

Volume XV - N.º 1 - Janeiro - Março 2008

ISSN - 0873 - 7215

# REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR



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

Apoiar a Educação



Promover Talentos

Science For A Better Life

Para onde migram as aves durante o Inverno? Por que razão a água gela? Por que é que o meu coração bate? Não existe nada mais interessante do que a ciência quando experimentada na primeira pessoa. É exactamente nesta ideia que assenta o programa "Making Science Make Sence", que está a decorrer nos EUA e no Japão, uma das muitas iniciativas da Bayer que consiste em criar oportunidades para gente nova. Na Alemanha, por exemplo, a Bayer está a apoiar o concurso "Jugend forscht" (Investigação para Jovens), fornecendo os recursos necessários, tais como material escolar e equipamento laboratorial. O concurso estimula o interesse científico e abre novos caminhos. [www.bayer.com](http://www.bayer.com)

HealthCare

CropScience

MaterialScience

The new Bayer



**Bayer HealthCare**  
**Bayer Schering Pharma**

Bayer Portugal S.A.  
Rua Quinta do Pinheiro, 5 • 2794-003 Carnaxide  
Capital Social: €3.047.500  
Mat. na C.R.C. de Cascais sob o nº 7430  
I.V.A. PT 500 043 256

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

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

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

A Revista Portuguesa de Cirurgia Córdia - Torácica 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 2008  
Publicação Trimestral

Tiragem deste número: 7500 exemplares

ISSN - 0873-7215

Depósito Legal nº60310/93

**Sublinhado**  
REVISTAS E PUBLICAÇÕES  
Publicações e Publicidade Empresarial  
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA



## CORPOS GERENTES

### DIRECÇÃO

#### Presidente

Paulo Pinho

#### Vice-Presidente

L. Mota Capitão

#### Secretário-Geral

Carlos Moura

#### Tesoureiro

J. Carlos Mota

#### Vogais

Aragão Morais

J. António Miranda

Ricardo Arruda

### ASSEMBLEIA GERAL

#### Presidente

A. Dinis da Gama

#### Secretários

Fernando Martelo

Jorge Costa Lima

### CONSELHO FISCAL

#### Presidente

José Roquette

#### Secretários

Nuno Meirelles

A. Pinto Marques

### DIRECTOR DA REVISTA

A. Dinis da Gama

### EDITOR DA REVISTA

João Carlos Mota

### 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



# ÍNDICE

PÁGINA DO DIRECTOR	Avaliação do desempenho médico em meio hospitalar. <i>A. Dinis da Gama</i>	7
EDITORIAL	O nosso iceberg está a derreter. Parte 2. <i>João Carlos Mota</i>	9
CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA	Substituição da válvula mitral em doentes com pneumectomia direita prévia. <i>Miguel Guerra, Manuela Vieira, J. Carlos Mota</i>	11
	Cirurgia das metástases pulmonares. <i>Jorge Cruz, M. Felizardo, J. Silva, F. Monteiro, T. Rodrigues, J. Caldeira, L. Costa, J. Cravino</i>	15
	Sleeve lobectomia para tumor carcinóide brônquico: A propósito de dois casos clínicos. <i>Ricardo Lima, José Miranda, Francisco Leal, Miguel Guerra, José Almeida, Ana Oliveira, J. Moura e Sá</i>	19
CIRURGIA VASCULAR	A história ignorada da descoberta da heparina. <i>A. Dinis da Gama</i>	25
	Doença de Buerger: Conceitos actuais. <i>Anita Quintas, R. Roncon Albuquerque</i>	33
	Cirurgia reconstructiva de uma coartação da aorta abdominal alta, associada a aneurisma da artéria renal bilateral. Caso clínico. <i>A. Dinis da Gama, Luis M. Pedro, José L. Gimenez, Ruy F. e Fernandes</i>	43
	Afecção e doença venosa crónica: Conceitos e avaliação. <i>J. Pereira Albino</i>	51
	Embolia esplénica causada por trombo mural localizado na aorta supracelíaca. A propósito de dois casos clínicos. <i>José L. Gimenez, Ruy F. e Fernandes, Luis M. Pedro, A. Dinis da Gama</i>	59
IMAGENS EM MEDICINA	Falso aneurisma pós-traumático da artéria popliteia de revelação clínica tardia. <i>Diogo C. e Sá, Tiago Costa, J. Silva Nunes, A. Dinis da Gama</i>	63

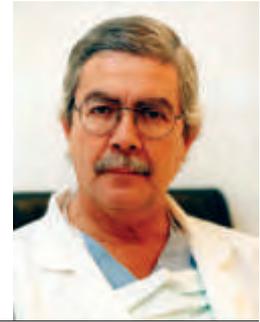


# CONTENTS

DIRECTOR'LETTER	Evaluation of medical performance in the hospital activity. <i>A. Dinis da Gama</i>	7
EDITORIAL	Our iceberg is melting. Part 2. <i>João Carlos Mota</i>	9
CARDIO-THORACIC SURGERY	Mitral valve replacement in patients with previous right pneumonectomy. <i>Miguel Guerra, Manuela Vieira, J. Carlos Mota</i>	11
	Surgery of pulmonary metastasis. <i>Jorge Cruz, M. Felizardo, J. Silva, F. Monteiro, T. Rodrigues, J. Caldeira, L. Costa, J. Cravino</i>	15
	Sleeve lobectomy for bronchial carcinoid tumour: Two cases report. <i>Ricardo Lima, José Miranda, Francisco Leal, Miguel Guerra, José Almeida, Ana Oliveira, J. Moura e Sá</i>	19
VASCULAR SURGERY	The unknown history of heparin's discovery. <i>A. Dinis da Gama</i>	25
	Buerger's Disease: Current concepts. <i>Anita Quintas, R. Roncon Albuquerque</i>	33
	Reconstructive surgery of a upper abdominal aortic coarctation, associated to bilateral renal artery aneurysms. Case report. <i>A. Dinis da Gama, Luis M. Pedro, José L. Gimenez, Ruy F. e Fernandes</i>	43
	Chronic venous disorders and chronic venous diseases. Concepts and evaluation. <i>J. Pereira Albino</i>	51
	Splenic embolism caused by supraceliac aortic thrombus. Two cases report. <i>José L. Gimenez, Ruy F. e Fernandes, Luis M. Pedro, A. Dinis da Gama</i>	59
IMAGES IN MEDICINE	Post traumatic pseudo-aneurysm of the popliteal artery with late clinical presentation. <i>Diogo C. e Sá, Tiago Costa, J. Silva Nunes, A. Dinis da Gama</i>	63



# PÁGINA DO DIRECTOR



## Avaliação do desempenho médico em meio hospitalar

### *Evaluation of medical performance in the hospital activity*

A passagem das unidades hospitalares nacionais do modelo SPA para o modelo EPE teve repercussões importantes na forma de contratação dos médicos e suscitou o problema das remunerações e incentivos, considerados por muitos a “questão-chave” dos modelos de remuneração actuais. Neste contexto, o médico auferia um salário base para um mínimo de actividades, recebendo um adicional (incentivo) para além desse limite mínimo, de acordo com a sua produção.

Essa actividade adicional tem e deve ser avaliada de forma objectiva e justa e as questões que desde logo se levantam é em primeiro lugar saber como é que ela é apreciada e em segundo lugar quem é que tem capacidade ou legitimidade para o fazer, em circunstâncias de ambiente hospitalar, que são essencialmente diferentes daquelas que decorrem em outros locais, como sejam, por exemplo, os Centros de Saúde.

Alguns parâmetros, susceptíveis de serem contabilizados, têm sido utilizados como meio de apreciação do desempenho médico, servindo os propósitos do modelo de “remuneração/incentivos”, como sejam o número de consultas efectuadas, as operações realizadas (no caso das especialidades cirúrgicas), o número de doentes tratados ou de exames (meios auxiliares de diagnóstico ou de estudo) efectuados, todos eles enfermando de defeitos ou limitações que, como iremos ver, comprometem a justeza da sua utilização.

Com efeito, uma das características mais marcantes do trabalho médico hospitalar é o facto de ele se organizar e desenvolver em grupos ou equipas, secções ou unidades, que por sua vez se integram a níveis mais elevados em Serviços e Departamentos. Raras são as circunstâncias, particularmente em âmbito cirúrgico, em que o trabalho é individual e contabilizável, resultando antes de um esforço colectivo, feito de alternâncias e entreajudas, tornando impossível estabelecer uma delimitação entre as contribuições individuais e o resultado global.

Por outro lado, e ainda a nível hospitalar, há que tomar em consideração que a produção individual não depende exclusivamente da iniciativa e vontade dos médicos: por mais que o desejem, não poderão, por razões institucionais, incrementar o número de consultas (disponibilidade de instalações, horários e pessoal administrativo) nem o número de intervenções cirúrgicas (dependente de blocos operatórios disponíveis, anestesistas, enfermeiros, camas para internamento e recobro,

etc.) e muito menos de intervenções cirúrgicas urgentes, que ocorrem de forma imprevisível, irregular e aleatória, totalmente alheias à vontade dos médicos.

Poder-se-ia sugerir, em alternativa, que o número de “doentes tratados” viesse a exprimir, de uma forma mais completa, o produto do trabalho de um médico, mas ele é falacioso, visto ser a expressão, como já assinalámos, do labor de uma equipa, de um colectivo, seja em especialidades médicas, seja em cirurgia.

Mas as especialidades cirúrgicas têm, a este respeito, uma particularidade, que merece ser destacada. Habitados que estão a ser avaliados pela produção de actos operatórios, omite-se a percentagem, variável em função da especialidade, mas considerável, de doentes tratados conservadoramente, sem necessidade de recorrer a métodos cirúrgicos, visto a esmagadora maioria das especialidades não ser exclusivamente cirúrgica, mas sim médico-cirúrgica. Como contabilizar esse trabalho dedicado aos doentes que não são passíveis de tratamento cirúrgico, é questão que por ora fica em aberto, porque para ela se não encontra ainda resposta.

Em síntese, a produção médica em meio hospitalar, avaliada quantitativamente por actos produzidos não exprime, unicamente, a vontade ou a iniciativa dos próprios, mas depende muito de circunstâncias institucionais e organizativas, a que os médicos são geralmente alheios – e não podem, nem devem, por isso, vir a ser remunerados justamente em função daqueles indicadores.

Mas para além disso, a apreciação exclusivamente quantitativa, voltada para o “quanto se faz”, ignora um dos aspectos fundamentais do acto médico, que é a sua qualidade, ou seja o “como se faz”.

Efectivamente, os médicos em ambiente hospitalar devem ser remunerados pela sua produção, mas também e sobretudo pela sua postura e atitude, ou seja pelo mérito, em que avultam os seguintes atributos, que devem ser demonstrados, cultivados e reconhecidos:

- Assiduidade, pontualidade, disponibilidade;
- Espírito de iniciativa, sentido de responsabilidade e capacidade de decisão;
- Conhecimentos técnico-científicos actualizados (hábitos de estudo);

- Relacionamento e respeito para com os doentes, colegas, enfermeiros, pessoal administrativo e auxiliar;
- Espírito de equipa, respeito institucional e hierárquico;
- Cumprimento das obrigações assistenciais e normas de procedimento (qualidade das histórias e diários clínicos, notas de alta);
- Capacidades de comunicação e relacionamento inter-disciplinar.

Para além destes atributos, outros há que devem ser tomados em consideração em todas as circunstâncias, mas sobretudo em ambiente académico e universitário, e que são:

- Capacidades de investigação clínica;
- Comunicações científicas e trabalhos publicados na imprensa médica;
- Participação e envolvimento no ensino médico pré e pós graduado.

Ao contrário do que sucede para com a produção quantitativa, que pode ser apreciada pelos administradores hospitalares, só um médico, colocado em categoria hierárquica superior, está em condições de valorizar e classificar aqueles atributos qualitativos e esse é, será e não pode deixar de ser a figura do Director do Serviço.

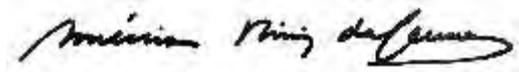
Qual o valor relativo que esta avaliação qualitativa deve ocupar na apreciação do desempenho médico é questão que

não se encontra esclarecida e carece de discussão e aprofundamento. Sou da opinião porém que os valores qualitativos devem prevalecer sobre os quantitativos, pelas razões aduzidas e pelas limitações que se reconhecem à avaliação quantitativa, muitas vezes da responsabilidade e dependencia institucional.

A avaliação exclusivamente quantitativa, vigente nos actuais modelos de contratação dos profissionais médicos é por mor destas razões insuficiente, incompleta e mitigada. Ela omite e ignora a carga enorme de valores espirituais que gravitam em torno da actividade médica e que são inalienáveis, onde quer que se exerça a medicina e enquanto ela simbolizar o ponto de encontro entre duas individualidades, uma que carece de ajuda e que procura a outra, vocacionada para ajudar, depositando nela um valor inestimável que é a confiança.

Todas as doenças que afectam o corpo atingem igualmente o espírito e vice-versa. Os doentes não são exclusivamente números e a assistência decorrendo em regime hospitalar não deve ser dedicada unicamente ao tratamento do corpo, negligenciando o valor inestimável da "doença de espírito", para a qual só o médico se encontra habilitado e em condições de compreender e ajudar.

Por isso, diz a voz do povo e com inteira razão que isso corresponde, frequentemente a "meia cura"...



O Director | A. Dinis da Gama

# EDITORIAL

## O nosso iceberg está a derreter - Parte 2

### *Our iceberg is melting - Part 2*

No editorial anterior discuti, com base no livro de John Kotter "Our Iceberg Is Melting", o momento que a Cirurgia Cardiorotáica atravessa.

Em resumo, os cirurgiões cardíacos vivem sobre um iceberg que está a derreter. A maior parte de nós não tem clara consciência desse facto, subavalia a sua dimensão e portanto não tem um plano claro de resolução do problema.

Quais são as evidências da crise: número de casos em queda, perda de áreas estratégicas de trabalho, menor investimento no desenvolvimento de novas tecnologias, ausência de perspectiva de progresso, menor atractividade para as novas gerações, menor visibilidade social, menor retorno económico relativo, etc.

No processo de identificação da razão da crise escolhi a desadequação entre as "necessidades do mercado" e a "produção".

O sucesso histórico da cirurgia coronária foi interpretado por muitos como imutável. As estratégias competidoras no tratamento da doença coronária foram minorizadas, eventualmente tratadas com desprezo. O volume de trabalho e a compensação económica resultante da era de ouro da cirurgia coronária afunilou a actividade da cirurgia cardíaca. Seguramente fizemos muitos e importantes progressos. Fazemos hoje muito melhor do que fazíamos antes. Infelizmente, sobretudo, não fizemos diferente. Mantivemo-nos no nosso lugar, o da cirurgia convencional, da "grande" cirurgia, onde seguramente somos importantes, mas enquanto isso o interesse do mercado deslocou-se para outras áreas onde à partida nos colocávamos numa posição favorável para lutar pela detenção dessas competências. Até

aqui, de certa forma, fomos reduzindo a nossa actividade a sectores cada vez mais estreitos. Desenvolvimentos como a cirurgia coronária "off-pump", apesar de importantes e provavelmente o maior "break through" dos últimos 20 anos, dificilmente se podem considerar como fora do "main stream" e constituíram mais uma ligeira inflexão, que um alargar da actividade.

Na minha opinião, a continuarmos nesta trajectória vamos perder cada vez mais terreno. O nosso único produto é a cirurgia convencional, razoavelmente segura e eficaz, mas terrivelmente invasiva, complexa em recursos humanos, demorada e cara. Com este produto temos com toda a certeza um lugar que será cada vez mais pequeno. Importante, relevante, mas pequeno, um detalhe epidemiológico na medicina cardiovascular. A continuada redução da nossa dimensão resultará na falta de capacidade de gestão e captação de recursos. Seremos cada vez menores e menos dotados de financiamento. Portanto menos capazes de evoluir e em perigo de falência técnica.

Fomos perdendo oportunidades de alargamento da nossa actividade a outras estratégias de tratamento das doenças cardiovasculares. Reduzimos a nossa produção à cirurgia convencional e esquecemos completamente as tendências do mercado. Provavelmente veremos cada vez mais reduzida a nossa possibilidade de intervenção terapêutica. Não crescer significa perder capacidade de competir.

Reconhecido o problema precisamos de uma visão e um plano implementável.

Na terceira parte deste editorial discutirei as possíveis soluções.

O Editor | João Carlos Mota

# ATL®

## Cuida da pele



Creme Hidratante

Hidratante  
Excelente  
Cosmeticidade

Creme Gordo



Humectante  
Suavizante

Creme Vitaminado



Hidratante  
Vitaminado  
Regenerador

Óleo



Emoliente  
Lubrificante

Visite-nos em: [www.edol.pt](http://www.edol.pt)



Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Av. 25 de Abril, nº6 - 2795 - Linda-a-Velha - Portugal • Tel.: 21 415 81 30 - e-mail: [geral@edol.pt](mailto:geral@edol.pt)



saúde que se vê

# SUBSTITUIÇÃO DA VÁLVULA MITRAL EM DOENTES COM PNEUMECTOMIA DIREITA PRÉVIA

Miguel Guerra, Manuela Vieira, João Carlos Mota

Serviço de Cirurgia Cardiorácica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Espinho

## Resumo

Em doentes com antecedentes de pneumectomia direita submetidos a esternotomia mediana para cirurgia da válvula mitral, o cirurgião cardíaco encara dois desafios: a dificuldade de exposição do aparelho mitral dada a alteração da anatomia intratorácica e o risco de falência respiratória no pós-operatório, dada a baixa reserva pulmonar. Os autores descrevem a sua experiência em dois casos, destacando as suas dificuldades, complicações e soluções e aspectos mais importantes no planeamento e abordagem destes doentes.

## Summary

### *Mitral valve replacement in patients with previous right pneumonectomy*

*Adequate exposure of the mitral valve is essential to the safe and effective performance of valve replacement. After a right pneumonectomy, shift of the mediastinum and reduction in respiratory function makes cardiac surgery challenging not only for the surgeon but also for the anaesthetist. We report our experience on performing mitral valve replacement in two patients with previous right pneumonectomy to highlight certain important features while managing these patients.*

## INTRODUÇÃO

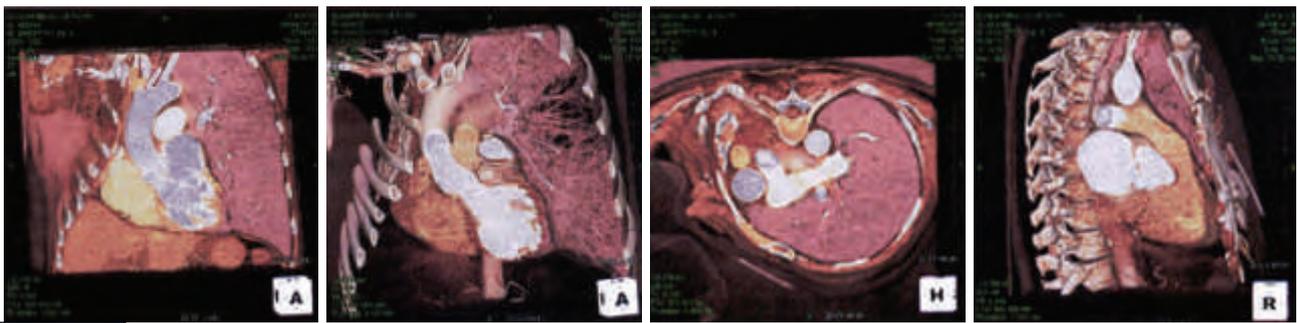
Na abordagem de doentes pneumectomizados, o cirurgião cardíaco encara duas dificuldades acrescidas: 1) a alteração anatómica da cavidade torácica; e 2) a diminuição acentuada da reserva respiratória. De facto, a pneumectomia condiciona um desvio do mediastino com rotação para o lado da loca, uma elevação do diafragma e uma redução dos espaços intercostais do mesmo lado, dificultando o acesso cirúrgico ao coração através de uma esternotomia mediana.<sup>1</sup> Além disso, apesar da hipertrofia compensatória que se desenvolve no pulmão contralateral, a função respiratória fica francamente comprometida após uma pneumectomia.<sup>2</sup> Acresce ainda o facto de que após uma esternotomia para cirurgia cardíaca com circulação extracorporeal, a capacidade vital forçada pode diminuir até cerca de 70% relativamente ao pré-operatório.<sup>3</sup>

A experiência publicada relativamente a estes doentes é escassa, a sua mortalidade é elevada (16%) e cada caso constitui

um desafio médico-cirúrgico diferente que obriga a abordagens multidisciplinares e a recorrer a uma panóplia de técnicas cirúrgicas.<sup>4,6</sup> Os autores descrevem a sua experiência limitada a dois casos na abordagem da válvula mitral em doentes com uma pneumectomia direita.

## CASO CLÍNICO 1

O nosso primeiro caso foi um homem de 65 anos que tinha sido submetido a uma pneumectomia direita com toracoplastia há 45 anos por tuberculose pulmonar activa. Foi enviado pelo cardiologista ao nosso centro cirúrgico com o diagnóstico de insuficiência mitral severa por prolapso do folheto posterior. Estava hipocoagulado por fibrilação auricular crónica e não tinha doença coronária. Apresentava uma grande deformidade torácica (Fig.1) e alterações importantes da função pulmonar (Tabela 1). Foi submetido a uma esternotomia mediana, circu-



**Figura 1**

Imagens e construção tridimensional obtidas por angio-tomografia computadorizada (Siemens Somatom Sensation Cardiac 64) do tórax do doente 1. Nota-se a assimetria torácica devida à toracoplastia, a hipertrofia do pulmão único e o rearranjo anatómico intratorácico.

**Tabela 1**

**Provas funcionais respiratórias pré-operatórias (Espirometria)**

	FVC (L)	FEV1 (L/s)
Doente 1	1,69 (48%)	1,05 (38%)
Doente 2	1,19 (34,5%)	0,80 (29,3%)

FVC, Capacidade vital forçada; FEV1, Volume expiratório forçado no 1º segundo.

lação extra-corporal pela aorta e cavas e atriotomia esquerda após clampagem da aorta e cardioplegia anterógrada.

Durante a exposição da válvula mitral e dada a rotação do coração e rigidez do mediastino ocorreu avulsão da veia ázigos da sua inserção na veia cava superior. Tal obrigou a arrefecimento para 19°C, paragem circulatória, laqueação da veia ázigos e rafia da veia cava superior. A válvula mitral foi substituída por uma prótese mecânica de 29mm, com preservação de todo o aparelho subvalvular, durante o aquecimento em circulação extracorporal. O pós-operatório decorreu sem complicações, foi extubado ao fim de 24h e teve alta ao 9º dia. Foi observado em consulta externa ao fim de um mês, e contactado por telefone ao fim de 1 ano, apresentando-se assintomático e sem registo de complicações.

**CASO CLÍNICO 2**

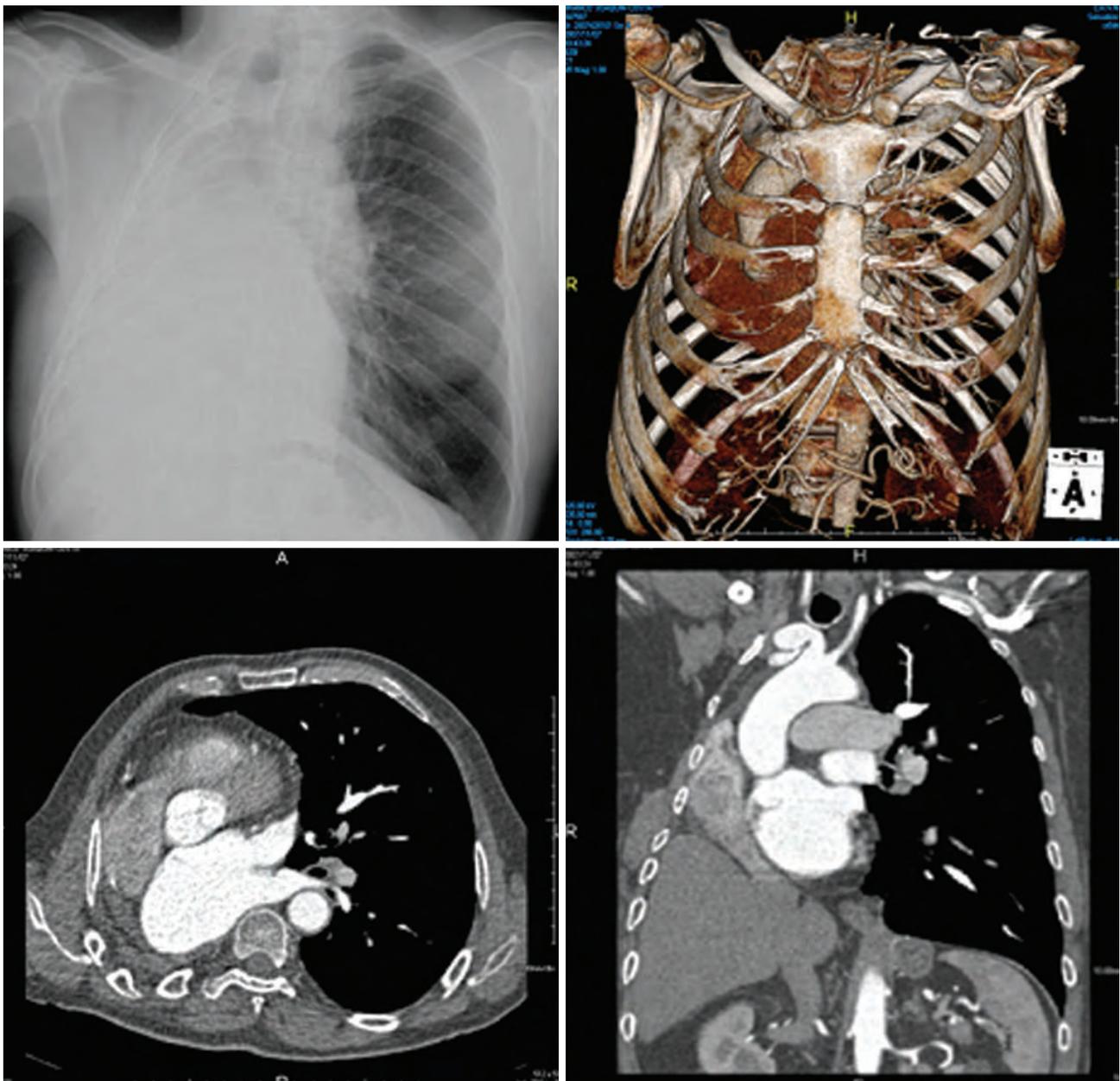
O segundo doente foi um homem de 62 anos com uma pneumectomia direita realizada há 27 anos por fibrose sequelar na sequência de um traumatismo em criança. Há 6 anos desenvolveu uma insuficiência mitral severa, fibrilação auricular e insuficiência cardíaca após uma endocardite da válvula mitral por *Staphylococcus viridans*. Recorreu ao nosso centro cirúrgico recomendado por um familiar por nós operado, após ter sido contra-indicada a cirurgia em outros 3 centros cirúrgicos nacionais, dado o elevado risco cirúrgico preditivo com base nos resultados pobres das suas provas funcionais respiratórias (Tabela 1). O doente realizou uma angio-tomografia computadorizada do tórax para definir a anatomia intratorácica (Fig.2) e foi submetido a um plano de sessões de cinesioterapia respiratória intensiva e broncodilatadores. Dada a insuficiência cardíaca com sucessivas recorrências ao serviço de urgência, proporcionando uma qualidade de vida paupérrima e após explicados todos os riscos, decidimos por operar o doente. Durante a operação foi realizada uma esternotomia mediana. A pleura e o pulmão esquerdos, que atravessavam a linha mediana, foram cuidadosamente dissecados do pericárdio. Após pericardiotomia o esterno foi afastado como de rotina provocando uma laceração

na confluência da veia subclávia direita, tronco venoso e veia cava superior. A sutura da laceração só foi possível após laqueação e secção do tronco venoso de forma a anular a distensão do sistema venoso observada, dada a rotação do mediastino e rigidez do hemitórax direito. A válvula mitral foi substituída por uma prótese mecânica de 27mm por uma abordagem transeptal após atriotomia direita e septotomia com extensão à parede livre da aurícula esquerda. O doente foi extubado ao fim de 12h e re-entubado no 6º dia pós-operatório por insuficiência respiratória na sequência de uma pneumonia por *Klebsiella pneumoniae*. Realizou ecocardiograma transesofágico que não mostrou alterações, foi extubado ao fim de 72h, completou o antibiótico e teve alta ao fim de 3 semanas.

**DISCUSSÃO**

Após pneumectomia direita e sem o suporte das veias pulmonares desse lado, o coração sofre um desvio para a direita e posterior por rotação do mediastino, assumindo o arco aórtico um plano frontal.<sup>7-8</sup> Esta reestruturação anatómica claramente complica o acesso cirúrgico e a visualização completa do aparelho mitral, pré-requisito essencial para a reparação e/ou substituição da válvula mitral.<sup>9-10</sup> A angio-tomografia computadorizada e a reconstrução tridimensional são armas poderosíssimas na definição da distorção da anatomia intratorácica e no planeamento cirúrgico destes doentes. Apesar da maior partes das vezes se conseguir uma exposição satisfatória usando uma abordagem clássica que envolve uma atriotomia esquerda posterior e paralela ao sulco inter-auricular, estão descritos casos em que tal só foi conseguido através do apêndice auricular esquerdo<sup>11</sup> ou após uma ventriculotomia esquerda.<sup>12</sup>

Para além de dificultar a exposição cirúrgica da válvula mitral, obrigando no segundo doente a uma abordagem transeptal com alargamento para o septo superior e tecto auricular, a rotação do coração associada à rigidez do mediastino superior direito causa uma distensão do sistema de drenagem venosa da cabeça e dos membros superiores. O simples afastamento do esterno ou da parede auricular provoca uma grande tensão nesse sistema podendo causar lacerações ao nível dos seus pontos mais fracos, a inserção da veia ázigos, do tronco venoso ou da veia subclávia direita. Para evitar tal complicação que poderá ter uma resolução complexa, os autores sugerem a laqueação e secção do tronco venoso por rotina e após esternotomia, de forma a libertar a tensão no sistema venoso. A dissecação das veias cavas e a abordagem transapical também poderão ajudar nalguns casos.



**Figura 2**

*Radiografia e angio-tomografia computadorizada do tórax do doente 2. Nota-se a rotação do mediastino e do coração para a direita ao longo de um eixo transversal e no sentido inverso aos ponteiros do relógio ao longo de um eixo longitudinal. Tal dificuldade a exposição da válvula mitral por uma atriotomia esquerda clássica.*

A cinesioterapia respiratória intensiva é outro aspecto essencial no pré-operatório. Mesmo que não melhorem as provas funcionais respiratórias e a reserva pulmonar, traduz-se por um benefício relevante no treino dos músculos inspiratórios diminuindo a incidência de complicações pulmonares no pós-operatório.<sup>13-14</sup> Deve ser re-iniciada assim que possível após a cirurgia de forma a facilitar a tosse e a expectoração de secreções, e a evitar atelectasias do pulmão único.

Existem ainda considerações importantes para os anestesiológicos: a canulação da veia jugular interna pode estar dificultada dado o desvio do mediastino; a veia jugular e/ou subclávia esquerdas não deverão ser canuladas dado a possibilidade de ser necessário laquear e seccionar o tronco venoso; ter especial cuidado com sobrecargas de volume súbitas pelo risco de edema pulmonar; preparar uma extubação precoce de forma

a evitar uma ventilação prolongada e os riscos associados; e finalmente, proporcionar uma boa analgesia de forma a controlar a dor e facilitar a expectoração e a cinesioterapia respiratória no pós-operatório.

