

Volume XIV - N.º 3 - Julho - Setembro 2007

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 Córdio -  
Tórácica 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 2007  
Publicação Trimestral

Tiragem deste número: 7500 exemplares

ISSN - 0873-7215

Depósito Legal nº60310/93

**Sublinhado**

ASSISTÊNCIA E PUBLICIDADE

Publicações e Publicidade Unipessoal  
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA



## CORPOS GERENTES

### DIRECÇÃO

#### Presidente

Paulo Pino

#### 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

# 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) Rose, S. and A. Alessi. Some thoughts on the aetiology of venous stasis. *J. Cardiovasc. Surg.* 1966; 27(5)
- (2) Alegre, C. et al. "Mesoglicano e Malato Arterioesclerótica Circulatório Clínico Experimental." *Min. Ang.* (1947), 12(1):15-4
- (3) Otero, A., Tinazzi, S. "Studio controllato sull'efficacia del trattamento con mesoglicano in pazienti affetti da insufficienza venosa cronica con sindrome varicosa degli arti inferiori." *Farmacol.* 1992; 16: 217-224.
- (4) Latorre, G. et al. "Delayed Arteriosclerosis Progression in High Risk Subjects Treated with Mesoglycan. Evaluation of Intima-Media Thickness." *The J. Card. Surg.* (1993), 34(4):313-8
- (5) Wikstrom, Y. et al. "Collagen subtype pattern in normal and varicose spider veins in humans." *Br. J. Med. Sci.* 1997; 32(2)
- (6) Agrifoglio and col. "Estado metabolico sobre a obediencia e a tolerancia do mesoglicano em doentes afetados da doença venosa." *Update* 2007
- (7) Arrais, E. et al. "A placebo-controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers." *Eur. J. Cardiovasc. Surg.* 22: 365-372, 2001.



PRISMA-2006-039A-08

ROM 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.: 21 499 74 00 - Fax: 21 460 74 97  
Capital Social € 7.000.000,00 - Contribuinte nº 500 384 045 - C.R.C.A. nº 4767 - www.medinfar.pt

**Número Verde**  
**800 204 661**

# ÍNDICE

PÁGINA DO DIRECTOR	Produtividade médica e controlo biométrico da assiduidade.	127
	<i>A. Dinis da Gama</i>	
EDITORIAL	Em risco.	129
	<i>João Carlos Mota</i>	
CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA	Alargamento cirúrgico do tronco comum da artéria coronária esquerda. Estado da arte e experiência inicial.	131
	<i>Mário Jorge Amorim</i>	
	Cirurgia coronária em doentes de alto risco.	139
	<i>Manuela Vieira</i>	
	Sistema de fixação com placas transversais de titânio após deiscência do esterno em cirurgia cardíaca.	143
	<i>Alberto Lemos, Javier Gallego, J. Cravino</i>	
CIRURGIA VASCULAR	Avaliação da eficácia de diferentes soluções de preservação utilizadas na perfusão pulsátil de rins colhidos em circunstâncias de paragem cardíaca. Estudo experimental.	149
	<i>Rui Maio, Paulo Costa, Nuno Figueiredo, Isa Santos</i>	
	Análise da pressão do saco aneurismático após implantação de endopróteses de diâmetros diferentes num modelo animal, em aneurismas da aorta abdominal.	157
	<i>Carlos Vaquero, Nuria Arce, Maria Victoria Diago, Carmen Grajal, Javier Agudo, Rafael Martinez</i>	
	Fibrodisplasia complexa da carótida interna. Tratamento cirúrgico.	161
	<i>Orlanda Castelbranco, Madalena Romero, Carlos Martins, A. Dinis da Gama</i>	
	Aortite causada por <i>Salmonella Tiphymurium</i> .	169
	<i>Ana Paiva Nunes, Raquel Marques, Célia Machado, Nuno Meireles, Gonçalo Sobrinho, J. Pereira Albino, Gorjão Clara</i>	
	Consulta de úlcera de perna do Hospital de Santa Marta.	173
	<i>Ana Catarina Garcia, Leonor Vasconcelos, Hugo Valentim, Frederico Gonçalves, J. Monteiro Castro, M. Emilia Ferreira, J. Albuquerque e Castro, L.Mota Capitão</i>	

IMAGENS EM MEDICINA

Oclusão trombótica aguda da aorta torácica  
descendente.

177

*Diogo Cunha e Sá, Tiago Costa, Mário Mendes, A. Dinis da Gama*

# CONTENTS

DIRECTOR'S LETTER	Medical productivity and biometric control of assiduity.	127
	<i>A. Dinis da Gama</i>	
EDITORIAL	At risk.	129
	<i>João Carlos Mota</i>	
CARDIO THORACIC SURGERY	Surgical angioplasty of the left main coronary artery. State of the art and initial experience.	131
	<i>Mário Jorge Amorim</i>	
	Coronary surgery in high risk patients.	139
	<i>Manuela Vieira</i>	
	Titanium transverse plate fixation system after sternum dehiscence in cardiac surgery.	143
	<i>Alberto Lemos, Javier Gallego, J. Cravino</i>	
VASCULAR SURGERY	Evaluation of different preservation solutions utilized in the machine perfusion of kidneys retrieved under cardiac arrest. An experimental study.	149
	<i>Rui Maio, Paulo Costa, Nuno Figueiredo, Isa Santos</i>	
	Analysis of intrasac pressure after the implantation of endoprotheses with different diameters, in an animal model of aortic abdominal aneurysm.	157
	<i>Carlos Vaquero, Nuria Arce, Maria Victoria Diago, Carmen Grajal, Javier Agudo, Rafael Martinez</i>	
	A complex form of internal carotid artery fibrodysplasia. Surgical management.	161
	<i>Orlanda Castelbranco, Madalena Romero, Carlos Martins, A. Dinis da Gama</i>	
	Tiphymurium Salmonella Aortitis.	169
	<i>Ana Paiva Nunes, Raquel Marques, Célia Machado, Nuno Meireles, Gonçalo Sobrinho, J. Pereira Albino, Gorjão Clara</i>	
	Leg ulcer clinic at Santa Marta Hospital.	173
	<i>Ana Catarina Garcia, Leonor Vasconcelos, Hugo Valentim, Frederico Gonçalves, J. Monteiro Castro, M. Emilia Ferreira, J. Albuquerque e Castro, L.Mota Capitão</i>	

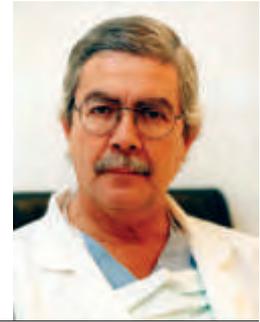
IMAGES IN MEDICINE

Acute thrombotic occlusion of the descending thoracic aorta.

177

*Diogo Cunha e Sá, Tiago Costa, Mário Mendes, A. Dinis da Gama*

# PÁGINA DO DIRECTOR



## Produtividade médica e controlo biométrico da assiduidade

### *Medical productivity and biometric control of assiduity*

Com cerca de quatro décadas de vida hospitalar, vividas intensa e apaixonadamente e tendo conhecido uma panóplia de políticas de saúde e uma legião infinda de administradores e gestores hospitalares, sinto-me autorizado a exprimir o meu juízo crítico sobre as tão propaladas “produtividade hospitalar” e “controlo biométrico da assiduidade médica”, que têm recebido por parte deste governo medidas controversas e polémicas, repudiadas pela generalidade da classe médica.

Começando pela produtividade, considero que é difícil de a avaliar em termos gerais e muito variável, em função da natureza da especialidade. Com efeito, são as especialidades cirúrgicas as que se revelam mais fáceis de serem contabilizadas, por via dos actos operatórios que realizam, mas tal não acontecerá com as especialidades médicas, que vivem muito de pareceres, juízos e observações, programados ou fortuitos. Como será possível contabilizar e harmonizar a produtividade de especialidades tão diversas como é o caso da Medicina Interna, da Psiquiatria, da Patologia Clínica ou da Anatomia Patológica? Será possível ou viável contabilizar um número de actos equivalentes aos actos operatórios? Se a resposta é negativa, como parece ser óbvio, então será oportuno perguntar-se que outros critérios se deverão utilizar?

Mas a questão começa a ganhar complexidade quando se constata que a actividade médica hospitalar não é produto de um labor isolado, mas antes dependente de um conjunto de equipas, de uma organização e da existência de condições objectivas que se tornam indispensáveis para viabilizar o trabalho.

Pode, por exemplo, um cirurgião operar ou tentar incrementar a sua produtividade se a instituição não lhe disponibilizar as salas de operações de que necessita? Poderá operar sem anestesista? E sem ajudantes qualificados? E sem enfermeiros instrumentistas ou circulantes? E sem camas livres no Serviço para admitir os doentes? E igualmente sem

camas disponíveis nas Unidades de Recobro e de Cuidados Intensivos pós-operatórios?

Como pode ser avaliada a sua “produtividade” se, como acontece frequentemente, faltarem uma ou algumas daquelas pessoas, ou as condições indispensáveis ao seu exercício profissional?

Um outro aspecto credor da maior importância diz respeito à natureza e complexidade dos actos operatórios e respectiva constituição das equipas cirúrgicas. As operações mais exigentes necessitam frequentemente de dois ou três ajudantes de cirurgião, que pelo facto de se assumirem como “ajudantes” são geralmente excluídos da contabilidade, a qual se restringe frequentemente ao binómio cirurgião/operação. Os cirurgiões que realizam operações complexas e demoradas serão menos produtivos do que aqueles que fazem operações mais simples e mais numerosas, durante o mesmo período de tempo?

Outro aspecto digno de ser considerado, diz respeito ao ensino e formação especializada. Com efeito, hospitais reconhecidamente vocacionados e empenhados na formação profissional cirúrgica, investem muitas horas nessa actividade. Os profissionais (internos) em formação levam, como é natural, muito mais tempo a realizar os actos operatórios, além de os mesmos cursarem com mais complicações intra e pós-operatórias e por conseguinte decorrerem com maiores períodos de internamento hospitalar.

Devem, por via desse facto, esses profissionais, esses serviços e esses hospitais ser considerados “menos produtivos”? E os séniores que os ensinam, não assumindo a realização dos actos operatórios e não entrando na contabilidade, serão igualmente catalogados como “menos produtivos”? Como contabilizar então essa actividade educacional?

