamento com nadroparina. Nestes casos, se existe indicação, a administração de heparina, impõe uma vigilância cuidadosa, particularmente no que diz respeito aos sinais clínicos e à monitorização diária dos valores plaquetários. O tratamento deve ser interrompido de imediato se se verificar uma situação de trombocitopenia, na medida em que estão descritas recorrências agudas. Se ocorrer trombocitopenia com tratamento com heparina (heparina clássica ou outra heparina de baixo peso molecular), pode considerar-se o tratamento com outra classe de anti-trombóticos. Caso estas não estejam disponíveis, deve ser equacionada a substituição com outra heparina de baixo peso molecular ou a administração de heparina por via intravenosa. Neste caso deve realizar-se a monitorização da contagem plaquetária, pelo menos diariamente, e o tratamento deve ser interrompido logo que possível, caso que foram reportadas trombocitopenias iniciais persistentes mesmo após substituição. Os ensaios de agregação plaquetária *in vitro*, proporcionam apenas um valor de orientação limitado. **Idosos:** antes de iniciar o tratamento, aconselha-se proceder à avaliação da função renal (ver também 4.3). Recomenda-se precaução quando a nadroparina é administrada nos seguintes situações dando poderem estar associadas a um aumento do risco de hemorragia: - Insuficiência hepática, - Insuficiência renal (ver 4.2, 4.3 e 5.2) - Hipertensão arterial não controlada; - Antecedentes de doença gastrocudal ou qualquer outra lesão orgânica potencialmente hemorrágica; - Doença vascular da coróideia; - Período pós-operatório após cirurgia cerebral, macia a espinal ou ocular. A ocorrência pode induzir supressão da secreção da aldosterona pelas suprarrenais, o que conduz à hipotensão, particularmente em doentes com níveis elevados de potássio ou em situações de risco de aumento dos valores de potássio plasmático. Iste caso doentes com diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, doenças metabólicas pré-existent ou que estejam a ser tratados com fármacos susceptíveis de origem hiperalémica (i.e. inibidores da enzima de conversão da angiotensina, a AINE). O risco de hipotensão pode aumentar com a duração do tratamento, sendo normalmente reversível. O potássio plasmático deve ser monitorizado nos doentes em risco. Em doentes sujeitos a anestesia epidural ou espinal, ou a punção espinal, a utilização profiláctica de heparina está muito raramente associada a hematomas epidural ou espinal e pode consequentemente provocar paralisia prolongada ou permanente (ver 4.4). O risco encontra-se aumentado na utilização do cateter epidural ou espinal em anestésicos, na utilização concomitante de fármacos que afectam a hemostase (tais como anti-inflamatórios não esteróides - AINEs, inibidores de agregação plaquetária e anticoagulantes), e na punção traumática ou repetida. Assim, a prescrição concomitante de terapêutica que provoque o bloqueio do sistema nervoso central e de um tratamento com anticoag. antes deve ser ponderada cuidadosamente, tendo em conta a avaliação individual risco/benefício nas seguintes situações: - Em doentes já tratados com anticoagulantes, os benefícios de um bloqueio do sistema nervoso central devem ser ponderados em relação aos riscos. - Em doentes em cirurgia electiva programada com bloqueadores do sistema nervoso central, os benefícios da terapêutica com anticoagulantes devem ser ponderados em relação aos riscos. Após a última administração de heparina em doses profiláticas, a decisão de colocação ou retirada do cateter epidural ou espinal, deverá ter em conta o perfil do doente e as características do fármaco. A dose subsequente não deve ser administrada sem que tenham ocorrido, pelo menos quatro horas. A administração só deve ser efectuada após ter terminado o procedimento cirúrgico. Se o