## CONCLUSÃO

Concluimos este trabalho chamando a atenção para alguns aspectos específicos do pré, intra e pós-operatório que permitem viabilizar, nestes doentes, e com sucesso, cirurgias de coração aberto. Nem todos os procedimentos são rotina e não raramente o cirurgião deve adaptar a sua estratégia às condições específicas de cada caso, tendo em vista a obtenção de um resultado satisfatório.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ghotkar SV, Aerra V, Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. *J Cardiothorac Surg.* 2008; 3:11.
2. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1193-9.
3. Taggart DP, el-Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1123-8.
4. Berrizbeitia LD, Anderson WA, Laub GW, McGrath LB. Coronary artery bypass grafting after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1538-40.
5. Medalion B, Elami E, Milgalter E, Merin G. Open heart operation after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:882-4.
6. Stoller JK, Blackstone E, Pettersson G, Mihaljevic T. Coronary artery bypass graft and/or valvular operations following prior pneumonectomy: report of four new patients and review of the literature. *Chest.* 2007;132(1):295-301.
7. Nonaka M, Kadokura M, Yamamoto S. Analysis of the anatomic changes in the thoracic cage after a lung resection using magnetic resonance imaging. *Surg Today* 2000; 30:879-885.
8. Abbas AE, Liu P, Lee RW. Acquired post-pneumonectomy dextrocardia. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2004; 3:25-27.
9. El-Hamamsy I, Stevens LM, Perrault LP, Carrier M. Right pneumonectomy and thoracoplasty followed by coronary artery bypass grafting and mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(1):215-6
10. Horai T, Tanaka K, Takeda M. Mitral valve replacement in a patient with a collapsed lung and a giant abscess. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(5):1825-7.
11. Izzat MB, Regragui IA, Angelini GD. Mitral valve replacement after previous right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(1):222-4.
12. Neptune WB. Valve replacement and pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60(3):751.
13. Sifakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax.* 1999; 54(5):458-65.
14. Fagevik Olsén M, Hahn I, Nordgren S, Lönroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg.* 1997; 84(11):1535-8.

# CIRURGIA DAS METÁSTASES PULMONARES

Jorge Cruz, M. Felizardo, J. Silva, F. Monteiro, T. Rodrigues, J. Caldeira, L. Costa, J. Cravino

Serviços de Cirurgia Cardiorádica, de Pneumologia e de Oncologia Médica do Hospital de Santa Maria, Lisboa, e Serviço de Pneumologia do Hospital Distrital da Guarda

## Resumo

No período que decorreu entre Abril de 1993 e Dezembro de 2007 foram submetidos a cirurgia de ressecção de metástases pulmonares 92 doentes (47 homens (51,1%) e 45 mulheres (49,9%), com uma média de idades de 49,7 anos ( $\pm$  18,2). 26 doentes (27,2%) tinham um nódulo pulmonar único, 25 (26,1%) nódulos pulmonares múltiplos e 41 doentes (44,5%) apresentavam nódulos pulmonares bilaterais. Não houve mortalidade operatória. Verificaram-se primeiras recidivas de metástases pulmonares em 42 doentes (45,6%), segundas recidivas em 14 (15,2%) e terceiras recidivas em 6 doentes (6,5%). 49 doentes (53,2%) foram reoperados. Nestes doentes a sobrevida média foi de 78,4 meses ( $\pm$  52,5 meses), sendo a maior sobrevida de 18 anos num caso de carcinoma ductal invasivo da mama. **Conclusões:** Os resultados deste trabalho demonstram que devem ser operados todos os doentes com metástases pulmonares ressecáveis. As ressecções completas das metástases pulmonares, mesmo nas recidivas, são compatíveis com uma maior sobrevida dos doentes.

## Summary

### Surgery of pulmonary metastasis

*Between April 1993 and December 2007, 92 patients underwent the complete resection of pulmonary metastasis, 47 men (51.1%) and 45 women (49.9%). 26 patients (27.2%) had solitary pulmonary metastasis, 25 (26.1%) multiple pulmonary metastasis and 41 (44.5%) patients presented bilateral pulmonary metastasis. 42 patients (45.6%) presented pulmonary metastasis recurrence, 14 patients (15.2%) a second recurrence and 6 patients (6.5%) a third pulmonary metastasis recurrence. 49 patients (53.2%) were reoperated. The mean cumulative survival after complete resection was 78.4 months ( $\pm$  52.5 months). There was no operative mortality. **Conclusion:** This work demonstrated that every attempt should be made to completely resect all clinically detected metastasis. Complete resection of pulmonary metastasis, even in recurrent disease, is compatible with long-term survival.*

## INTRODUÇÃO

O pulmão é um órgão frequentemente atingido por lesões secundárias de várias neoplasias. Na nossa casuística os tumores primários que metastizam com maior frequência para o pulmão são os do tubo digestivo, principalmente os colo-rectais, os sarcomas e as neoplasias da mama e do rim.

A ressecção de metástases pulmonares foi descrita pela primeira vez em 1882 por Weinlechner<sup>1</sup>, que removeu duas lesões pulmonares metastáticas durante a cirurgia de ressecção da parede torácica por sarcoma ósseo. Em 1947, Alexander e Haight<sup>2</sup> definiram um conjunto de critérios, ainda válidos actualmente, para a cirurgia de ressecção de metástases pulmonares. Os principais critérios são a capacidade do doente tolerar o procedimento, o tumor primário estar controlado e ser possível uma ressecção completa das metástases.

Tanto na nossa casuística, como na de outros autores, a cirurgia de ressecção de metástases pulmonares teve um grande incremento nos últimos anos o que, em princípio, indicia uma maior capacidade de controlo da doença primária, principalmente no que concerne aos tumores colorectais. Também deve ser referida a maior capacidade de intervenção ao nível da cirurgia pulmonar, verificando-se frequentemente várias reoperações na cirurgia de ressecção de metástases<sup>3,4,5</sup>.

Esta nova atitude nas indicações para cirurgia de ressecção de metástases pulmonares, independentemente da histologia do tumor primário, do número ou da localização das metástases (uni ou bilaterais), adoptando como princípios únicos o doente tolerar a cirurgia e a ressecção ser completa e ainda o desenvolvimento das terapias adjuvantes, quimio e radioterapia, tem permitido longas sobrevidas dos doentes com metástases pulmonares operadas<sup>3,4</sup>.

Actualmente decorrem investigações na procura de marcadores biológicos que permitam identificar doentes com maior potencial de recidiva e de metastização pulmonar, nomeadamente o CEA, podendo assim contribuir para uma significativa melhoria dos resultados num futuro próximo<sup>5</sup>.

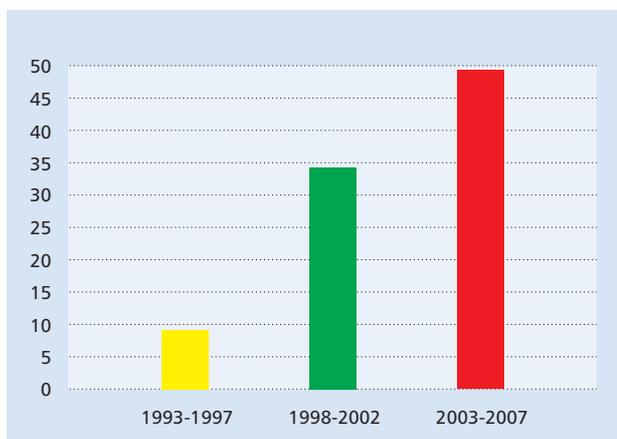
**MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se um estudo retrospectivo dos doentes com metástases pulmonares submetidos a cirurgia de ressecção no Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Hospital de Santa Maria entre 1993 e 2007. Nos doentes com confirmação histológica de metastização pulmonar foi feita a caracterização por sexo, idade, tumor primário, forma de apresentação (nódulos pulmonares únicos/múltiplos e unilaterais/bilaterais), tipo de intervenção cirúrgica, tempo médio de progressão da doença, recidivas, sobrevida e mortalidade.

**RESULTADOS**

Foram estudados 92 doentes (72,4%) submetidos a cirurgia de ressecção de metástases pulmonares, 47 homens (51,1%) e 45 mulheres (49,9%), com uma média de idades de 49,7 anos (± 18,2).

Em relação ao número de doentes operados, nos 5 primeiros anos do estudo foram submetidos a cirurgia 9 doentes (9,8%), entre 1998 e 2002 foram operados 34 doentes (37%), e nos últimos 5 anos operaram-se 49 doentes (53,2%). (Fig. 1)



**Figura 1** Doentes operados por período de tempo.

Relativamente às formas de apresentação, 41 doentes (44,5%) apresentavam nódulos pulmonares bilaterais, 24 (26,1%) apresentavam nódulos pulmonares múltiplos (em lobos diferentes do mesmo pulmão) e 25 doentes (27,2%) tinham um único nódulo pulmonar. Desconhece-se a forma de apresentação em 2 doentes.

Em relação ao tumor primário, em 33 doentes (35,9%) eram tumores do tubo digestivo, em 27 (29,3%) sarcomas e em 13 (14,1%) cancro da mama. Os restantes tumores que metastizaram para o pulmão foram tumores da parótida (n = 4 – 4,3%), do rim (n = 4 – 4,3%), das gónadas

(n = 3 – 3,3%), linfoma (n = 3 – 3,3%), e 1 (1,1%) timoma, 1 hemangioma, 1 carcinoma folicular da tiróide, 1 melanoma e 1 hepato-carcinoma (Tabela 1).

**Tabela 1** Tumores primários metastizados para o pulmão

TUMORES PRIMÁRIOS	N	%
Tubo digestivo	30	32,6
Cólon	20	21,7
Recto	7	7,6
Estômago	2	2,2
Esófago	1	1,1
Sarcoma	27	29,3
Mama	13	14,1
Parótida	4	4,3
Rim	4	4,3
Pulmão	3	3,3
Gónadas	3	3,3
Ovário	2	2,2
Testículo	1	1,1
Linfoma	3	3,3
Tiróide	1	1,1
Fígado	1	1,1
Timo	1	1,1
Vascular	1	1,1
Pele	1	1,1
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100</b>

No que concerne às abordagens cirúrgicas (Tabela 2), a mais utilizada foi a ressecção atípica por toracotomia (n = 65 – 70,4%). Nos últimos 2 anos a lobectomia tem sido realizada em casos de de metástase pulmonar única de tumores colorectais (n = 8 – 8,8%). Abordagens menos frequentes foram a ressecção de metástases bilaterais por esternotomia (n = 6 – 6,6%), ressecção atípica por mini-toracotomia (n = 4 – 4,3%), 1 caso de pneumectomia (1,1%) e 2 casos de ressecção atípica por toracosopia (2,2%).

**Tabela 2** Abordagem cirúrgica das metástases pulmonares

ABORDAGEM CIRÚRGICA	N	%
Ressecção atípica por toracotomia	65	70,4
Nódulos pulmonares bilaterais	30	32,5
Nódulos pulmonares múltiplos	20	21,6
Nódulo pulmonar único	15	16,3
Lobectomia	8	8,8
Nódulo pulmonar único	6	6,6
Nódulos pul. múltiplos no mesmo lobo	2	2,2
Ressecção atípica por esternotomia	6	6,6
Nódulos pulmonares bilaterais	5	5,5
Nódulo pulmonar único	1	1,1
Ressecção atípica por mini-toracotomia	4	4,3
Nódulos pulmonares bilaterais	4	4,3
Ressecção atípica por toracosopia	2	2,2
Nódulos pulmonares bilaterais	1	1,1
Nódulos pulmonares múltiplos	1	1,1
Pneumectomia	1	1,1
Nódulos pulmonares bilaterais	1	1,1
Desconhecido	6	6,6
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100</b>

O tempo médio até à progressão da doença foi de 35,6 meses ( $\pm$  6,3 meses). Verificaram-se primeiras recidivas de metástases pulmonares em 42 doentes (45.6%), segundas recidivas em 14 (15.2%) e terceiras recidivas em 6 doentes (6.5%). 49 doentes (53.2%) foram reoperados. Numa doente cujo tumor primário é um sarcoma do couro cabeludo, verificaram-se 11 recidivas de metástases pulmonares que foram operadas, o que corresponde a 11 toracotomias. Ao fim de 14 anos a doente continua viva.

A sobrevida média foi de 78,4 meses ( $\pm$  52,5 meses), sendo a maior sobrevida de 18 anos num caso de carcinoma ductal invasivo da mama. Não houve mortalidade operatória. Por insuficiência de dados não foi possível determinar ainda a mortalidade aos 5 anos.

## DISCUSSÃO

Na nossa casuística os tumores primários que mais frequentemente metastizam para o pulmão são os do tubo digestivo, principalmente os colórectais, seguidos dos sarcomas e da mama. Continuamos a verificar que os tumores do rim metastizam para o pulmão mais tardiamente. Neste estudo retrospectivo de doentes submetidos a cirurgia de metástases pulmonares verificámos uma boa sobrevida geral (78.4 meses/6.5 anos). Temos um caso de uma jovem de dezoito anos com um sarcoma do couro cabeludo e metástase pulmonares recidivantes que foi submetida num período de 13 anos a 11 toracotomias, tendo sido realizada na última cirurgia uma pneumectomia à direita e à esquerda resta o lobo inferior e parte do lobo superior. Estamos convencidos que esta opção muito intervencionista no tratamento cirúrgico destes doentes e a evolução dos protocolos de quimioterapia e a radioterapia, tem contribuído decisivamente para o aumento da sobrevida destes doentes<sup>6,7,8,9</sup>.

Os bons resultados obtidos com a ressecção de metástases pulmonares independentemente do tipo de tumor primário, a existência prévia de metástases noutros

órgãos, nomeadamente hepáticas, implicaram o repensar de alguns aspectos na abordagem cirúrgica nestes doentes. Actualmente, nos casos de metástase pulmonar única de tumores colórectais, com CEA baixo, propomos o tratamento como se tratasse de um tumor primário, isto é a lobectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico<sup>7,9,10</sup>.

Embora actualmente alguns autores continuem a usar a via videoassistida na ressecção de metástases, desde de 1994 que não realizamos este procedimento devido à possibilidade de existirem pequenas metástases pulmonares não identificadas pela imagiologia<sup>11</sup>.

## CONCLUSÕES

Em conclusão, na avaliação dos resultados da cirurgia das metástases pulmonares verificados neste trabalho, confirmámos a validade da opção de operar todos os casos de metástases pulmonares independentemente do tipo de tumor primário, desde que o procedimento seja tolerado pelo doente e seja possível realizar uma ressecção completa de todas as lesões. No caso de metástase pulmonar única, principalmente nos tumores colórectais com um CEA baixo, tratamos o doente como fosse um tumor primitivo do pulmão, procedendo à realização de uma lobectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico. A ressecção completa das metástases pulmonares mesmo nas recidivas podem contribuir para o aumento da sobrevida destes doentes. A sobrevida média foi de 78,4 meses ( $\pm$  52,5 meses), sendo a maior sobrevida um caso de uma doente com carcinoma ductal invasivo da mama, que continua viva ao fim de 18 anos. Não houve mortalidade operatória.

O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, permitirá identificar os doentes com maior potencial de recidiva e metastização pulmonar, permitindo o diagnóstico e a cirurgia precoce das metástases pulmonares, que de acordo com o "State of the Art" actual é a única terapêutica curativa para a doença oncológica avançada.

## BIBLIOGRAFIA

- Josef Weinlechner (1829-1906). Pioneer in Vienna pediatric surgery. Pumberger W, Hess B. Wien Klin Wochenschr. 2000 Jan 14;112(1):36-40.
- Surgery in secondary cancer of the lung; results; indications. Alexander J, Haihtg C, Eschapasse H. Bull Assoc Fr Etud Cancer. 1951;38(1):96-104.
- Prognostic factors and survival after resection of lung metastases from epithelial tumours. Christian Casali, Alessandro Stefani, Erica Storelli and Uliano Morandi\*
- Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. J Am Coll Surg. 2000 Aug;191(2):184-90; discussion 190.
- Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Ann Thorac Surg. 2006 Jul;82(1):254-60.
- Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC. J Am Coll Surg. 2006 Sep;203(3):408.
- Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: Four Favourable Prognostic Factors. Rintaro Koga<sup>1</sup>, Junji Yamamoto<sup>1</sup>, Akio Saiura<sup>1</sup>, Toshiharu Yamaguchi<sup>1</sup>, Enjo Hata<sup>2</sup> and Masayoshi Sakamoto. Japanese Journal of Clinical Oncology 2006 36(10):643-648.
- Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Nishiwaki Y, Kodama T, Ochiai A. Ann Thorac Surg. 2005 Jan;79(1):278-82; discussion 283.
- Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Mar; 54(2):120-3.
- Pulmonary resection of colorectal metastases in patients with or without a history of hepatic metastases. Joosten J, Bertholet J, Keemers-Gels M, Barendregt W, Ruers T. Eur J Surg Oncol. 2008 Feb 14.
- Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? Jun Nakajima\*, Tomohiro Murakawa, Takeshi Fukami and Shinichi Takamoto. Interact CardioVasc Thorac Surg 2008;7:212-217.

# daflon<sup>®</sup> 500 mg

Fracção Flavonóica Purificada Micronizada



## micronizado para **MAIOR EFICÁCIA CLÍNICA<sup>2</sup>**

Insuficiência venosa crónica  
Doença hemorroidária

**2 a 6 comp./dia**

1. Głowicki P et al, Handbook of Venous Disorders - 2nd Edition, 2001:31309-321
2. Garner R C et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002:91:132-40

**DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:** DAFLON 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 flavonóides 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, vômitos. **Raros:** Distúrbios neurovegetativos: tonturas, cefaleias, mal-estar. **Reacções 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: DAFLON 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:** DAFLON 500 aumenta o tónus venoso: a pletismografia por oclusão venosa com traço de contracção 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 angiostereometria. 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 farmacocinéticas:** 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 rato respectivamente. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS - Lista dos Excipientes:** Carboximetilamida sódica, celulose microcristalina, gelatina, estearato de magnésio, talco, cera, glicerina, hidroxipropilmetilcelulose, polioxietileno glicol, 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.J.M. - Março de 1988. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Março 2003. **APRESENTAÇÃO:** 60 Comp. **REGIME DE PARTICIPAÇÃO:** Escalão D. Medicamento sujeito a receita médica.

# “SLEEVE” LOBECTOMIA PARA TUMOR CARCINÓIDE BRÔNQUICO: A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Ricardo Lima, José Miranda, Francisco Leal, Miguel Guerra, José Almeida, Ana Oliveira, João Moura e Sá

Serviços de Pneumologia, Unidade de Broncologia e de Cirurgia Cardiorádica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Espinho

## Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes com carcinóide típico que efectuaram broncoscopia rígida e fotocoagulação com laser Nd:YAG com posterior ressecção cirúrgica da lesão (*Sleeve lobectomy*). Descreve-se a apresentação clínica, a investigação e a terapêutica deste tipo de tumores.

## Summary

### *Sleeve lobectomy for bronchial carcinoid tumour: Two cases report*

*The authors report two cases of patients with typical carcinoid-tumour who underwent rigid bronchoscopy and Nd:YAG laser photocoagulation with posterior surgical resection (sleeve lobectomy). Clinical presentation, investigation and treatment of this kind of tumours are described.*

## INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides são incluídos num grupo maior de neoplasias, os carcinomas neuroendócrinos. Estes tumores apresentam, em comum, a capacidade de captação, metabolismo e produção de aminas e polipeptídeos biologicamente activos responsáveis por um conjunto de sintomas que constituem a síndrome carcinóide.

Os tumores carcinóides do pulmão são raros, representando cerca de 1 a 2% das neoplasias primitivas do pulmão. Desenvolvem-se principalmente nas regiões centrais do pulmão. Os carcinóides típicos raramente metastizam e tem um prognóstico excelente enquanto aqueles com diferenciação atípica apresentam elevada capacidade de metástase e pior prognóstico.

## CASO CLÍNICO 1

Doente do sexo masculino, de 29 anos de idade, raça caucasiana, fumador, com história de infecções respiratórias de repetição nos últimos 3 meses. Internado por pneumonia

de evolução arrastada com insuficiência respiratória hipoxémica. O exame objectivo a nível do tórax revelava diminuição do murmúrio vesicular e crepitações inspiratórias no terço inferior do hemitórax esquerdo. Na telerradiografia postero-anterior de tórax observava-se hipotransparência heterogénica na metade inferior do mesmo hemitórax com indefinição do ângulo costo-frénico e repuxamento homolateral do mediastino (Fig 1).

Realizou TAC torácica que mostrou atelectasia completa do lobo inferior esquerdo. No brônquio lobar inferior foi identificada uma imagem nodular, captando produto de contraste, com 1,5 cm de diâmetro mínimo e configuração alongada que faz proclividade para o brônquio principal e para a emergência do brônquio lobar superior. No mediastino definem-se várias adenomegalias, a maior na janela aortopulmonar com 13 mm de diâmetro (Fig 2).

Proseguiu-se o estudo com Broncoscopia Rígida (BR) tendo-se observado volumosa massa tumoral que obstruía mais de 90% do lúmen da parte terminal do brônquio principal esquerdo (BPE), com origem no B6. O lobo superior esquerdo encontrava-se permeável. (Fig 3)

Foi realizada desobstrução brônquica com o broncos-



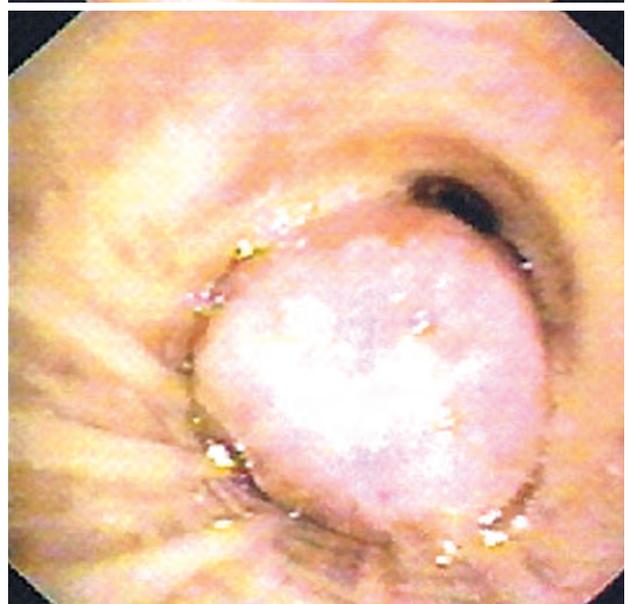
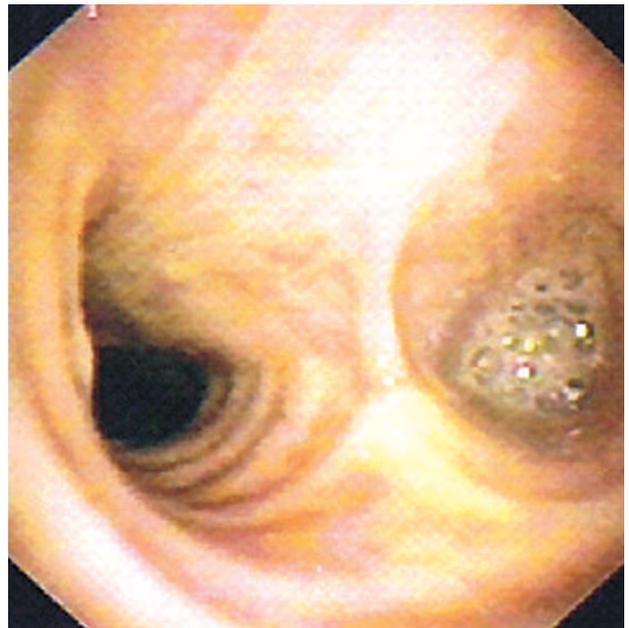
**Figura 1**

*Hipotransparência heterogênia na metade inferior do hemitórax esquerdo com indefinição do ângulo costo-frênico e repuxamento homolateral do mediastino.*



**Figura 2**

*Atelectasia completa do lobo inferior esquerdo.*

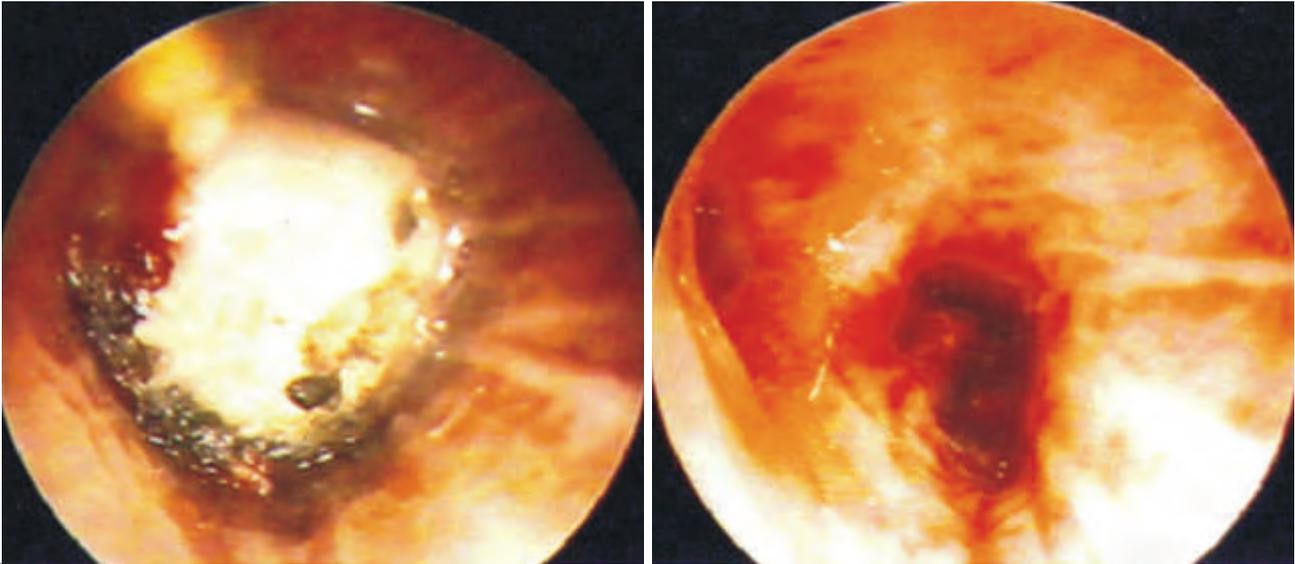


**Figura 3**

*Volumosa massa tumoral que condiciona obstrução de mais de 90% do lúmen da parte terminal BPE, com origem no B6.*

cópio rígido e Laser Nd:YAG com o intuito de melhorar a sintomatologia do doente, obtenção do diagnóstico histológico e correcta avaliação do local de implante do tumor (Fig 4). O resultado anatomopatológico confirmou tumor carcinóide de padrão típico.

O estadiamento realizado não revelou doença metastática. Foi apresentado em reunião de grupo de Pneumologia Oncológica tendo sido aceite para cirurgia. O doente foi submetido a Sleeve lobectomia inferior esquerda com anastomose topo a topo do brônquio lobar superior esquerdo ao BPE (Fig 5) e esvaziamento ganglionar mediastínico das estações L7 e L5. O estudo anatomopatológico da peça cirúrgica identificou um carcinóide típico do pulmão sem metástases ganglionares –T1NoMo.



**Figura 4**

*Imagem esquerda: desobstrução brônquica com laser. Imagem direita: aspecto endobrônquico pós-desobstrução. Observa-se a entrada do B6 e tronco intermédio.*



**Figura 5**

*Aspecto endoscópico 2,5 meses pós-cirurgia. Observa-se implantação do LSE no BPE.*

## CASO CLÍNICO 2

Doente do sexo feminino, de 30 anos de idade, não fumadora com história de tosse seca persistente e pieira com 2 anos de evolução. Por surgimento de expectoração hemoptóica e emagrecimento nos últimos 2 meses foi observada pelo médico assistente tendo realizado TAC torácica que mostrou lesão nodular com 2 cm de maior diâmetro na dependência do brônquio principal direito (BPD) ocupando a quase totalidade do seu lúmen (Fig 6).

Foi encaminhada para a consulta de Pneumologia Oncológica. Efetuou Broncofibroscopia e BR que revelou massa tumoral vascularizada obstruindo a parte terminal do BPD e obstruindo quase totalmente a entrada do lobar



**Figura 6**

*Lesão nodular com 2 cm de maior diâmetro na dependência do BPD ocupando a quase totalidade do seu lúmen.*

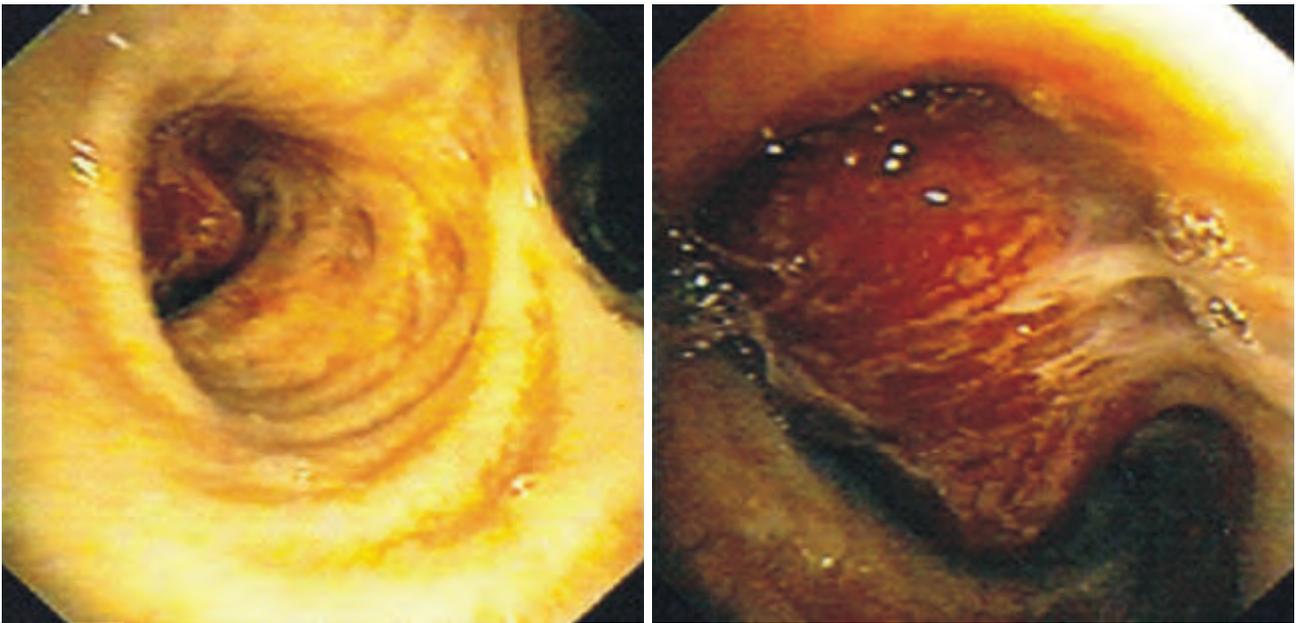
superior direito (LSD) (Fig 7). Foi realizada desobstrução brônquica com o broncoscópio rígido e LASER ND:YAG (Fig 8). O estudo anatomopatológico da biópsia brônquica foi de tumor carcinóide de padrão típico.

O estadiamento realizado não revelou doença metastática. Foi submetida a cirurgia – Sleeve lobectomia superior direita com reimplantação do brônquio intermédio no BPD.