No que refere ao controlo da assiduidade, ressuscitado do consulado de Leonor Beleza, de tão má memória, agora com recurso às novas tecnologias, ele revela-se, tal

como já se demonstrou no passado, igualmente irrelevante e prejudicial para a vida hospitalar, na sua globalidade. Efectivamente, não se pode controlar pelo tempo uma actividade que depende essencialmente da conjugação de inúmeras condições institucionais e diversos e diferentes atributos individuais.

Desenganam-se os “controladores” se julgam que o trabalho médico é função do número de horas que os médicos são obrigados a passar no hospital. A força motriz da actividade médica é essencialmente de índole espiritual e existe uma componente de enriquecimento e valorização profissional que a vivência de cada caso clínico proporciona, que não pode nem deve ser subestimada. É um estado de espírito ou “coisa mental”, que não respeita horários nem calendários, porque a doença também assim se comporta. Tentar condicioná-la a um horário rígido de entrada e de saída, revela uma total insensibilidade e incompreensão sobre o que é a essência da actividade médica hospitalar, e é por conseguinte natural que ministros e administradores hospitalares que não sejam médicos a não compreendam.

Será então lícito admitir que a actividade médica não seja passível de controlo? Evidentemente que não, a resposta só poderá ser negativa. O único controlo real, efectivo e racional, que se lhe reconhece, consiste na avaliação dos resultados, através da sua expressão qualitativa e quantitativa, no cumprimento de objectivos previamente

programados, e esse controlo só poderá ser apreciado pelos próprios médicos, dado o carácter especializado de que se reveste. É por conseguinte uma atribuição inerente às funções de quem coordena ou chefia o grupo, ou a unidade, que é no caso dos hospitais, o Director de Serviço. Esvaziá-lo dessas funções equivale a deixar um navio sem comandante, uma orquestra sem maestro, ou uma equipa de futebol sem treinador.

A actividade médica hospitalar não precisa de medidas de controlo temporal, seja pelos relógio de ponto do passado, seja pelos dados biométricos da actualidade. Precisa antes de ser compreendida, organizada, estruturada e incentivada através de políticas consistentes, que não podem nem devem minimizar a natureza singular da profissão médica, que se baseia essencialmente na educação e na formação de espírito. Esta é que é, a meu ver, a questão essencial, que jamais será resolvida com as medidas coercivas que ilusoriamente se têm vindo a implementar e que se irão revelar uma vez mais inconsequentes e perniciosas para a vida hospitalar.



O Director | A. Dinis da Gama

# EDITORIAL

## Em Risco

### *At Risk*

A Cirurgia em geral e as Cirurgia Cardíaca, Torácica e Vascular em particular têm tido a capacidade de inovar e se reinventarem. Muitas técnicas delineadas pelos cirurgiões pioneiros das nossas especialidades foram abandonadas após a sua utilização inicial, por apresentarem aparentes maus resultados. Em muitos casos o conceito base dessas intervenções continua actual e o insucesso do procedimento não se deveu a uma má ideia mas provavelmente à falta de condições técnicas para a sua execução. O Dr. Amorim no seu artigo "Alargamento cirúrgico do tronco comum da artéria coronária esquerda: estado da arte e experiência inicial", faz uma elegante revisão do procedimento e mostra a sua experiência inicial com esta técnica ao tratar uma pequena série de 3 doentes com sucesso. Retomar uma técnica, modificá-la e melhorar os resultados, constitui um desafio interessante e é seguramente um contributo relevante para o progresso. É também um risco (bem) calculado!

A Dr<sup>a</sup> Manuela Vieira publica a sua conferência apresentada no nosso último Congresso, Cirurgia Coronária em Doentes de Alto Risco. A sua opinião é um contributo importante para a discussão sobre várias questões que se colocam diariamente aos cirurgiões envolvidos no tratamento de doentes com patologia coronária. Cada um poderá encontrar nesta análise de largo espectro um tema mais pertinente para a sua actividade. Na minha leitura pessoal, interessa-me particularmente a defesa da não exclusão do grupo de doentes de alto risco discutido de uma estratégia de fast-tracking e o conseqüente benefício para o doente. Questionar de modo sistemático atitudes dogmáticas e adoptar fundamentalmente estratégias flexíveis que permitam escolher em cada altura o "path" adequado a cada doente, independentemente de ideias pré concebidas, é um meio adequado para obter melhores resultados. Eu corro esse risco.

A aprotinina (Traslylol, Bayer Healthcare Pharmaceuticals) é um fármaco usado como agente antifibrinolítico em cirurgia cardíaca. A sua utilização tem sido desde a sua introdução, há cerca de 13 anos, alvo de ataques e defesas por parte da comunidade científica. Apesar de uma evidente eficácia no controle da hemorragia, efeitos laterais como anafilaxia ou insuficiência renal foram também documentados e as indicações (e contra-indicações) para o seu uso foram clarifi-

casadas. Efeitos peliotróficos como redução da incidência de acidente vascular cerebral (Sedrakyan A et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 442-448) ou relatos de casos de incidência aumentada de enfarte do miocárdio, serviram também para lançar a dúvida e dividir os potenciais utilizadores em crentes e não crentes. Em 2006 um artigo publicado por Mangano e colaboradores (Mangano D. N Engl J Med 2006; 355: 2261-2262) abriu de modo irreversível a controvérsia. Nesse estudo observacional concluíu-se que a aprotinina estava associada a dano renal severo e se sugeria a sua descontinuação. Viviam-se na altura o affaire Vioxx, e organismos internacionais como a FDA iniciaram um processo complexo de dúvida e tranquilização, enquanto o artigo de Mangano era acusado de falhas severas que comprometiam a credibilidade dos resultados. Em Fevereiro de 2007 um novo estudo de Mangano e colaboradores analisando o mesmo grupo de doentes, mas observando os resultados a médio e longo termo (Mangano DT et al. JAMA 2007; 297: 471-479), concluem existir uma associação com risco aumentado de morte a longo termo. Em Outubro de 2007 uma meta-análise de mais de 200 estudos revelou que o uso de aprotinina não parecia aumentar o risco de eventos conclusivos ou morte. (Henry DA et al. Cochrane Database Syst rev 2007; 4: CD001886). Ainda em Outubro de 2007 os investigadores do estudo BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics: A Randomized Trial in a Cardiac Surgery Population) suspenderam a sua continuidade por aparente aumento da mortalidade aos 30 dias, apesar de não terem chegado a significado estatístico. Bart Simpson não faria melhor! No início de Novembro a Bayer decidiu, de um modo sensato, suspender temporariamente a comercialização de aprotinina enquanto aguarda mais informação de outros centros no Canadá envolvidos no estudo.

A evidência clínica lidera as nossas atitudes como clínicos e o recurso a drogas ou técnicas com o objectivo de tratar do melhor modo os nossos doentes faz parte do nosso dia-a-dia.

Todos os dias em risco ?

O Editor | João Carlos Mota



# ALARGAMENTO CIRÚRGICO DO TRONCO COMUM DA ARTÉRIA CORONÁRIA ESQUERDA. ESTADO DA ARTE E EXPERIÊNCIA INICIAL.

Mário Jorge Amorim

Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Hospital de S. João, Porto

## Resumo

O alargamento cirúrgico do tronco comum (ACTC) da artéria coronária esquerda como tratamento da doença do tronco comum (DTC) não é um tema novo, embora esteja pouco difundido mesmo dentro da comunidade cirúrgica e seja tecnicamente executado por um pequeno número de centros cirúrgicos.

Com este artigo pretende-se fazer uma pequena resenha histórica do procedimento, descrever a nossa abordagem cirúrgica assim como divulgar a nossa experiência inicial. Entre Abril a Outubro de 2006 foram operados 3 doentes nos quais se procedeu ao ACTC. Nos 3 casos houve procedimentos cirúrgicos associados. Não se verificaram mortes, enfartes do miocárdio, bem como complicações eléctricas ou hemodinâmicas durante o período de internamento hospitalar. Como complicações há a registar que o segundo doente sofreu um AVC isquémico. O ACTC é uma técnica cirúrgica de revascularização do miocárdio que quando devidamente executada e respeitadas as contra-indicações do procedimento tem resultados previsíveis.

Apesar da amostra ser pequena e do seguimento ser ainda limitado, o facto de não se terem verificado complicações cardíacas e de se manter um bom resultado anatómico e funcional um ano após o procedimento, aliado às potenciais vantagens da técnica acima enumeradas, constituem um forte incentivo a prosseguir com esta estratégia, cujos resultados continuaremos a estudar.

## Summary

### ***Surgical angioplasty of the left main coronary artery. State of the art and initial experience.***

*Surgical angioplasty of the left main coronary artery has been previously performed in a small number of centres. We present our initial experience with this surgical technique in three consecutive cases. There were no deaths or myocardial infarcts. One patient had a stroke. Surgical angioplasty of the left main coronary artery can be performed in a reliable and predictable way in selected cases.*

## INTRODUÇÃO

Embora a doença do tronco comum (DTC) tenha sido descrita em 1912 por James Herrick(1), foi a partir de 1958 com o aparecimento da coronariografia selectiva que se percebeu as elevadas mortalidade e morbilidade associadas a esta lesão coronária. Conley e col (2) analisaram a evolução de 163 doentes com DTC tratados medicamente e

verificaram taxas de mortalidade de 21 e 50% aos 1 e 3 anos, respectivamente.

A equipa de cirurgia cardíaca da Cleveland Clinic ficou de tal forma impressionada com a elevada mortalidade desta lesão coronária que iniciou a cirurgia da DTC. Assim, Effler e Favalaro publicaram em 1965, no *Annals of Surgery* (13), um artigo onde reportam o tratamento de 34 doentes com doença aterosclerótica coronária sendo que 12 eram portadores

de DTC. Destes, 3 foram tratados com dilatação transluminal (utilizando dilatadores uretrais) e nove por endarterectomia do TC seguida por dilatação com retalho. Esta técnica caiu rapidamente em desuso atendendo à elevada taxa de mortalidade hospitalar do procedimento (44%) e também ao aparecimento em 1967 da cirurgia de pontagem coronária (14) com taxa de mortalidade significativamente inferior.

Em 1978 Hichcock baseado na hipótese de que os maus resultados iniciais com a técnica de ACTC se teriam devido a técnicas inadequadas de circulação extracorporeal e de protecção do miocárdio, bem como à selecção inadequada dos candidatos (endarterectomia do TC e TC calcificados), reiniciou a utilização da ACTC. Publicou em 1983 (3) os resultados da ACTC em 19 doentes com excelentes resultados a curto/médio prazo.

Posteriormente apareceram outros grupos a desenvolver a técnica, dos quais destacamos o grupo de Robert Dion (4,5 e 6).