médico decidir administrar anticoagulantes, no contexto da anestesia epidural ou espinal, deve ser efectuada uma vigilância muito rigorosa e uma monitorização frequente do sítio de inserção de serem detectados quaisquer sinais e sintomas de disfunção neurológica, tais como: lombalgias, diminuição da sensibilidade ou da actividade motora (parésias e adinamias nos membros inferiores), disfunção da vesícula ou da bexiga. Os enfermeiros devem ser treinados para reconhecer estes sinais e sintomas. Os doentes devem ser instruídos para avisar de imediato o enfermeiro ou o médico, caso detectem qualquer destes sinais ou sintomas. Se houver suspeita de sinais ou sintomas de hemorragia epidural ou espinal, deve ser efectuada com urgência o diagnóstico e o tratamento que deverá incluir descompressão imediata da epidural-moeda. A utilização concomitante de ácido acetil salicílico e outros salicilatos e anti-inflamatórios não esteróides, bem como o uso de anti-agregantes plaquetários, por poderem aumentar o risco de hemorragia, representa uma contra-indicação relativa para a administração de nadroparina na profilaxia ou tratamento das alterações tromboembólicas venosas. Quando estas associações não puderem ser evitadas, recomenda-se a monitorização clínica e biológica cuidadosa. 4.5. **Interações medicamentosas e outras formas de interacção:** A nadroparina deve ser administrada com precaução em doentes a administrar anticoagulantes orais e glicosilados e de actuação em via sistémica. Quando a terapêutica com anticoagulantes orais é iniciada em doentes a administrar nadroparina, a terapêutica com nadroparina deve ser continuada até à estabilização dos níveis de INR. 4.6. **Gravidez e aleitamento:** Não foram realizados ensaios clínicos sobre o efeito da nadroparina na fertilidade. **Gravidez:** Os estudos realizados no animal não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos ou tóxicos para o feto. Contudo, a informação clínica no ser humano relativa à passagem através da barreira placentária é limitada. Os dados de um número limitado de exposições durante a gravidez, indicam a não existência de qualquer efeito adverso da nadroparina na gravidez ou na saúde do feto ou do recém-nascido. Desta modo, desaconselha-se a utilização da nadroparina no decurso da gravidez, impondo-se em cada caso uma avaliação do benefício/risco. **Aleitamento:** Desaconselha-se a utilização da nadroparina no decurso da amamentação, uma vez que também se desconhece se a nadroparina é ou não excretada no leite materno. 4.7. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. 4.8. **Efeitos indesejáveis:** Os efeitos adversos estão descritos seguidamente por sistema de órgãos e frequência. As frequências são referidas do seguinte modo: Muito frequentes >10%; Frequentes >100 a <100; Pouco frequentes >1000 e <1000; Raras >100 000 e <100000. Muito raras <10 000. **Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** Muito comuns: manifestações hemorrágicas em vários locais. Surgem essencialmente, quando em presença de factores de risco associados (ver 4.3 e 4.5). Raros: tromboembolia por vezes tromboembolia (ver 4.4). Muito raras: eosinofilia reversível com a interrupção do tratamento. **Doenças do sistema imunitário:** Muito raras: reacções de hipersensibilidade (incluindo angioedema e reacções cutâneas). **Alterações metabólicas e alimentares:** Muito raras: hipercalcemia reversível relacionada com hipoadosteronismo induzido pela heparina, particularmente em doentes de risco (ver 1.4.). **Doenças hepato-biliares:** Comuns: elevação dos níveis das transaminases, normalmente transitória. **Afectões dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Muito comuns: pequenos hematomas no local da injeção. Alguns casos pode-se notar a formação de nódulos que não correspondem a um empelamento da heparina administrada, e que desaparecem em fim de alguns dias. Muito raras: necrose cutânea, normalmente no local da injeção. Estes fenómenos são precedidos pelo aparecimento de purpura, ou de placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, com ou sem sinais gerais. Neste caso o tratamento deve ser suspenso de imediato. **Alterações na função sexual:** Muito raro: priapismo. Foram notificados casos muito raros de hematoma do canal do epidural ou espinal associados à utilização profiláctica de heparina, no contexto da anestesia epidural ou espinal e da punção espinal. Estes hematomas causaram diversos graus de disfunção neurológica, incluindo paralisia prolongada ou permanente (ver 4.4.). 