## DISCUSSÃO

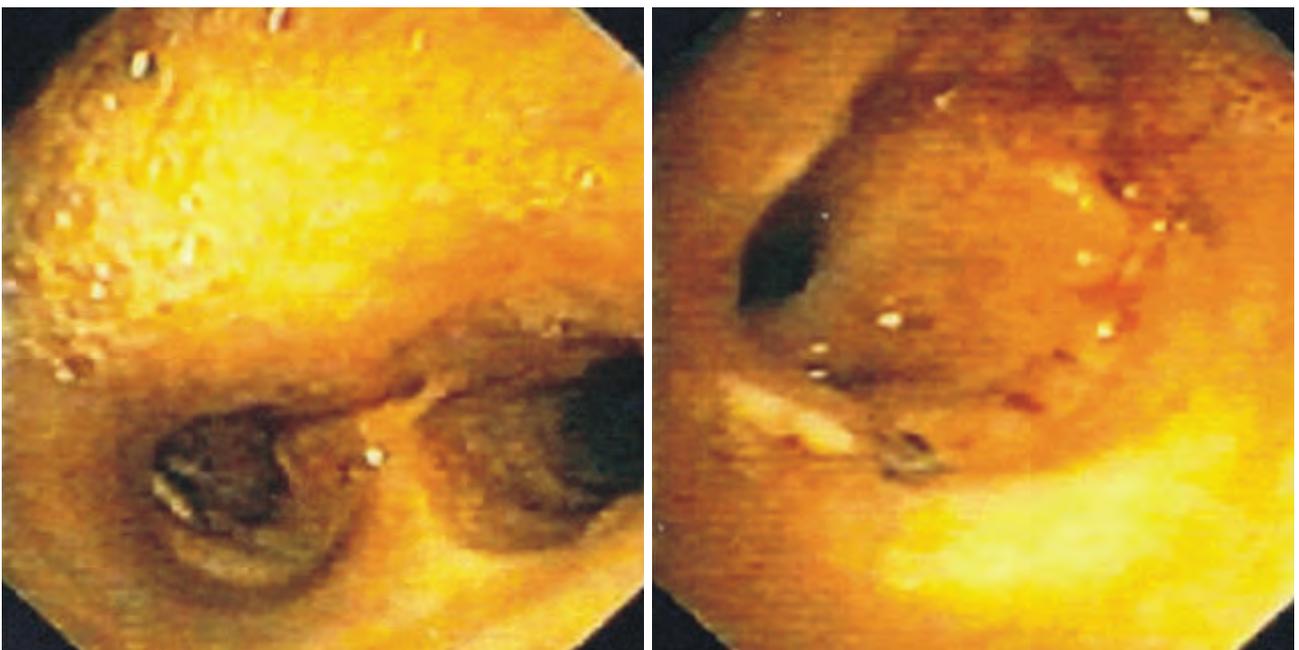
Os tumores carcinóides são raros, com uma incidência global de 0,2-2/100000 habitantes por ano. Correspondem a 1 a 2% das neoplasias primitivas do pulmão em adultos e aproximadamente 20% de todos os tumores carcinóides.

Histologicamente, os carcinóides brônquicos fazem parte de um espectro de tumores neuroendócrinos do pulmão que são caracterizados por um diferente comporta-



**Figura 7**

*Massa tumoral vascularizada obstruindo a parte terminal do BPD e obstruindo quase totalmente a entrada do LSD.*



**Figura 8**

*Aspecto endoscópico 2,5 meses pós cirurgia. Observa-se anastomose do tronco intermédio ao BPD, a cerca de 5 mm da carina.*

mento biológico. Num extremo estão os carcinóides típicos que são de baixo grau, crescem lentamente e raramente metastizam para estruturas extratorácicas. No outro extremo são tumores neuroendócrinos de alto grau representados pelo carcinoma pulmonar de pequenas células que se comportam agressivamente, com rápido crescimento tumoral e metastização precoce. O comportamento biológico dos carcinóides atípicos é intermédio entre os carcinóides típicos e carcinoma de pequenas células.

Os carcinóides típicos são os mais frequentes representando cerca de 72% dos carcinóides. Em várias séries, a

idade média do diagnóstico em adultos é de 45 anos para os carcinóides típicos e 10 anos mais tarde para os atípicos.

A maioria dos tumores originam-se nas vias aéreas proximais e são geralmente sintomáticos, quer por obstrução pela massa tumoral ou por sangramento devido a sua hipervascularização. A apresentação clínica pode incluir tosse, hemoptises, sibilos, toracalgia ou infecções recorrentes com a mesma localização pulmonar devido a obstrução brônquica. Os doentes podem receber vários ciclos de antibioterapia para tratamento de pneumonias recorrentes antes do diagnóstico ser efectuado. Cerca de 10% emergem das

regiões periféricas do pulmão, sendo geralmente assintomáticos e são frequentemente descobertos na telerradiografia de tórax de rotina. Os tumores carcinóides podem sintetizar e armazenar neuroaminas e neuropéptidos biologicamente activos, acompanhando-se de diversos síndromes paraneoplásicos (síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética e síndrome carcinóide).

Aproximadamente 75% dos carcinóides brônquicos tem alterações na telerradiografia de tórax. A TAC torácica proporciona uma melhor resolução da extensão e localização da massa tumoral, bem como a avaliação de adenopatias mediastínicas. Em alguns doentes a ressonância magnética nuclear pode ser útil no estudo de adenopatias mediastínicas e na caracterização do envolvimento vascular de uma lesão de localização central. Na avaliação diagnóstica destes tumores o estudo broncoscópico é fundamental. Cerca de  $\frac{3}{4}$  dos carcinóides brônquicos tem localização central e são acessíveis à biópsia na altura da broncoscopia. A aparência broncoscópica é uma massa vascular avermelhada com epitélio brônquico intacto. A maioria dos carcinóides tem uma base alargada, no entanto podem ser polipóides e provocar efeito valvular. O aspecto broncoscópico pode ser suficientemente característico para um broncoscopista experiente efectuar um diagnóstico de presunção, no entanto deve-se realizar colheitas de produto para obtenção do diagnóstico histológico. Os carcinóides brônquicos são tumores muito vascularizados existindo o risco de sangramento durante a biópsia embora a sua incidência seja muito baixa.

Assim como outros tumores neuroendócrinos os carcinóides brônquicos expressam receptores da somatostatina e podem ser identificados pela cintigrafia com octreótido. No entanto, a sua especificidade é limitada pois é positiva em muitos outros tumores, granulomas e doenças autoimunes. Uma das suas vantagens é a identificação de doença metastática particularmente fora do pulmão.

Existem resultados controversos na utilização da

Positron Emission Tomography (PET) scanning provavelmente relacionados com às pequenas dimensões destes tumores e devido ao facto de serem muitas vezes hipometabólicos.

A cirurgia é o tratamento de eleição para os tumores carcinóides e a única opção terapêutica curativa. O objectivo é a exérese em bloco da neoplasia com a maior preservação possível da função pulmonar. Para preservar o parênquima pulmonar, o uso de técnicas de broncoplastia (sleeve resection) sempre que possível é justificado e seguro com o intuito de evitar lobectomias ou pneumectomia. Nos tumores polipóides do brônquio principal ou intermédio, uma broncotomia simples com sleeve resection da parede brônquica e preservação completa do parênquima pulmonar distal pode ser efectuada. No entanto estas técnicas são raramente possíveis devido à frequência de lesões iceberg (nas quais através da broncoscopia o tumor parece inteiramente intraluminal mas tem um componente extraluminal significativo evidenciado com a TAC de alta resolução). Na presença de tumores com envolvimento central extenso, associados a doença pulmonar distal grave e os carcinóides atípicos requerem cirurgias mais alargadas (lobectomia, pneumectomia). Nas lesões periféricas a abordagem cirúrgica ideal é controversa.

A radioterapia torácica pode ser efectuada na presença de metástases ganglionares mediastínicas e a quimioterapia tem sido utilizada em doentes com carcinóides brônquicos metastizados, com poucos resultados.

A remoção endoscópica ou a fotoablação por laser constituem terapêuticas paliativas, permitindo o alívio sintomático em doentes sem indicação cirúrgica, no entanto também é utilizada frequentemente na avaliação pré-operatória para planificar a abordagem cirúrgica mais adequada.

Os carcinóides típicos têm um excelente prognóstico estando descrita sobrevida aos 5 anos entre 87 e 100%; apenas 1 a 2% metastizam à distancia. Por outro lado, os carcinóides atípicos tem elevada capacidade de metastização e recorrência local. A sobrevida aos 5 anos é de 30 a 95%, enquanto a sobrevida aos 10 anos varia entre 35 a 56%.

## BIBLIOGRAFIA

1. Quaedvlieg P, Visser, O Lamers, CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-300.
2. Modlin IM SA. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-29.
3. Modlin IM LK, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
4. Van Way III CW SE. Bronchial adenoma. In: [www.emedicine.com/med/topic46.htm](http://www.emedicine.com/med/topic46.htm); 2005.
5. Zuetenhorst J, Taal, BG. Metastatic carcinoid tumors: A clinical review. *Oncologist* 2005;10:123-31.
6. Skuladottir H, Hirsch, FR, Hansen, HH, Olsen, JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127.
7. Corrin B. Rare tumours of the lung. In: Gibson GJ GD, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, ed. *Respiratory Medicine*: Saunders; 2003: 1872-3.
8. Fink G KT, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-51.
9. Divisi D CR. Carcinoid tumors of the lung and multimodal therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:168-72.
10. Granberg D SA, Janson ET, et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 2003;59:793.
11. Yellin A ZS, Rozenman J, et al. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J* 2005;7:712.
12. Daniels CE LV, Aubry MC, et al. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-60.
13. Terzi A LA, Feil B, et al. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1196.
14. El Jamal M NA, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumors: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:301.
15. Matilla Gonzales J G-YM, Moreno-Mata N, et al. Typical and atypical carcinoid tumors (NEC grades 1 and 2): Prognostic factors in metastases and local recurrence. *Lung Cancer* 2005; 49 (2 suppl):S60.
16. Cardillo G SF, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: Nodal status and long term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;7:1781.
17. Asamura H, Kameya, T, Matsuno, Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24:70.



# A HISTÓRIA IGNORADA DA DESCOBERTA DA HEPARINA

A. Dinis da Gama

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

## Resumo

A heparina foi descoberta acidentalmente em 1916 por Jay McLean, então estudante de Medicina do 2º ano, trabalhando no Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Johns Hopkins, em Baltimore, sob a direcção do eminente cientista que foi William Howell. A descoberta da heparina não teve aplicação prática imediata e só veio a reconhecer utilidade clínica cerca de vinte anos depois, através dos contributos dos canadianos Charles Best e Gordon Murray, que a utilizaram pela primeira vez na trombose venosa profunda dos membros, de etiologia pós-traumática.

O seu descobridor faleceu em 1957, triste e amargurado com a indiferença com que a comunidade científica devotara à sua descoberta e só alguns anos após a sua morte foi reconhecido, de forma singela, o valor desse cometimento, que está afinal na base do progresso e desenvolvimento das cirurgias vascular e cardíaca, da circulação extracorporeal, da hemodiálise, do transplante de órgãos e do tratamento e prevenção do tromboembolismo arterial e venoso.

## Summary

### *The unknown history of heparin's discovery*

*Heparin was accidentally discovered in 1916 by Jay McLean, a second-year medical student working at the Department of Physiology of the Johns Hopkins Medical School in Baltimore, under the direction of the eminent scientist William Howell. The discovery of heparin was not followed by immediate practical use and only twenty years later was recognized its clinical utility in the treatment of post traumatic venous thrombosis of the lower extremities, by the canadian Charles Best and Gordon Murray.*

*Jay McLean expired in 1957, dismayed and depressed with the indifference devoted by the scientific community to its discovery and only several years later the fact was recognized in a simple ceremony to testify its participation in the discovery of a drug that promoted the progress and development of vascular and cardiac surgery, the extracorporeal circulation, the haemodialysis, the organ transplantation and the treatment and prevention of arterial and venous thromboembolism.*

## INTRODUÇÃO

A história da descoberta da heparina, inquestionavelmente um dos fármacos mais importantes que surgiram no século XX, está repleta de incidências e particularidades que revelam como é aleatório e imprevisível o curso dos acontecimentos de qualquer processo histórico, seja na ciência como na arte, na história, na política, em suma nas actividades humanas em geral.

A heparina, fármaco indispensável e insubstituível ao exercício da prática médica e cirúrgica contemporâneas, teve um percurso atribulado desde que foi descrita pela primeira vez em 1916 até ao momento em que começou a ser utilizada na prática clínica, cerca de 20 anos depois e conheceu quatro personalidades ou protagonistas que desempenharam papéis relevantes, embora muito diferentes, no seu reconhecimento, isolamento, purificação, produção comercial e

utilização clínica e por isso ocupam um lugar destacado na história, que merece ser divulgado.

### William Howell

A primeira personalidade digna de ser evocada é William Howell (1860-1945) (Fig.1) professor de Fisiologia da Escola Médica de Johns Hopkins, em Baltimore, EUA, unanimemente reconhecido como eminente fisiologista e também como homem de estado.

Howell nasceu em Baltimore e licenciou-se na Faculdade de Medicina de Johns Hopkins. Aos 33 anos de idade foi nomeado Chairman do Departamento de Fisiologia da sua escola médica e aos 36 anos editou pela primeira vez a notável obra "An American Textbook of Physiology", da qual se fizeram, no decurso da sua carreira profissional, 14



Figura 1

William Howell

edições. Aos 39 anos foi nomeado director da Faculdade de Medicina de Johns Hopkins, funções que desempenhou durante 12 anos consecutivos. Aos 45 anos foi eleito presidente da Associação Americana de Fisiologia, cargo que ocupou durante seis mandatos seguidos. Reformou-se aos 70 anos de idade e faleceu em 1945, vítima de infarto do miocárdio, com 85 anos de idade.

Dedicou praticamente toda a sua obra científica ao estudo da coagulação sanguínea. A sua tese de doutoramento, datada de 1884, intitulava-se "The origin of fibrin formed in the coagulation of blood". Howell estava convencido que os mamíferos produzem os seus próprios "anticoagulantes naturais" destinados a manter o sangue fluído dentro dos vasos sanguíneos, mas não tinha qualquer ideia das suas propriedades químicas ou da forma como essas substâncias poderiam ser isoladas. Outro aspecto a que dedicava particular atenção relacionava-se com certos elementos que, na sua óptica, podiam induzir a rápida coagulação sanguínea, a que chamava substâncias "tromboplásticas", sendo uma das mais conhecidas e potentes a cefalina, obtida de tecido cerebral. A cefalina era constituída por matérias gordas, ricas em fósforo e por isso designadas por "fosfatídeos"; hoje em dia recebem a designação de "fosfolípidos". Segundo Howell, a cefalina era a substância activa que iniciava o processo de coagulação sanguínea dos mamíferos e a sua atenção voltou-se para a possibilidade de descoberta de substâncias idênticas à cefalina em outros órgãos, tais como o fígado, o coração ou o pulmão. Foi no decurso das investi-

gações conduzidas para esse objectivo que ocorreu, por acidente, a descoberta da heparina, por um até aí ignorado estudante de Medicina, chamado Jay McLean, a segunda personalidade relevante da história da heparina.

### Jay McLean

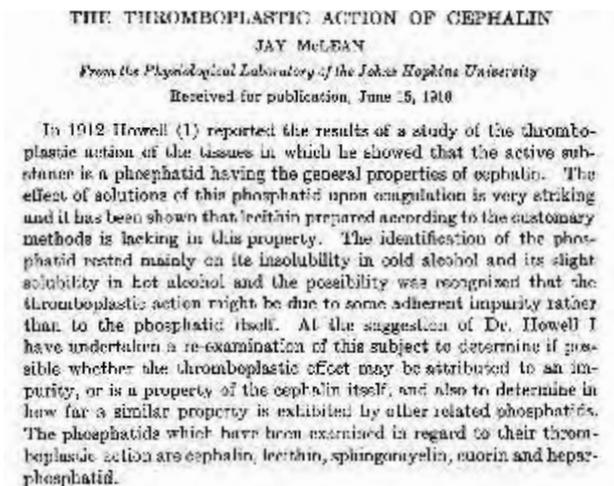
Jay McLean (1890-1957) (Fig.2), nasceu e cresceu em S. Francisco da Califórnia, filho de um médico que faleceu cedo, quando Jay tinha apenas 4 anos de idade. McLean pretendia seguir a carreira profissional do pai e iniciou os seus estudos na Universidade da Califórnia, em S. Francisco. A meio do curso, por dificuldades económicas, teve que abandonar os estudos. Tinha 25 anos e ofereceu-se para trabalhar, a título gratuito, no laboratório de Fisiologia do prof. Howell e por isso rumou a Baltimore. Ficou estabelecido que trabalharia durante um ano, no final do qual publicaria na imprensa médica os resultados da sua investigação.

Tal como prometido, McLean realizou a investigação durante um ano, findo o qual submeteu um trabalho para publicação no American Journal of Physiology, em 15 de Junho de 1916, intitulado "The thromboplastic action of cephalin" (Fig. 3). Por estranho que possa parecer, o trabalho de investigação, realizado no laboratório de Howell, Chairman do Departamento de Fisiologia de Johns Hopkins, foi subscrito por um único autor: Jay McLean.



Figura 2

Jay McLean



**Figura 3**

Trabalho original de Jay McLean publicado no *American Journal of Physiology* 1916; 41: 250-7.

Nele, McLean revela que os extractos de fígado e coração do cão, ao invés de possuírem substâncias que induziam rapidamente a coagulação sanguínea, como a cefalina, tinham um efeito oposto, ou seja impediam a coagulação sanguínea.

As inquestionáveis propriedades anticoagulantes dos extractos de fígado e coração apenas são mencionadas em cinco curtas frases no texto do artigo e não mereceram qualquer referência especial no seu título, na introdução, na discussão ou nas conclusões.

Segundo McLean mais tarde escreveu, Howell considerava que tais constatações eram merecedoras de um estudo mais profundo, o qual deveria ser objecto de publicação em separado.

De acordo com o estipulado previamente, terminado o período de um ano e publicado o artigo, Jay McLean terminou o seu curto relacionamento com Howell, deixou Baltimore e rumou a Philadelphia, tendo em vista prosseguir os seus estudos médicos. MacLean estava longe, muito longe, de se aperceber do significado e importância da sua descoberta.

Coube a Howell o mérito de compreender as enormes possibilidades que o desenvolvimento da descoberta de MacLean poderia proporcionar e decidiu dedicar-se, nos anos seguintes, a essa tarefa (Quadro I), ou seja ao estudo das propriedades anticoagulantes dos extractos de coração e fígado do cão.

**Quadro I**

**William Howell - Obra Científica**

- “The coagulation of blood”, Harvey Lecture, 1917
- “Two new factors in blood coagulation - heparin and pro-antithrombin”, em col. com E. Holt, 1918
- “Heparin, an anticoagulant”, 1923
- “The purification of heparin and its presence in blood”, 1925
- “The purification of heparin and its chemical and physiological reactions”, 1928

Em Abril de 1917, proferiu a prestigiosa Harvey Lecture em Nova York, subordinada ao tema “The coagulation of blood”. Nesta conferência, refere as notáveis propriedades anticoagulantes da nova substancia e sugere que actuaria como um antagonista da protrombina. Em 1918 publica no *American Journal of Physiology*, um artigo, que se tornaria um clássico, intitulado “Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin”, em colaboração com Emmett Holt. Howell designou-a por heparina por ser proveniente do fígado e constatou que a acção inibitória da coagulação era directamente proporcional à sua concentração.

Os anos que seguiram foram dedicados, de forma absorvente, à purificação da heparina, extraída do fígado de cão, uma tarefa em que Howell se empenhou até ao final da sua vida académica, quando se reformou, em 1930, aos 70 anos de idade. Trabalhou sempre sozinho e, significativamente, não mais aludiu, nas suas publicações, à descoberta de Jay McLean.

Os seus últimos trabalhos, intitulavam-se “Heparin, an anticoagulant”, publicado em 1923, “The purification of heparin and its presence in blood” em 1925 e “The purification of heparin and its chemical and physiological reactions”, o seu último trabalho, publicado em 1928.

A história da descoberta da heparina sofre aqui um curto interregno. De facto, ela não fora suscitada por uma necessidade clínica e por isso não se reconhecia utilidade na prática médica da época. Poder-se-á dizer que nasceu fora do seu tempo. Curiosamente, ela vem a ser ressuscitada através de um terceiro protagonista, Charles Best, que ficou ligado aos anais da medicina por ser co-autor de outro grande cometimento da farmacologia do século XX: a descoberta da insulina.

**Charles Best**

Charles Herbert Best (1899-1978) (Fig.4), foi licenciado em Medicina pela Universidade de Toronto, Canadá e tornou-se professor de Fisiologia da sua Escola Médica. Em 1921, no final do curso, foi convidado a trabalhar com um jovem e activo cirurgião, chamado Frederik Banting, que se encontrava envolvido com estudos da patogenia diabetes e da sua presumível relação com o pâncreas. Em 1923, o trabalho de ambos foi extremamente bem sucedido, com a descoberta da insulina, a qual teve um impacto e uma ressonância extraordinária para a época, por corresponder a uma necessidade clínica premente, facto que levou à atribuição do Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1923.

No prosseguimento das suas investigações, Best confrontava-se com problemas frequentes de coagulação sanguínea induzidas por cânulas de vidro que introduzia nas artérias e veias dos animais de experiência e inspirado nos trabalhos de Howell decidiu usar a heparina, para obviar a esse inconveniente. Utilizou extractos de fígado de cão, tal como Howell preconizava, mas a sua forma impura, tornava-a inoperante e por isso inútil para aqueles propósitos. Best sentiu-se motivado e decidido a ultrapassar o problema: abandonou a investigação que consagrava à insulina e dedicou-se a tempo inteiro à extracção e purificação da heparina (Quadro II).

Em vez de fígado de cão, optou por utilizar fígado de boi, no que foi extremamente bem sucedido. Mais tarde, recorreu ao pulmão de boi, que se revelou muito mais eficaz,



Figura 4

Charles Best

de extracção mais fácil e menos onerosa. Em 1936, Best e colaboradores obtiveram uma solução sódica de heparina cristalizada, não tóxica e de elevada capacidade anticoagulante, cerca de cem vezes mais potente da que havia obtido Howell e com a enorme vantagem de se encontrar comercialmente disponível. Faltava-lhe, apenas, a utilização clínica, que surgiu pouco tempo depois, com a participação do último protagonista desta história, o igualmente canadiano Gordon Murray.

**Quadro II**

**Charles Best - Obra Científica**

Descoberta da insulina, com F. Banting

Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia, 1923

Purificação da heparina, extraída do fígado e posteriormente do pulmão de boi

Solução sódica de heparina cristalizada, não tóxica e de elevada capacidade anticoagulante

Comercialmente disponível

**Gordon Murray**

Gordon Murray (1894-1976) (Fig.5), nasceu em Ontario, Canadá, e formou-se em Medicina em 1921, na Universidade de Toronto, a que se seguiram múltiplos estágios em Cirurgia, em Londres e Nova York, por um período de seis anos. Murray dedicou-se particularmente à Cirurgia Geral, Ortopedia, e Cirurgia Vascular. Em 1934, publicou uma série de 17 casos de embolectomia, a maior série da literatura mundial, com resultados considerados excepcionais.

Conhecedor do interesse que devotava à Cirurgia Vascular e à excelência dos resultados que obtinha, decidiu o seu compatriota Charles Best convidá-lo a experimentar a eficácia e a utilidade da heparina na sua prática cirúrgica, o que de imediato aceitou.

Esse trabalho da investigação clínica prolongou-se por vários anos, em que Gordon Murray foi o pioneiro solitário à escala mundial da utilização clínica da heparina (Quadro III), em que pôde enaltecer, entre outros, o seu valor inestimável no tratamento e prevenção das trombozes venosas e das embolias pulmonares, bem como a determinação das doses terapêuticas óptimas e a duração da administração da heparina. O seu primeiro trabalho, em colaboração com Charles Best, intitulava-se "Heparin and the thrombosis of veins following injury" e surge publicado na revista Surgery, em 1937.

Trabalhos clínicos de índole idêntica foram apresentados a distintas Sociedades Científicas, que incluíam a American Surgical Association em 1938, o Royal College of



Figura 5

Gordon Murray

**Quadro III**      **Gordon Murray - Obra Científica**

Utilização clínica da heparina

"Heparin and the thrombosis of veins following injury", 1937

"The use of heparin in thrombosis", 1938

"Heparin in thrombosis and embolism", 1940

"Heparin in surgical treatment of blood vessels", 1940

Surgeons of England em 1939 e o American College of Surgeons em 1940 e publicados nas revistas mais prestigiadas da época:

- "The use of heparin in thrombosis", Ann Surg, 1938
- "Heparin in thrombosis and embolism", Br J Surg, 1940
- "Heparin in surgical treatment of blood vessels", Arch Surg, 1940

Lenta e paulatinamente foi-se abrindo à heparina um vasto campo de aplicação clínica, que esteve posteriormente na base do desenvolvimento da cirurgia arterial directa, da cirurgia do coração e da circulação extracorporeal, da hemodiálise e da cirurgia de transplante de órgãos, que são paradigmas da qualificação e diferenciação da medicina contemporânea.

**EPÍLOGO**

Mas afinal, o que sucedeu a Jay McLean?

Retomemos o seu percurso de vida (Fig.6). Deixou Baltimore em 1916, rumou a Philadelphia para prosseguir os estudos médicos, foi mobilizado para participar na I Guerra Mundial, esteve em França, regressou aos EUA e concluiu a sua licenciatura em Medicina, em 1919. Trabalhou posteriormente com Halsted como cirurgião-residente e obteve uma bolsa de estudos que lhe permitiu estagiar em Leipzig e Paris. Volta aos EUA, fixa-se em Nova York e dedica-se à clínica privada. Entre 1928 e 1931 tenta realizar investigações, nunca completadas, sobre o efeito da heparina na prevenção da hepatização pulmonar e de bridas cirúrgicas. Em 1932 -33 adoece gravemente e é hospitalizado, recupera e começa a dedicar-se à radioterapia do cancro no Memorial Hospital for Cancer de Nova York. Em 1940 muda-se para a Universidade de Ohio e enceta uma verdadeira luta para o reconhecimento da sua participação na descoberta da heparina, o que teve muito pouca receptividade na comunidade científica da época. Tentou publicar uma monografia sobre a heparina, mas a falta de colaboração dos seus pares e convidados refreou o seu entusiasmo. Em 1947, muda-se uma vez mais, desta vez para Columbus, onde assumiu as funções de director do Departamento de Controlo do Cancro do Distrito de Columbia. Começa então a organizar o seu espólio bibliográfico, com a intenção de o doar a uma Universidade, provavelmente a Johns Hopkins, constituído por cerca de 1300 separatas, revistas, resumos e referências transcritas na literatura e dedicadas à heparina. Este espólio acabou por ser enviado para Toronto e integrado na biblioteca de Charles Best. Em 1949, muda-se finalmente para Savannah, Georgia,



**Figura 6**      *Jay McLean, aos 60 anos de idade*

assumiu o cargo de Director de um Serviço de Radioterapia, onde permaneceu durante sete anos, até à sua morte, em 14 de Novembro de 1957, os 67 anos de idade.

A campanha que moveu para o reconhecimento do seu envolvimento na descoberta da heparina não teve qualquer resultado. Após a sua morte, a sua viúva tentou organizar um movimento com vista a congregar influências e personalidades médica da época, com o objectivo da atribuição do Prémio Nobel à descoberta do seu marido, que não foi, igualmente, bem sucedida.

Seis anos após o seu falecimento, a firma Upjohn decidiu atribuir um prémio pecuniário de 6.000 dólares à sua viúva, que se encontrava em dificuldades financeiras e por iniciativa da New York Academy of Sciences foi descerrada uma lápide de bronze na Faculdade de Medicina de Johns Hopkins, à entrada do Departamento de Fisiologia, com os seguintes dizeres (Quadro IV):

**Quadro IV**



*"Jay McLean, M.D., 1890-1957*

*In recognition of his major contribution to the discovery of heparin in 1916, as a second- year medical student in collaboration with Professor William H. Howell. This plaque is presented to Johns Hopkins Medical School at the conference on Bleeding in the Surgical patient, held by the New York Academy of Sciences  
May 3, 1963"*

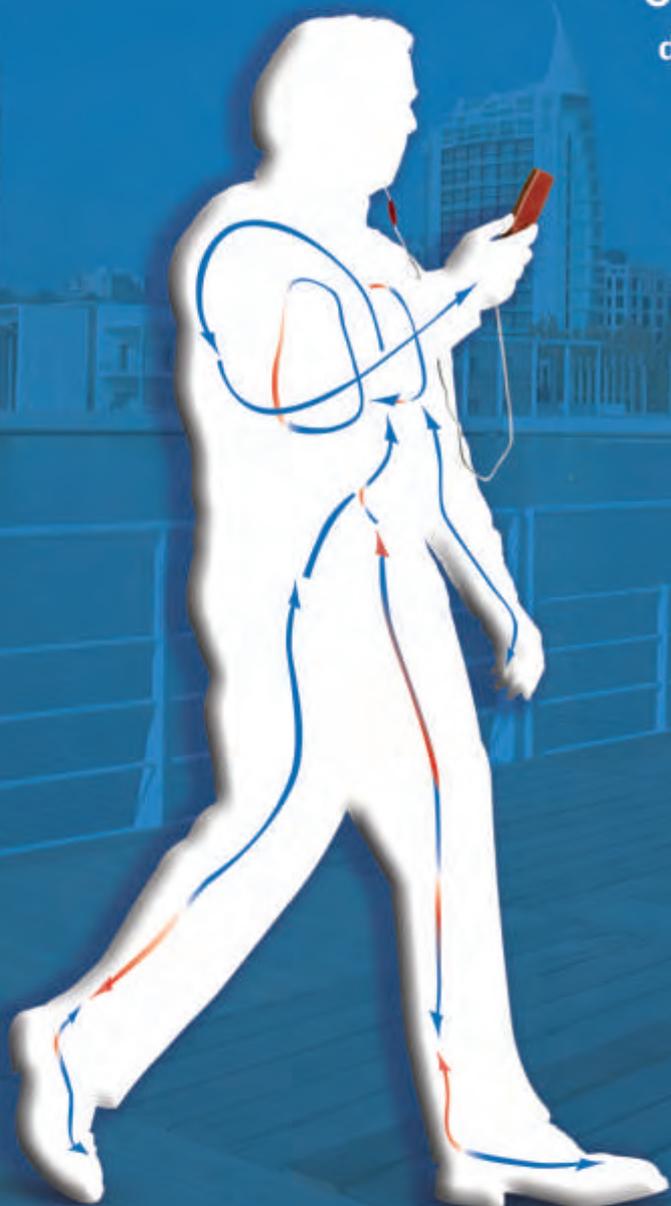
Singela homenagem que foi prestada ao homem que está na origem de uma das maiores descobertas da farmacoterapia do século XX e que possibilitou o estado actual de desenvolvimento e progresso da cirurgia cardiovascular, da hemodiálise e do transplante de órgãos, bem como a prevenção e o tratamento do tromboembolismo arterial e venoso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Baird RJ. The story of heparin – as told by sketches from the lives of William Howell, Jay McLean, Charles Best and Gordon Murray. *J Vasc Surg* 1990; 11: 4-18.
2. Couch NP. About heparin, or... whatever happened to Jay McLean? *J Vasc Surg* 1989; 10: 1-8.
3. Howell WH. An American textbook of physiology. Philadelphia, WB Saunders, 1896.
4. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-7.
5. Howell WH. The coagulation of the blood. Harvey Lecture 1916-1917; 12: 272-323.
6. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol* 1918; 47: 328-41.
7. Howell WH. Heparin, an anticoagulant, preliminary communication. *Am J Physiol* 1923; 63: 434-5.
8. Howell WH. The purification of heparin and its presence in blood. *Am J Physiol* 1925; 71: 553-62.
9. Howell. The purification of heparin and its chemical and physiological reactions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1928; 42: 199-206.
10. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 1959; 19: 75-8.
11. Best CH. Preparation of heparin and its use in the first clinical cases. *Circulation* 1959; 19: 79-86.
12. Murray DWG. Embolism in peripheral arteries. *Can Med Assoc J* 1936; 35: 61-6.
13. Murray DWG, Jacques LB, Perrett TE, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery* 1937; 2: 163-87.
14. Murray GDW, Best CH. The use of heparin in thrombosis. *Ann Surg* 1938; 108: 163-73.
15. Murray GDW. Heparin in thrombosis and embolism. *Br J Surg* 1940; 27: 567-98.
16. Murray G. Heparin in surgical treatment of blood vessels. *Arch Surg* 1940; 40: 307-25.