Desde então, e principalmente após a publicação de bons resultados no seguimento a longo prazo dos doentes submetidos a ACTC (7,15,16), pouco se tem escrito sobre a técnica.

### Prevalência

A lesão do TC da artéria coronária esquerda é diagnosticada em 3-5% das coronariografias realizadas, sendo acompanhada de doença coronária significativa na restante árvore coronária em 80% dos casos. Menos de 1% são lesões isoladas do ostium. Segundo Jönsson (32), 22% de todas as DTC diagnosticadas podem ser candidatas a cirurgia de alargamento do TC.

Se considerarmos apenas os doentes referenciados para cirurgia verifica-se uma prevalência crescente de DTC. Se inicialmente esta era de aproximadamente 9%, hoje, atendendo a um maior escrutínio dos doentes propostos para cirurgia, a prevalência chega a ser de 26% nalguns centros (32).

### Etiologia

A etiologia da DTC isolada está ainda mal esclarecida. Observa-se, no entanto, uma correlação entre a etiologia e o local da estenose. Assim, as lesões isoladas do ostium têm normalmente 6 tipos de causas:

- (i) doenças inflamatórias: doença de Takayasu, aortite sífilítica, arterite de células gigantes,
- (ii) doença aterosclerótica,
- (iii) traumática: administração de cardioplegia directamente nos ostia e angiografia coronária,
- (iv) displasia fibromuscular, mais frequente em mulheres nas 4ª e 5ª décadas de vida,
- (v) fibrosa, espessamento grave da íntima, constituído predominantemente por tecido fibroso e normalmente relacionado com tratamentos de radioterapia (17,18),
- (vi) anatómica, por angulação excessiva na saída da artéria aorta.

Quando se trata de estenose do 1/3 médio ou distal do TC a etiologia é normalmente da doença aterosclerótica embora também se possam encontrar casos de:

- (i) compressão extrínseca: tumor, aneurisma, canal arterial persistente,
- (ii) traumática, pelas mesmas causas da estenose ostial (vide supra),
- (iii) espasmo.

A DTC quando encontrada em crianças relaciona-se normalmente com a estenose supra-valvular aórtica - síndrome de Williams.

### Fisiopatologia

Existem várias causas que concorrem para o estabelecimento da lesão no ostium/TC da artéria coronária esquerda, sendo que, a hipertensão arterial parece ser um factor determinante. Uma pressão arterial mais alta propicia o aparecimento de lesões traumáticas da íntima, seguidas de reacção proliferativa fibromuscular e formação da placa aterosclerótica.

O ostium atendendo às suas especificidades histológicas locais (envolto por tecido muscular liso da aorta) não beneficia do mecanismo compensatório inicial da doença aterosclerótica (artéria sem perda do calibre devido ao alargamento compensatório da parede externa "acomodando" a placa aterosclerótica). Assim, no ostium, a estenose evidencia-se precocemente.

### Diagnóstico

O diagnóstico da DTC é normalmente feito pela coronariografia apesar das limitações que este exame apresenta no diagnóstico e quantificação da lesão (20). Estudos de necrópsia demonstraram que existe frequentemente uma subestimação da gravidade, principalmente no subgrupo das estenoses intermédias (50-75%) e sub ou supraestimação nas classificadas como severas (75-95%) (9, 10, 22 e 23).

A inexistência de um quadro clínico específico (19), a subestimação angiográfica, a fraca correlação entre a gravidade anatómica e as propriedades fisiológicas da mesma estenose, como demonstrado nos estudos de "Fractional Flow Reserve" (FFR) (8), e as altas taxas de mortalidade e morbidade criam na comunidade médica alguma apreensão exigindo-se normalmente um tratamento urgente aquando do seu diagnóstico.

Com o trabalho de Conley e col (2) estabeleceu-se uma correlação entre a gravidade da estenose e o prognóstico a médio prazo. Estenoses de 50-70% têm uma mortalidade de 34% aos 3 anos, subindo para 59% quando a estenose é superior a 70%.

Daqui, infere-se a necessidade premente de uma quantificação exacta da gravidade da lesão com exames de alta sensibilidade e especificidade. Para o efeito tem-se utilizado a ecografia intravascular (IVUS), a quantificação da FFR, bem como meios menos invasivos como a angioTAC e a angioRMN.

### Tratamento

Estudos observacionais (23 e 24) e estudos randomizados (25, 26 e 27) desenhados para comparar os tratamentos médicos e cirúrgico (CABG) da DTC, confirmaram a superioridade do tratamento cirúrgico: melhor controlo do angor e aumento significativo da sobrevida (19,3 meses de aumento absoluto segundo o estudo de Yusuf (28)).

Verifica-se ainda, pelo estudo CASS, que o benefício é maior nos doentes com estenoses mais severas (>75%) e nos doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda (29). De acordo com este estudo, mesmo os doentes assintomáticos com DTC grave apresentam igual grau de benefício na sobrevida com a cirurgia.

Quando a gravidade da estenose do TC por coronariografia é indeterminada o IVUS (30) e a pressão intracoronária (31) demonstraram ter utilidade em termos de estratégia terapêutica: tratamento médico ou cirúrgico.

### Anatomia

O TC da artéria coronária esquerda pode ser decomposto em 3 partes para melhor sistematização: ostium, o corpo ou parte intermédia e a porção distal.

O ostium corresponde ao ponto em que o TC se encontra dentro da parede da aorta (espessura da aorta no local varia entre 2-3 mm, logo é este o comprimento do ostium). Histologicamente o ostium não tem adventícia e é rico em fibras musculares lisas (dispostas perpendicularmente e à volta do ostium) e em fibras elásticas.

A artéria coronária esquerda origina-se normalmente na porção média e imediatamente abaixo da junção sinotubular do seio de Valsalva esquerdo. Tem um comprimento normal de 4 cm que se projecta posterior, para a esquerda e caudalmente até se bifurcar em artéria descendente anterior e circunflexa. Em 30% dos casos trifurca-se sendo que o terceiro ramo se denomina ramus intermedius. O calibre do TC varia em função do sexo e da superfície corporal (SC). Genericamente, dir-se-ia que um TC numa mulher com 1,7 m<sup>2</sup> de SC deve ter 4,0 mm de diâmetro e que num homem com idêntica superfície corporal tem 4,5 mm (11).

### Técnica cirúrgica

Estão descritos três métodos para a abordagem cirúrgica da DTC (ACTC). A primeira por Hitchcock (3) ACTC posterior: aortotomia clássica em S alargado mas não se prolongando em direcção ao anel não coronário mas sim em direcção ao ostium da artéria coronária esquerda. A arteriotomia do ostium faz-se pela parede direita (posterior) do TC.

Dion, utilizou inicialmente a abordagem posterior, tendo alterado, após os primeiros 9 doentes, a técnica para a abordagem anterior. Nesta, a aortomia é transversal, iniciando-se no mesmo ponto, mas prolongando-se pela face esquerda da aorta, abordando o ostium pela parede esquerda (3 horas). Dion alega que esta técnica é preferível por ser na parede direita (posterior) do TC o local onde normalmente se localiza a doença aterosclerótica e por se obter uma melhor exposição principalmente para o segmento mais distal do TC/ bifurcação. Alguns grupos mantêm a abordagem posterior alegando que nesta, apesar da exposição ser pior, o alargamento é feito num local onde o TC faz um ângulo obtuso com a parede da aorta, enquanto que na abordagem anterior o TC faz com a aorta um ângulo agudo, havendo por isso um maior risco do retalho provocar a obstrução do ostium.

Existe ainda uma terceira técnica descrita por Villemot em 1988 (33) que corresponde a abordagem do TC através da transsecção da artéria pulmonar.

Quando nos dispusemos a iniciar a técnica de ACTC e após uma avaliação das diferentes abordagens cirúrgicas existentes (posterior, anterior e transpulmonar) conceptualizamos uma abordagem do ostium pela parede cranial (12 horas, Fig. 1) abordagem cranial com esta, evitaríamos a parede posterior normalmente com doença mais grave, teríamos uma exposição semelhante à obtida com a exposição anterior e colocaríamos o retalho numa posição (ângulo obtuso) pouco propícia a provocar obstrução do ostium.

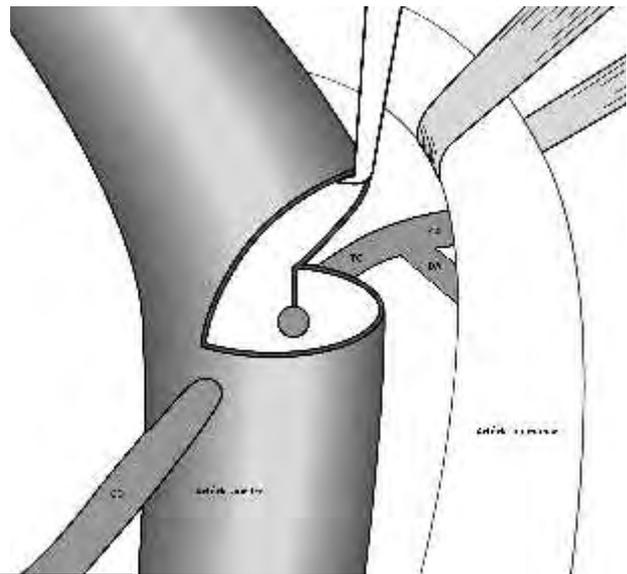


Figura 1

Quanto à natureza do retalho diferentes equipas utilizam diferentes retalhos. Inicialmente utilizou-se o retalho de veia safena interna, o qual é provavelmente ainda o mais utilizado. Há grupos que utilizam pericárdio autólogo, enquanto outros preferem retalhos arteriais, nomeadamente de artéria mamária interna, de artéria pulmonar ou ainda de artéria subclávia. O pericárdio tem como potencial desvantagem não possuir actividade fibrinolítica e ter tendência para calcificar. A veia apesar de possuir actividade fibrinolítica tem o potencial de desenvolver doença aterosclerótica. A artéria mamária interna poderá não ter diâmetro suficiente para permitir um bom alargamento do TC (38).

### MATERIAL E MÉTODOS

Entre Abril e Outubro de 2006 três doentes foram submetidos no Centro de Cirurgia Torácica do Hospital de São João a ACTC.

**Caso 1:** doente de 67 anos de idade do sexo masculino com estenose da válvula aórtica e estenose grave ostial do TC. Operado em Abril tendo-se procedido à angioplastia do TC com retalho de veia safena interna e à substituição da válvula aórtica por bioprótese.