4.9. **Sobredosagem:** Em caso de sobredosagem os sinais e sintomas principais são as hemorragias. Deverá ser efectuada a determinação dos parâmetros de coagulação. As manifestações hemorrágicas menores raramente necessitam de tratamento específico. A redução da dose de nadroparina, ou o equiparamento da mesma à corrente sanguínea para a resolução da situação. Nos casos mais graves só a administração de sultato de protamina pode neutralizar o efeito anticoagulante da nadroparina, mantendo no entanto uma actividade anti-Xa residual. 0,2 ml de sultato de protamina neutralizam cerca de 950 UI anti-Xa de nadroparina. A quantidade de protamina injetada deve ter em consideração o tempo decorrido após a injeção de heparina, podendo eventualmente, existir-se uma diminuição das doses. - **Propriedades farmacológicas:** 5.1. **Propriedades farmacodinâmicas:** Grupo farmacoterapêutico: V5-a.2 - Anticoagulantes e antitrombóticos. Heparinas. Classificação ATC: B01A B05. A nadroparina é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela depolimerização de hepar na standard. Trata-se de um glicosídeo orgânico de peso molecular médio de aproximadamente 4 300 da. uns. A nadroparina apresenta uma ligação de alta afinidade factor a protina anti-coagulante III plasmática (ATIII). Esta ligação origina uma rápida inibição do factor Xa, o que contribui para alto potencial antitrombótico da nadroparina. Outros mecanismos que contribuem para a actividade antitrombótica da nadroparina incluem estimulação do factor tecidual da via de inibição TFP1, activação da fibrinólise por via de libertação directa do activador plaminogénico de células endoteliais e a modificação dos parâmetros hemorrológicos (diminuição da viscosidade sanguínea e aumento das plaquetas e fluidez de membrana granulocítica). A nadroparina tem uma elevada relação anti-Xa para a actividade anti-Xa. A sua actividade é imediata, embora possa um efeito prolongado. Comparativamente com as heparinas não-fractionadas a nadroparina tem menor efeito na função trombocitária e agregação e tem apenas um efeito ligeiro sobre a hemostase primária. 5.2. **Propriedades farmacocinéticas:** Os parâmetros farmacocinéticos são avaliados com base na actividade biológica. I.e. pela determinação da sua actividade anti-Xa. O máximo da actividade anti-Xa (C_{max}) é atingido 5-5 horas (T_{max}), após a administração por via subcutânea. A biodisponibilidade é praticamente total (82%). Após a administração por via intravenosa, máximo plasmático do nível anti-Xa é atingido em menos de 10 min, e o tempo de semi-vida de cerca de 2 horas. O tempo de semi-vida de eliminação avaliado após a administração por via subcutânea é aproximadamente 3,5 horas. Contudo a actividade anti-Xa é detectável pelo menos 18 horas após administração de 1900 UI anti-Xa. **Grupos especiais de doentes:** **Idosos:** Geralmente a função renal diminui com a idade, assim a eliminação é mais lenta nos idosos (ver 5.2). A possibilidade de diminuição da função renal neste grupo etário deve ser considerado e a dose ajustada de acordo (ver 4.4). **Insuficiência renal:** Num ensaio clínico para estudo da farmacocinética da nadroparina administrada por via intravenosa em doentes com vários graus de insuficiência renal, foi determinada uma correção em relação à depuração da nadroparina e à depuração da creatinina. Comparativamente com os voluntários saudáveis, a AUC e o tempo de semi-vida de eliminação médios aumentaram em 22%-87% e a depuração plasmática média diminuiu para 47%-64% relativamente ao normal. No ensaio observou-se uma grande variabilidade inter-individual. Nos indivíduos com insuficiência renal grave, o tempo de semi-vida de eliminação da nadroparina administrada por via subcutânea, foi prolongado em aproximadamente 6 horas. Os resultados indicam que pode ocorrer uma acumulação ligeira da nadroparina nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (deparação da creatinina superior ou igual a 30 ml/min e menos de 60 ml/min) e, por conseguinte, a dose deve ser reduzida em 25% nos doentes a administrar nadroparina para tratamento da doença tromboembólica venosa (ver 4.2 e 4.4). A nadroparina está contra-indicada nos doentes com insuficiência renal grave a administrar nadroparina para tratamento destas condições (deparação da creatinina menos de 30 ml/min) (ver 4.3). - **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** GlaxoSmithKline - Produtos Farmacéuticos, Lda - Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 - Arcozelo, Miraflores - 1495-131 Algue - **NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 3600050 - 2 seringas pré-carregadas 0,6 ml; 3501265 - 2 seringas pré-carregadas 0,8 ml; 3501582 - 2 seringas pré-carregadas 1 ml - **DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 19.02.2001 - **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 05.09.2005