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

Mais de 1 milhão e meio de eventos tromboembólicos



	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., Kolko A.K. Eur J Cardiovasc Med. 2005; 6: 189-194

**CONFIANÇA**  
AO LONGO DA VIDA



  
**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde

BCM disponível em Portugal  
Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Agrupamento Lages de Pavia, Edifício 7 - 3º Piso  
2740-244 Pavia Salto  
C.R.C. Cascais IP 17922 - Unives - Capital Social - 47 25 320 000  
Credenciado nº 000 134 900 - www.sanofi-aventis.com

  
**LOVENOX**  
EXCIPRIUM

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (VERSÃO REDUZIDA) DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO LOVENOX, solução injetável COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Substância Ativa: Enoxaparina sódica (EC) Solução injetável com 100 mg/l de enoxaparina sódica nas seguintes dosagens: - Seringas a 20 mg/0,2 ml - Seringas a 40 mg/0,4 ml - Seringas a 80 mg/0,8 ml - Seringas a 100 mg/1 ml Excipientes, ver 6.1.

na versão integral do RCM. **FORMA FARMACÉUTICA** Solução injetável em seringas pré-cheladas. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações Terapêuticas** Tratamento profilático da doença tromboembólica de origem venosa, nomeadamente em cirurgia ortopédica e em cirurgia geral. Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos acamados devido a doença aguda, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas. Tratamento da trombose venosa profunda, com ou sem embolismo pulmonar. Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, em administração concomitante com aspirina. Prevenção da coagulação no circuito de circulação extra-corporal na hemodiálise. **Posologia e Modo de Administração POSOLOGIA Profilaxia da doença tromboembólica em doentes cirúrgicos** Nos doentes com risco tromboembólico moderado, a dose recomendada é 20 mg de enoxaparina numa injeção diária, por via subcutânea. Nos doentes com alto risco tromboembólico, particularmente em cirurgia ortopédica, a posologia da enoxaparina será de 40 mg numa injeção diária, por via subcutânea. Em cirurgia geral, a primeira injeção será efectuada cerca de duas horas antes da intervenção. Em cirurgia ortopédica, a primeira injeção será dada 12 horas antes da intervenção. O tratamento com enoxaparina é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Em certos doentes, pode ser necessário um tratamento mais prolongado e a administração de enoxaparina deve prolongar-se enquanto existir o risco de tromboembolismo venoso e até o doente passar a regime ambulatório. Em cirurgia ortopédica, recomenda-se a continuação da terapêutica com 40 mg uma vez por dia durante três semanas, após a terapêutica inicial. Para recomendações sobre os intervalos de administração em casos de anestesia espinal/epidural ou em procedimentos de revascularização coronária percutânea consulte a secção **Advertências, Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos**. A dose recomendada é 40 mg de enoxaparina numa injeção diária, por via subcutânea. O tratamento com enoxaparina é geralmente prescrito por um período mínimo de 6 dias, sendo prolongado até à recuperação total da mobilidade pelo doente, num período máximo de 7-14 dias. **Tratamento da trombose venosa profunda** A dose recomendada é de 1,5 mg/kg de peso, administrada numa injeção subcutânea diária, ou em alternativa, 1 mg/kg administrada de 12 em 12 horas. Em doentes com perturbações tromboembólicas complicadas, recomenda-se a dose de 1 mg/kg duas vezes por dia. O tratamento tem normalmente a duração de 10 dias. Deve associar-se uma terapêutica anticoagulante oral quando apropriado e o tratamento com enoxaparina deve ser iniciado até se alcançar um efeito terapêutico anticoagulante (ndice de Normalização Internacional 2 a 3). **Tratamento da angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q** A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/kg de peso, administrada por injeção subcutânea de 12 em 12 horas, em associação com aspirina por via oral (100 a 325 mg por dia). O tratamento com enoxaparina nestes doentes deve ter a duração mínima de 2 dias e ser continuado até à estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias. **Prevenção da coagulação extra-corporal na hemodiálise** A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/kg de peso. Nos doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg com sistema de aporte vascular duplo, ou para 0,75 mg/kg com sistema de aporte vascular simples. Durante a hemodiálise, a enoxaparina deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. Esta dose é geralmente suficiente para uma sessão de hemodiálise de 4 horas. Em caso de apercebimento de resíduos de fibrina, p. ex. numa sessão mais longa, poderá administrar-se uma nova dose de 1,5 a 1 mg/kg. **GRUPOS ESPECIAIS Crianças** A segurança e a eficácia da enoxaparina em crianças não foram ainda estabelecidas. **Idosos** Não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de insuficiência renal conforme descrito a seguir (ver **Precauções: Hemorragias em idosos; Farmacocinética: Masses; Insuficiências renais** (ver **Precauções: Insuficiências renais; Farmacocinética: Insuficiências renais; Insuficiência renal grave**). Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) é necessário efectuar um ajuste posológico em conformidade com os quadros seguintes:

Regime Terapêutico	Insuficiência renal grave
Posologia normal	1 mg/kg 1 vez ao dia
1 mg/kg 2 vezes ao dia	1 mg/kg 1 vez ao dia
1,5 mg/kg 1 vez ao dia	1 mg/kg 1 vez ao dia

Regime Profilático	Insuficiência renal grave
Posologia normal	20 mg 1 vez ao dia
40 mg 1 vez ao dia	20 mg 1 vez ao dia
20 mg 1 vez ao dia	20 mg 1 vez ao dia

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise. **Insuficiência renal moderada ou ligeira** Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa. **Insuficiências hepáticas** Dada a irreversibilidade da estatura clínica nos insuficientes hepáticos, recomenda-se particular precaução nestes doentes. **MODO DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA** A injeção subcutânea de enoxaparina deve ser feita de preferência com o doente em decúbito dorsal, no tecido subcutâneo profundo face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo. A seringa pré-chelada descartável está pronta para uso imediato. Não se deve excluir o ar das seringas de 20 mg e 40 mg antes da injeção a fim de evitar perda de medicamento. A agulha deve ser totalmente introduzida na ventral numa pele cutânea feita entre o polegar e o indicador. A pele cutânea deve ser mantida durante a injeção. Não se deve friccionar o local de injeção após a administração. As seringas são utilizadas com o auto-injector apropriado, e estão indicadas para uso em auto-administração. **Contra-Indicações:** Hiper-sensibilidade à enoxaparina, ou à heparina e seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular. Hemorragia activa ou situações de risco elevado de hemorragia não controlada, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente. Anestesia loco-regional na cirurgia electiva em doentes que estejam a receber doses terapêuticas (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia). Quando se utilizarem apenas doses profiláticas (40 mg/ou 100 mg) esta contra-indicação não se aplica. **Advertências e Precauções Especiais de Utilização. ADVERTÊNCIAS** As diferentes heparinas de baixo peso molecular não devem ser usadas alternativamente pois diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, actividade anti-Xa específica, sistema de unitários e dosagem. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na actividade biológica (p.ex. actividade antitrombina e interacções com as plaquetas). Deve, por isso, respeitar-se o modo de administração de cada uma. A enoxaparina deve ser usada com extrema precaução em caso de antecedente de trombocitopenia induzida por outra heparina, com ou sem trombose. O risco de trombocitopenia pode persistir durante vários anos. Em caso de suspeita de antecedente de trombocitopenia, os testes da agregação plaquetária *in vitro* têm pouco valor preditivo. Nestes casos, a decisão de administrar enoxaparina deve ser tomada em conformidade com a opinião dum especialista nesta área. **Anestesia espinal/epidural** Tal como com outros anticoagulantes, foram relatados casos raros de hematomas neurais com o uso de enoxaparina em doentes sujeitos a anestesia espinal/epidural ou a punção espinal, que produziram paralisia prolongada ou permanente (ver **Efeitos indesejáveis**). Estes eventos são raros com posologia de 40 mg/ou 100 mg no inferior. O risco é maior com posologia mais elevada de enoxaparina, com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afectam a hemostase tais como AINEs (ver **Interações Medicamentosas e Outras**). O risco também é aumentado pela punção neural traumática ou repetida. Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina com anestesia/analgesia epidural ou espinal deve considerar-se o perfil do doente e as características farmacocinéticas do fármaco (ver **Propriedades Farmacocinéticas na versão integral do RCM**). A colocação e remoção do cateter deve ser efectuada 10 a 12 horas após a administração de enoxaparina nas doses para a profilaxia de TVP. Nos doentes a receber doses superiores (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia) o uso de anestesia loco-regional está contra-indicado (ver **Contra-indicações**). Se o cateter permanecer colocado durante mais de 24 horas após a cirurgia, o momento da remoção do cateter é de extrema importância. O cateter deve ser retirado 24 horas após a última dose de enoxaparina a fim de permitir a normalização do estado de coagulação do doente. A dose seguinte de enoxaparina deve ser administrada pelo menos 4 horas após a remoção do cateter. Se o

médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/espinal, esta deve ser efectuada sob uma vigilância cuidadosa e uma monitorização frequente para detectar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (diminuição ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias devem ser controlados. Os enfermeiros devem ser treinados para detectar estes sinais e sintomas. Os doentes devem ser instruídos para informar imediatamente o enfermeiro ou o médico caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma neural, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo a decompressão da medula espinal. **Procedimentos de revascularização coronária percutânea** A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à exploração vascular durante o tratamento da angina instável, a barreira do acesso vascular deve permanecer colocada durante 6 a 8 horas após a administração de enoxaparina. A próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da barreira. O local da intervenção deve ser vigiado para detectar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma. **Mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas** O uso de enoxaparina na profilaxia do tromboembolismo em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas que receberam enoxaparina (1 mg/kg bid) para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram a obstrução da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram relatados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas tratadas com enoxaparina para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo (ver **Precauções de utilização: Válvulas cardíacas protésicas mecânicas; Testes laboratoriais** Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, não modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio sobre as plaquetas. Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do aPTT (tempo parcial de tromboplastina activado) e ACT (tempo de coagulação activado). Os aumentos no aPTT e ACT não estão linearmente correlacionados com o aumento da actividade antitrombótica da enoxaparina, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da actividade da enoxaparina. **PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO** Não administrar por via intramuscular. A enoxaparina deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como: - alterações da hemostase; - arfactados de última natureza; - acidente isquémico recente - hipertensão arterial grave não controlada; - retinopatia diabética; - neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; - administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver **Interações medicamentosas** e outras fontes de interacção). **Válvulas cardíacas protésicas mecânicas** O uso de enoxaparina não foi adequadamente estudado na profilaxia do tromboembolismo em doentes com válvulas cardíacas protésicas mecânicas. Foram relatados casos isolados de trombose da válvula cardíaca protésica em doentes com válvulas cardíacas protésicas mecânicas que receberam enoxaparina para a tromboprofilaxia. Factores de interferência, incluindo dorça subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo (ver **Advertências: Mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas mecânicas; Hemorragias nos idosos** Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa (ver **Posologia: Idosos; Farmacocinética: Idosos**). **Insuficiência Renal** Em doentes com insuficiência renal há um aumento da exposição à enoxaparina o que aumenta o risco da hemorragia. Dado que a exposição à enoxaparina é significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêuticos e profiláticos. Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa. (ver **Posologia: Insuficiências renais; Farmacocinética: Insuficiências renais**). **Baixo peso** Observa-se um aumento da exposição à enoxaparina com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver **Farmacocinética: Baixo peso**). **Bebo peso** Observa-se um aumento da exposição à enoxaparina com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver **Farmacocinética: Baixo peso**). **Peso corporal na versão integral do RCM. Monitorização biológica** O risco de trombocitopenia induzida pela heparina também existe com as heparinas de baixo peso molecular. Em caso de ocorrência, surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina. Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento e depois regularmente durante o período de tratamento. Caso se verifique uma diminuição significativa do número de plaquetas (de 30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina deve ser interrompido imediatamente, sendo substituído uma terapêutica alternativa. **Interações Medicamentosas e Outras** Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina, recomenda-se a descontinuação outros medicamentos que interferem na hemostase, excepto quando expressamente indicados. Estas associações incluem medicamentos tais como: Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides; Doxorrubina; Difenidol e clopidogrel; Glucocorticóides sistémicos; Trombolíticos e anticoagulantes; Outros fármacos anti-agregantes plaquetários incluindo os antagonistas do glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina deve ser usada com precaução e com monitorização biológica apropriada. **Efeitos indesejáveis** A classificação abaixo descrita para os efeitos indesejáveis encontra-se de acordo com a terminologia utilizada internacionalmente: **Muito frequentes:** >10%; **Frequentes:** >1/100; **<1/100; Pouco frequentes:** >1/1.000; **<1/1000; Raros:** <1/10.000; **<1/1.000; Muito raros:** <1/10.000 (incluindo comunicações isoladas) **Doenças do Sangue e do Sistema Linfático:** **Frequentes:** Tal como com outros anticoagulantes, podem ocorrer hemorragias na presença de factores de risco associados, tais como: lesões orgânicas susceptíveis de hemorragia, procedimentos invasivos e certas associações medicamentosas (ver **Interações Medicamentosas e Outras**). Casos de trombocitopenia ligeira e transitória têm sido observados durante os primeiros dias de tratamento. **Muito raros:** Foram relatados casos de hemorragias graves, incluindo hemorragia retroperitoneal e intracraniana. Alguns destes casos foram fatais. Foram relatados casos de hematomas neurais com o uso concomitante de enoxaparina e anestesia espinal/epidural ou punção espinal. Estes eventos produziram graus variados de danos neurológicos, incluindo paralisia prolongada ou permanente (ver **Advertências e Precauções Especiais de Utilização; Doenças do Sistema Linfático: Raros:** Foram relatados casos raros de trombocitopenia imuno-alérgica, com trombose. Em alguns casos a trombose foi complicada por enfarte do órgão ou isquémia dos membros. (ver **Advertências e Precauções Especiais de Utilização**). **Muito raros:** Podem ocorrer casos de reacções alérgicas cutâneas (erupções bolhosas) ou sistémicas, que levam por vezes à suspensão do tratamento. Foram relatados casos de hiper-sensibilidade com vasculite cutânea. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequentes:** A injeção subcutânea de enoxaparina pode ser acompanhada de dor, hematoma e ligeira irritação local. **Raros:** Raramente, surgem nódulos inflamatórios no local da injeção, que não são bolsas locais de enoxaparina. Estes casos desaparecem após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento. **Muito raros:** Foram observados alguns casos excepcionais de necrosas cutâneas no local de injeção, quer com a heparina convencional quer com as heparinas de baixo peso molecular. Estes efeitos são precedidos do aparecimento de púrpura ou de placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, com ou sem sintomas gerais. Neste caso, é necessário suspender imediatamente o tratamento. **Exames complementares de diagnóstico:** **Frequentes:** Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de enzimas hepáticas. **Raros:** Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de plaquetas. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Junho de 2006 **MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA REGIME DE COMPARTICIPAÇÃO – ESCALÃO B (RG 69% / RE 84%)** Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

# DOENÇA DE BUERGER: CONCEITOS ACTUAIS

Anita Quintas, R. Roncon de Albuquerque

Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de S. João, Porto

## Resumo

A doença de Buerger (Trombangeíte obliterante) é uma vasculite inflamatória segmentar, oclusiva, não-aterosclerótica que atinge os vasos de pequeno e médio calibre dos membros. Afecta predominantemente adultos jovens do sexo masculino com isquemia distal das extremidades, manifestada clinicamente por claudicação, dor em repouso, úlceras e/ou gangrena. Cem anos depois da original descrição por Leo Buerger, a etiologia da doença permanece por esclarecer, reconhecendo-se a importância do papel do tabaco para a iniciação, progressão e prognóstico. A sua incidência tem decrescido globalmente, apesar de se verificar um incremento relativo de casos no sexo feminino atribuível ao número crescente de mulheres fumadoras. O tratamento tem sofrido uma evolução considerável, manifestado pelo número decrescente de amputações realizadas, devendo ser sempre acompanhado da interrupção completa dos hábitos tabágicos - atitude central para o sucesso da terapêutica. A introdução de antagonistas dos centros canabinóides como o rimonabant®, revelou-se promissora no auxílio dos doentes para deixarem de fumar. Os prostanóides constituem hoje uma atitude terapêutica importante. A simpaticectomia e a epiplooplastia enquadram-se como opções terapêuticas cirúrgicas. A recente evolução na descoberta de recursos terapêuticos no âmbito da angiogénese, despoletou o desenvolvimento de novas possibilidades de tratamento da doença de Buerger, considerada uma das vasculites menos tratáveis.

## Summary

### *Buerger's Disease: current concepts*

*Buerger's disease or thromboangiitis obliterans is a non atherosclerotic, segmentar inflammatory vasculitis that reaches small and medium size vessels of the limbs' extremities. It affects predominantly young male smokers that present distal ischemia, clinically manifested through claudication, rest pain, ulcers and gangrene. A hundred years after its original description by Leo Buerger, the disease's etiology remains unclear, but it is acknowledged the importance of tobacco's role for the initiation, progression and prognosis of the pathology. Its incidence has globally declined, despite the relative increment of female cases owing to the crescent number of smoking women. The treatment has suffered a considerable evolution, manifested by the decreasing number of performed amputations, but it should always be followed by complete interruption of the smoking habits – the central attitude of the therapeutics. The introduction of the antagonists of cannabinoid like rimonabant®, revealed promising in helping patients stop smoking. Prostanoids are nowadays an important therapeutic attitude. Sympathectomy and omental transfer are included as surgical therapeutic options. The recent evolution in the discovery of new therapeutic resources in the angiogenesis scope, have opened up new possibilities for the treatment of Buerger's disease, considered one of the least treatable vasculitis.*

## INTRODUÇÃO

Actualmente aceite como uma entidade nosológica própria, a doença de Buerger ou trombangeíte obliterante (TAO) é uma vasculite inflamatória segmentar, oclusiva, não-aterosclerótica que atinge os vasos de pequeno e médio calibre dos membros em jovens fumadores predominantemente do sexo masculino.

Deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer doente jovem que se apresenta com isquemia distal das extremidades, manifestada por dor em repouso,

úlceras ou gangrena.

Um século depois da sua nomenclatura no clássico trabalho de Leo Buerger em 1908<sup>1</sup>, continua a ser uma doença enigmática cuja etiologia permanece desconhecida, mantendo-se contudo inquestionável a sua forte associação com o tabagismo.

A interrupção radical dos hábitos tabágicos é a atitude central da terapêutica, mas a recente evolução na descoberta de novos recursos terapêuticos, quer médicos quer cirúrgicos veio melhorar o espectro do prognóstico quanto à amputação de membros.

## EPIDEMIOLOGIA

Apesar de distribuída globalmente por todo o mundo a doença de Buerger tem maior prevalência no Médio e Extremo Oriente, Ásia e Europa Oriental do que na Europa Ocidental ou América do Norte, sendo particularmente característica de países como Israel, Índia e Japão<sup>2-5</sup>.

A TAO afecta todos os tipos de raças e grupo étnicos, contudo existe uma incidência mais elevada em judeus Ashkenazi em Israel, indicando potencial predisposição genética neste grupo. No entanto não se verificou qualquer associação HLA particular<sup>2</sup>.

A doença de Buerger contabiliza 0,5-5% dos doentes hospitalizados por doença oclusiva arterial na Europa<sup>2</sup>. Em Portugal, na casuística do Hospital de S. João, entre 1982 e 1986, a percentagem anual de casos com TAO variou entre 2,0% e 4,5% de todos os pacientes internados com doença vascular oclusiva periférica<sup>3</sup>.

A sua incidência no mundo tem decrescido globalmente, contudo verifica-se um incremento relativo no sexo feminino, atribuível ao número crescente de mulheres fumadoras<sup>6</sup>. Inicialmente a incidência nas mulheres era muito baixa, com uma prevalência na ordem dos 1-2%<sup>7</sup>, enquanto que actualmente se situa entre os 11 a 23%, estando as diferenças encontradas entre várias séries na dependência dos critérios usados para o diagnóstico<sup>4</sup>.

A TAO ocorre preferencialmente em adultos jovens, com a mediana da idade de início dos sintomas situada nos 34 anos e um ratio sexo masculino: sexo feminino de 7,5:1<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Classificada patologicamente como uma vasculite, a doença de Buerger difere destas por possuir trombo altamente celular com muito menor actividade celular na parede do vaso, além de lâmina elástica interna preservada. Distingue-se também pela normalidade dos marcadores imunológicos usuais nomeadamente reagentes da fase aguda como a proteína C reactiva e a velocidade de sedimentação, complexos imunes, níveis do complemento e autoanticorpos como os anticorpos antinucleares ou o factor reumatóide, que em geral são negativos<sup>4</sup>.

Diversos critérios de diagnóstico foram propostos para a doença de Buerger, a maioria dos quais tem em linha de conta critérios de exclusão para além dos aspectos característicos da patologia que, em conjunto, corroboram com um diagnóstico consistente<sup>2</sup>.

Shionoya sugeriu 5 critérios clínicos para o diagnóstico de TAO, que são utilizados universalmente<sup>8</sup>:

- Início da doença antes dos 50 anos;
- História de hábitos tabágicos;
- Lesões arteriais oclusivas infrapoplíteas;
- Envolvimento dos membros superiores com ou sem tromboflebite migratória;
- Ausência de factores de risco para aterosclerose à excepção do tabagismo.

Baseados na análise de um conjunto de doentes com TAO, Mills e Porter desenvolveram critérios de diagnóstico mais rígidos, designados como critérios major, essenciais para o diagnóstico e critérios minor que suportam o mesmo<sup>5</sup>. Os critérios major incluem:

- Início das lesões isquémicas antes dos 45 anos;

- Abuso de tabaco;
  - Artérias proximalmente à poplíteia ou à branquial não atingidas pela doença;
  - Documentação objectiva de doença oclusiva arterial através de plestimografia dos quatro membros;
- Exclusão de:
- a) Fonte embolígena proximal, traumatismo e lesões locais;
  - b) Doenças auto-imunes, estados de hipercoagulabilidade e aterosclerose (diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, insuficiência renal).

Como critérios minor:

- Flebite migratória superficial;
- Síndrome de Raynaud;
- Envolvimento dos membros superiores;
- Claudicação do pé<sup>5,9</sup>.

É de referir que estes critérios podem revelar-se particularmente rígidos e excluir alguns pacientes com possível doença de Buerger, mas em contrapartida a sua aplicação permite um diagnóstico preciso e irrefutável<sup>5</sup>.

Papa e Adar, por sua vez, desenvolveram um sistema de pontuação numérica mais flexível que contabiliza um score de probabilidade para o diagnóstico de TAO<sup>5</sup>.

Mais recentemente, Jeffrey W. Olin<sup>10</sup> propôs um conjunto de critérios semelhantes aos de Shionoya, incluindo um maior número de conceitos clínicos a seguir citados:

- Idade inferior a 45 anos;
- História recente de consumo de tabaco;
- Presença de isquemia distal dos membros indicada por claudicação, dor em repouso, úlceras isquémicas ou gangrena e documentada por meios complementares não-invasivos;
- Exclusão de doenças auto-imunes, estados de hipercoagulabilidade e diabetes mellitus;
- Exclusão de fontes embolígenas proximais, confirmada através de ecocardiograma e arteriografia;
- Achados arteriográficos consistentes nos membros clinicamente envolvidos e nos não atingidos<sup>11,12</sup>.

Esta multiplicidade de critérios propostos para o diagnóstico de TAO reflecte alguma falta de consenso e é susceptível de causar alguma confusão. Neste sentido seria importante o desenvolvimento de um método de diagnóstico único e completo que fosse universalmente aceite<sup>13</sup>.

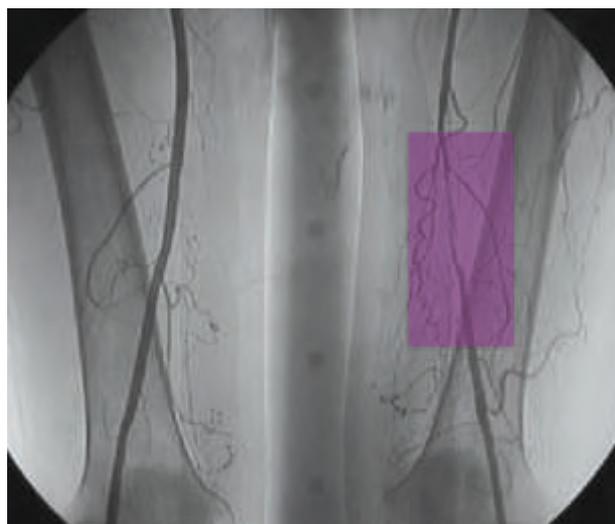
## CONCEITOS CLÍNICOS, ANGIOGRÁFICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS

Clinicamente a dor é o sintoma dominante e, por ordem decrescente de frequência, o doente pode experimentar claudicação da região posterior da perna ou pé, dor em repouso, gangrena digital dolorosa (Fig. 1) e isquemia aguda fulminante do pé com manutenção dos pulsos arteriais distais<sup>3</sup>. A ocorrência de alterações da cor da pele, extremidades frias e lesões cutâneas pode preceder os episódios dolorosos<sup>8</sup>. Um terço a metade dos doentes tem envolvimento da extremidade superior, o qual pode surgir como primeira apresentação em 10-20% dos casos<sup>14</sup>. A isquemia dos membros superiores é assim clinicamente evidente em 40-50% dos doentes, mas pode ser detectada em 63% pelo Teste de Allen e em 91% com a arteriografia da mão e antebraço<sup>2</sup>. Fenómeno de Raynaud, parestesias e tromboflebite superficial estão presentes em cerca de um terço dos



**Figura 1**

Doente do sexo masculino de 33 anos com gangrena dos membros inferiores (Adaptado de: Roncon de Albuquerque R., *Endarterite Obliterante do Jovem (Estudo Clínico e Histopatológico)*, Tese de Doutoramento, 1982 – casuística pessoal)



**Figura 2**

Aspecto angiográfico com skip lesions e colaterais em forma de "saca-rolhas". (Cedida por Prof. R. Roncon de Albuquerque)

doentes. A tromboflebite superficial, observada em 40-60% dos casos, é migratória e recorrente, afectando tanto as pernas como os braços<sup>2</sup>. O curso clínico da doença é caracterizado por remissões e exacerbações, intimamente relacionadas com a actividade tabágica<sup>14</sup>.

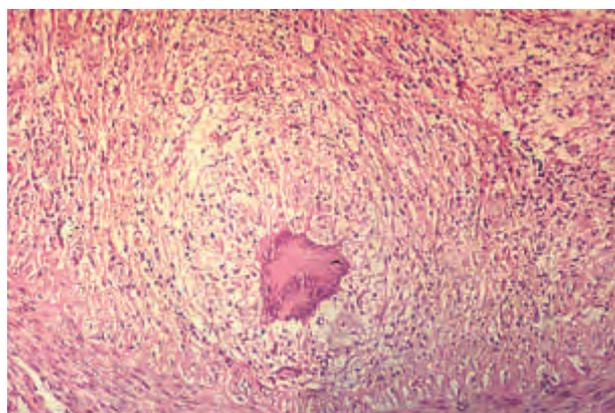
Na casuística do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de S. João (HSJ) de um total de 192 doentes entre 1997 e 2000, o sintoma inicial mais frequente era a claudicação (52%). A dor em repouso (19%), úlceras (22%) e gangrena (17%) (Fig. 1) perfaziam as queixas mais frequentes na primeira consulta<sup>3</sup>.

Sendo uma das patologias vasculares com aspectos arteriográficos mais sugestivos, a TAO apresenta diversas imagens angiográficas típicas que corroboram o seu diagnóstico<sup>15</sup>. A artéria mais comumente atingida é a tibial anterior (41,4%) seguida da tibial posterior (40,4%) nos membros inferiores e a cubital (11,5%) nos membros superiores<sup>4</sup>. É característico de TAO uma angiografia (Fig. 2) com:

- Ausência de lesões características de aterosclerose, aneurismas ou outra fonte proximal de embolismo;
- Oclusão arterial em cone, com artérias tronculares de lúmen afunilado<sup>9,15</sup>;
- Colaterais em forma de "saca-rolhas" (Fig. 2) (em 100% dos doentes), de "raízes de árvore" (40%) e de "pontes vasculares" (80%)<sup>9,15,16</sup>;
- Múltiplas lesões segmentares oclusivas intercaladas com zonas vasculares normais - skip lesions (100%) (Fig. 2),<sup>9,15,16</sup>;
- O ponto de oclusão é bem definido e abrupto (42-100%), sem irregularidade proximal<sup>8,16</sup>; sendo factor de exclusão do diagnóstico de TAO a presença de irregularidades e calcificações da parede vascular<sup>9,15</sup>.

Muito raramente a TAO pode ocorrer noutros territórios vasculares, nomeadamente a nível intestinal, onde atinge preferencialmente ramificações mais do que os troncos principais<sup>17</sup>. A TAO mesentérica pode ocorrer em qualquer altura durante o curso da doença e ser a sua manifestação dominante<sup>18</sup>. O diagnóstico precoce destes casos é difícil e a sua apresentação agrava substancialmente o prognóstico<sup>17,18</sup>.

Histopatologicamente, a lesão mais típica de TAO é a presença de granuloma de células gigantes na periferia do trombo (Fig. 3)<sup>9</sup>. A ausência de necrose fibrinóide na parede arterial e a preservação da arquitectura geral dos vasos permitem distinguir a TAO das outras vasculites e da aterosclerose<sup>2</sup>.



**Figura 3**

Aspecto histopatológico Doença de Buerger: presença típica de células gigantes multinucleadas no interior do trombo, fase sub-aguda. (Cedida por Prof. Doutor R. Roncon de Albuquerque)

Através do exame anatomopatológico é possível realizar o estadiamento da doença. Na fase aguda caracteriza-se por associação de trombose e inflamação, com o lúmen arterial ocluído por trombo fresco de variável grau de aderência ao endotélio e na fase sub-aguda contendo microabscessos de células gigantes multinucleadas de tipo Langhans, células epitelióides e leucócitos (Fig. 3). A infiltração da artéria por leucócitos polimorfonucleares e células mononucleares é mais evidente na íntima e no trombo. Macrófagos exprimindo HLA-DR e células dendríticas estão localizados preferencialmente na íntima e possivelmente apresentam antígenos circulantes aos linfócitos T CD4+ que predominam no infiltrado<sup>2</sup>. Macroscopicamente verifica-se

um aumento da tensão, entumescimento e edema dos tecidos na periferia das artérias ocluídas<sup>8,15</sup>. O estadio intermédio consiste na progressiva organização do trombo oclusivo, formação de novos vasos e pela concomitante redução do fenómeno inflamatório da parede do vaso com escassez de microabscessos<sup>4,7,15</sup>. A fase crónica é marcada pela recanalização do trombo celular e pela intensa fibrose da adventícia e periarterial, acompanhada de aderência às estruturas adjacentes<sup>8</sup>. Macroscopicamente os vasos atingidos encontram-se contraídos e duros e a arquitectura geral da parede continua a manter-se, podendo ocorrer fragmentação da íntima<sup>7,15</sup>. A tromboflebite superficial na doença de Buerger é histologicamente semelhante à trombose venosa idiopática<sup>14</sup>.

Todos estes achados histopatológicos são mais passíveis de serem diagnósticos se obtidos na fase aguda ou sub-aguda da doença<sup>6</sup>.