**Caso 2:** doente de 64 anos de idade do sexo feminino com DTC (95%) e estenose de 50% do 1/3 médio da artéria coronária descendente anterior. Operada em Agosto de 2006, procedeu-se a angioplastia directa do TC e a revascularização do miocárdio com ponte pediculada de artéria torácica interna esquerda para a artéria descendente anterior.

**Caso 3:** doente de 49 anos de idade do sexo feminino com DTC e trifurcação deste, apresentando ramo intermédio e artéria circunflexa muito importantes e artéria descendente anterior pouco desenvolvida tendo uma lesão de 60% no início e de 40% no 1/3 médio. Procedeu-se à angioplastia do

TC e início da descendente anterior com retalho único de veia safena interna e revascularização do miocárdio com ponte pediculada de artéria torácica interna esquerda para o 1/3 distal da artéria descendente anterior.

Foram utilizados alguns critérios de exclusão quanto a nós importantes para os bons resultados:

1. Não operar DTC com lesões calcificadas não evitáveis,
2. Evitar sempre que possível a endarterectomia.

### Cirurgia

O ACTC foi efectuado com o recurso à circulação extracorporeal, em normotermia com clampagem aórtica. A protecção do miocárdio durante a isquemia foi feita com cardioplegia sanguínea anterógrada (na raiz aórtica) e retrógrada. Por rotina não se administra cardioplegia no ostium da artéria coronária esquerda, estando mesmo contraindicada nos casos de doença fibromuscular do ostium e nos casos em que exista risco significativo de trauma/dissecação por fragilidade das lesões no TC.

### Técnica cirúrgica

Procede-se à separação da aorta ascendente da artéria pulmonar e da raiz da aorta do epicárdio da câmara de saída ventricular direita até se observar a emergência da artéria coronária direita. De seguida, mobiliza-se a aorta ascendente anteriormente e o tronco da artéria pulmonar para a esquerda. Procede-se então, à dissecação romba do tecido adiposo epicárdico cranial ao TC com exposição e palpação do mesmo até à sua bifurcação. A palpação é fundamental para avaliar a exequibilidade da arteriotomia do TC, no sentido de evitar algum cálcio existente ou alguma placa aterosclerótica, que implicaria uma indesejável endarterectomia do TC.

Confirmada a exequibilidade do procedimento, efectua-se uma aortotomia transversal, que se inicia 2cm distalmente à emergência da artéria coronária direita e se prolonga pela face esquerda da aorta até 1-2cm distais ao local onde se encontra o ostium da artéria coronária esquerda. Neste ponto a aortotomia faz uma inflexão de 90° em direcção ao ostium, entrando neste pela parede cranial (12 horas) e continuando pelo TC por uma distância variável em função da localização da estenose, em regra 5-10 mm para além da estenose.

Para otimizar a exposição são colocados dois fios de poliéster 4/0 na aorta nos ângulos formados quando a aortotomia se curva proximalmente em direcção ao ostium. Estes fios sofrem uma tracção divergente e caudal mantendo o TC aberto e rectilinizado com a parede da aorta.

Procede-se então à sutura contínua com polipropileno 7/0 do retalho de veia safena interna ao TC (Fig.2). Esta sutura deve ser interrompida no ostium ou imediatamente antes e não continuar pela parede da aorta (Fig. 3). Observa-se que a parede posterior da artéria aorta é normalmente mais frágil por não ter adventícia e especialmente frágil nas doentes com displasia fibromuscular. A aortorrafia é feita de forma habitual com sutura contínua de polipropileno 4/0 (Fig.4).

### Procedimentos associados

Num doente foi substituída a válvula aórtica por uma bioprótese. Nos restantes doentes a artéria descendente anterior foi revascularizada com um enxerto pediculado de

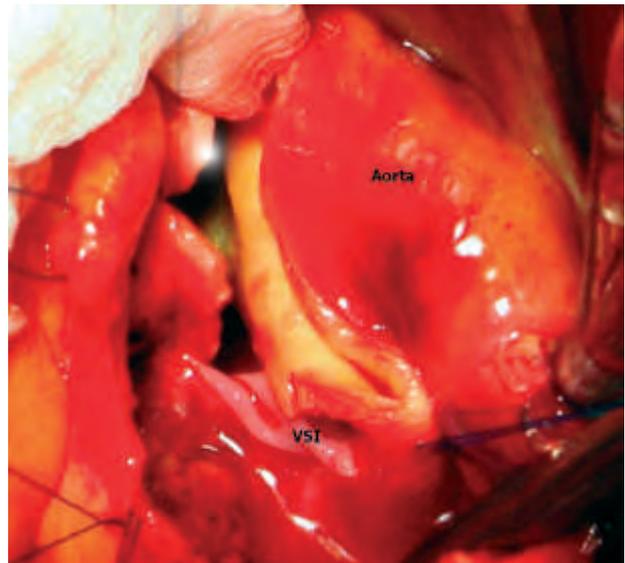


Figura 2

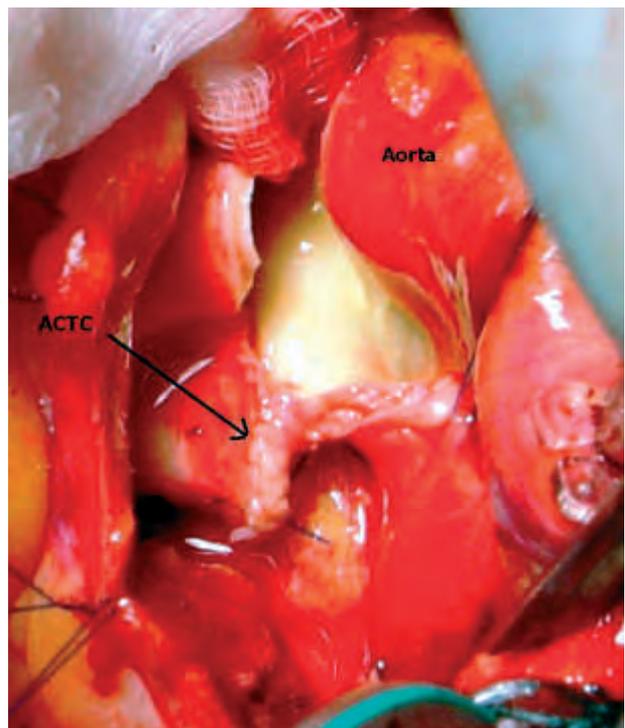


Figura 3

artéria torácica interna esquerda. No terceiro doente a arteriotomia do TC foi prolongada para a artéria descendente anterior para corrigir uma estenose no início desta.

### RESULTADOS

#### Resultados intra-hospitalares

O ACTC foi avaliado por ETE intraoperatoriamente. Este exame permite uma avaliação morfológica com a



Figura 4

ecografia 2D e funcional através do doppler a cores (fluxo laminar). Em todos os doentes verificou-se um alargamento adequado e o doppler a cores apresentou um fluxo no TC quase laminar (Fig. 5).

Todos os doentes evoluíram sem intercorrências cardio-pulmonares. A isquemia intraoperatória foi trivial como se verifica pelo valor máximo de Troponina I (1,2 ng/mL). Todos foram ventilados mecanicamente por um curto período de tempo (máximo 4 horas após a chegada à UCI). Houve no 2.º doente um evento cerebrovascular embólico 28 horas após a chegada à UCI. O ETE entretanto efectuado à doente não detectou nenhuma fonte possível de embolia, embora a tomografia cerebral tenha evidenciado uma lesão de provável origem embólica que atingiu a artéria cerebral média direita e da qual resultou hemiparesia direita. Os doentes 1 e 3 evoluíram sem intercorrências tendo a alta hospitalar ocorrido aos 6º e 5º dia, respectivamente.

**Seguimento**

O seguimento destes doentes foi efectuado na consulta externa do nosso centro com observação clínica aos 30 dias após a alta e posteriormente aos 3,6 e 12 meses. Nenhum dos doentes referiu recidiva de angor nem insuficiência cardíaca congestiva. Foram efectuados testes de stress (PE ou MIBI com dipiridamol) aos 3 meses que foram máximos e não evidenciaram isquemia. Aos 9 ou 12 meses dois doentes fizeram angioTAC e um angioRMN que evidenciaram uma boa correcção anatómica (Fig. 6).