FRAXODIP®	Nº de Registo	PVP IVA	Regime Geral 70%		Regime Especial 85%	
			Estado	Utente	Estado	Utente
2 Seringas pré-carregadas 0,6 ml	3500980	16,47 €	11,53 €	4,94 €	14,00 €	2,47 €
2 Seringas pré-carregadas 0,8 ml	3501265	21,93 €	15,35 €	6,58 €	16,64 €	3,29 €
2 Seringas pré-carregadas 1,0 ml	3501582	27,51 €	19,26 €	8,25 €	23,38 €	4,13 €

In thoracic disease,
we take you where no one else can.



- Flexible, maneuverable, low-profile design facilitates access to the most tortuous anatomies, including the descending aortic arch
- The only thoracic device designed to offer utmost durability, flexibility, and ease of use
- Wide size offering allows treatment of the simplest to the most challenging aortic anatomies with fewer procedural complications and less device being required



CORMÉDICA
GRUPO CH-WERFEN

CORMÉDICA, LDA
GRUPO CH-WERFEN
Tel. 214247300
Fax 214286012



goremical.com

EU: (00800)6334 4673



daflon® 500 mg

Fracção Flavonóica Purificada Micronizada



micronizado para MAIOR EFICÁCIA CLÍNICA

Insuficiência venosa crónica
Doença hemorroidária

2 a 6 comp./dia

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: DAFILON 500. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA e QUANTITATIVA: Fracção flavonóica purificada micronizada 500 mg por comprimido revestido contendo: - 90% de Diosmina, ou seja 450 mg por comprimido revestido; - 10% de flavonoides expressos em hesperidina, ou seja 50 mg por comprimido revestido. FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos revestidos. INFORMAÇÕES CLÍNICAS - Indicações terapêuticas: Tratamento dos sintomas e sinais relacionados com a insuficiência venosa (pernas pesadas, dor, cansaço, edema); - Tratamento das úlceras de origem venosa, em associação com compressão e tratamento local; - Tratamento sintomático de hemorroidas agudas. Posologia e modo de administração: De acordo com a prescrição médica. Posologia habitual: 2 comprimidos revestidos por dia. Na crise hemorroidária: - nos 4 primeiros dias: 6 comprimidos revestidos repartidos em 3 tomas; - nos 3 dias seguintes: 4 comprimidos revestidos repartidos em 2 tomas; em seguida voltar à posologia de manutenção: 2 comprimidos revestidos por dia. Contra-indicações: Hipersensibilidade conhecida ao produto. Advertências e Precauções especiais de utilização: A administração deste medicamento no tratamento sintomático de hemorroidas agudas, não substitui o tratamento de outros problemas anais. Se não há remissão dos sintomas, deve proceder-se ao exame proctológico e o tratamento deve ser revisto. Ver utilização em caso de gravidez e de aleitamento. Interações medicamentosas e outras: Não se conhecem. Gravidez e Aleitamento: Gravidez: Estudos experimentais no animal não evidenciaram efeito teratogénico. Na espécie humana, até hoje, não foi referido qualquer efeito nefasto. Aleitamento: Na ausência de dados sobre a excreção no leite, o tratamento deve ser evitado durante a amamentação. Efeitos sobre a capacidade de condução de veículos ou de máquinas: O Daflon 500, parece não interferir na capacidade de condução ou de utilização de máquinas. Caso ocorram tonturas não deve conduzir ou utilizar máquinas. Efeitos indesejáveis: Comuns: Distúrbios Gastrointestinais: diarreia, dispepsia, náuseas, vómitos. Raros: Distúrbios neurovegetativos: tonturas, cefaleias, mal-estar. Reações cutâneas. Sobredosagem: No caso de sobredosagem accidental deve proceder-se às medidas básicas de urgência nestas situações. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas: Grupo Farmaco-Terapêutico IV - 6 Código ATC: C05CA03. Em Farmacologia: DAFILON 500 exerce uma acção sobre o sistema vascular de retorno: - ao nível das veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa; - ao nível da microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar. Em Farmacologia Clínica: estudos controlados em dupla ocultação utilizando métodos que permitem objectivar e quantificar a actividade sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram no Homem, as propriedades farmacológicas deste medicamento. Relação dose/efeito: A existência de relações dose/efeito, estatisticamente significativas é estabelecida sobre os parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de esvaziamento. A melhor relação dose/efeito é obtida com 2 comprimidos revestidos por dia. Actividade venotónica: DAFILON 500 aumenta o tónus venoso; a pletismografia por oclusão venosa com traço de contração ao mercúrio evidenciou uma diminuição dos tempos de esvaziamento venoso. Actividade microcirculatória: Estudos controlados em dupla ocultação mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre este medicamento e o placebo. Nos doentes apresentando sinais de fragilidade capilar o medicamento aumenta a resistência capilar medida por angiostrometria. Em Clínica: estudos clínicos controlados em dupla ocultação contra placebo evidenciaram a actividade terapêutica do medicamento em flebologia, no tratamento da insuficiência venosa crónica, funcional e orgânica dos membros inferiores. Propriedades farmacodinâmicas: No Homem, após administração oral do medicamento com diosmina marcada pelo C14: a excreção é essencialmente fecal e a excreção urinária é, em média, de 14 % da quantidade administrada; a semi-vida de eliminação é de 11 horas; o produto é fortemente metabolizado, sendo este objectivado pela presença nas urinas, de diferentes fenóis. Dados de segurança Pré-Clinica: Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a diosmina ou hesperidina. No entanto, a metilhesperidina e a quercetina, que têm uma estrutura química semelhante à da diosmina, não demonstraram potencial carcinogénico no rato ou respectivamente. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS - Lista dos Excipientes: Carboximetilamida sódica, celulose microcristalina, gelatina, estearato de magnésio, talco, cera, glicerina, hidroxipropilmetilcelulose, polioxietilenglicol, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio. Incompatibilidades: Não aplicável. Prazo de validade: 3 anos. Precauções especiais de conservação: Sem precauções especiais de conservação. Natureza e conteúdo da embalagem: Caixa de 60 comprimidos revestidos, em placas termoformadas PVC/alumínio. Instruções de utilização e eliminação. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: SERVIER PORTUGAL - Especialidades Farmacéuticas, Lda - Av. António Augusto de Aguiar, 128 - 1069-133 LISBOA. N.º DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: Caixa de 60 - 9373449. DATA DA A.I.M.: Março de 1988. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Março 2003. APRESENTAÇÃO E PREÇO: 60 Comp. P.V.P. €22,42. Regime geral - Participação: 40%. Custo suportado pelo Estado: €8,97 e pelo utente: €13,45. Regime especial - Participação: 55%. Custo suportado pelo estado: €12,33 pelo utente: €10,09.