## ETIOLOGIA

Apesar de a causa da doença de Buerger permanecer por esclarecer, é inegável que o factor central é o tabaco e a sua associação muito significativa com a doença reflecte-se tanto na iniciação como na progressão e continuação dos sintomas. Menos de 5% dos doentes são não-fumadores<sup>2</sup>, e mesmo nestes é questionável se não terão fumado no passado ou se são fumadores passivos<sup>9</sup>. Através da quantificação na urina do principal metabolito da nicotina, a cotinina, é possível determinar quais os fumadores activos, mas desconhece-se qual o seu papel etiopatológico na doença<sup>4,5</sup>. Sabe-se contudo que em doentes com níveis persistentemente baixos de cotinina na urina, praticamente não há recorrência de isquemia sintomática<sup>5</sup>. É possível que haja uma sensibilidade anormal ou alergia a algum componente do tabaco capaz de desencadear reactividade vascular, mas não se encontraram diferenças nas respostas celular e humoral à "*purified tobacco glycoprotein (TGP)*" entre fumadores saudáveis e fumadores com TAO<sup>4,14</sup>. Também foram apontadas como potenciais acções prejudiciais do tabaco na fisiopatologia da doença, o seu efeito vasoconstritor na circulação periférica e acção pró-trombótica ao diminuir a síntese de prostaciclina<sup>15</sup>. Contudo, como apenas um número muito reduzido de fumadores virá eventualmente a desenvolver a doença, é necessária e evidente a presença de outros factores etiológicos em indivíduos susceptíveis, tendo o tabaco um papel sinérgico neste processo. Assim poderá existir uma susceptibilidade genética para o desenvolvimento de TAO. Nenhum gene foi ainda identificado e, apesar de alguns estudos indicarem uma incidência aumentada de HLA-A9 e HLA-B5<sup>19</sup>, assim como HLA A1, B8 e DR4<sup>5</sup> não existe um padrão distinto de haplótipo HLA consistente entre os doentes de todo o mundo<sup>4</sup>. Também foi sugerido que o HLA-B12 poderia estar associado a resistência à doença uma vez que quase não foi detectado em doentes com TAO. Contudo, estes aspectos genéticos permanecem inconclusivos<sup>5</sup>.

Em relação a mecanismos imunológicos intervenientes, existe uma hipersensibilidade ao colagénio tipo I e tipo III, constituintes normais das artérias humanas<sup>4</sup>. É também evidente a presença de anticorpos anti-elastina, anti-colagénio<sup>2,15</sup> e anti-células endoteliais (AECA) nestes doentes<sup>4</sup>. Os AECA estão particularmente elevados nos indivíduos com

doença activa e diminuídos na doença em remissão, podendo os seus títulos revelar-se úteis no *follow-up* da doença de Buerger<sup>2,4,5</sup>. A existência de depósitos de IgG, C3 e C4 nas lesões vasculares (zonas de fractura da íntima) e de complexos imunes circulantes enfatiza a presença de uma perturbação da resposta imune nos doentes com TAO<sup>20</sup>. Em contrapartida é de referir que estes achados são pouco específicos e poderão ocorrer secundariamente às alterações inflamatórias, mais do que constituírem causa das lesões vasculares<sup>2</sup>.

Apesar de a doença de Buerger ser caracterizada pela oclusão trombótica segmentar de artérias e veias, a evidência de associação a um estado de hipercoagulabilidade ainda não foi confirmada. Foram descritos alguns estados trombofílicos associados à TAO nomeadamente aumento dos títulos de anticorpos antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia e deficiência de proteína S, mas a incerteza de se são distúrbios primários ou secundários levanta a dúvida da sua inclusão ou exclusão nos critérios de diagnóstico da doença de Buerger<sup>13</sup>. Na casuística de 192 doentes do HSJ<sup>3</sup> foi estatisticamente significativa a presença de anticorpos anti-cardiolipina IgG em 46% dos doentes. A demonstração de um nível duas vezes superior de activador do plasminogénio tipo urocínase e de um nível 40% inferior de inibidor tipo I do activador do plasminogénio livre em doentes com TAO<sup>4</sup>, bem como uma maior excitabilidade das plaquetas com hiperagregabilidade à serotonina<sup>4,15</sup> são exemplos de diversos outros parâmetros estudados sugestivos de anormalidades pró-trombóticas na doença de Buerger.

A hipótese de microorganismos infecciosos poderem contribuir para a fisiopatologia da doença de Buerger também foi colocada, uma vez que o seu papel já foi sugerido em outras doenças vasculares. Neste sentido, já foi reconhecido em doentes com TAO, uma prevalência aumentada de HBsAg e anti-HBs, levantando a suposição do envolvimento do vírus da Hepatite B na patogénese da doença<sup>21</sup>. Num estudo recente<sup>22</sup> explorou-se a possível ligação entre a infecção oral e a doença de Buerger, analisando a presença de 7 espécies de bactérias periodontais em 14 doentes e nas suas artérias. Todas as amostras, à excepção de uma, foram positivas para pelo menos uma espécie de bactéria oral e a bactéria mais frequente foi *Treponema denticola* detectada em 12 artérias. A mesma espécie de bactéria foi encontrada nas amostras oral e arterial. Todos os doentes tinham periodontite a qual está proximamente relacionada com o hábito de fumar. O tabaco exacerba assim a doença periodontal e estimula a invasão extensiva de bactérias para os vasos sanguíneos que, transportadas por monócitos, podem vir a alojar-se nos vasos mais periféricos. Pela sua capacidade trombogénica, estes microorganismos poderiam induzir trombose ocluindo o lúmen dos vasos os quais, na doença de Buerger, também apresentam sinais infecciosos (microabscessos e células gigantes multinucleadas<sup>22</sup>).

No âmbito da evidência de disfunção endotelial na doença de Buerger, foi demonstrado que existe um prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio nos vasos periféricos destes doentes. Num estudo levado a cabo por Makita e *col*, foi comparado o fluxo sanguíneo do antebraço através da plestimografia, após infusão de acetilcolina (vasodilatador dependente do endotélio) e infusão de nitroprussiato de sódio (vasodilatador independente do endotélio) em membros aparentemente não-afectados. Os resultados demonstraram uma reposta menor na subida do fluxo sanguíneo com a acetilcolina intra-arterial, confirmando que

existe uma deficiente vasodilatação dependente do endotélio na doença de Buerger, mesmo em membros clinicamente não atingidos<sup>4,23</sup>.

A par do deficiente vasorelaxamento dependente do endotélio, sabe-se que existe uma diminuição do outflow simpático periférico, indiciando uma disfunção neurohumoral da circulação periférica na TAO. Esta hipótese é também apoiada pela associação da doença com o tabaco e pela efectividade questionável da simpaticectomia como meio terapêutico.

Adicionalmente foi sugerido recentemente que o uso recreativo de cocaína, um potente agente simpaticomimético, poderia predispor ao desenvolvimento de doença oclusiva vascular semelhante à TAO. Esta associação patológica veio acentuar ainda mais o envolvimento do sistema adrenérgico periférico<sup>24</sup>.

No estudo<sup>24</sup> da análise de 13 doentes de Buerger e 13 doentes simpaticectomizados comparados com 16 voluntários saudáveis, constatou-se que os doentes com TAO tinham níveis basais mais baixos de catecolaminas. Após o fumo de um cigarro, verificou-se que, nos saudáveis, a nicotina induzia um decréscimo na noradrenalina (pNA), enquanto que nos doentes de Buerger isso não ocorria. Adicionalmente nos simpaticectomizados o efeito terapêutico de aumento da adrenalina (pAD) era atenuado depois de fumar<sup>6,24</sup>. Assim conclui-se que na doença de Buerger existe um prejuízo da função simpaticoadrenérgica com baixos níveis sanguíneos de catecolaminas associados a uma alteração da resposta adrenérgica periférica ao fumo do tabaco<sup>24</sup>.

Por último é de referir que, com base em alguns casos de arterite juvenil com lesões ateroscleróticas atribuídos ao abuso de Cannabis saliva e Cannabis indica, foi considerada recentemente uma arterite específica da cannabis. No entanto existem algumas dúvidas acerca da sua individualidade, uma vez que é clinicamente muito semelhante à doença de Buerger e as diferenças nas lesões anatomopatológicas entre ambas são pouco convincentes. Neste sentido, apesar do papel da cannabis permanecer controverso, pode-se considerá-la como um factor contribuinte para o desenvolvimento de TAO a par do tabaco<sup>2</sup>.

## TRATAMENTO

Em virtude do não esclarecimento da etiologia, o tratamento da doença de Buerger é essencialmente sintomático. Contudo, constituindo o tabaco uma das únicas certezas de iniciação e progressão da doença, é imprescindível a sua descontinuação completa, no sentido de travar a evolução da doença e impedir futuras amputações – o fumo de um ou dois cigarros por dia é suficiente para manter a doença activa. A eficácia da abstenção tabágica pode ser documentada pela medição dos níveis de cotinina na urina, perante um doente em que a doença permanece activa<sup>5</sup>. A educação e aconselhamento médico são essenciais na persuasão para cessação do tabagismo, contudo apenas 43-70% dos casos o fazem com sucesso.<sup>2</sup> Recentemente foram introduzidos os antagonistas selectivos dos receptores cannabinoídes de que é exemplo o rimonabant®, que demonstrou resultados promissores para ajudar os doentes a deixar de fumar<sup>2</sup>.

A par da medida terapêutica central que é a interrupção de hábitos tabágicos, existem outras terapêuticas que visam o alívio da sintomatologia e que podem passar por uma

atitude conservadora com terapêutica médica ou pelo recurso a intervenção cirúrgica.

## TERAPÊUTICA MÉDICA

Cuidados locais de suporte devem ser direccionados no sentido de maximizar o fluxo sanguíneo para os membros afectados<sup>11</sup>. Localmente, em lesões ulceradas periféricas, é necessário uma atitude expectante e conservadora, com preferência pela aplicação de soro fisiológico na limpeza de feridas infectadas e recurso à antibioterapia sistémica aquando de infecção concomitante<sup>9</sup>. No caso de dor isquémica muito intensa está indicada a analgesia potente ou mesmo anestesia epidural. Neste parâmetro Shionoya propôs um conjunto de atitudes denominadas bridging treatment para o alívio da dor intratável que consistem na tríade: anestesia epidural, perfusão de prostaglandinas e trombolíticos, com o objectivo de redução da estase e aumento do fluxo capilar e oxigenação dos tecidos<sup>8</sup>. Na fase aguda está também indicada a heparina endovenosa para profilaxia de trombose proximal<sup>9</sup>.

A terapêutica médica com resultados clínicos positivos demonstrados, é o uso dos prostanóides.

A administração intra-arterial de prostaglandina E1 tem efeito vasodilatador e antiagregante plaquetário máximos, quando em baixa concentração. A infusão contínua com baixa dose (0,1ng/kg/min) foi efectiva em 75% dos doentes com úlceras ditas como intratáveis<sup>8</sup>. Também a referência à prostaciclina (PGI2) como inibidor potente da agregação plaquetária e eficaz vasodilatador, veio enriquecer o conceito da hemostase na doença de Buerger, principalmente pelos bons resultados com terapêutica com iloprost, um análogo estável da PGI2, capaz de melhorar a isquemia crítica quando administrado no momento da cessação tabágica<sup>8,9</sup>.

Fliessinger e Shafer no seu estudo de 1990, conduziram a comparação entre o iloprost em infusão diária de 6h e a aspirina®, em doentes com isquemia crítica dos membros por doença de Buerger, durante um período de 28 dias. Concluíram que a cicatrização das lesões isquémicas e o alívio da dor foram consideravelmente superiores para o grupo de iloprost (aos 6 meses: 88% de resposta para o iloprost e 21% para a aspirina®). De igual modo a necessidade de amputação futura foi significativamente reduzida com o uso do iloprost, verificando-se a realização desta intervenção em 6% comparados com 18% no grupo da aspirina<sup>8,9</sup>.

Mais recentemente o estudo levado a cabo pelo “European TAO Study Group” permitiu enfatizar o efeito mais consistente do iloprost quando administrado em baixa dose, concluindo que a dose mais baixa (100µg, 2x/dia, durante 8 semanas) desencadeava um alívio mais significativo da dor em repouso sem recurso a analgésicos, em comparação à dose mais elevada de iloprost (200µg, 2x/dia) ou ao placebo<sup>5</sup>.

Do mesmo modo, também o uso de vasoprost® (PGE1) permitiu a cicatrização de lesões isquémicas com resolução da dor e sem o aparecimento de qualquer efeito secundário em 10 doentes de TAO, revelando-se uma opção terapêutica igualmente eficaz em doentes com lesões periféricas crónicas que não respondem a outros meios de tratamento<sup>3</sup>.

O uso de inibidores dos canais de cálcio, tais como a nifedipina e a amlodipina, é frequentemente recomendado apesar de não existir prova da sua real efectividade<sup>2</sup>, mas na

presença de um vasoespasmio significativo podem ser administrados<sup>4</sup>.

Perante a fase aguda da doença, a terapêutica antiagregante e heparinização pode ter benefício teórico na prevenção de trombose progressiva, mas a sua eficácia permanece incerta, verificando-se o mesmo no respeitante à terapêutica trombolítica<sup>5</sup>. Os anti-inflamatórios não-esteróides são o tratamento de eleição para a tromboflebite superficial<sup>2</sup> e nos casos mais severos, pode-se recorrer aos corticoesteróides sistémicos ou tópicos<sup>16</sup>.

A implantação de estimulador da espinal medula foi realizada recentemente em doentes com lesões tróficas e dor em repouso que não responde a qualquer outro tipo de analgesia<sup>2</sup>, tendo-se alcançado, em alguns casos reportados, um alívio considerável da dor<sup>25</sup>. Contudo esta terapêutica é dispendiosa e a evidência de qualquer melhoria na cicatrização das lesões isquémicas é questionável, sendo assim reservada para casos extremos nos quais todas as outras medidas conservadoras foram inefectivas<sup>5</sup>.

A demonstração num pequeno estudo que os doentes com exacerbação clínica de TAO possuíam níveis mais elevados de endotelina-1 (um potente vasoconstritor), levou à experimentação do potencial efeito benéfico de tezosentan<sup>®</sup> ou bosentan<sup>®</sup>, antagonistas dos receptores da endotelina. Contudo a infusão aguda de tezosentan<sup>®</sup> não teve qualquer efeito hemodinâmico superior ao do placebo<sup>2</sup>.

## TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

A cirurgia de bypass é uma opção pouco praticável, face à natureza periférica da doença e ao envolvimento segmentar difuso<sup>6</sup>. De facto, os doentes com doença de Buerger não são candidatos ideais para a cirurgia arterial directa, pois é frequente a presença de um baixo run-off e escassez de local para efectuar a anastomose distal<sup>9</sup>. No entanto, a cirurgia de revascularização, quando concretizável, pode permitir uma taxa de permeabilidade superior a 50%, mesmo num longo período de tempo, o que é satisfatoriamente aceitável tendo em conta a natureza distal do bypass, em que o pequeno calibre das artérias e o baixo fluxo tornam o procedimento tecnicamente difícil. A administração conjunta de prostaglandinas pode aumentar ainda mais a taxa de permeabilidade do bypass<sup>26</sup>. No caso de falência da reconstrução vascular, as repercussões e evolução patológica dos membros é satisfatória, não sendo recomendadas intervenções prematuras nomeadamente amputação ou nova reconstrução arterial a curto prazo<sup>27</sup>.

Com o objectivo de abolir a actividade vasoconstritora permanente nos tecidos superficiais da parte distal dos membros e assim melhorar a vascularização da pele<sup>8</sup>, a simpaticectomia, lombar ou cervico-torácica, pode potencialmente ajudar na cicatrização das lesões isquémicas da doença de Buerger. Verificou-se que os doentes simpaticectomizados apresentavam níveis de noradrenalina (pNA) diminuídos proporcionalmente ao tempo de *follow-up*<sup>5</sup>, e níveis mais elevados de adrenalina (pAD) e L-DOPA comparativamente a doentes não-simpaticectomizados<sup>9,24</sup>. Estas diferenças poderão corresponder a um aumento da vasodilatação (por aumento da relação pAD/pNA) e a uma diminuição da resposta pressora à nicotina, com perda da libertação neural de catecolaminas - induzida pela nicotina<sup>23,24</sup>. A Simpaticectomia tem também valor na prevenção da amputação<sup>9</sup>

e parece ser mais eficaz quando é acompanhada de cessação tabágica, uma vez que nestes doentes fumar diminui a pAD<sup>24</sup>.

Na série de 207 doentes de TAO do Hospital de S. João, 67% dos doentes foram submetidos a simpaticectomia lombar, dos quais 74% permaneceram livres de amputação major, enquanto que 11% realizaram cirurgia de bypass, tendo evitado amputação 71% destes<sup>6</sup>.

Outra abordagem cirúrgica já experimentada em doentes com TAO é a epiplooplastia, cujos resultados revelaram aumento significativo da temperatura da pele e alguma melhoria na dor em repouso, da claudicação e da cicatrização das lesões isquémicas<sup>4</sup>. Estes dados foram justificados pela constatação das propriedades angiogénicas próprias do epíplon, considerando-se mesmo a existência de um factor de crescimento derivado do epíplon<sup>28</sup>.

Depois de esgotadas todas as outras alternativas, a amputação é sem dúvida a última opção, sendo utilizada principalmente naqueles que, ignorando todas as recomendações, continuam a fumar. Pode ser major ou minor<sup>9</sup>, sendo a opção derradeira na presença de úlceras não-cicatrizantes, gangrena ou dor intratável<sup>12</sup>. A amputação minor é a mais frequentemente realizada (16,7- 39,5%) mas o risco de amputação major (acima do joelho ou da mão) ainda permanece elevado mantendo-se entre 4,4% e 11,8%<sup>2</sup>.

Por último é importante ressaltar que recentemente se tem verificado uma mudança marcada na escolha da opção terapêutica para a doença de Buerger. É um facto que as modalidades terapêuticas cirúrgicas têm sofrido um declínio abrupto em detrimento da terapêutica farmacológica. O maior contribuinte para esta mudança foi a introdução das prostaglandinas e a possibilidade de bloqueio farmacológico dos gânglios simpáticos também pode contribuir para a diminuição efectiva da realização de simpaticectomia<sup>26</sup>.

## TERAPÊUTICA ANGIOGÉNICA EXPERIMENTAL

A angiogénese pode ser alcançada pela introdução de factores de crescimento, implantação de genes angiogénicos ou através de células *stem* contendo células precursoras endoteliais e mesenquimatosas. Constituindo o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) um elemento fulcral para o processo de angiogénese, estudos preliminares realizaram a injeção intramuscular de VEGF em doentes com TAO, com resultados encorajadores<sup>2</sup>. Do mesmo modo a transferência por via intramuscular do gene do VEGF usando um *naked plasmid* DNA realizada em 7 doentes, demonstrou incremento de vasos colaterais à volta dos locais de injeção em 5 dos 7 doentes e melhoria das lesões isquémicas em 4 de 6 doentes<sup>2</sup>.

Ainda em relação ao uso de factores de crescimento, também se verificou um benefício terapêutico com a administração de factor de crescimento de fibroblasto recombinante-2, em indivíduos com doença arterial periférica e claudicação<sup>29</sup>.

No respeitante à terapêutica angiogénica celular, a maioria dos estudos recentemente publicados centraram-se no transplante de células mononucleares da medula óssea, com resultados satisfatórios na melhoria da isquemia<sup>29</sup> mas o processo inerente ao isolamento das células é altamente complexo, caro e com potencial risco de contaminação. No sentido de ultrapassar estas desvantagens Kim D.I., K.M. e col.<sup>30</sup> procederam ao transplante autólogo de células *stem* da

medula óssea através da fenestração óssea da tibia. Para tal, em 27 doentes com TAO, realizaram fenestração da face posterior da tibia em 6 locais com o objectivo de promover a libertação de células stem e factores de crescimento directamente na região do músculo em isquemia. Adicionalmente, tendo em conta que a eficácia da angiogénese está dependente do número de células imaturas existentes, foi realizada a injeção pré-operatória de factor estimulador de colónias de granulócitos recombinante humano (r-HuG-CSF), capaz de mobilizar da medula óssea as células precursoras endoteliais (EPCs). Este parâmetro foi documentado pelo incremento de fenótipo CD34 e CD133 (marcadores das EPCs) no sangue periférico e na própria medula óssea. Os resultados revelaram melhoria dos sintomas isquémicos marcadamente em 1 membro e moderadamente em 26 membros. De 17 membros com úlceras não-cicatrizantes, 13 sofreram processo completo de cicatrização. A avaliação arteriográfica também demonstrou formação de vasos colaterais, mas com diferentes graus de intensidade. Assim o transplante autólogo de células stem por fenestração da tibia e com efeito sinérgico da injeção pré-operatória de r-HuG-CSF, abriu novas portas ao tratamento da doença de Buerger, demonstrando ser um meio efectivo e seguro de induzir a angiogénese<sup>30</sup>.

Num outro estudo preliminar, foi realizada em 4 doentes terapêutica de células stem usando células pluri-potenciais derivadas de sangue do cordão umbilical, demonstrando-se melhoria no alívio da dor e na cicatrização de lesões necróticas da pele<sup>2</sup>.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da TAO está directamente relacionado com a perpetuação do tabagismo – o factor de risco maior para a recorrência da doença e necessidade futura de amputação. Aproximadamente 40% dos doentes que continuam a fumar terão necessidade de amputar um dedo ou extremidade em contraste com 5% daqueles que interromperam os hábitos tabágicos<sup>16</sup>. O risco de amputação é assim 2,73 vezes superior nos fumadores continuados<sup>2</sup>.

A sobrevivência a longo-prazo não é habitualmente afectada pela doença de Buerger, presumivelmente devido ao facto de o envolvimento da circulação visceral, coronária ou cerebral ser muito raro<sup>5</sup>. A esperança média de vida de doentes com TAO aproxima-se da população normal da mesma idade e sexo e é estimadamente 98% aos 5 anos e 94% aos 10 anos, sendo claramente superior à da ateros-

clerose que determina uma sobrevivência de 76% e 59% aos 5 anos e 10 anos, respectivamente<sup>3</sup>.

Do mesmo modo, a taxa de mortalidade dos doentes com TAO não é necessariamente superior à da população com idade e sexo correspondentes. Contudo, as múltiplas amputações prováveis e a progressiva incapacidade não deixam de causar um impacto dramático e declínio significativo na qualidade de vida dos doentes<sup>16</sup>.

## CONCLUSÕES

A doença de Buerger continua, cem anos depois da sua descrição original por Leo Buerger, sem etiologia esclarecida. A importância do tabaco permanece consensual, reconhecendo-se o seu papel no desencadeamento e progressão da doença. Nos últimos tempos, a incidência da TAO tem sofrido uma tendência decrescente, acompanhada, contudo, de um aumento relativo de casos no sexo feminino, justificado pelo número crescente de mulheres fumadoras. O seu diagnóstico deve ser considerado em fumadores com menos de 45 anos, que se apresentam com isquemia distal dos membros manifestada por claudicação, dor em repouso, úlceras isquémicas ou gangrena. Variados critérios de diagnóstico foram propostos ao longo do tempo, pelo que seria importante um consenso global para a sua unificação num método único e completo, no sentido de um diagnóstico mais uniforme e preciso em todo o mundo.

O curso clínico da doença é caracterizado por remissões e exacerbações, intimamente relacionadas com a actividade tabágica, pelo que a interrupção do tabagismo é a atitude fulcral da terapêutica e deve acompanhar sempre qualquer outra opção de tratamento. A introdução recente do rimonabant<sup>®</sup>, antagonista selectivo dos receptores dos centros cannabínicos, veio auxiliar neste ponto, podendo ser uma nova ajuda para os doentes deixarem de fumar.

O tratamento médico-cirúrgico evoluiu consideravelmente, resultando numa diminuição do número de amputações efectuadas em séries recentes. Nos últimos tempos, tem-se verificado uma preferência pela terapêutica médica conservadora, em que a introdução das prostaglandinas e a possibilidade de bloqueio farmacológico dos gânglios simpáticos contribuíram para a redução mensurável do número de intervenções cirúrgicas. A recente evolução na descoberta de novos recursos terapêuticos no âmbito da angiogénese, de que é exemplo o transplante autólogo de células stem por fenestração da tibia e com efeito sinérgico da injeção pré-operatória de r-HuG-CSF, tem aberto novas portas para o tratamento da doença de Buerger, considerada uma das vasculites menos tratáveis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buerger L. Thromboangiitis Obliterans: A Study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci.* 1908;136:567-80.
2. Puéchal X. FJN. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. *Rheumatology.* 2007;46:192-9.
3. Roncon-Albuquerque R. CE, Lima CJ, Pereira VR, Braga A. Enfermedad de Buerger. Casuística Personal. Diagnóstico y Tratamiento. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascul.* 2001;7(2):110-6.
4. Olin JW. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). In: Rutherford, editor. *Vascular Surgery.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 404-19.
5. Mills J.L. Buerger's Disease in the 21st century: diagnosis, clinical features and therapy. *Semin Vasc Surg.* 2003 Sep;16(03):179-89.
6. Roncon-Albuquerque R. SSM, Videodo J.C., Cerqueira A. Buerger's Disease: Current Approach. *Angiologia e Cirurgia Vascul.* 2007;3:31-4.

7. Roncon-Albuquerque R. TJ, Dias AA, Meira J, Lopes L, Serrão D, Braga A. A Doença de Buerger na Mulher, a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular*. 1994;2:123-8.
8. Shionoya S. EHHG. Buerger's Disease. In: Eastcott, editor. *Vascular Surgery Principles and Techniques 2ed*; 1982. p. 153-73.
9. Roncon-Albuquerque R. Avanços na Doença de Buerger. *Angiologia e Cirurgia Vascular*. 2001 Dezembro;1(2):23-8.
10. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's Disease). *N Engl J Med*. 2000;343:864-9.
11. Arkkila P. ET. Thromboangiitis obliterans (Buerger's Disease). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006 27/April/2007;1:14:5.
12. Hanly E.J. MO, Carpenter M, Cohn J, Peyton BD. Buerger Disease (Thromboangiitis obliterans). *emedicine*; 2006.
13. Adar R. PM, Schneiderman J. Thromboangiitis obliterans: an old disease in need of a new look. *International Journal of Cardiology - Elsevier*. 2000;75:S167-S70.
14. Thompson J.E. Buerger's Disease. In: R. M. Greenhalgh JMP, editor. *Inflammatory and thrombotic problems in Vascular Surgery*. London; 1997. p. 179-88.
15. Roncon-Albuquerque R. A-DA, Pina Cabral J.M., Serrão D. A Doença de Buerger um Século Depois. *Arquivos de Medicina*. 1994;8(4):238-45.
16. Szuba A.CJ. Thromboangiitis obliterans: an update on Buerger's Disease. *West J Med*. 1998;168:255-60.
17. Cho PY KY, Kwon TW, Kim GE. Mesenteric Buerger's Disease. *Annals of Vascular Surgery Inc*. 2003;17:221-3.
18. Hassoun Z LM, De Ronde T. Intestinal Involvement in Buerger's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(1):85-9.
19. McLoughlin G HC, Evans CC, Chapman DM. Association of HLA-A9 e HLA-D5 with Buerger's disease. *British Medical Journal*. 1976;2:1165-6.
20. Roncon-Albuquerque R. DL, Correia P, Torrinha F, Serrão D, Braga A. Circulating Immune Complexes in Bueger's Disease. *J Cardiovasc Surg*. 1989;30:821-5.
21. Roncon-Albuquerque R. LH, Ribeiro TA, Serrão D, Amaral I, Rodrigues MA. Prevalência dos Marcadores da Hepatite B na Endarterite obliterante do Jovem. *O Médico*. 1982;103:709-14.
22. Iwai T IY, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M, Ishkawa I. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg*. 2005;42:107-15.
23. Roncon-Albuquerque R. SP, Almeida-Dias A., Pina-Cabral, Vale-Pereira R., Castro E., Roncon-Albuquerque R. Jr, Costa-Lima J., Braga A. Surgical Sympathectomy in Buerger's Disease. *Proceedings of the 14th Congress of the European Chapter of the International Union of Angiology*. 2001:511-6.
24. Roncon-Albuquerque R. SP, Vale-Pereira R., Costa-Lima J. Plasma Catecholamines in Buerger's Disease: Effects of Cigarette Smoking and Surgical Sympathectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg - Elsevier*. 2002;24:338-43.
25. Pace AV SN, Karokis D, Dalainas D, Kitas GD. Spinal cord stimulation in Buerger's disease *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1114.
26. Nakajima N. The change in concept and surgical treatment on Buerger's disease - personal experience and review. *International Journal of Cardiology - Elsevier*. 1998;66 (Suppl.1):S273-S80.
27. Nishikimi N. Fate of limbs with failed vascular reconstruction in Buerger's disease patients. *International Journal of Cardiology - Elsevier*. 2000;75:S183-S5.
28. Khazanchi R. K. NV, Kumar R., Garg P., Guleria S., Bal S. Omentum Autotransplantation in Thromboangiitis Obliterans: Report of Three Cases. *Surg Today, Jpn J Surg*. 1999;29:86-90.
29. Hirsch AT. Critical Limb Ischemia and Stem Cell Research: Anchoring Hope with Informed Adverse Event Reporting. *Circulation AHA*. 2006;114:2581-3.
30. Kim DI KM, Joh JH, Shin SW, Do YS, Moon JY, Kim NR, Lim JE, Eo HS, Kim BS, Cho SW, Yang SH, Park CJ, Shim JS. Angiogenesis Facilitated by Autologous Whole Bone Marrow Stem Cell Transplantation for Buerger's Disease. *Stem Cells*. 2006 (23/Oct/2007); 24:1194-200.



# VARISON<sup>®</sup>50 ESCINA

TRIPLA  
ACÇÃO  
SINÉRGICA

TEM TUDO PARA  
CORRER BEM

**Novo princípio activo: ESCINA**

No tratamento sintomático da Doença Venosa Crónica

2 x dia

**GRUNENTHAL**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO** Varison 50 mg, comprimido de libertação prolongada. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** 1 comprimido de libertação prolongada contém: 263,2 mg de extracto seco de Castanha da Índia (4,5 - 5,5:1), padronizado a 50 mg de glicosídeos triterpénicos, calculado como escina anidra; Meio de extracção: etanol 50% (p/p). **3. FORMA FARMACÊUTICA** Comprimido de libertação prolongada. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS 4.1 Indicações terapêuticas** Tratamento sintomático de alterações funcionais das veias dos membros inferiores (insuficiência venosa crónica), como por exemplo, dores e sensação de peso nas pernas, câibras nocturnas, prurido e edemas das pernas. **4.2 Posologia e modo de administração** 1 comprimido de libertação prolongada duas vezes por dia, ingerido sem mastigar, com um pouco de líquido, de manhã e à noite antes das refeições. A duração do tratamento varia em função dos sintomas e pode estender-se por um período de 2 semanas ou mais. Deve consultar o médico se ao fim de duas semanas de tratamento não tiver melhorado ou se estiver pior. **4.3 Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. **4.8 Efeitos indesejáveis** Raramente podem ocorrer náuseas, prurido e alterações gastrintestinais. Foi descrito um caso de reacção alérgica grave após a administração do extracto contido em Varison. **Representante Local do Titular de AIM:** Grünenthal, S.A.-Rua Alfredo da Silva nº 16 - 2610-016 AMADORA Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Setembro de 2006

66107467 VAR

**VARISON**<sup>®</sup>50  
ESCINA

# CIRURGIA RECONSTRUCTIVA DE UMA COARCTAÇÃO DA AORTA ABDOMINAL ALTA, ASSOCIADA A ANEURISMA DA ARTÉRIA RENAL BILATERAL. CASO CLÍNICO.

A. Dinis da Gama, Luis M. Pedro, José Luis Gimenez, Ruy F. e Fernandes

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

## Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma jovem de 13 anos de idade, sofrendo de hipertensão arterial grave, consequência de uma coarctação da aorta abdominal alta, que envolvia a origem das artérias renais e da mesentérica superior. A exploração cirúrgica revelou a coexistência de aneurismas displásicos da origem de ambas as artérias renais. A doente foi objecto de um complexo procedimento de revascularização, que é descrito, e que decorreu sem complicações, assistindo-se à normalização imediata dos valores da tensão arterial. Os aspectos essenciais da etiopatogenia, clínica, diagnóstico e tratamento desta entidade são objecto de discussão, apoiada numa extensa revisão da bibliografia, dedicada ao tema.