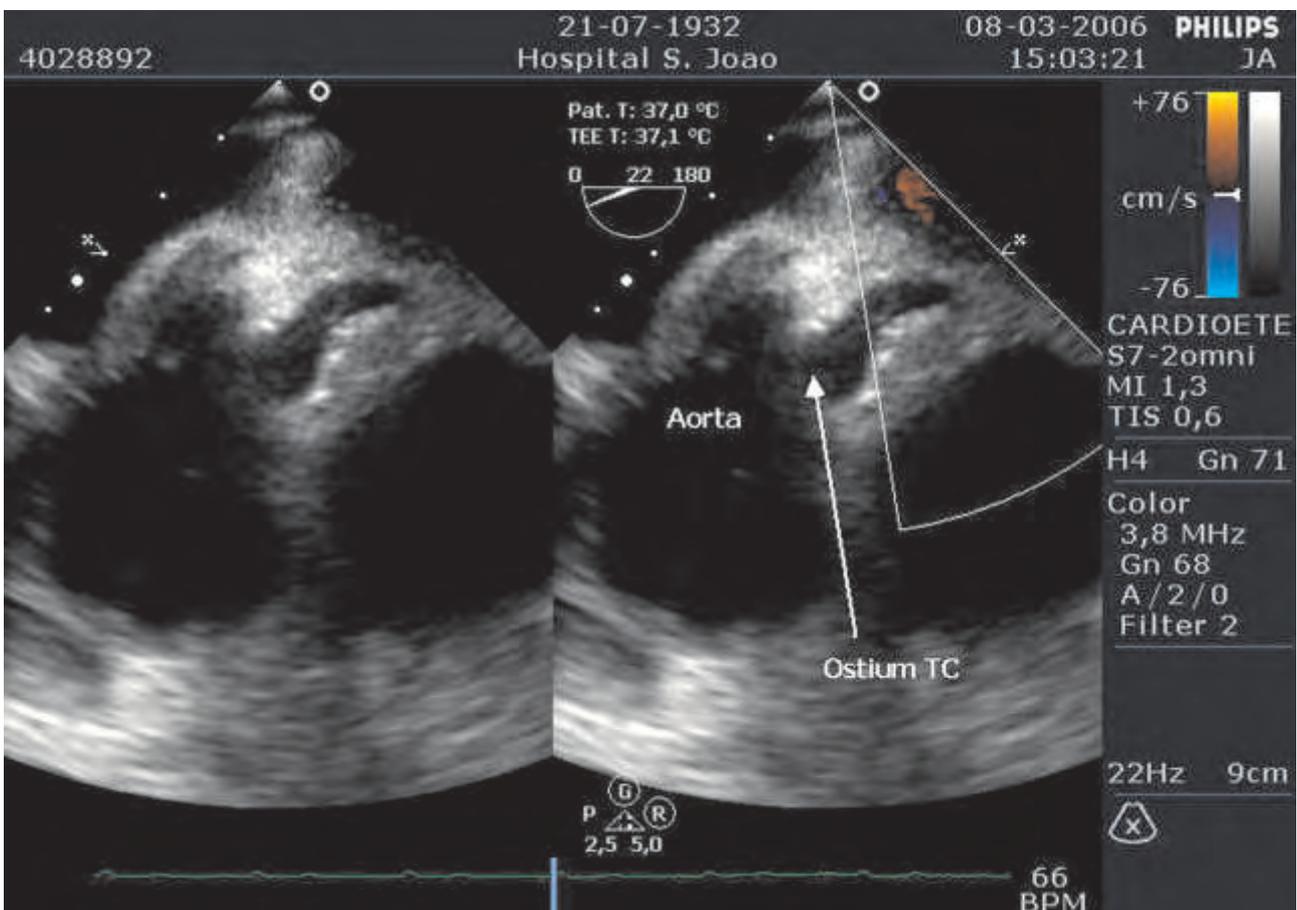


Figura 5

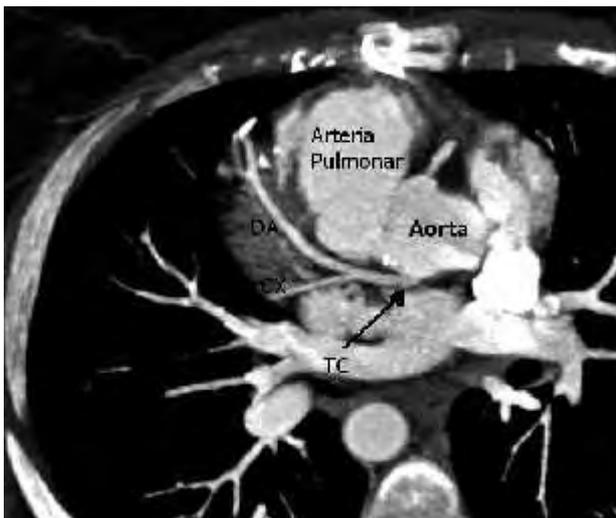


Figura 6

## DISCUSSÃO

A DTC representa um sério problema para os doentes, famílias, cardiologistas e cirurgiões cardíacos. Desde meados do século XX que se verificou estarem associadas a esta lesão altas taxas de morbilidade e mortalidade. A atenção foi inicialmente dirigida para o diagnóstico, ao que se seguiu o estabelecimento de estratégias cirúrgicas de revascularização do miocárdio. Com o tratamento cirúrgico de pontagem obtiveram-se excelentes resultados, pelo que este se mantém como o tratamento de primeira escolha na DTC (sobreviva aos 5 anos superior a 85%) (35,36).

Experiências iniciais com angioplastia por balão, aterectomia e stents metálicos mostraram que este tratamento era possível. No entanto, as altas taxas de mortalidade e de recidiva tornaram-no inaceitável como tratamento de primeira linha.

Com o aparecimento dos stents recobertos por fármacos surgiu uma nova oportunidade para um tratamento menos invasivo. No entanto, se atendermos aos resultados preliminares do estudo SYNTAX a opção cirúrgica parece manter-se como a primeira opção.

Permanecem assim válidas as recomendações das diferentes sociedades cardiológicas:

- (i) "The Task Force for PCI of the European Society of Cardiology 2005"
- (ii) "The 2005 American College of Cardiology / American Heart Association / Society for Cardiovascular Angiography and Intervention Guidelines for PCI"
- (iii) "The retrospective registry study organized by Chinese Society of Cardiology, 2006"
- (iv) "The 2004 ACC/AHA task force on bypass surgery"

só tratar com PCI doentes com DTC recusados para cirurgia ou eventualmente doentes com alto risco no Euroscore (superior a 10).

Os estudos que avaliaram os resultados com a cirurgia de pontagem no tratamento da DTC verificaram que os extraordinários resultados observados nos primeiros 5 anos vão diminuindo até praticamente desaparecerem aos 10 anos

após a revascularização (23,28,29). Esta perda de eficácia poderá ser explicada pelo (i) o estabelecimento progressivo de doença aterosclerótica nas pontes, especialmente nas de veia; e/ou (ii) desenvolvimento da doença aterosclerótica na restante árvore coronária.

Outro potencial problema com a cirurgia de pontagem na DTC advém do facto deste tratamento ter como consequência a oclusão completa do TC, ficando a irrigação coronária totalmente dependente das pontes e passando a base do coração a ter irrigação retrógrada (37).

A ACTC surge assim como uma alternativa terapêutica que poderá responder aos problemas já expostos. Atendamos às suas potencialidades:

- (i) Não exclui o TC da circulação coronária e assim:
  - uma parte significativa da base do coração mantém irrigação coronária anterógrada,
  - a circulação coronária esquerda não fica totalmente dependente das pontes,
  - permite a coronariografia diagnóstica/PCI de lesões de novo que possam aparecer em ramos mais periféricos,
- (ii) Pouparam-se enxertos que podem vir a ser utilizados no futuro e oferece uma oportunidade cirúrgica a doentes sem enxertos utilizáveis seja por fraca qualidade dos mesmos ou por cirurgia prévia.
- (iii) Constitui uma opção cirúrgica para doentes com DTC e doença aterosclerótica não suboclusiva, mas disseminada (tipo doença aterosclerótica disseminada dos transplantados ao coração). Nos casos de DTC hemodinamicamente significativa, o ACTC aumentará a pressão intracoronária podendo resolver uma angina de difícil tratamento nestes doentes.

A prevalência da DTC nos doentes submetidos a cirurgia tem aumentado como anteriormente explicitado. No entanto, a doença ostial isolada é uma entidade relativamente rara, constituindo apenas cerca de 0,7% dos doentes propostos para cirurgia por doença isquémica (35).

Segundo Jönsson 22% dos doentes com DTC diagnosticada por coronariografia são candidatos para ACTC (34).

Assim, e desde que se mantenha uma constante observância dos resultados cirúrgicos o ACTC poderá nalguns centros, ser alargado a um maior grupo de doentes.

## CONCLUSÕES

1. A cirurgia de pontagem mantém-se como o "gold standard" do tratamento da DTC. No entanto, perde progressivamente eficácia após os primeiros 5 anos de cirurgia. A cirurgia do ACTC pode constituir-se como uma resposta a esta perda de eficácia. O seguimento das séries com um número mais significativo de doentes ainda vai pouco para além dos 5 anos mas até ao momento os resultados são muito prometedores.

2. A prevalência da DTC nos candidatos a cirurgia sofrerá um aumento progressivo e este aumento será ainda mais importante se contabilizados os doentes com patologias associadas (ex. substituição da válvula aórtica, etc...).

3. A nossa estratégia cirúrgica para exposição do TC abordagem cranial, revelou-se muito útil. A parede cranial do ostium e TC estavam relativamente preservados de doença aterosclerótica e a exposição cirúrgica pareceu-nos de fácil execução permitindo a sutura do retalho com relativa facilidade.

4. O ACTC é mais uma técnica cirúrgica de revascu-

larização do miocárdio que quando devidamente executada e respeitadas as contra-indicações do procedimento tem resultados previsíveis.

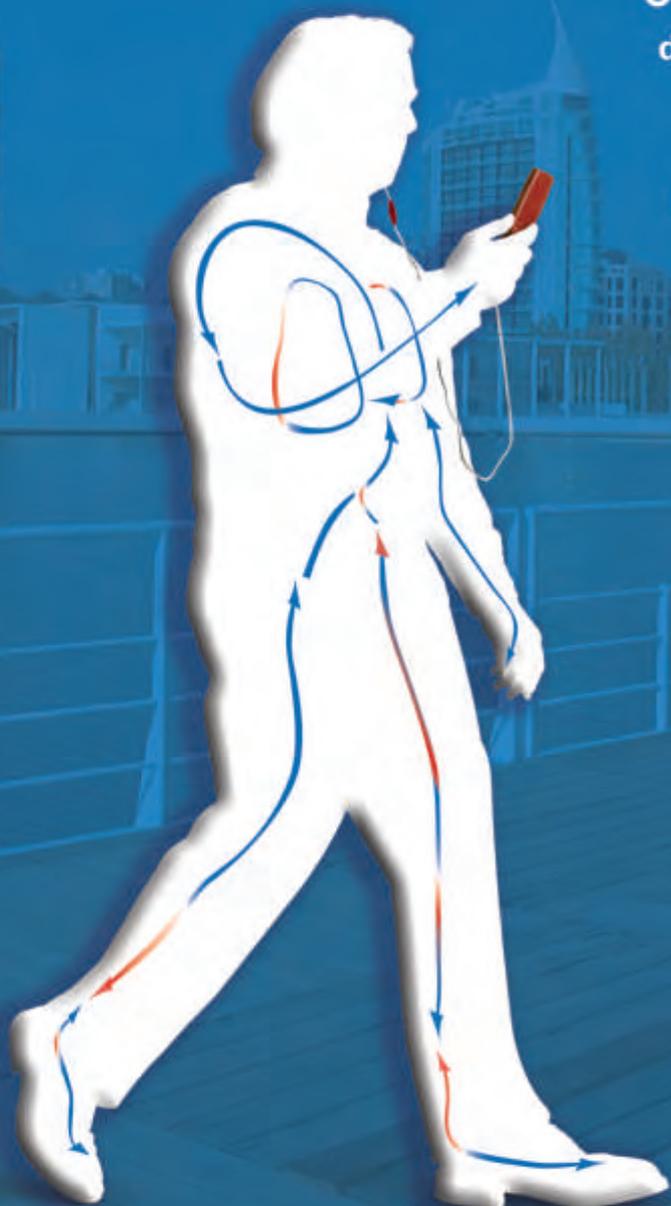
5. Os resultados a curto/médio prazo são bons mesmo para grupos que se proponham a iniciar este procedimento.