## Summary

**Reconstructive surgery of an upper abdominal aortic coarctation, associated to bilateral renal artery aneurysms. Case report.**

*The authors report the clinical case of a 13 year old girl with the diagnosis of arterial hypertension, consequence of an upper abdominal aortic coarctation, involving the origin of both renal arteries and the superior mesenteric artery. Surgical exploration disclosed the coexistence of displasic aneurysms at the origin of both renal arteries. She underwent a complex revascularization procedure, which is described, and the post operative course was uneventfull, having normalised the values of the blood pressure. The main features of etiopathogeny, clinical presentation, diagnosis and surgical management of this entity are discussed, based on an extensive review of the literature.*

## INTRODUÇÃO

A coarctação da aorta abdominal é uma malformação congénita rara, que pode afectar todos os seus segmentos, de que resulta um estreitamento mais ou menos longo, causando perturbações hemodinâmicas, diversas e significativas. Descrita pela primeira vez por Quain<sup>1</sup>, a malformação predomina no sexo feminino e manifesta-se na clínica geralmente entre a primeira e a terceira década de vida, sendo a hipertensão arterial o sinal

revelador, nos casos em que a lesão atinge a aorta ao nível ou acima das artérias renais. Pode aparecer em associação com outras anomalias vasculares, como aconteceu no caso presente e abandonada a si própria encurta a esperança de vida, m consequência das alterações que a hipertensão arterial geralmente causa no aparelho cardiovascular<sup>2-4</sup>. A cirurgia de reconstrução ou revascularização constitui-se como o método terapêutico de eleição<sup>5</sup>, permitindo realizar a cura definitiva da afecção, como se pode documentar no caso clínico que é apresentado.

## CASO CLÍNICO

F.S.P., de 13 anos de idade, do sexo feminino, foi-lhe detectada hipertensão arterial no decurso de uma inspecção médica desportiva. Praticava natação e voleibol, com boa tolerância física e sem quaisquer queixas. Iniciou terapêutica medicamentosa da hipertensão arterial, que se revelou de difícil controlo, até chegar a três fármacos (Nifedipina, Atenolol e Rimelnidina). Iniciou estudos múltiplos com vista à detecção da etiologia da hipertensão arterial, que culminaram na realização de uma angioressonância, a qual revelou a existência de uma coartação da aorta abdominal, tendo sido, por isso, referida a este Serviço, para adequado tratamento cirúrgico.

A doente negava quaisquer sintomas específicos, nomeadamente cefaleias, vertigens, náuseas, vômitos, dores abdominais ou lombares ou claudicação intermitente dos membros inferiores.

No que se refere aos antecedentes pessoais, nasceu de uma gravidez gemelar, de termo e parto eutócico. Pesava 2,380 kgs e media 45 cms. Teve as doenças obrigatórias da infância e cumpriu o programa de vacinas obrigatórias. Negava a ocorrência de rubéola.

O desenvolvimento físico e intelectual processou-se normalmente, sem acontecimentos ou circunstâncias dignas de registo.

O exame físico mostrava uma jovem magra, longilínea (1,67 m e 52 quilos de peso), bem orientada no espaço e tempo, lúcida e colaborante.

O pulso radial era regular, rítmico e amplo, com 72 p.p.m. e a tensão arterial era de 170/100 mm Hg em ambos os membros superiores. O exame geral não revelava alterações e o exame vascular não detectava frêmitos ou sopros nas áreas cervicais, supraclaviculares, torácicas ou interescapulares. Não se palpava a aorta abdominal e auscultava-se um sopro rude, de grau IV/VI, em todo o abdómen, mais intenso na região epigástrica. Não se palpavam os pulsos femorais nem quaisquer pulsos periféricos, em ambos os membros inferiores.

As análises convencionais foram consideradas normais, permitindo excluir a existência de processo inflamatório agudo ou crónico. O electrocardiograma, o ecocardiograma

e as provas de função respiratória foram igualmente considerados dentro dos limites da normalidade.

A doente foi submetida a estudo angiográfico convencional, por cateterismo retrógrado da artéria umeral esquerda, que revelou os seguintes achados (Fig. 1 e 2):

- Integridade da aorta ascendente, arco aórtico, aorta torácica descendente e troncos supraaórticos;
- Estenose longa (coartação) ao nível da aorta abdominal alta, envolvendo a origem das artérias mesentérica superior e renais;
- Integridade da origem do tronco celíaco;
- Integridade da aorta terminal e circulação ilíaca;
- Desenvolvimento da arcada de Riolan.

O carácter regular e linear da lesão aórtica bem como a ausência de outras lesões na árvore arterial, associada à inexistência de marcadores laboratoriais inflamatórios de fase aguda ou crónica, permitiram formular o diagnóstico definitivo de coartação subistmica ou hipoplasia da aorta abdominal alta, envolvendo a artéria mesentérica superior e ambas as renais, excluindo a possibilidade de se tratar de uma aortite inflamatória e foi com aquele diagnóstico que a doente foi proposta e submetida a tratamento cirúrgico correctivo, em 30 de Abril de 2008.

## PROTOCOLO E ACHADOS OPERATÓRIOS

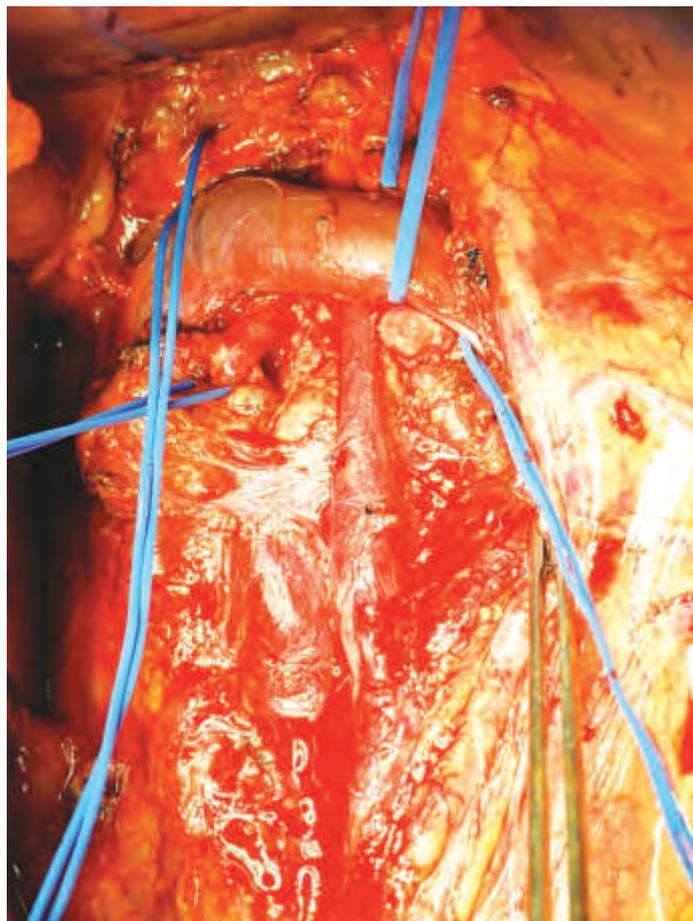
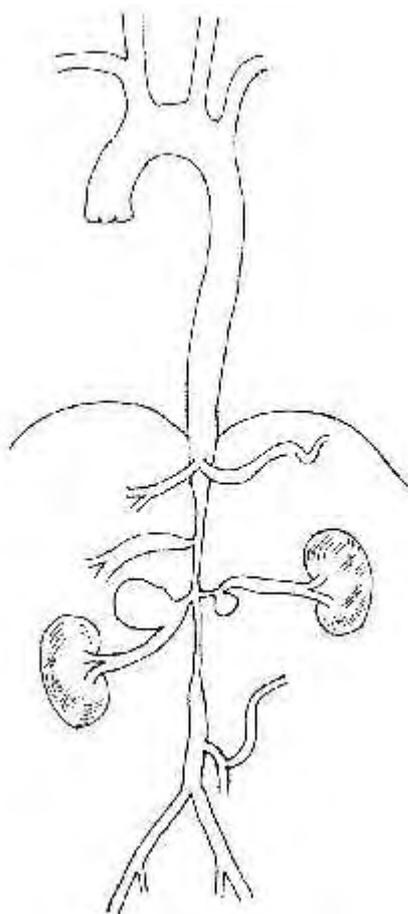
A operação processou-se através de uma laparotomia mediana supra e infraumbilical, com descoberta e isolamento da aorta abdominal em toda a sua extensão. Era manifesta uma hipoplasia da aorta, em forma de ampulheta longa, que afectava os segmentos supra e infrarenal, atingindo o ostium da artéria mesentérica superior. Não havia qualquer evidencia de inflamação da parede aórtica. Identificaram-se e isolaram-se dois aneurismas, de aparência displásica, na origem das artérias renais. A artéria mesentérica superior encontrava-se francamente dilatada (cerca de 8 mm de diâmetro) com um frêmito à palpação do seu trajecto (Fig. 3 e 4), consequência de estenose ostial.

Procedeu-se à descoberta e isolamento da aorta supra-celíaca, através do pequeno epiploon, secção do ligamento triangular do fígado e dos pilares do diafragma. Efectuou-se a



Figuras 1 e 2

Angiografia convencional mostrando coartação extensa da aorta abdominal alta, envolvendo a origem das artérias renais e da mesentérica superior.



**Figuras 3 e 4**

*Diagrama e imagens intra-operatórias.*

implantação proximal de uma prótese bifurcada de Gore-Tex Stretch de 16x8 mms de diâmetro, sob a forma de anastomose termino-lateral. A prótese foi colocada em posição retropancreática e deslocada para o compartimento infra-mesocólico e os ramos protésicos anastomosados às artérias ilíacas primitivas, igualmente de forma término-lateral.

Efectuou-se, seguidamente, a revascularização da artéria mesentérica superior, através da interposição de uma prótese de 8 mms de diâmetro, de material idêntico, com anastomoses termino-laterais. De seguida, o aneurisma da artéria renal esquerda foi removido e a revascularização foi efectuada através da interposição de uma prótese similar de 6 mms de diâmetro, com anastomose termino-terminal no topo distal. O aneurisma da artéria renal direita foi objecto de laqueação/exclusão, seguida da interposição de uma prótese idêntica de 6 mm de diâmetro, com anastomose termino-lateral no topo distal (Fig. 5 e 6).

A doente tolerou bem o procedimento, que decorreu sem complicações. A operação demorou 5 horas e 15 minutos, a clampagem da aorta supracelíaca durou 14 minutos, a clampagem da artéria renal direita foi de 20 minutos e a da renal esquerda durou 21 minutos. A estimativa de sangue perdido foi de 1350 cc. Foram transfundidas 4 unidades de concentrado de eritrocitos, duas unidades de plasma fresco conservado e um "pool" de plaquetas. A diurese intra-operatória foi de 1310 cc (Quadro I).

O pós-operatório decorreu normalmente, sem com-

**Quadro I Parâmetros perioperatórios**

Duração da Cirurgia	5:15 h
Duração da clampagem da aorta supra-celíaca	14 minutos
Duração da clampagem da art. renal direita	20 minutos
Duração da clampagem da art. renal esquerda	21 minutos
Perdas sanguíneas	1350 cc
Transfusões intra-operatórias	4U CE; 2U PFC; 1 "Pool" plaquetas
Diurese intra-operatória	1310 cc

plicações significativas, assistindo-se ao aparecimento de pulsos femorais e distais em ambos os membros inferiores e à normalização dos valores de tensão arterial.

Cerca de três semanas após a operação, realizou uma angio-TC (Fig. 7 e 8) que demonstrou o complexo procedimento de revascularização a funcionar em excelente condição, na sequência da qual teve alta hospitalar.

**DISCUSSÃO**

A aorta pode ser sede de malformações congénitas diversas, sendo a coartação ístmica a mais comum e reconhecida desde tempos remotos<sup>6</sup>. A hipoplasia da aorta torácica ou abdominal, também, designada por "coartação sub-

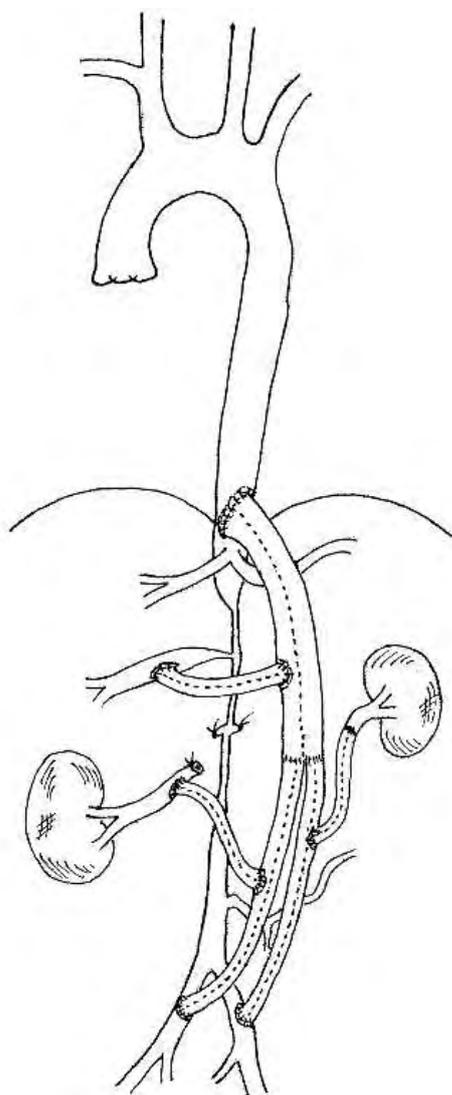
Figuras  
5 e 6

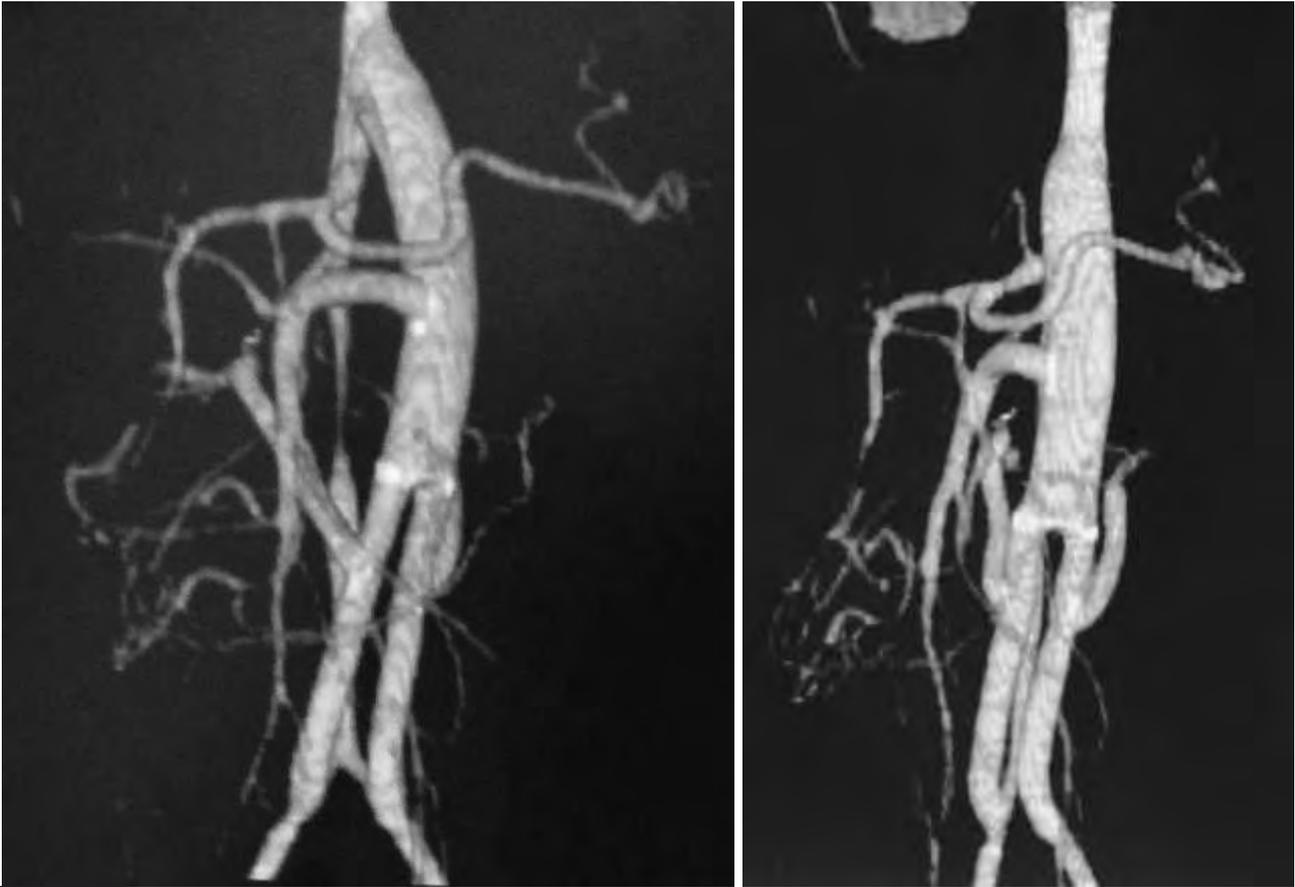
Diagrama e imagem do procedimento de revascularização.

-ística", é uma das mais raras malformações congénitas que podem ocorrer e foi descrita pela primeira vez por Quain, em 1848<sup>1</sup>. Ela representa cerca de 2% de todas as coartações aórticas e pode localizar-se na aorta torácica descendente, na aorta abdominal acima das artérias renais, ou exclusivamente abaixo das artérias renais e coexiste muitas vezes com lesões estenosantes das artérias digestivas e renais<sup>2,7-9</sup>.

Existem várias classificações, de acordo com a topografia e também com o envolvimento das artérias viscerais do abdomen. Robicsek<sup>10</sup>, em 1980, considerava três tipos: o tipo I, constituído pela lesão exclusiva da aorta infrarenal; o tipo II, com lesão única da aorta suprarenal; e o tipo III, em que qualquer daquelas formas coexiste com lesões das artérias renais. Por sua vez, Hallett<sup>11</sup>, nesse mesmo ano, ordenava as coartações subístmicas em 4 grupos: o grupo I, que integrava as lesões da aorta suprarenal associadas a estenose das artérias renais; o grupo II, com coartação da aorta infrarenal e estenose das artérias renais; o grupo III, com coartação da aorta suprarenal e artérias renais normais; e, finalmente, o grupo IV, com coartação da aorta infrarenal e artérias renais normais.

A causa exacta da hipoplasia aórtica é desconhecida. Durante o desenvolvimento fetal, o canal arterial termina no saco aórtico, que dá origem a um par de aortas dorsais. As aortas dorsais tendem a fundir-se numa só, com início abaixo da artéria subclávia esquerda, durante o primeiro mês do desenvolvimento. Um atraso ou perturbação dessa fusão pode resultar na hipoplasia<sup>9,12</sup>, ou até mesmo na formação de duas aortas, tal como já foi, por várias vezes, descrito<sup>3,13</sup>. Tem sido também sugerido que uma infecção "in utero" (rubéola) possa ser causa da anomalia, pela interferência que pode provocar no normal crescimento e diferenciação celular, ou por exercer uma acção citopatogénica durante uma das fases do seu processo de desenvolvimento<sup>14,15</sup>.

O quadro clínico da hipoplasia da aorta depende essencialmente da sua localização, extensão e existência de lesões associadas. As coartações da aorta suprarenal e a coexistência de estenoses das artérias renais manifestam-se primeiramente por hipertensão arterial renovascular, enquanto que as coartações infrarenais se podem manifestar exclusivamente por claudicação intermitente dos membros inferiores<sup>16</sup>. Ocasionalmente, estes dois sintomas podem aparecer



**Figuras  
7 e 8**

*Angio-TC realizada 3 semanas após a operação, mostrando o procedimento de revascularização a funcionar em excelente condição. Na imagem da esquerda é bem visível a hipoplasia, filiforme, da aorta nativa.*

associados, a que se podem acrescentar, muito raramente, manifestações de angina abdominal<sup>17</sup>.

No exame físico, para além da hipertensão arterial, em indivíduos jovens, são muito sugestivos alguns sinais, como assimetria ou ausência de pulsos periféricos palpáveis, e a existência, à auscultação, de sopros abdominais, dorsais ou lombares, tal como se registou nos nossos dois doentes.

O quadro clínico acima descrito confunde-se na clínica com a coartação ístmica da aorta e por isso torna-se mandatário proceder a estudos angiográficos, para o reconhecimento de ambas as situações.

A angiografia convencional, realizado pela técnica de Seldinger, constitui o exame mais completo e esclarecedor, no que refere ao diagnóstico e à existência de lesões vasculares associadas, mas os progressos crescentes da angio-TAC e angio-RM poderão vir a substituí-la integralmente, num futuro já não muito distante.

O diagnóstico diferencial morfológico da hipoplasia da aorta, torácica ou abdominal, deve ser feito com as designadas "coartações adquiridas", que incluem as vasculites dos grandes vasos (doença de Takayasu e arterite de células gigantes)<sup>18</sup>, a aortite tuberculosa<sup>19</sup>, a neurofibromatose<sup>5</sup>, a fibrodissplasia<sup>20</sup> ou a aortite induzida pelas radiações<sup>21</sup>, em que a história clínica, os exames laboratoriais e os estudos patológicos podem desempenhar um papel relevante no seu diagnóstico. Todavia, é a inexistência de manifestações inflamatórias, sistémicas ou histopatológicas das zonas de constrição, que permite a documentação real e efectiva do

carácter congénito da coartação.

A história natural desta afecção, descrita em algumas séries de casos não tratados<sup>2-4</sup>, antes da era cirúrgica, mostra que muitos doentes vêm a falecer entre os 30 e os 40 anos de idade, em consequência das complicações cardiovasculares resultantes da hipertensão arterial, um facto que incentivou o desenvolvimento do seu tratamento cirúrgico.

As primeiras tentativas de correcção cirúrgica datam do início dos anos 50 do século passado<sup>22,23</sup>, e mercê dos bons resultados obtidos, o seu campo de aplicação foi-se alargando, sobretudo após a introdução e desenvolvimento das próteses vasculares, nos anos 60<sup>24</sup>, em que sobressai a série de DeBakey e cols.<sup>25</sup>, publicada em 1966, que engloba 16 casos de coartação da aorta abdominal associada a estenose das artérias renais, com excelentes e prolongados resultados.

O método cirúrgico prevalecente até à actualidade consiste na revascularização por meio de bypass aorto-aórtico simples, ultrapassando a lesão, como sucedeu com o nosso segundo caso, ou pode ser complementado com revascularização renal ou mesentérica, quando existem lesões que o justifiquem, como se documentou exemplarmente com o nosso primeiro doente. Ocasionalmente e sobretudo em crianças, ou indivíduos muito jovens, torna-se preferível recorrer à angioplastia com patch<sup>5,25</sup>, em vez de se utilizarem condutos protésicos, por razões que se prendem com o ulterior crescimento e desenvolvimento físico do doente.

O carácter jovem e a inexistência de doenças ou situações co-mórbidas na maior parte dos casos permite a

realização da cirurgia com baixos índices de morbi-mortalidade e a obtenção de excelentes resultados no tratamento ou mesmo na cura definitiva da hipertensão arterial, como várias séries e múltiplos casos isolados publicados na literatura o demonstram<sup>5,17,24-28</sup> e a nossa experiência também pôde comprovar, 11 e 20 anos respectivamente após a correção cirúrgica da anomalia.

A cirurgia de revascularização emerge assim como a

única alternativa capaz de proporcionar uma cura definitiva das consequências hemodinâmicas da hipoplasia da aorta torácica ou abdominal, de que sofrem indivíduos jovens, credores de esperança de vida prolongada e deve por isso ser recomendada e realizada logo que o diagnóstico seja formulado e a condição geral do doente o permita, colocando-o ao abrigo das consequências graves e fatais que o curso natural da doença pode causar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Quain R. Partial contraction of the abdominal aorta. *Trans Pathol Soc (London)* 1947; 1: 244-5.
2. Onat T, Zeren E. Coarctation of the abdominal aorta: review of 91 cases. *Cardiologia* 1969; 54: 140-57.
3. Senning A, Johansson L. Coarctation of the abdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 517-23.
4. Bjork VO, Intonti F. Coarctation of abdominal aorta with right renal artery stenosis. *Ann Surg* 1964; 160: 54-60.
5. Mickley V, Fleiter T. Coarctations of descending and abdominal aorta: long-term results of surgical therapy. *J Vasc Surg* 1998; 28: 206-14.
7. Abbott ME. Coarctation of aorta of adult type: statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy, of stenosis or obliteration of descending arch in subjects above age of 2 years. *Am Heart J* 1928; 3: 574.
8. Sloan RD, Cooley RN. Coarctation of the aorta: the roentgenologic aspects of one hundred and twenty-five surgically confirmed cases. *Radiology* 1953; 61: 701-21.
9. Cohen JR, Birnbaum E. Coarctation of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 1988; 8: 160-4.
10. Robicsek F, Dagherty HK, Cook JW, Cafoncelli A. Coarctation of the abdominal aorta with stricture of the major vessels. *Surgery* 1980; 87: 545-8.
11. Hallett JW, Brewster DC, Darling DC, O'Hara PJ. Coarctation of the abdominal aorta. *Ann Surg* 1980; 191: 430-7.
12. Maycock WA. Congenital stenosis of the abdominal aorta. *Am Heart J* 1937; 13: 633-46.
13. Calhoun TR, Thumwood RG, Tennyson KB et al. Coarctation of the abdominal aorta. *Texas Heart Inst J* 1983; 10: 269-73.
14. Siassi B, Klyman G, Emmanouilides GC. Hypoplasia of the abdominal aorta associated with the rubeola syndrome. *Am J Dis Child* 1970; 120: 4760-9.
15. Linbacher JP, Hill ME, Janicki PC. Hypoplasia of the abdominal aorta associate with rubeola syndrome. *South Med J* 1979; 72:617-9.
16. Rossi MA. Infrarenal aortic coarctation and diffuse hypoplasia of the aortoiliac-femoral system. *Acta Cardiol* 1997; 52: 373-9.
17. Terramani TT, Salim A, Hood DB et al. Hypoplasia of the descending thoracic and abdominal aorta: a report of two cases and review of the literature. *J Vasc Surg* 2002; 36: 844-8.
18. Lande A. Takayasu's arteritis and congenital coarctation of the descending thoracic and abdominal aorta: a critical review. *Am J Roentgenol* 1976; 127: 227-33.
19. Sen PK, Kinare SG, Kilkarni TP, Parulkar GB. Stenosing aortitis of unknown etiology. *Surgery* 1962; 51: 317-25.
20. Conolly JE. Fibromuscular dysplasia of the abdominal aorta. *J Cardiovasc Surg* 1978; 19: 563-6.
21. Colquhoun J. Hypoplasia of the abdominal aorta following therapeutic irradiation in infancy. *Radiology* 1966; 86: 454-6.
22. Beattie EJ, Cooke FN, Paul JS, Orbinson JA. Coarctation of aorta at level of diaphragm treated successfully with preserved human blood vessel graft. *J Thorac Surg* 1951; 21: 506.
23. Albanese AR, Lazzarine AA. Coarctation of the abdominal aorta: graft of preserved aorta. *Angiology* 1953; 4: 429.
24. Robicsek F, Sanger PW, Daugherty HK. Coarctation of the abdominal aorta diagnosed by aortography: report of three cases. *Ann Surg* 1965; 162: 227-33.
25. DeBakey ME, Garrett HE, Howell JF, Morris GC. Coarctation of the abdominal aorta with renal artery stenosis: surgical considerations. *Ann Surg* 1966; 165: 830-43.
26. Hallett JW, Brewster DC, Darling RC et al. Coarctation of the abdominal aorta: current options in surgical management. *Ann Surg* 1980; 191: 430-7.
27. Vaccaro PS, Myers JC, Smead WL. Surgical correction of abdominal aortic coarctation and hypertension. *J Vasc Surg* 1986; 3: 643-8.
28. Bergamini TM, Bernard JD, Magroudis C et al. Coarctation de l'aorte abdominale. *Ann Chir Vasc* 1995; 9: 352-6.



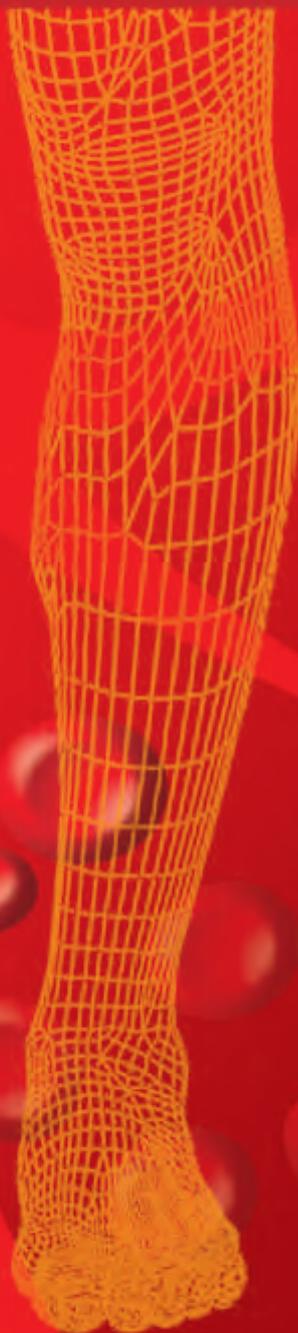
**Vasoprost<sup>®</sup>**  
ALPROSTADIL ALFADEX

20µg



No Tratamento  
da Doença Arterial  
Oclusiva Periférica

*há Caminhos  
a Percorrer*



**ESTEVE** farma

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:** Vasoprost<sup>®</sup> **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada ampola contém: Substância activa: Alprostadil 20 mg. (sob a forma de clatrato  $\alpha$ -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 sofrem 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, leucopénia ou leucocitose, artralgiás, 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-<sub>1</sub> (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-<sub>1</sub> 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 colagénico 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 são rapidamente atingido logo após o início da perfusão. Como resultado da sua biotransformação, foram detectados dois metabolitos: 13,14-di-hidro-alprostadil (PGE<sub>0</sub>) e 15-Keto-PGE<sub>0</sub>. Após a administração IV de 60 mg, detectaram-se 2 horas depois níveis plasmáticos de PGE<sub>0</sub> de 12 pg/ml acima dos valores basais (valor basal: 1-2 mg/ml). Os níveis plasmáticos de 15-keto-PGE<sub>0</sub> foram de 150 pg/ml, acima do valor basal de 8 pg/ml. A semi-vida foi de 1 minuto (fase a) e 30 minutos (fase b) para a PGE<sub>0</sub> e de 1 minuto e 16 minutos, respectivamente, para a 15-keto-PGE<sub>0</sub>. 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-<sub>1</sub>, PGE<sub>0</sub> e 15-keto-PGEg) produzem-se por oxidação enzimática do grupo C<sub>15</sub>-OH seguida de uma redução da dupla ligação C-13,14. O 15-keto-PGE<sub>0</sub> só foi detectado *in vitro* numa preparação de homogeneizado de pulmão, enquanto que a PGE<sub>0</sub> e o 15-keto-PGEg se encontram no plasma. Após a degradação por  $\beta$ -oxidação e  $\omega$ -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  $\alpha$ -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 DA AUTORIZAÇÃO:** 02 de Julho de 1997. **10. Data da revisão (parcial) do texto.** Janeiro 2002.

# AFECCÃO E DOENÇA VENOSA CRÓNICA. CONCEITOS E AVALIAÇÃO.

J. Pereira Albino

Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Pulido Valente, Lisboa

## Resumo

O campo das afecções venosas crónicas (Chronic Venous Disorders) sofreu, desde longa data, de falta de precisão quer no diagnóstico quer na classificação. Estas deficiências levaram a conflitos sobretudo quando se pretendia fazer a análise do tratamento de problemas venosos específicos.

Para tentar resolver este problema foi criada em 1994 a classificação CEAP, das afecções venosas crónicas que foi incorporada nos padrões internacionais das afecções venosas, (Reporting Standard in Venous Disorders) em 1995. Actualmente ela é aceite e usada indiscriminadamente. Em 2004 um comité "ad hoc" do "American Venous Forum" trabalhando em conjunto com um comité de ligação internacional, recomendou uma série de alterações práticas que incluíram uma especificação de várias definições usadas para descrever estas afecções, além de uma alternativa mais simples de classificação, que designaram por versão básica.

O autor apresenta uma revisão deste documento e adapta a nomenclatura para a língua portuguesa. Dá atenção especial ao facto de a classificação CEAP ser descritiva e ter a ela associada vários índices de gravidade clínica e de qualidade de vida que são instrumentos úteis para pesquisas longitudinais e determinação de "outcomes". Preconiza, a finalizar, o uso generalizado destes índices especialmente quando é necessário avaliar os resultados do tratamento com fármacos veno activos.

## Summary

### **Chronic venous disorders and chronic venous diseases: Concepts and evaluation.**

*The field of chronic venous disorders suffered, in the past, from a lack of precision in diagnosis and classification. These limitations led to conflicting reports in studies of management of specific venous problems.*

*To solve these troubles, the CEAP classification for chronic venous disorders was created in 1994, and was incorporated into the international Reporting Standard in Venous Disorders, in 1995. Actually it is generally accepted and used.*

*In 2004 an "ad hoc" committee of the American Venous Forum working with an international liaison committee, has recommended a number of practical changes, that include a refinement of several definitions used in describing these disorders and a simpler alternative to the full (advanced) CEAP classification, the so called basic CEAP version.*

*The author presents a revision of this document and adapts the nomenclature used to the portuguese language.*

*He gives special attention to the fact that CEAP classification is a descriptive one which is associated to a venous severity and a quality of life scores that are instruments for longitudinal research to assess outcomes.*

*Finally the author recommends the use of these scores specially when it is necessary to evaluate the outcomes of the treatment with veno- active drugs.*

A patologia venosa tem uma grande variabilidade podendo apresentar diversos quadros, desde os que cursam de forma assintomática mas com doença visível, a outros com sintomas mas sem doença objectiva, ou a situações de gravidade extrema que inclusive, (e apesar de pouco descritos), podem ser responsáveis por amputação de membros.<sup>1-4</sup>

Trata-se pois de um conjunto de situações clínicas

muito heterogenias que tem levado a grandes confusões em termos de nomenclatura e de determinação da fase de gravidade em presença, o que se repercute na importância social atribuída a esta doença e também na forma como os diversos tipos de tratamento podem ser objectivamente avaliados.

Em 1993 John Porter, consciente destas dificuldades propôs, no quinto "Meeting of the American Venous Fórum"

o uso de uma classificação semelhante à classificação TNM do cancro (tumor/gânglio/metástase) para a doença venosa. Após um ano de intensos contactos surgiu, no sexto "Meeting" da mesma organização, um comité internacional "ad hoc" presidido pelo Prof Andrew Nicolaides, que elaborou a classificação CEAP (Fig. 1) que tinha como finalidade ser um documento de consenso em relação ao estudo da doença venosa. Ela era composta por duas partes: uma onde se apresentava uma classificação propriamente dita e outra onde se elaboravam vários índices ("scores") de gravidade da doença venosa com o objectivo de determinar concretamente a sua importância.<sup>5</sup>

A classificação baseava-se nas manifestações clínicas (C), nos factores etiológicos (E), na distribuição anatómica da doença (A) e na consequente patofisiologia (P). Cada membro inferior deveria ser classificado segundo estes itens podendo assim haver uma reprodutibilidade das manifestações apresentadas.<sup>6</sup>

Os índices de gravidade baseavam-se sobretudo em três elementos: graduação dos sinais e sintomas, número de segmentos anatómicos afectados, e incapacidade apresentada.<sup>7,8</sup>

A classificação CEAP foi amplamente divulgada, de forma internacional e várias publicações a ela se referiram, sendo hoje aceite como elemento útil de avaliação e comparação de um doente com patologia venosa.<sup>9-13</sup>

Em Portugal, e logo em 1995, Pereira Alves foi o primeiro que de forma objectiva traduziu o documento americano dando um passo importante para a implementação desta classificação entre a comunidade vascular portuguesa<sup>14</sup>. Nós próprios, em 2001, voltámos a abordar este assunto fazendo a distinção entre o termo doença venosa crónica e insuficiência venosa crónica.<sup>15</sup>

Contudo a complexidade da patologia em causa levou a várias controvérsias a nível internacional e a várias revisões desta classificação.

Assim em 1998 Perrin e colaboradores admitiram que os quadros de varizes recidivadas deveriam ter uma abordagem diferente e criaram uma classificação que foi designada por REVAS (REcurrent Varices After Surgery).<sup>16-18</sup>

Posteriormente vários autores debruçaram-se sobre a classificação CEAP e as tabelas de gravidade inerentes, introduzindo alterações da classificação, sobretudo fruto do desenvolvimento tecnológico no diagnóstico, pelo que foi criado um comité permanente que periodicamente procede à sua revisão e ajuste.<sup>19-22</sup>

Em 2004 procedeu-se à última reformulação da classificação tendo-se começado por separar o conceito de doença do conceito de transtorno, afecção, (disorder) venosa.<sup>23</sup>

Na literatura portuguesa não houve ainda hoje um consenso em relação a qual o termo que mais correctamente traduz a palavra inglesa "disorder" pelo que neste trabalho, e com a finalidade de darmos um parecer sobre esta temática, vamos sistematicamente utilizar o termo afecção semelhante ao usado nas línguas francófonas (affection).<sup>24</sup>

O termo afecção venosa designa pois o "mundo" da patologia venosa que nem sempre, leva como facilmente compreende quem lida com este problema, ao aparecimento de doença venosa.

As afecções venosas que poderemos dizer de forma simplista, ocorrem em cerca de 80% dos habitantes dos países ocidentais englobam "o mundo" das telangiectasias e varizes reticulares, sintomáticas ou assintomáticas (c1S,A)

## Classificação CEAP

### Classificação Clínica (C)

- C0 - Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa
- C1 - Telangiectasias ou veias reticulares
- C2 - Veias varicosas, varizes. Diferenciam-se das veias reticulares por terem um diâmetro igual ou maior que 3 mm.
- C3 - Edema
- C4 - Alterações cutâneas ou do tecido celular sub-cutâneo ligadas a uma doença venosa crónica.
  - C4 a - Pigmentação e/ou eczema venoso
  - C4 b - Hipodermite e/ou atrofia branca
- C5 - Úlcera cicatrizada
- C6 - Úlcera não cicatrizada

Cada classe deve ser completada por:

- (A) - para assintomática
- (S) - para sintomática

Os sintomas são a dor, o prurido, a sensação de pernas pesadas, as câibras e todos os sintomas que podem ser atribuídos a uma disfunção venosa.

Em classificação CEAP global, todos os sinais são reportados.

Em classificação CEAP básica, somente o grau mais grave é utilizado.

### Classificação Etiológica (E)

- Ec - congénita
- Ep - primária
- Es - secundária (pós-trombótica)
- En - sem etiologia venosa identificada

### Classificação Anatómica (A)

- As - Sistema venoso superficial
  1. telangiectasias, veias reticulares.
  2. grande veia safena abaixo do joelho
  3. grande veia safena acima do joelho
  4. pequena veia safena
  5. não safena
- Ad - Sistema venoso profundo
  6. veia cava inferior
  7. veia íliaca comum
  8. veia íliaca interna
  9. veia íliaca externa
  10. veias pélvicas : genital, ligamento grande, etc
  11. veia femural comum
  12. veia femural profunda
  13. veia femural (ex veia femural superficial)
  14. veia popliteia
  15. veias crurais: tíbiais anteriores, posteriores e peroneais
  16. veias musculares : gemelares
- Ap - Veias perforantes
  17. na coxa
  18. na perna
- An - Sem lesão anatómica identificada

Os números atribuídos às diferentes veias são utilizados na classificação CEAP elaborada.

Na classificação CEAP básica está limitada às 4 letras : S,D,P e N.

### Classificação Fisiopatológica (P)

- PR - refluxo
- PO - obstrução
- PR,O - refluxo e obstrução
- PN - sem fisiopatologia venosa identificada

Na classificação CEAP básica apenas existe : R, O, R,O e N

Na classificação CEAP elaborada os números atribuídos às respectivas veias completam esta classificação.

Figura 1

Classificação CEAP

que por si só não evoluem para doença ou seja não originam alterações da pressão venosa ambulatoria, além claro dos quadros sintomáticos mas sem sinais visíveis (C0S) cuja interpretação continua a nosso ver muito controversa.

Assim além do termo afecção venosa ("venous disorder") e de doença venosa ("venous disease") haverá ainda o termo insuficiência venosa crónica ("chronic venous insufficiency") que corresponderá às formas mais graves, normalmente entre C3 e C6.

Como podem ver na Fig. 1 a classificação actual é diferente da proposta inicialmente sobretudo no que diz respeito ao item C4 que foi dividido em dois: O C4a que corresponde a situações de pigmentação e eczema e o C4b a quadros de lipodermatoesclerose ou atrofia branca.

Todos os itens podem ser classificados em sintomáticos (S) ou assintomáticos (A) incluindo-se nos sintomas todos aqueles que são habitualmente atribuídos à patologia venosa nomeadamente a dor a sensação de peso, a tensão na perna, a irritação da pele e as câibras musculares.

Também nesta última revisão procedeu-se a uma cuidada reformulação das várias definições em causa.<sup>25-27</sup>

Assim designa-se por telangiectasia, varicide, varicosidades, "derrames" na forma popular, (spider veins, hyphen webs, thread veins) qualquer confluência de vénulas intradérmicas dilatadas com menos de 1 mm de calibre.

As veias reticulares (blue veins, subdermal veins, venulectasies) são veias sub dérmicas, azuladas, geralmente com dimensões entre 1 e 3 mm, não devendo ultrapassar estes valores. São geralmente tortuosas e devem ser excluídas deste termo as veias visíveis não insuficientes que se encontram muitas vezes nas pessoas magras de pele branca.

As varizes são veias dilatadas subcutâneas com 3 ou mais mm de dimensão quando determinado na posição em pé. Podem pois envolver as veias safenas, as colaterais das safenas e as veias superficiais não dependentes do sistema das veias safenas.

O edema define-se por um aumento de volume da pele e do tecido subcutâneo que atinge o tornozelo podendo estender-se à perna e ao pé, caracteristicamente proporcionando o aparecimento de sinal de Godet.

A atrofia branca não é mais do que áreas de pele atrofica e esbranquiçada muitas vezes de tipo circular, localizada no 1/3 inferior das pernas envolta em capilares e muitas vezes em áreas de hiperpigmentação e que corresponde a um sinal de gravidade da doença venosa. Estas áreas devem ser distintas de áreas de cicatrização de úlceras que também ficam esbranquiçadas, mas que em termos classificativos correspondem a uma forma ainda mais avançada pois já existiu uma úlcera venosa (C5).

"Coroa flebostática" corresponde a um padrão de numerosos pequenos capilares intradérmicos em forma de leque, que atingem as faces internas e externas do tornozelo e do pé e que corresponde a um sinal precoce de doença venosa crónica avançada.<sup>28</sup>

O eczema corresponde a um quadro de dermatite eritematosa que pode progredir para o aparecimento de vesículas, exsudados ou escamas na pele das pernas normalmente localizada perto das varizes (mas pode localizar-se em qualquer local da perna) e que geralmente corresponde a uma doença venosa crónica não controlada mas que também pode estar associado a uma sensibilização à terapêutica local.

A lipodermatoesclerose é um quadro inflamatório crónico acompanhado de fibrose da pele e do tecido celular

subcutâneo normalmente do 1/3 inferior das pernas, que está muitas vezes associada a descamação e a contracção do tendão de Aquiles. Este quadro é muitas vezes precedido por um edema inflamatório difuso que pode ser doloroso e que muitas vezes é referido como hipodermite. Deve ser diferenciado das linfangites, erisipelas ou celulites normalmente pela sua repercussão sistémica.

A úlcera venosa corresponde à forma mais grave atingindo frequentemente o tornozelo (área da polaina) e dificilmente cicatriza espontaneamente, pois mantém-se, dada a existência de uma doença venosa crónica.

Também nesta última revisão da classificação CEAP se definiu um novo símbolo (n) além dos já anteriormente referidos (A, S) para designar as situações onde não se identifica nenhuma anormalidade. Assim o n pode ser adicionado ao E de etiologia sendo o En os casos em que não se encontrou nenhuma causa venosa, adicionado ao A onde corresponde a situações onde não foi identificada nenhuma localização venosa anormal e ao P onde não foi verificada nenhuma alteração patofisiológica.

Por fim a comissão de revisão desta classificação promoveu uma alteração que já era muito consensual, em quem a utilizava sistematicamente na prática clínica, e que consistiu em simplificar a mesma sobretudo no que diz respeito ao C, passando este item a ser referido somente pelo critério de maior gravidade apresentado. Assim por exemplo um membro que apresentava varizes com edema e dor, lipodermatoesclerose e que no ecodoppler tinha um refluxo na veia safena interna e em veias perfurantes e que deveria ser classificado como C2,3,4bS, Ep, Asp, Pr 2 3 18 passava a ser classificado como C4bS, Ep, As p, Pr criando-se uma forma básica da classificação de muito mais fácil de utilização.

Também a variabilidade que a doença crónica sofre com o tempo e com as formas de tratamento fez com que fosse aconselhado a que sempre que se utilizasse esta tabela se colocasse no final a respectiva data. Assim um membro como o anterior que fosse avaliado hoje apresentaria uma classificação final de C4bs,Ep,As p, Pr (23/04/08)

Para se obter ainda uma precisão maior atribuíram-se níveis de investigação que também deveriam ser referidos na classificação.

Foram definidos três níveis de investigação:

**Nível I** corresponderia à visita da consulta médica com a história clínica a observação e a realização (ou não) de uma observação com doppler portátil

**Nível II** corresponderia à realização de testes de diagnóstico não invasivo nomeadamente o ecodoppler e nalguns casos a pletismografia.

**Nível III** que incluiria os métodos de diagnóstico invasivos nomeadamente a flebografia ascendente e descendente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear.

Assim e a finalizar usando a classificação simplificada o membro analisado deveria ser classificado como C4bs,Ep, Asp, Pr (23/04/07), mas se quiséssemos pormenorizar e aplicar a classificação em toda a sua plenitude deveríamos usar C2,3,4bS,Ep,Asp,Pr2,3,18 (23/04/07) III se o doente tivesse sido avaliado através de um ecodoppler.

Os índices de gravidade tiveram também de sofrer alterações tendo em conta estas transformações da classificação CEAP. Eles incluem um Índice de gravidade clínica ("clinical severity score") (Fig. 2), um índice de determi-

Atributo	Ausente=0	Ligeiro=1	Moderado=2	Grave=3
Dor	Não presente	Ocasional s/ restringir actividade	Diária; Limitação moderada da actividade, uso ocasional de analgésicos	Diária; Limitação importante das actividades diárias, uso regular de analgésicos
Varizes	Não Presente	Algumas, Escassos ramos varicosos	Múltiplas; Safena Interna confinada á perna ou coxa	Extensas: Coxa e perna abrangidas pela safena int. ou externa
Edema	Não Presente ou focal	Envolvendo o tornozelo	Edema á tarde e acima do maleolo	Edema de manhã acima do maleolo e requerendo para melhorar elevação
Pigmentação da pele	Ausente ou focal	Difusa mas limitada	Difusa em toda a área da polaina ou hiperpigmentação recente	Distribuição ampla acima do maleolo e pigmentação recente
Inflamação	Ausente	Focal, circunscrita ao maleolo (menor de 5 cm)	Interna e externa mas menor que o 1/3 inf. das pernas	1/3 inf. das pernas todo envolvido
Grau de induração	Ausente	Focal/em volta do maleolo (menos de 5cm)	Interno ou externo mas não atinge o 1/3 inf. da perna	Atinge o 1/3 inf. da perna na totalidade ou mais segmentos
Úlceras em actividade	0	1	2	»2
Duração da actividade das úlceras	0	«3 meses	»3 e «1 ano	Não cicatrizada »1 ano
Tamanho da úlcera	0	«2 cm em diâmetro	2 a 6 cm em diâmetro	»6 cm em diâmetro
Terapia de compressão	0	Meias usadas de forma intermitente	Meias elásticas na maioria dos dias	Meias elásticas todos os dias associada a elevação

**Figura 2**
*Índice de Gravidade Clínica ("Venous Severity Score")*

nação venosa por segmento ("venous segmental score") (Fig. 3) que não é mais que uma tabela baseada em estudos de imagem tais como o ecodoppler e no grau de obstrução ou de refluxo que cada segmento major apresenta, e finalmente um índice de incapacidade global ("Venous Disability Score") (Fig. 4), que de forma geral avalia a incapacidade em presença.<sup>8,29,30</sup>

Em relação a estes índices parece-nos importante referir que:<sup>7</sup>

- O índice de gravidade clínica tem uma correlação estreita com o item C da classificação CEAP e tem uma boa reprodutibilidade intra e inter observador.<sup>7,31</sup>
- O índice de gravidade clínica é um bom meio de despiste de uma afecção venosa crónica e está bem relacionado com os achados encontrados no ecodoppler.
- O índice de gravidade clínica parece um meio mais útil, que a simples classificação CEAP, para avaliar o resultado do tratamento cirúrgico realizado num membro com patologia venosa. Ele utiliza três graus de gravidade (0=ausente, 1=ligeira, 2=moderada, 3=grave) e apresenta suficiente detalhe para avaliar a curto prazo uma terapêutica nomeadamente médica.
- O índice de determinação venosa por segmento é de difícil utilização na prática diária, implica um estudo detalhado do doente por ecodoppler ou

Refluxo			Obstrução/oclusão		
Coeficiente	Localiz. Anatomica	Índice 0/10	Coeficiente	Localiz. Anatomica	Índice 0/10
1/2	Pequena v. safena		-	Pequena v. safena	-
1	Grande v. safena	1		Totalmente trombosada na coxa	
1/2	V. perforant. coxa		-	V. perforant. coxa	-
1	V. perforant. perna	1		V. perforant. perna	-
2	V. gemelares	1		Várias veias prof.da perna	-
2	V. popliteia	2		V. popliteia	-
1	V.femoral	1		V. femor. (superf)	-
1	V. femor prof.	1		V. femor prof.	-
1	V. femor comum	1		V. femor comum	-
-	V. iliacas	1		V. iliacas	-
-	V. cava inf	1		V. cava inf	-
	TOTAL			TOTAL	

**Figura 3**
*Índice Segmentar de Doença Venosa "Venous Segmental Disease Score".*

0	ASINTOMÁTICO
1	SINTOMÁTICO MAS FAZENDO AS SUAS ACTIVIDADES DIÁRIAS SEM T. COMPRESSIVA
2	REALIZANDO A SUA ACTIVIDADE DIÁRIA COM COMPRESSÃO OU COM ELEVAÇÃO DOS MEMBROS
3	INCAPACIDADE DE REALIZAR AS SUAS ACTIVIDADES DIARIAS MESMO COM T.COMPRESSIVA OU ELEVAÇÃO MEMBROS

Figura 4

Índice de Incapacidade ("The Venous Disability Score")

flebografia e só tem interesse para avaliação de formas graves de doença (C3-C6), sendo discutível a sua aplicabilidade na prática diária

- e) O Índice de incapacidade global parece ser um meio útil mas muito genérico para avaliação global do doente venoso.

Apesar da existência de todos estes índices as afecções venosas não se encontram ainda perfeitamente caracterizadas porque, como facilmente se percebe, tudo o que se escreveu diz respeito praticamente a situações de doença, não havendo ainda meio de contabilizar o transtorno estético

e funcional que por exemplo os quadros de C1S (telangiectasias) podem ocasionar.

Em conclusão, e numa altura em que os Serviços de Saúde de muitos países, inclusive o nosso, discutem as possibilidades de financiamento desta área, fizemos uma revisão e actualização dos métodos de determinação dos "outcomes" da patologia venosa que devem ser capazes de medir de forma objectiva, o estado encontrado após um tratamento.<sup>32</sup>

Qualquer tabela de avaliação deve permitir avaliar o tratamento realizado ao longo dos anos de evolução da doença principalmente quando aplicada a grupos semelhantes de indivíduos com doença ou em instituições com características semelhantes.

Os componentes da classificação CEAP são relativamente estáticos e não se alteram significativamente com a resposta ao tratamento e alguns dos seus componentes são alfabéticos (qualitativos e não quantitativos) tendo sido factores determinantes para o desenvolvimento de índices de gravidade.<sup>7</sup>

Destes, o índice de gravidade clínica tem uma reprodutibilidade grande e uma boa correlação com o C da classificação CEAP, pelo que deve ser utilizado na prática de forma generalizada sobretudo para a avaliação dos tipos de tratamento utilizados nomeadamente com a terapêutica médica e o uso de fármacos veno-activos<sup>33,34</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- Eklof B. CEAP classification and implications for investigations. *Acta Chir Belg* 2006;106:654-658.
- Susan Tsai M, Anna Dubovoy, MD, Reid Wainess, BS, Gilbert R. Upchurch, Jr., MD., Thomas W. Wakefield M, and Peter K. Henke, MD, Ann Arbor, Michigan. Severe Chronic Venous Insufficiency: Magnitude of the Problem and Consequences. *Annals of Vascular Surgery* 2005;19:705-711.
- Tsai S, Dubovoy A, Wainess R, et al. Severe chronic venous insufficiency: magnitude of the problem and consequences. *Ann Vasc Surg* 2005;19:705-711.
- Allaert FA, Causse C. Pharmaco-epidemiology of the treatment of chronic venous insufficiency in general medicine. *Int Angiol* 2002;21:12-17.
- Antignani PL. Classification of chronic venous insufficiency: a review. *Angiology* 2001;52 Suppl 1:S17-26.
- Kalodiki E, Nicolaidis AN. Out of a recent CVI consensus: some features of a basic statement. *Int Angiol* 2002;21:2-11.
- Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Clinical presentation and venous severity scoring of patients with extended deep axial venous reflux. *J Vasc Surg* 2006;44:588-594.
- Rutherford RB, Padberg FT, Jr., Comerota AJ, et al. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000;31:1307-1312.
- McLafferty RB, Lohr JM, Caprini JA, et al. Results of the national pilot screening program for venous disease by the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2007;45:142-148.
- Padberg FT, Jr. CEAP classification for chronic venous disease. *Dis Mon* 2005;51:176-182.
- Borsetto M. [Importance of the CEAP classification]. *Minerva Cardioangiol* 2002;50:39-41.
- Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:437-441.
- Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clin Proc* 1996;71:338-345.
- Alves P. A Cinderela das Doenças Vasculares sai do Esquecimento. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 1995;3:141-146.
- Albino JP. Insuficiência Venosa Crónica. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2001;8:33-37.
- Perrin M, Allaert FA. Intra- and inter-observer reproducibility of the Recurrent Varicose Veins after Surgery (REVAS) classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:326-332.
- Perrin MR, Labropoulos N, Leon LR, Jr. Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS). *J Vasc Surg* 2006;43:327-334; discussion 334.
- Kostas T, Ioannou CV, Touloupakis E, et al. Recurrent varicose veins after surgery: a new appraisal of a common and complex problem in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:275-282.
- Seidel AC, Miranda F, Jr., Juliano Y, et al. Prevalence of varicose veins and venous anatomy in patients without truncal saphenous reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:387-390.
- Neglen P, Egger JF, 3rd, Olivier J, Raju S. Hemodynamic and clinical impact of ultrasound-derived venous reflux parameters. *J Vasc Surg* 2004;40:303-310.
- Cornu-Thenard A, Uhl JF, Carpentier PH. Do we need a better classification than CEAP? *Acta Chir Belg* 2004;104:276-282.
- Antignani PL, Cornu-Thenard A, Allegra C, et al. Results of a questionnaire regarding improvement of 'C' in the CEAP classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:177-181.
- Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-1252.
- Perrin M. [Revision of the CEAP classification for venous disorders: consensus statement]. *J Mal Vasc* 2005;30:103-106.
- Carpentier PH, Cornu-Thenard A, Uhl JF, Partsch H, Antignani PL. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders: a multi-center evaluation of 872 patients. *J Vasc Surg* 2003;37:827-833.
- Moneta GL. Regarding "The 'C' of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology confe-

- rence of experts". *J Vasc Surg* 2003;37:224-225
27. Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ, et al. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003;37:129-131.
  28. Uhl JF, Cornu-Thenard A, Carpentier PH, et al. Clinical and hemodynamic significance of corona phlebectatica in chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2005;42:1163-1168.
  29. Kahn SR, M'Lan C E, Lamping DL, et al. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg* 2004;39:823-828.
  30. Ricci MA, Emmerich J, Callas PW, et al. Evaluating chronic venous disease with a new venous severity scoring system. *J Vasc Surg* 2003;38:909-915.
  31. Meissner MH, Natiello C, Nicholls SC. Performance characteristics of the venous clinical severity score. *J Vasc Surg* 2002;36:889-895.
  32. Tenbrook JA, Jr., Iafrati MD, O'Donnell T F, Jr., et al. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *J Vasc Surg* 2004;39:583-589.
  33. Bo Eklöf M, a Robert B. Rutherford, MD, b John J. Bergan, MD, c Patrick H. Carpentier, MD, d Peter, Gloviczki M, e Robert L. Kistner, MD, f Mark H. Meissner, MD, g Gregory L. Moneta, MD, h Kenneth, Myers M, i Frank T. Padberg, MD, j Michel Perrin, MD, k C. Vaughan Ruckley, MD, l Philip Coleridge, Smith M, m and Thomas W. Wakefield, MD, n for the American Venous Forum International Ad Hoc, Committee for Revision of the CEAP Classification H, Sweden. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004:1248-1252.
  34. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assEssment and qualItY of lIfe improvEmEnt with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002;53:245-256.

# PRISMA<sup>®</sup>

MESOGLICANO



Na Doença Venosa Crónica

## ACTUA NA CAUSA (1,2,3,4,5,6,7)

Sob licença de:

**M** MEDIOLANUM  
Farmaceutici, SpA  
Milão - ITALIA

**Referências:**

- (1) Ross, S. and A. Alford. Some thoughts on the aetiology of venous ulcers. *J. Cardiovasc. Surg.* 1996; 27(5)
- (2) Alegre C, et al. "Mesoglicano e Malattia Arteriovenosa Complicata Clinica Sperimentale." *Min. Ang.* (1987), 12(1):15-8
- (3) Odiero A, Tinazzi S. "Studio controllato sull'efficacia del trattamento con mesoglicano in pazienti affetti da insufficienza venosa cronica ed sindrome varicosa degli arti inferiori." *Farmacol.* 1992; 16: 217-224.
- (4) Laserra G, et al. "Delayed Arteriosclerosis Progression in High Risk Subjects Treated with Mesoglycan: Equivalence of Intima-Media Thickness." *The J. Card. Surg.* (1993), 34(4):313-8.
- (5) Wikstrom, Y et al. "Colagen multiple pattern in normal and varicose veins from veins in humans." *Br. J. Med. Sci.* 1997; 72(2)
- (6) Agrioglio and col. "Evidenze scientifiche sobre a eficacia e a segurade do mesoglicano em doentes afectados da doença venosa." *Update* 2001
- (7) Arcaro E et al. "A placebo-controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers." *Eur J Endovasc Surg* 22: 365-372, 2001.



PRISMA 2006-03-14-08

FCM incluído nesta publicação - MSRM



**MEDINFAR**  
Compromisso com a Saúde

LABORATÓRIO MEDINFAR - PRODUTOS FARMACÉUTICOS, S.A.  
Rua Manuel Ribeiro Paiva, 1 - 1ª, Venda Nova 2700-047 AMADORA - Tel.: 21 486 74 00 - Fax: 21 486 74 97  
Capital Social € 7.000.000,00 - Contribuinte nº 500 384 046 - C.R.C.A. nº 4767 - www.medinfar.pt

**Número Verde**  
**800 204 661**

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

PRISMA, 24 mg, cápsula.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém como substância activa: Mesoglicano sódico . . . . . 24,0 mg

Lista completa de excipientes: Ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS

PRISMA está indicado na doença venosa crónica dos membros inferiores.

#### 4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma a duas cápsulas, duas vezes ao dia, durante três a doze semanas, consoante a gravidade da patologia. O tratamento poderá ser prolongado e/ou a dose elevada, caso o médico considere necessário.

#### 4.3. CONTRA-INDICAÇÕES

- Diátese hemorrágica;
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes do medicamento.

#### 4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

A utilização do medicamento não implica precauções particulares. Este medicamento contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

#### 4.5. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

São desconhecidas interações com outros fármacos.

#### 4.6. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

O mesoglicano tem sido utilizado no campo obstétrico (flebotomia da gravidez), com ausência total de fenómenos tóxicos na grávida, no feto ou no recém-nascido. Não se trata, no entanto, de uma utilização em vasta escala, pelo que nas situações referidas, o uso do Mesoglicano deve ser reservado aos casos de efectiva necessidade e sob vigilância médica.

#### 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

- Foram assinaladas, esporadicamente, alterações dispépticas, que desaparecem com a redução da dose ou com a administração do medicamento após as refeições. Foram raros os casos em que foi necessária a interrupção da medicação.  
- Nos casos de hipersensibilidade, nomeadamente com eritema cutâneo, recomenda-se interromper o tratamento e instituir a terapêutica adequada.

#### 4.9. SOBREDOSAGEM

Não foram detectados sintomas relacionados com situações de sobredosagem. Todos os efeitos indesejáveis detectados deverão ser comunicados ao médico assistente.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: 3.6. Venotrópicos

O princípio activo de PRISMA é o Mesoglicano, um mucopolissacárido constituído por sais sódicos de sulfato de glicosaminoglicanos, um polímero linear de unidade

dissacáridica, contendo um ácido urónico e uma hexosamina, parcialmente sulfatada ou acetilada.

O Mesoglicano é um mucopolissacárido natural constituído por uma mistura constante de glicosaminoglicanos nas seguintes proporções: sulfato de heparano (47,5%), sulfato de dermatano (35,5%), sulfato de condroitina (8,5%) e heparina de baixo peso molecular (8,5%).

Estes glicosaminoglicanos são sintetizados pelas células endoteliais, localizando-se normalmente na sua superfície ou na matriz endotelial.

O sulfato de heparano e o sulfato de dermatano, os principais componentes do Mesoglicano, são polissacáridos largamente distribuídos nos tecidos animais, nomeadamente na superfície da célula endotelial.

Nos últimos anos reconheceu-se que o endotélio desempenha um papel fundamental na manutenção das propriedades antitrombóticas e antiaterogénicas do leito vascular, nomeadamente através da função de barreira da permeabilidade selectiva. As células endoteliais estão embebidas de uma substância matricial, à qual até há poucos anos se atribuía apenas funções de suporte. Actualmente, sabe-se ser esta responsável pela eficácia de diversas funções endoteliais antitrombóticas. Os glicosaminoglicanos são constituintes da matriz endotelial, encontrando-se igualmente nas superfícies das células da íntima ou da média vascular.

O sulfato de heparano e o sulfato de dermatano são os principais glicosaminoglicanos já isolados.

Os glicosaminoglicanos têm um papel determinante na garantia da funcionalidade endotelial, contribuindo para a manutenção da barreira selectiva de protecção. Conferem tromboresistência à parede vascular e influenciam positivamente a resposta anti-ateroesclerótica.

Diversas patologias vasculares podem ser explicadas através deste conceito de doença endotelial, como manifestações de um problema de base comum e explicados pela carência de glicosaminoglicanos ao nível da parede vascular, com a consequente perda do eficaz funcionamento endotelial. Assim, a administração de Mesoglicano destina-se a reparar esta deficiência da parede vascular, repondo a sua acção fisiológica, actuando de forma positiva.

Note-se que estudos de farmacocinética conduzidos em animais (ratos e símios), utilizando Mesoglicano marcado com trítio, por administração oral, demonstraram que este aparece preferencialmente concentrado sobre a parede vascular, aí permanecendo.