## BIBLIOGRAFIA

- Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015-20.
- Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, e col. The prognosis spectrum of the left main stenosis. *Circulation* 1978;57:947-52.
- Hitchcock JF, Robles de Medina EO, Jambroes G. Angioplasty of the left main coronary artery for isolated left main coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:880-884.
- Dion R, Verhalst R, Schoevaerdts JC, Col J, e col. La plastie chirurgicale du tronc commun de l'artere coronaire gauche. *Ann Chir* 1989;43:85-89.
- Dion R, Verhalst R, Matta A, e col. Surgical angioplasty of the left main coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:241-250.
- Dion R, Puts JP. Bilateral surgical ostial angioplasty of the right and left coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:643-645.
- Dion R, Elias B, El Khoury G, e col. Surgical angioplasty of the left main coronary artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:857-64.
- Bech GJ, Droste H, Pijls NH, e col. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001;86:547-52.
- Roberts WC. The coronary arteries in ischemic heart disease. *Facts and fantasies*. *Triangle Engl Ed* 1977;16:77-90.
- Fisher LD, Judkins MP, Lesperance J, e col. reproducibility of coronary arteriographic reading in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8:565-75.
- James TN. *Anatomy of the Coronary Arteries*. Hagerstown: Harper Brothers, 1961. p. 12-150.
- Villemont JP, Godenir JP, Peiffert B, e col. Endarterectomy of the left main coronary artery stenosis by the "transpulmonary artery approach". *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:453-7
- Effler DB, Sones FM, Favalaro R, e col. Coronary endarterectomy with patch graft reconstruction. Clinical experience with 34 cases. *Ann Surg* 1962;590, 1965.
- Favalaro RG, Effler DB, Groves LK, e col. Severe segmental obstruction of the left main coronary and its division. Surgical treatment by the saphenous vein graft technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 60:469, 1970.
- Revault d'Allonnes F, Corbineau H, Le Breton H, e col. Isolated left main coronary artery stenosis: long term follow up in 106 patients after surgery. *Heart* 2002;87:544-548.
- Jönsson A, Jensen J, Olsson A, e col. Follow-up of patients operated on with arterial patch angioplasty of the left main coronary artery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1249-55.
- Grollier G, Commeau P, Mercier V, e col. Post-radiotherapeutic left main coronary ostial stenosis: clinical and histological study. *Eur heart J* 1988;9:567-70.
- Tenet W, Missri J, Hager D, e col. Radiation-induced stenosis of the left main coronary artery. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10:163-6.
- Plotnick GD, Greene HL, Carliner NH, e col. Clinical indicators of left main coronary artery disease in unstable angina. *Ann Intern Med* 1979;91: 149-53.
- Principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1981;63(suppl II).
- Hermiller JB, Buller CE; Tanaglia AN, e col. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993;71:173-6
- Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, e col. Coronary artery narrowing in coronary artery disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91:350-6.
- Talamo JV, Scanlon PJ, Meadows WR, e col. Influence of surgery on survival in 145 patients left main coronary artery disease. *Circulation* 1975;51(suppl I): I-105-I-111.
- Cohen MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease: clinical experience from 1964-74. *Circulation* 1975;52:275-85.
- Hultgren HN, Detre KM, Takaro T, e col. The VA cooperative study of coronary artery surgery: baseline characteristics of study population and survival in subgroup with medical versus surgical treatment. *Prog Cardiol* 1977;6:67-81.
- Takaro T, Hultgrn HN, Lipton MJ, e col. Participants in the Study Group. The VA Cooperative Randomized Study of surgery for coronary artery occlusive disease, II: subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54(suppl III): III-107-III-117.
- Lim JS, Proudfit WL, Sones FM, e col. Left main coronary arterial obstruction: long term follow-up of 141 non-surgical cases. *Am J Cardiol* 1975;36:131-5.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, e col. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-years results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563.
- Takaro T, Peduzzi P, Detrek K, e col. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease; Veterans Administration Cooperative Study of surgery for coronary artery occlusive disease. *Circulation* 1982;66:14.
- Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, e col. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease. A long term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:204.
- Suemaru S, Iwasaki K, Yamamoto K, e col. Coronary pressure measurement to determine treatment strategy for equivocal left main coronary artery lesions. *Heart vessel* 2005;20:271-7.
- Jönsson A, Ivvert T, Svane B, e col. Classification of left main coronary obstruction feasibility of surgical angioplasty and survival after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Surg* 2003;11:497-505.
- Villemont JP, Godenir JP, Peiffert B, e col. Endarterectomy of the left main coronary artery stenosis by a "transpulmonary artery approach." *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:453-7.
- Jönsson A, Hammar N, Nordquist T, e col. Left main coronary artery stenosis no longer a risk factor for early and late death after coronary artery bypass surgery an experience covering three decades. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:311-317.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, e col. Atherosclerosis of the left main coronary artery: 5 years results of surgical treatment. *Am J Cardiol* 1979;44:195-201.
- Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa M, e col. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease: report of the collaborative Study in coronary artery surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981;48:765-777.
- Hutter JA, Pasaoglu I, Williams BT. The incidence and management of coronary ostial stenosis. *J Cardiovasc Surg* 1985;26: 581-584.
- Malyshev M, Gladyshev I, Safuanov A, e col. Surgical angioplasty of the left main coronary artery and/or proximal segment of the right coronary artery by pulmonary autograft patch. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:21-25.

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., Kahn, A.K, Eur J Cardiovasc 2008, 9: 156-164

# CONFIANÇA AO LONGO DA VIDA



80% disponível em português.

Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Empreendimento Lagos Park, Edifício 7 - 3º Piso  
2740-010 Lagos, Portugal  
C.N.I.C. Licença nº 17022 - Único - Capital Social - € 24.870.000  
Cadastro nº 300 134 940 - www.sanofi-aventis.com



# CIRURGIA CORONÁRIA EM DOENTES DE ALTO RISCO

Manuela Vieira

Serviço Anestesia e Emergência, Centro de Cirurgia Cardíaca,  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Espinho, EPE

## Resumo

O progresso contínuo verificado nos últimos anos tanto na terapêutica médica como na cardiologia de intervenção, o aumento da esperança de vida da população em geral e a evolução global do estado da arte, levou à crescente necessidade de tratar cirurgicamente doentes com doença coronária complexa e com comorbilidade acrescida. A cirurgia de revascularização do miocárdio em doentes de alto risco com função cardíaca comprometida tornou-se inevitavelmente um desafio diário para anestesistas e cirurgiões cardíacos. No entanto, muitos destes doentes têm um percurso catastrófico no pós-operatório com consumo de recursos hospitalares em grande escala, pelo que as intervenções intensivas nestes doentes, são constantemente questionadas quando se analisam os resultados. Assim, a necessidade de decidir se determinado doente é candidato a cirurgia coronária, qual o tipo de intervenção cirúrgica e qual a estratégia de tratamento mais adequada, terá de ser o primeiro passo a dar na avaliação destes doentes.

A determinação do risco associado a cada doente tornou-se então mais importante e até obrigatória, sendo por isso necessário recorrer a índices de gravidade testados e validados de forma a avaliar o risco, identificar e classificar os doentes. Só assim cada instituição poderá prever e avaliar resultados, gerir recursos, definir estratégias de tratamento e poder até comparar resultados entre si.

## Summary

### Coronary surgery in high risk patients.

*Increasing longevity, better standard of care and new developments in different fields of knowledge as in cardiac medical therapy or interventional cardiology has lead to an increasing number of patients with complex coronary disease and severe comorbidity requiring cardiac surgery. Performing coronary bypass grafting surgery in very sick patients has become a daily challenge for anaesthesiologists and cardiac surgeons. Many of these patients are in risk for a catastrophic peri-operative course, with extensive use of medical resources, and deceiving results. Decision on when to operate a patient, choice of the appropriate operation and perioperative management are of critical importance.*

*Risk calculation is a key stone in the decision process, it allows identify high risk patients, predict their outcome, choose the best therapy based on available evidence and of resources.*

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização coronária (CRM) no contexto de doença isquémica é apresentada numa forma consensual como uma alternativa eficaz de tratamento. Em alguns subgrupos, doentes tratados cirurgicamente, apresentam uma sobrevida mais longa, menos angor e menor necessidade de reintervenção, quando comparado com doentes submetidos a outras formas de tratamento (1,2). Nas últimas duas décadas, a evolução verificada na revascularização cirúrgica, levou a uma diminuição da mortalidade enquanto que a complexidade da técnica, a severidade da doença e a comorbilidade verificada nos doentes cresceu exponencialmente (3). Este pressuposto leva-nos a reavaliar de uma forma sistematizada a nossa atitude como clínicos. Se

analisarmos os padrões demográficos da população actual de doentes propostos para cirurgia coronária, verificamos tratar-se de uma população idosa, com reserva cardíaca comprometida, comorbilidade significativa com repercussão sistémica importante e, num número significativo de casos, com intervenções ou procedimentos invasivos cardíacos prévios, nomeadamente cirúrgicos. Se neste grupo de doentes actuarmos utilizando os standards habituais de tratamento, os resultados poderão ser até pouco favoráveis. Identificar e classificar os doentes propostos terá portanto o objectivo de calcular o risco, prever resultados e planear o tratamento mais adequado. Por outro lado, poder comparar os resultados obtidos com o previsto pode eventualmente permitir responder se a estratégia de abordagem está a ser a adequada.

## ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

A estratificação do risco de grupos de doentes é usada para calcular a mortalidade prevista associada a cada doente e para poder comparar instituições (4). O recurso a estudos multicêntricos para validar modelos preditivos permite que estes possam ser usados para definir limites de práticas aceitáveis e estabelecer programas de abordagem no sentido de melhorar as técnicas (5).

Em cirurgia cardíaca o EuroSCORE é um dos modelos contemporâneos de estratificação de risco de mortalidade peri-operatória melhor estabelecidos e validados (6). O recurso ao EuroSCORE para estratificação do risco nomeadamente da mortalidade operatória, tornou-se um meio de monitorização de grande importância. Comparar a mortalidade verificada com a mortalidade prevista, permite avaliar resultados e associar a qualidade da técnica ao perfil de risco dos doentes tratados. Sem a estratificação do risco isto não seria exequível uma vez que, clínicos e instituições que tratam doentes de grande risco apresentariam numa forma quase inevitável piores resultados. O cálculo do risco permite portanto orientar recursos e planejar estratégias em cada doente numa forma mais dirigida. A estratificação do risco deverá portanto fazer parte sistemática do plano de tratamento cirúrgico de cada doente e ser utilizada para informar técnicos, doentes e familiares do risco cirúrgico já que pode objectivar dados, comparando o doente a tratar com o grupo de doentes com o mesmo perfil de risco para o qual foi validado o score (7).

## RESULTADOS EM CIRURGIA CORONÁRIA

A mortalidade e morbilidade são os outcomes que tradicionalmente se usam em cirurgia cardíaca quando se analisam e comparam resultados. No entanto no contexto actual, a sobrevida a longo termo e a melhoria efectiva da qualidade de vida passaram a ser os grandes indicadores de outcome favoráveis em cirurgia coronária. Na grande maioria dos doentes do grupo de elevado risco e nomeadamente no grupo dos idosos, a melhoria da qualidade de vida, do estado funcional e satisfação global a médio termo tornaram-se os indicadores prevalentes uma vez que a sobrevida a longo termo neste grupo não será prioridade (8).

E como é que os doentes se encontram no pré-operatório? Qual o estado funcional? A intervenção vai melhorar a qualidade de vida?

Luc Noyez et al (9) avaliaram, recorrendo ao EuroQOL para a estratificação em dois grupos com boa ou má qualidade de vida, a influência da CRM na qualidade de vida um ano após cirurgia quando comparada com o pré-operatório. Na população total estudada, em que 78% dos doentes se apresentava no pré-operatório em classe III de NYHA, não foram encontradas diferenças significativas na morbilidade pós-operatória. Verificaram também que, um ano após a cirurgia, à ausência de angina se associou uma melhoria da qualidade de vida e que os doentes com pior qualidade de vida no pré-operatório foram os que mais beneficiaram. Quando analisaram o grupo com melhor qualidade de vida no pré-operatório, encontraram um número significativo que referia um agravamento relativamente ao estado inicial, o que poderá indicar que nestes, o outcome prioritário seria sobrevida.

## CIRURGIA CORONÁRIA EM DOENTES DE ELEVADO RISCO

Com o contínuo avanço do estado da arte, muitos dos modelos preditivos perdem a sua eficácia ao longo do tempo uma vez que a sua validação não acompanha a evolução das técnicas e actualização dos recursos disponíveis nos cuidados prestados aos doentes. A sua validação periódica deveria acontecer para ajustar o cálculo do risco ao contexto actual das capacidades de tratamento cirúrgico de doentes coronários de alto risco. Neste pressuposto, estes modelos podem exagerar a probabilidade de um resultado desfavorável num determinado indivíduo e condicionar a decisão de intervir (10).

Doentes idosos, com doença cerebral instável, vascular, renal e hepática preexistentes são doentes com risco muito elevado e devem ser cuidadosamente avaliados no pré-operatório. Estes doentes representam um grupo em quem desde logo se espera um percurso pós-operatório mais complicado, com tempos de internamento prolongados e portanto com consumo de recursos mais pesados à instituição que os decide tratar. Adequar a intervenção e o grau de invasibilidade a cada doente deve ser prioridade durante a avaliação pré-operatória. Se a avaliação for o mais objectiva e dirigida possível, em alguns doentes a decisão poderá ser a recusa cirúrgica, uma vez que o risco de morte calculado se apresenta desde logo muito desfavorável.

Alguns trabalhos publicados recentemente referem limitações importantes aos modelos usados para calcular a mortalidade prevista. Doentes de elevado risco calculado que sobrevivem a pós-operatórios complexos, com tempos de permanência em cuidados intensivos prolongados, estão vivos ao fim de dois anos e referem boa qualidade de vida, como é referido em estudos de follow-up (10). É portanto razoável reconhecer que num número significativo de doentes de elevado risco, a cirurgia cardíaca só raramente deve ser recusada.

Além do recurso aos modelos de risco calculado, cada instituição deverá portanto analisar os seus resultados com estudos periódicos de avaliação clínica transversais, que incluirão resultados imediatos e a longo termo com avaliações de follow-up. Estes trabalhos promoverão a discussão e ajuste de estratégias de tratamento em determinados grupos de doentes. Os centros que se propõem tratar doentes de risco poderão assim calcular as suas capacidades efectivas de tratamento e gerir recursos, ou seja, poderão avaliar cada doente e eventualmente aceitar o risco cirúrgico quando se prevê a capacidade de poder oferecer ao doente um resultado favorável.

## ESTRATÉGIA EM DOENTES DE ALTO RISCO

A situação actual verificada na cirurgia cardíaca deve-se à conjugação de diversos factores que se relacionam entre si. A disponibilidade de novas técnicas de abordagem cirúrgica, novos fármacos anti-iskémicos, novos anestésicos, melhor protecção miocárdica e cuidados no peri-operatório, condicionaram uma evolução favorável na sobrevida em cirurgia cardíaca particularmente nos grupos de elevado risco.

### Manuseamento anestésico - cirúrgico

A qualidade dos cuidados anestésicos com especial

atenção aos pequenos detalhes pode contribuir para grandes diferenças nomeadamente em segurança e resultados. A abordagem anestésica deverá ser orientada de acordo com o procedimento cirúrgico proposto e com as características individuais do doente. Em todos os casos, e particularmente nos doentes de elevado risco, todas as atitudes se conjugam no sentido de maximizar a preservação da função miocárdica, controlar as repercussões de doenças coexistentes e prevenir eventos adversos como a isquemia perioperatória.

Como proteger o miocárdio da isquemia? Como preservar a função cardíaca e facilitar a recuperação da fibra miocárdica da agressão cirúrgica?

O condicionamento isquémico é um mecanismo fisiológico através do qual o miocárdio se protege da isquemia. Esta protecção ocorre em eventos isquémicos prolongados e acontece porque, durante episódios curtos de isquemia repetidos, a fibra cardíaca se preparou para isquemias mais prolongadas. Descrevendo o fenómeno numa forma simplificada, a activação da proteína cinase C (que é feita também por alguns agentes farmacológicos) com consequente abertura dos canais de  $K^+$ /ATP dependentes e a modulação do íão cálcio intracelular, parece ser o mecanismo envolvido. Deste modo, o condicionamento isquémico parece, além de proteger o miocárdio do período isquémico, ter uma acção importante na redução de eventuais arritmias associadas às lesões de reperfusão e ao cálcio intracelular (11). Alguns agentes anestésicos, nomeadamente os halogenados, reduzem a área de enfarte em modelos experimentais vivos por mimetizarem o condicionamento isquémico. O mesmo se passa para determinados agentes farmacológicos com acção reconhecidamente protectora de eventos cardíacos e que devem ser usados no peri-operatório (12).

A intervenção cirúrgica em doentes com alto risco operatório ou com compromisso severo da função ventricular leva habitualmente à necessidade de recurso a agentes inotrópicos e vasodilatadores para a manutenção hemodinâmica, para facilitar o período pós-circulação extra-corporal e melhorar a perfusão tecidual após a agressão cirúrgica. O recurso a agentes inotrópicos como a adrenalina, dobutamina e milrinona está associado a um significativo aumento do consumo de oxigénio, arritmias e activação neurohormonal. O levosimendan, um recente inodilatador com características importantes, induz uma maior sensibilidade da fibra cardíaca ao cálcio sem aumentar a sua concentração intracelular, sem interferir na diástole e no relaxamento da fibra, o que diminui a incidência de arritmias. Além da actividade inotrópica, actua ao nível dos canais de potássio ATP-dependentes, promovendo a vasodilatação com efeitos anti-isquémicos e redução do trabalho cardíaco. Este fármaco apresenta portanto propriedades inovadoras e adequadas que se conjugam entre si no sentido de poder facilitar o percurso de recuperação imediata da função miocárdica em de doentes de elevado risco, com má função ventricular, com de tempos de circulação extra-corporal prolongados e complexos (13,14).

A abordagem global de tratamento é muito importante e, definir a estratégia cirúrgica de revascularização, neste grupo particular de doentes, é fundamental. Motivados pela necessidade de reduzir a morbilidade e mortalidade operatória associadas à cirurgia coronária, um grande número de procedimentos tem vindo a ser realizado sem recurso à circulação extra-corporal (CEC). Este princípio relaciona-se com os efeitos adversos bem documentados

associados à CEC. Em cerca de 90% dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC verifica-se, no período de pós-operatório, uma diminuição da performance cardíaca com maior incidência de arritmias, diminuição da fracção de ejeção e do índice cardíaco. No entanto, apesar das aparentes vantagens da cirurgia sem CEC, os resultados actuais mantêm-se incertos quanto às vantagens de uma técnica sobre a outra. A American Heart Association publicou um artigo onde relata a avaliação de resultados publicados referentes a diversos estudos neste âmbito e onde se concluiu que permanece incerta a vantagem de uma das técnicas. No entanto encontram-se dados que favorecem um dos procedimentos em relação ao outro e que por exemplo, outcomes como a disfunção renal, eventos neurológicos (especialmente em casos de calcificação da aorta), tempo de estadia hospitalar, administração de produtos de sangue e consumo de recursos são resultados que estão favorecidos nos procedimentos sem CEC (15). Aparentemente os resultados parecem indicar que determinados doentes com morbilidade associada importante poderão beneficiar serem revascularizados sem CEC (16).

### Cuidados peri-operatórios

O sucesso do plano global de tratamento está tanto relacionado com o risco pré-operatório como com o manuseamento anestésico e cirúrgico que se inicia na avaliação pré-operatória, se continua no bloco operatório e se prolonga na Unidade de Cuidados Intensivos, pelo que é muito importante uma cooperação entre toda a equipa que está envolvida no tratamento do doente. A abordagem mais abrangente no pós-operatório imediato dos doentes submetidos a CRM levou nos últimos tempos a uma mudança significativa de atitude e tratamento. Numerosos avanços ocorreram, tanto do ponto de vista de novos fármacos como de material e técnicas de tratamento, que influenciaram directamente o modo rápido como os doentes podem recuperar uma cirurgia cardíaca minimizando complicações.

Reduzir tempos de internamento nas Unidade de Cuidados Intensivos com extubações rápidas e tempos de ventilação curtos, mobilizações precoces e tempos de estadia total hospitalar reduzidos, fazem parte de um processo global de fast-track em que os todos os doentes, inclusivamente os de alto risco, devem estar incluídos. Todos os factores conjugados entre si e dirigidos em particular a cada doente, são o eixo condutor de melhores resultados e da maior capacidade de se tratar doentes mais complexos.