Estudos farmacológicos e clínicos, demonstraram que o Mesoglicano, através dos seus componentes principais, heparano e dermatano, intervém a nível da parede vascular, mais precisamente ao nível endotelial, restabelecendo algumas das principais actividades deste, tendo assim diversas acções:

- Actividade antitrombótica ao interagir com a antitrombina circulante, originando um mecanismo fisiológico antitrombótico;
- Actividade profibrinolítica ao estimular fisiologicamente a libertação do activador tecidual do plasminogénio;
- Actividade antiaterogénica, inibindo a proliferação e a migração das células musculares lisas sub-endoteliais e actuando como barreira selectiva à penetração de macromoléculas;
- Demonstrou-se, quer no coelho quer no homem, uma redução significativa, qualitativa e quantitativa de placas ateromatosas já existentes.

Assim, o Mesoglicano é uma nova molécula com características inovadoras, cuja actuação e terapêutica se fundamenta em conceitos e acções diversas dos fármacos antiagregantes ou de fármacos hipolipemiantes, vindo preencher uma importante lacuna terapêutica no âmbito da terapêutica anti-ateroesclerótica e antitrombótica.

#### 5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Estudos de cinética do produto marcado com trítio realizados no rato e no macaco, mostraram um pico máximo de absorção aos 30 minutos no rato e às 2 horas no macaco, após administração oral.

As condições "steady-state" mantêm-se até à 7ª hora após administração em ambas as espécies animais. Isto, presumivelmente, deve-se à lenta eliminação do fármaco, inicialmente absorvido da parede gástrica. Após administração endovenosa observa-se um comportamento diferente, o qual no entanto, está de acordo com o referido na literatura para produtos análogos: os níveis hemáticos máximos atingem-se quase

instantaneamente, seguindo-se uma rápida queda durante a 1ª hora, segundo um modelo bifásico.

A excreção urinária durante as 48 horas após administração endovenosa situa-se entre 35-60% da dose. Estudos de tropismo tissular evidenciaram concentrações significativas de fármaco, sobretudo a nível do parênquima renal e hepático, do coração e da parede da aorta.

### 5.3. DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Ensaio efectuado em ratos e ratinhos utilizando várias vias de administração mostraram que o mesoglicano, mesmo em doses superiores a 4 000 mg/kg p.o., não tem toxicidade aguda. Outras experiências em ratos e cães revelaram que o mesoglicano é uma substância activa segura mesmo a longo prazo. Ensaio feito em ratos e coelhos, nos seus períodos de gestação, mostraram que o mesoglicano não possui efeito fetotóxico nem efeito teratogénico.

Experiências com as bactérias *Salmonella typhimurium*, com a *Saccharomyces cerevisiae* e *S. pombe* evidenciaram a ausência de potencial mutagénico da substância activa mesoglicano, sal sódico.

### 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

#### 6.1. LISTA DOS EXCIPIENTES

Conteúdo: lactose, talco, estearato de magnésio.

Invólucro da cápsula: gelatina, água purificada, dióxido de titânio (E171) e eritrosina (E124).

#### 6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não aplicável.

#### 6.3. PRAZO DE VALIDADE

5 anos.

#### 6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

#### 6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

As embalagens exteriores são de cartolina impressa. Cada embalagem contém blisters de PVC/Al, com alvéolos compatíveis com as cápsulas. A embalagem inclui um folheto informativo contendo informações completas sobre o produto.

#### Apresentação:

Embalagem de 20 e 60 cápsulas para administração oral, doseadas a 24 mg de Mesoglicano sódico.

#### 6.6. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATÓRIO MEDINFAR - PRODUTOS FARMACÉUTICOS, S.A.  
Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1ª  
Venda-Nova - 2700-547 Amadora

### 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 20 cápsulas 24 mg - Registo Nº 9639302  
Embalagem de 60 cápsulas 24 mg - Registo Nº 9639310

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira AIM: 15/04/1986  
Data de revisão da AIM: 04/09/2002

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

8 de Agosto 2006

	P.V.P.	Regime Geral		Regime Especial	
		Est. 15%	Ut. 85%	Est. 30%	Ut. 70%
20 cáps. x 24 mg	€ 12,99	€ 1,95	€ 11,04	€ 3,90	€ 9,09
60 cáps. x 24 mg	€ 32,32	€ 4,85	€ 27,47	€ 9,70	€ 22,62

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

PRISMA-2006-05-PA-08

Preços e Participações, Maio 2007

 **MEDINFAR**  
Compromisso com a Saúde

# EMBOLIA ESPLÊNICA CAUSADA POR TROMBO MURAL LOCALIZADO NA AORTA SUPRACELÍACA. A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS.

J. L. Gimenez, Ruy F. e Fernandes, Luís M. Pedro, A. Dinis da Gama

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

## Resumo

A formação de trombos murais na aorta constitui-se como uma ocorrência rara, de patogenia desconhecida na maior parte dos casos e de expressão clínica pleiomórfica, dado o carácter aleatório com que podem ocorrer embolias destacadas desses trombos, tornando o diagnóstico extremamente difícil de ser formulado.

Os autores apresentam dois casos clínicos de pacientes de sexo feminino, de 52 e 41 anos de idade, que foram admitidas no Serviço de Urgência, com quadros dolorosos abdominais e lombares, inespecíficos, consequência de enfartes esplênicos de natureza embólica, de acordo com os dados da tomografia computadorizada. Este mesmo exame permitiu identificar a existência de trombos murais, um deles flutuante, localizados na aorta supracelíaca. As doentes foram objecto de tratamento cirúrgico imediato, que consistiu na trombectomia da aorta e na esplenectomia. As operações decorreram sem complicações e revistas aos 9 anos e 10 meses após a operação, encontravam-se bem e completamente assintomáticas, sem evidência de recorrência do quadro patológico.

## Summary

### ***Splenic infarction caused by supra-celiac aortic thrombus. Two cases report.***

*Aortic mural thrombosis is a rare situation in clinical practice. Its pathogeny is ignored in the majority of cases and clinical presentation is variable, according to the location of the thrombus and the multiple and diverse forms of embolism that can cause. For these reasons, clinical diagnosis may be extremely difficult.*

*The authors report the cases of two women aged 52 and 41 years old respectively admitted in the Emergency Department with abdominal and lumbar pain, due splenic embolic infarctions, a diagnosis made by CT-scans. The computed tomography disclosed also the presence of mural thrombus in the supraceliac aorta, one of them as a floating thrombus, which were regarded as the source of the embolism.*

*Supraceliac aortic thrombectomy was performed, associated to splenectomy in both cases. Post operative course was uneventful and reviewed 10 months and 9 years after the operation, they were found in pretty good condition, with no evidence of recurrence of the disease.*

## INTRODUÇÃO

Uma importante percentagem de fenómenos embólicos são secundários a patologia cardíaca, como arritmias,

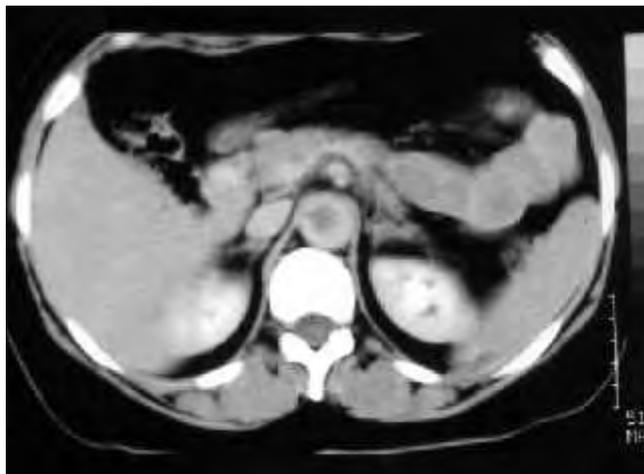
nomeadamente fibrilhação auricular. O desenvolvimento das novas técnicas de imagem, nomeadamente a tomografia axial computadorizada (TAC) ou o ecocardiograma transesofágico (ETE), em relação aos métodos de diagnóstico mais

invasivos nomeadamente a angiografia, tem permitido um maior identificação de patologias produtoras de embolias, até há pouco tempo consideradas como idiopáticas.

O conhecimento destas entidades clínicas, como a referida neste trabalho, e as suas consequências isquémicas à distancia, é relativamente recente na literatura científica e ainda motivo de controvérsia, a atitude terapêutica face a este tipo de entidade, que tem como objectivo a profilaxia do aparecimento de embolias "de novo", ou o crescimento do trombo.

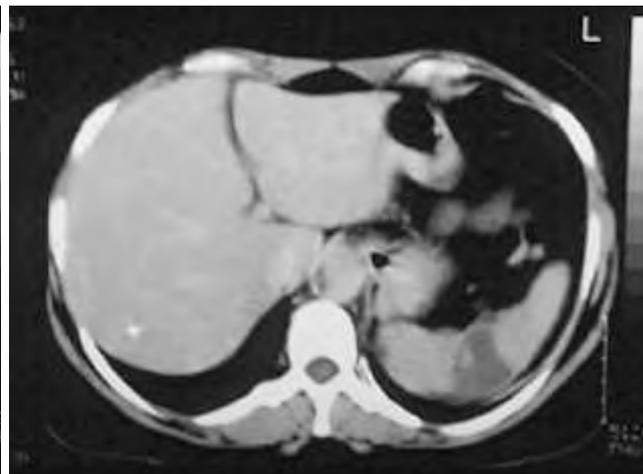
### Caso clínico 1

Doente de 52 anos de idade, do sexo feminino, que recorreu ao Serviço de Urgência Central do Hospital Santa Maria em Setembro de 1999, por quadro de dor dorso-lombar intensa, acompanhada de tonturas. Foi objecto de avaliação analítica que mostrou marcada anemia, motivo pelo qual foi internada num Serviço de Medicina Interna.



**Figuras 1a e 1b**

Tomografia axial com visualização do trombo mural da aorta e do enfarte esplênico.



O exame físico realizado no âmbito da urgência não revelou alterações a salientar para além de dor abdominal à palpação profunda, mantendo os pulsos amplos e simétricos, sem sopros ou frémitos ao longo dos trajectos vasculares.

Nos antecedentes pessoais salienta-se fibroleiomioma uterino com marcadas meno-metrorragias, encontrando-se a doente sob terapêutica hormonal. Não havia evidência de factores de risco conhecidos para doença arterial oclusiva crónica bem como factores analíticos compatíveis com trombofilia. Destacava-se apenas hemoglobina de 8.4 gr/dL, velocidade de sedimentação 83 mms. e proteína C reactiva de 19.1. A radiografia do tórax e Electrocardiograma não revelaram alterações a salientar.

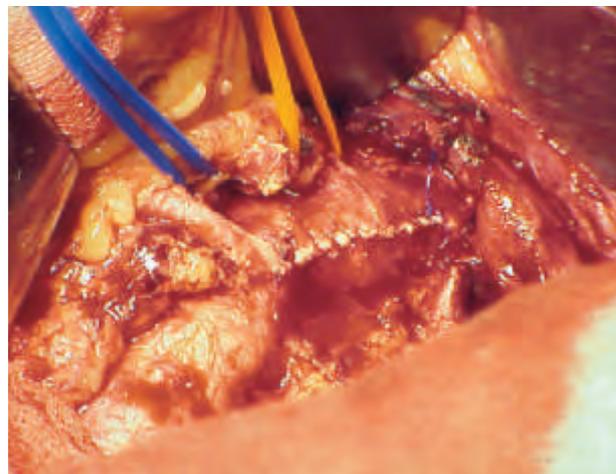
Durante o internamento iniciou um quadro de isquémia aguda do membro inferior esquerdo que foi tratado medicamente. No 4º dia de internamento realizou, para o esclarecimento da dor dorso-lombar, uma Tomografia Axial Computorizada (Figs. 1a e 1b), que revelou a existência de um trombo flutuante na aorta tóraco-abdominal, enfarte esplênico e volumoso fibro-mioma uterino.

A doente foi submetida a cirurgia por tóraco-laparotomia com isolamento da aorta supra celiaca, origem do tronco celiaco e mesentérica superior. Realizou-se tromboectomia da aorta com arteriorrafia primaria (Fig. 2), tromboemblectomia femoro-popliteia, associada a esplenectomia (Fig. 3) assim como hysterectomia e anexectomia bilateral.

A doente teve alta medicada com dicumarínicos, mantendo-se até agora assintomática, e sem recidivas tromboembólicas.

### Caso Clínico 2

Doente de 41 anos, do sexo feminino natural da Roménia, que recorreu ao Serviço de Urgência, transferida do hospital de área de residência, por quadro clínico, com 4 dias de evolução, de dor no epigastro e hipocôndrio esquerdo com irradiação para o dorso, acompanhado de náuseas, vômitos e febre. Nunca tinha tido episódios prévios semelhantes. Era fumadora (5 cig/dia) e estava medicada com anticoncepcionais por via oral. Negava perda de peso,



**Figura 2**

Imagem da arteriorrafia da aorta, com referência do tronco celiaco e artéria mesentérica superior, assim como da artéria renal esquerda.



**Figura 3**

*Baço com múltiplos enfartes.*

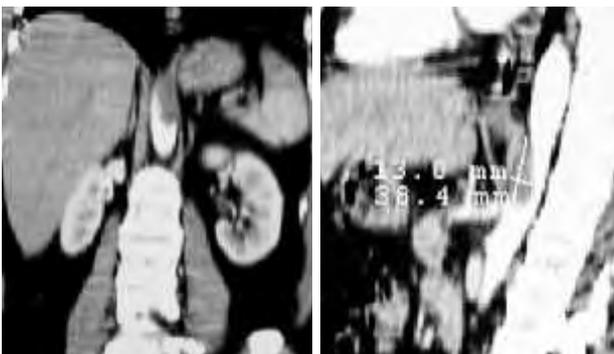
alterações dos hábitos intestinais, disritmias conhecidas, eventos trombóticos anteriores, antecedentes médicos ou cirúrgicos relevantes ou história familiar de estados pró-trombóticos.

À observação apresentava TA-112/76mmHg., pulso rítmico e apirexia. A avaliação objectiva do tórax era normal e a palpação abdominal, era indolor. Os pulsos arteriais dos membros superiores estavam presentes e simétricos. Os membros inferiores não apresentavam sinais de isquémia e os pulsos femorais e distais eram amplos e simétricos. O exame neurológico sumário era normal.

Analicamente, destacava-se leucocitose discreta e elevação da PCR, função renal normal e elevação discreta das transaminases. O estudo de estados pró-trombóticos revelou a presença de anticoagulante lúpico fracamente positivo, assim como um factor VIII superior a 160. O Electrocardiograma era normal e o Ecocardiograma não apresentava alterações sugestivas de fonte embolígena cardiogénica.

O estudo por TC toraco-abdomino-pélvica revelou extenso enfarte esplénico e a presença de trombo flutuante na aorta supra celiaca com 38 mm de comprimento, que se estendia desde o diafragma e que se insinuava no ostium do tronco celiaco (Figs. 4a e 4b). Os segmentos torácicos, supra e infra-renal da aorta não apresentavam aspectos sugestivos de doença aterosclerótica, e observou-se a permeabilidade dos restantes ramos viscerais da aorta.

A doente foi submetida a toraco-laparotomia e arteriotomia longitudinal da aorta supra celiaca, tendo-se verifi-



**Figuras 4a e 4b**

*Trombo flutuante localizado na aorta supra-celiaca.*

cado a presença de trombo de consistência elástica e friável que se estendia ao tronco celiaco. Procedeu-se a trombectomia e arteriorrafia primária da aorta supraceliaca, e a esplenectomia (Fig. 5).

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo a doente alta hospitalar sob terapêutica anticoagulante com dicumarínicos e INR em níveis terapêuticos.



**Figura 5**

*Peças operatórias com trombo extraído da aorta e baço com múltiplos enfartes.*

## DISCUSSÃO

O trombo mural da aorta (TMA) costuma ser um achado diagnóstico na sequência de investigação realizada após uma embolia periférica ou visceral, antigamente considerada como de causa criptogénica. Num estudo realizado por Machleder<sup>1</sup> sobre 10671 autopsias, apenas em 48 casos (0.45%), foi descoberto um TMA e apenas em 11 doentes havia menção de fenómenos tromboembólicos e em 3 casos, foram directamente relacionados com a causa da morte.

Em 2002 foi publicado um trabalho<sup>2</sup>, onde se realizou uma revisão da literatura sobre TMA publicados entre 1981 e 2001, referidos a 78 doentes, podendo-se constatar a baixa incidência desta patologia na população. 64% dos trombos encontravam-se na aorta abdominal e 28% na aorta torácica, sendo os restantes 8% na aorta ascendente ou na sua crossa.

Dos 78 pacientes referidos foram descritos 99 fenómenos tromboembólicos de diferentes localizações:

- 60% nos membros inferiores.
- 18% embolias mesentéricas e esplénicas.
- 6% nas artérias renais.
- 6% nos membros superiores.
- 2% manifestadas como acidente vasculocerebral.
- 1% cardíaco.

O TMA surge principalmente como resultado duma patologia pre-existente da íntima da aorta, como uma placa ulcerada<sup>3</sup>. Também os estados de hipercoagulabilidade como policitemia vera, síndrome de anticorpos antifosfolípidos, deficit de proteína C, resistência proteína C activada, existência de Factor V de Leiden, tabagismo, consumo de anticoncetivos, ou patologia neoplásica, têm-se associado a esta entidade. Todavia na maioria dos casos referidos, não

tem sido encontrada uma causa identificável<sup>4-6</sup>.

Classicamente a utilização da angiografia e da TAC, têm ajudado a caracterizar esta patologia, sendo recentemente ultrapassado pela ressonância magnética nuclear (RMN), considerada mais sensível na detecção desta patologia<sup>7</sup>.

O ETE tem-se apontado como método de diagnóstico habitual na patologia da aorta torácica, considerado equiparável à angiografia, com a vantagem de não ser invasivo e poder ser realizado ao pé do doente e ausente de radiações ionizantes. O ETE tem utilidades diagnósticas e também terapêuticas<sup>7-9</sup>.

O tratamento do TMA mantém-se, neste momento como motivo de controvérsia, sendo até agora desconhecida a sua história natural. No entanto as terapêuticas apontadas visam evitar a progressão do trombo assim como o aparecimento de novos fenómenos tromboembólicos.

As opções terapêuticas apontadas maioritariamente consistem na trombectomia da aorta com arteriorrafia primária ou interposição de enxerto sintético. Esta opção apresenta alto índices de permeabilidade com baixa recidiva, na formação de novo trombo. Tagaki defende a utilização de monitorização peri-operatória da aorta com ecografia intravascular (IVUS), para avaliar a eficácia do procedimento e detectar prováveis placas ou flaps não removidos que possam provocar a falência da cirurgia<sup>10</sup>.

No doente de alto risco cirúrgico a trombólise tem-se apontado como uma opção válida, embora com o risco de fragmentação do trombo, nomeadamente os pedunculados, podendo levar a embolias periféricas<sup>11</sup>, sendo considerado nos casos de trombos flutuantes uma contra-indicação para trombólise.

Num estudo efectuado por Bowdish em 5 doentes, 4 dos quais com factores para trombofilia e outro com patologia neoplásica conhecida, evidenciou que a utilização de anticoagulação, como terapêutica isolada, com um tempo médio de resolução do trombo de 75 dias em 3 doentes, ou coadjuvante do tratamento cirúrgico, nos outros dois, evitou nestes 5 doentes a recidiva do trombo. A heparina actua traves da estimulação do factor estimulante do plasmino-genio, favorecendo a lise fisiológica do trombo, sendo posteriormente substituída por dicumarínicos. O papel dos antiagregantes plaquetários tem sido apontado por diferentes autores embora não tenha sido ainda determinado<sup>2,10</sup>.

Outra alternativa consiste na utilização de um stent Palmaz coberto, que terá como objectivo a exclusão da circulação do trombo na aorta torácica, assim como do defeito da parede, que levou a sua formação. Alguns casos de tratamento minimamente invasivo tem sido apontado nesta entidade<sup>7,9</sup>. O alto risco de poder provocar um descolamento do TMA durante a colocação do stent tem favorecido a utilização do ETE para definir com precisão a localização do TMA facilitando a completa cobertura do mesmo.

## CONCLUSÃO

O trombo mural da aorta constitui uma patologia pouco frequente, muitas vezes diagnosticada após um episódio embólico. O tratamento cirúrgico ou médico consiste na remoção do trombo evitando o aparecimento de novas manifestações embólicas.

## BIBLIOGRAFIA

- Machleder HI, Takiff H, Lois JF, et al. Aortic mural thrombus: an occult source of arterial thromboembolism. *J Vasc Surg* 1986; 4:473-8.
- Michael E. Bowdish, MD, a Fred A. Weaver, MD, a Howard A. Liebman, MD, b Vincent L. Rowe, MD, Douglas B. Hood, MD, Anticoagulation is an effective treatment for aortic mural thrombi. *J Vasc Surg* 2002;36:713-9.
- Rossi PJ, Desai TR, Skelly CR, et al. Paravisceral aortic thrombus as a source of peripheral embolization: report of three cases and review of the literature. *J Vasc Surg* 2002;36:839-43.
- Stefano F. Agolini, MD, Kamallesh T. Shah, MD, James J. Goodreau, MD, Thomas M. McLoughlin, Jr., MD, and Michael C. Sinclair, MD, Splenic infarction caused by a large thoracic aortic thrombus. *J. Vasc Surg* 1997;26:1069-72.
- Tuncay Hazirolan, MD, a Bruce A. Perler, MD, b and David A. Bluemke, MD, PhD, c Floating thoracic aortic thrombus in "proteïn S" deficient patient. *J Vasc Surg* 2003; 38:1. E
- Fecteau SR, Darling RC, Roddy SP. Arteria hromboembolism. Rutherford. *Vascular Surgery*. Elsevier-Saunders 2005.
- Enrique Criado, MD, a Phillip Wall, MD, a Paul Lucas, MD, b Antonios Gasparis, MD, a Trent Proffit, MD, b and John Ricotta, MD, a Transesophageal echo-guided endovascular exclusion of thoracic aortic mobile thrombi *J Vasc Surg* 2004;39:238-42.
- O'Sullivan J, Kernins D, Vaughan C. Massive thrombus in the aortic arch: a 59 year old lady with na unkwon familiar predisposition to vascular thrombosis. *Eur. J. echocardiography* 2008; 7: 178-180.
- N. Saratzis, D. Lykopoulos, A. Lioupis, N. Melas, G. Ginis, P. Tsavdaridis, A. Saratzis,\* I. Lazaridis, A. Philippides and D. Kiskinis. Endovascular Treatment of Mobile Thoracic Aortic Thrombi *EJVES Extra* 11, 32-35 (2006).
- Tagaki H, Mori Y, Umeda Y, Fukumoto Y, Matsuno Y, Mizuno Yhiroshe H. Surgical treatment of throcaoabdominal aortic mural and floating thrombi extending to infrarenal aorta. *J Vasc Surg* 200;37:1324-7.
- Reber PU, Patel AG, Stauffer E, Muller MF, Do DD, Kniemeyer HW. Mural aortic thrombi: an important cause of peripheral embolization. *J Vasc Surg* 1999;30:1084-9.

# IMAGENS EM MEDICINA

Diogo C. e Sá, Tiago Costa, J. Silva Nunes, A. Dinis da Gama

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

## Falso aneurisma pós-traumático da artéria popliteia, de revelação clínica tardia

### *Post traumatic pseudo-aneurysm of the popliteal artery with late clinical presentation*

Doente de 56 anos de idade, do sexo masculino, sempre saudável até um ano antes da observação clínica, quando se começou a queixar de parestesias e edema ortostático da perna e pé direito. Nos antecedentes pessoais referia a ocorrência de um acidente com arma de fogo (caçadeira), 17 anos antes, com porta de entrada de alguns bagos de chumbo na coxa e perna, que não foi valorizado pelo doente, tendo feito tratamento domiciliário.

No exame físico detectava-se um edema considerável da perna e pé e uma proeminência ao nível da região popliteia direita (Fig.1), preenchida por uma massa pulsátil, com expansão, que ocupava toda a fossa popliteia. Uma arteriografia realizada por punção femoral revelou a existência de um falso aneurisma sacular da popliteia média, sendo visível, adjacente, um bago chumbo, muito provavelmente causador da lesão (Fig.2). Era possível identificar ainda uma exclusão de vasos da circulação tibio-peroneal, consequência de fenómenos tromboembólicos partidos do aneurisma.



Figura 1



Figura 2

O doente foi submetido a tratamento cirúrgico, por abordagem directa da fossa popliteia, em posição de decúbito ventral. Confirmou-se a presença de um volumoso falso aneurisma da artéria popliteia que exercia notável compressão sobre a veia popliteia (Fig.3) e o nervo ciático popliteu interno. Depois de isoladas estas estruturas, o falso aneurisma foi ressecado, com remoção de um volumoso trombo organizado e a continuidade arterial foi restabelecida com a interposição de um segmento de veia safena autóloga, a funcionar em excelente condição de acordo com a imagem da arteriografia intra-operatória (Fig.4).

O pós-operatório decorreu normalmente sem complicações, com desaparecimento imediato da sintomatologia.

Esta é uma causa rara de aneurismas da artéria popliteia, nomeadamente a sua apresentação clínica tardia, muitos anos após a ocorrência do acidente que determinou a lesão arterial original, o que justifica a sua apresentação e divulgação.

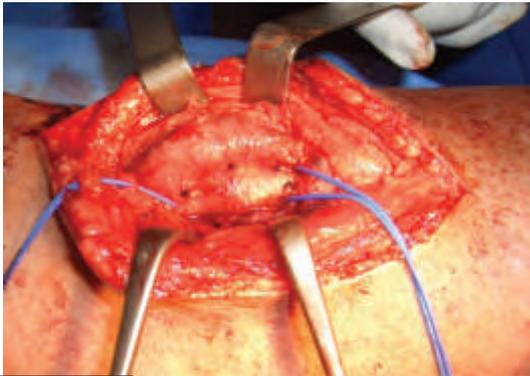
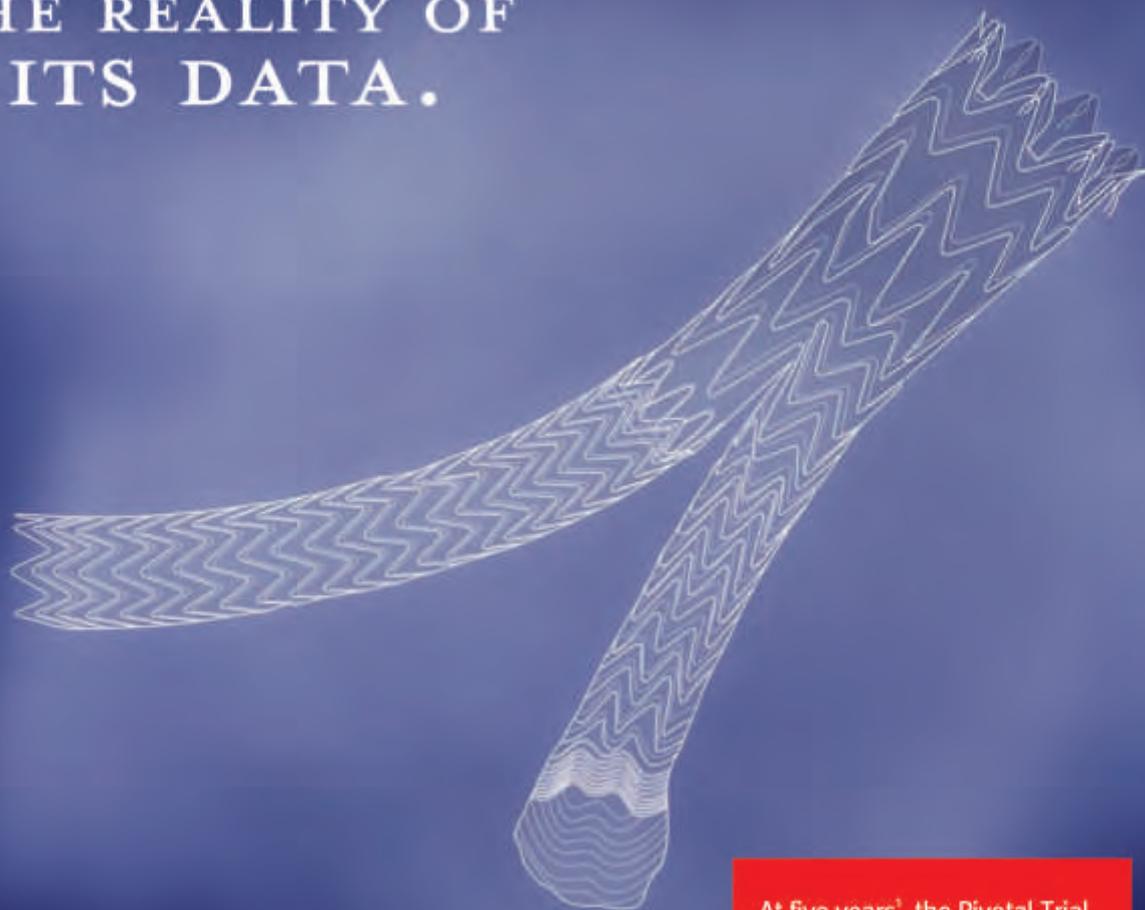


Figura 3



Figura 4

# NO COMPANY GIVES YOU A CLOSER LOOK AT THE REALITY OF ITS DATA.



At five years<sup>1</sup>, the Pivotal Trial  
investigative sites reported:

- 0 ruptures and graft tears
- 1 stent fracture<sup>2</sup>
- 1 post-procedure migration
- 10% total endoleak rate
- Conversion rates of 4.3%
- 100% cumulative patency<sup>3</sup>

Since its introduction you have been privy to the ongoing clinical and commercial experience of the GORE EXCLUDER® AAA Endoprosthesis. Today, 5-year clinical data supported by long-term experience affirms that the GORE EXCLUDER® AAA Endoprosthesis is a safe and effective option. Such long-term data, as presented in our Annual Clinical Update, is important for you and your peers. At Gore we know that the reality of 5-year data is much simpler. It is peace of mind.



800.437.8181 (US)  
928.779.2771 (US)  
00800.6334.4673 (EU)  
goremedical.com

**To obtain your own copy of  
the Annual Clinical Update,  
visit [goremedical.com/aaareport](http://goremedical.com/aaareport)  
or contact a Gore Sales Associate.**

1. Data through October 3, 2005 (n = 235).
2. One fracture was discovered by Gore during explant analysis; it was not reported by the Investigator.
3. Site reported data was reviewed and one partial graft occlusion without intervention occurred at 13 months post-procedure; the remaining devices were not occluded.



Telef. 21 4247300  
Fax: 214176484  
Web: [www.medicinalia-cormedica.pt](http://www.medicinalia-cormedica.pt)

GORE, EXCLUDER® and designs are trademarks of W. L. Gore & Associates.  
© 2006 W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ AK0423-EU1 AUGUST 2006

# daflon<sup>®</sup> 500 mg

Fracção Flavonóica Purificada Micronizada



## micronizado para **MAIOR EFICÁCIA CLÍNICA<sup>2</sup>**

Insuficiência venosa crónica  
Doença hemorroidária

**2 a 6 comp./dia**

1. Głowicki P et al, Handbook of Venous Disorders - 2nd Edition, 2001:31309-321
2. Garner R C et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002:91:132-40

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: DAFLON 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 flavonóides 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, vômitos. 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: DAFLON 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: DAFLON 500 aumenta o tónus venoso: a pletismografia por oclusão venosa com traço de contracção 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 angiostereometria. 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 farmacocinéticas: 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 rato respectivamente. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS - Lista dos Excipientes: Carboximetilamida sódica, celulose microcristalina, gelatina, estearato de magnésio, talco, cera, glicerina, hidroxipropilmetilcelulose, polioxietilenoglicol, 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.J.M. - Março de 1988. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Março 2003. APRESENTAÇÃO: 60 Comp. REGIME DE PARTICIPAÇÃO: Escalão D. Medicamento sujeito a receita médica.



SERVIER PORTUGAL - Especialidades Farmacéuticas, Lda.

Informação Científica a cargo de ARMEDIC, LUSOTERAPIA, SERMÉDICA, SOCOFAR

Av. António Augusto Aguiar, 128, 1069-133 LISBOA - Tel: 21 312 20 00 - Fax: 21 312 20 90