### DISCUSSÃO

Os resultados a longo termo e uma melhoria da qualidade de vida e estado funcional são as grandes indicações nos dias de hoje para CRM. A população actual de doentes inclui uma grande percentagem de doentes idosos em situação clínica instável e complexa, nestes as indicações colocadas desde logo, são a melhoria do estado funcional e da qualidade de vida. O cálculo do risco e a sua implicação no processo de decisão terapêutica são aspectos críticos. Sendo os doentes actualmente referenciados para cirurgia coronária mais velhos e com condições de morbilidade médica muito importante, a CRM sem CEC pode apresentar-se, em alguns grupos de doentes de alto risco, como uma técnica cirúrgica com bons resultados a curto prazo, qualidade das pontes

cirúrgicas a médio termo comparável à CRM com CEC e com menores custos no tratamento global. A utilização de fármacos com capacidade protectora do miocárdio deve ser

considerada no tratamento destes doentes. O fast-track pode ser um factor de melhoria dos resultados mesmo em doentes com elevada comorbilidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rogers WJ, Coggin J, Gersh BJ. Ten-year follow up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The coronary artery surgery study (CASS). *Circulation* 1990;82:1647-1658.
2. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC. CASS registry long term surgical survival. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:488-498.
3. Mark F. Newman, MD; James A. Blumenthal, PhD; Daniel B. Mark, MD, MPH. Fixing de heart. Must de brain pay the price? *Circulation* 2004;110:3402-3403.
4. G. Asimakopoulos, S. Al-Ruzzeeh, G. Ambler, R. Z. Omar, P. Punjabi, M. Amrani, K. M. Taylor An evaluation of existing risk stratification models as a tool for comparison of surgical performances for coronary artery bypass grafting between institutions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:935-942.
5. K Wynne-Jones, M Jackson, G Grotte, B Bridgewater. Limitations of the Parsonnet score for measuring risk stratified mortality in the north west of England. *Heart* 2000;84:71-78.
6. Hans J. Geissler, Philipp Hölzl, Sascha Marohl, Ferdinand Kuhn-Régnier, Uwe Mehlhorn, Michael Südkamp, E. Rainer de Vivie. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-406.
7. Heijmans JH, Maessen JG, Roekaerts PM. Risk stratification for adverse outcome in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Jul; 20(7):515-27.
8. Kurki TS. Prediction of outcome in cardiac surgery. *Mt Sinai J Med*, 2002 Jan-Mar;69(1-2):68-72.
9. Luc Noyez, Athanasios LP Markou, Fabiola CF Breugel. Quality of life one year after myocardial revascularization. Is preoperative quality of life important? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 5 (2006) 115-120.
10. Jean-Yves Dupuis, MD. Clinical Predictions and Decisions to Perform Cardiac Surgery on High-Risk Patients. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2005 Vol 9, nº2, 179-186.
11. Kersten JR, Gross GJ, Pagel PS, Warltier DC. Activation of Adenosine triphosphate-regulated potassium channels: Mediation of cellular and organ protection. *Anesthesiology* 1998; 88:495-513.
12. Katsuya Tanaka., Lynda M. Ludwig, B.S., Judy R. Kersten., Paul S. Pagel, David C. Warltier. Mechanisms of Cardioprotection by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100:70721.
13. Shahzad G. Raja, MRCS, Benson S. Rayen, DCH. Levosimendan in Cardiac Surgery: Current Best Available Evidence. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1536-1546.
14. Stefan G. De Hert, Suraphong Lorsomradee, Stefanie Crom-heecke, Philippe J. Van der Linden. The Effects of Levosimendan in Cardiac Surgery Patients with Poor Left Ventricular Function. *Anesth Analg* 2007;104:766-773.
15. Frank W Selke, J. Michael DiMaio, Louis R Caplan et al. (AHA Scientific Statement) Comparing On-Pump Coronary Bypass Grafting, Numerous Studies but Few Conclusions. *Circulation*, 2005;111:2858-2864.
16. Mario Gaudino, Franco Glieca, Francesco Alessandrini, Giuseppe Nasso, Claudi Pragliola, Nicola Luciani, Mauro Morelli and Gianfederico Possat. High Risk Coronary Artery Bypass Patient: Incidence, Surgical Strategies, and Results. *Ann Thorac Surg* 2004;77:574-80.

# SISTEMA DE FIXAÇÃO COM PLACAS TRANSVÉRSAIS DE TITÂNIO APÓS DEISCÊNCIA DO ESTERNO EM CIRURGIA CARDÍACA

Alberto Lemos, Javier Gallego, J. Cravino

Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Hospital de Santa Maria, Lisboa

## Resumo

A fixação do esterno com fios de aço em doentes submetidos a cirurgia cardíaca por esternotomia mediana, é um procedimento de rotina usado na nossa prática clínica. A deiscência do esterno associada ou não a infecção da ferida operatória, ainda que pouco frequente, está associada a uma elevada morbidade e mortalidade e a um custo económico que faz com que seja fundamental a procura de alternativas que melhorem o prognóstico. O aparecimento de um sistema de fixação com placas transversais de titânio é uma alternativa excelente, segura e que pode ser realizada por cirurgiões cardíacos para o encerramento do esterno em caso de deiscência. Apresentamos a técnica cirúrgica e a nossa experiência neste novo tratamento.

## Summary

### *Titanium transverse plate fixation system after sternum dehiscence in cardiac surgery.*

*Steel wire sternum fixation in patients who underwent median sternotomy for cardiac surgery, is a routine procedure in our clinical practice. Sternal dehiscence either associated or not to surgical wound infection, though with low incidence, carries high morbidity, mortality and economic costs that make the research for alternative techniques with a better prognosis a fundamental task. A new titanium transverse plate fixation system is an excellent and safe alternative that can be performed by cardiac surgeons to reconstruct the sternum in case of dehiscence. We present the surgical technique and our experience with this new treatment.*

## INTRODUÇÃO

A via de abordagem mais frequente para uma cirurgia cardíaca é a esternotomia mediana. O encerramento do esterno com fios de aço é um procedimento seguro, rápido e económico que foi introduzido em 1897 por Milton; este procedimento tem uma baixa taxa de complicações, inferior a 1% (0,4%-5,1%), mas que estão associadas a uma elevada morbimortalidade e a tratamento prolongado com custos elevados, o que faz com que o seu tratamento seja de grande importância. Resulta fundamental a procura de novas técnicas para o encerramento primário do esterno em doentes com alto risco de deiscência e para uma reconstrução secundária do esterno segura.

A reconstrução do esterno pela re-sutura com fios de aço, associada ou não a reforço do esterno com entrançado pericostal, o recurso a placas de aço longitudinais ou apenas a estabilização com os peitorais quando não é possível a re-sutura, são algumas das técnicas usadas, que não evitam totalmente a recidiva de deiscência nem garantem a total estabilidade da parede anterior do tórax.

O sistema de fixação com placas transversais de titânio recentemente surgido, é um procedimento seguro e eficaz no tratamento das deiscências complicadas do esterno.

As principais vantagens desta cirurgia em comparação com a reconstrução tradicional são:

- Estabilidade total da parede anterior do tórax

mesmo com fractura ou destruição parcial do esterno,

- Uma rápida consolidação óssea,
- Melhoria da qualidade de vida do doente: extubação precoce, redução dos sintomas como dor e "ressalto" do esterno, menor tempo de hospitalização, melhores resultados estéticos em comparação com outras técnicas musculares.
- Técnica simples de realizar, segura, e com rápida re-entrada no tórax em caso de emergência cardíaca.

## OBJECTIVOS

Apresentar o primeiro sistema de fixação do esterno com placas transversais de titânio (Titanium Sternal Fixation System, Synthes) para a reconstrução secundária do esterno após deiscência do esterno na cirurgia cardíaca; descrevemos a técnica cirúrgica e a nossa experiência no serviço de cirurgia cardio-torácica do Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal.

## DESCRIÇÃO DO MATERIAL

O sistema de fixação do esterno com placas de titânio é formado por diferentes tipos de placas de titânio de 2-4mm de altura e com comprimentos entre 10-25cm aproximadamente, com orifícios para a colocação de parafusos de titânio que tem a característica de ficar travados antes de ultrapassar o arco costal posteriormente (titanium unilock screws). Estas placas estão unidas no meio por um clip de segurança (emergency release pin) que permite ser removido sem retirar as placas dos arcos costais e aceder ao mediastino em caso de emergência. Há umas placas para a fixação do manúbrio esternal em forma de estrela ou H (star-shaped and H-shaped sternum locking plates for the manubrium)(Fig. 1).

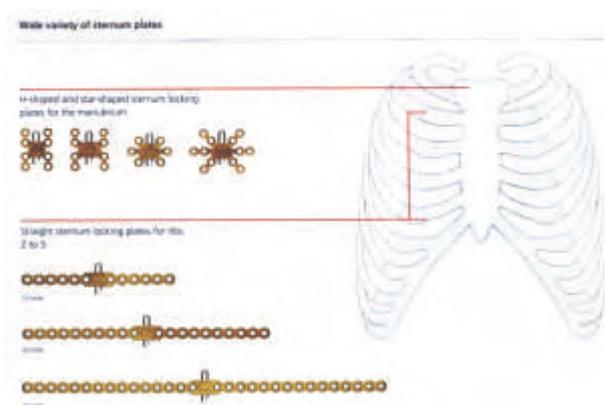


Figura 1

Variedade de placas de esterno

## DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

Esta técnica está indicada em doentes que tem deiscência do esterno sem evidência de infecção activa.

O doente é colocado em decúbito supino com os membros superiores em adução, alinhados com o corpo

para aproximar o esterno e evitar a tensão dos tecidos moles. Procede-se ao desbridamento dos tecidos e osso desvitalizado na linha média. Faz-se uma colheita bacteriológica de segurança com zaragatoa, que é enviada para estudo e em ocasiões uma biopsia óssea para descartar osteomielitis. O passo seguinte é a desinserção esternal dos grandes pectorais para exposição dos arcos costais até 10-15cm da linha média do esterno. Neste momento faz-se uma lavagem com soro fisiológico abundante. A seguir é usado um medidor da profundidade dos parafusos de titânio, que não devem ultrapassar a face posterior do arco costal. Com pinças aproximadoras posicionadas no extremo superior e inferior do esterno, unem-se os bordos do esterno procedendo-se à medição e moldagem das placas de titânio que vão ser implantadas. As placas devem ser três no mínimo e são colocadas de forma transversal abrangendo as duas metades do esterno e as porções anteriores dos arcos costais direito e esquerdo homólogos, com o clip de re-entrada de segurança na linha média orientado cranealmente. As placas são implantadas ligeiramente orientadas para o bordo superior da costela para evitar a lesão do nervo e dos vasos intercostais e fixadas com 3 a 5 parafusos de cada lado. É preferível não inserir nenhum parafuso no bordo lateral do esterno para evitar lesões da artéria mamária interna e das suas colaterais. Pode-se implantar uma placa de manúbrio para maior estabilidade do esterno.

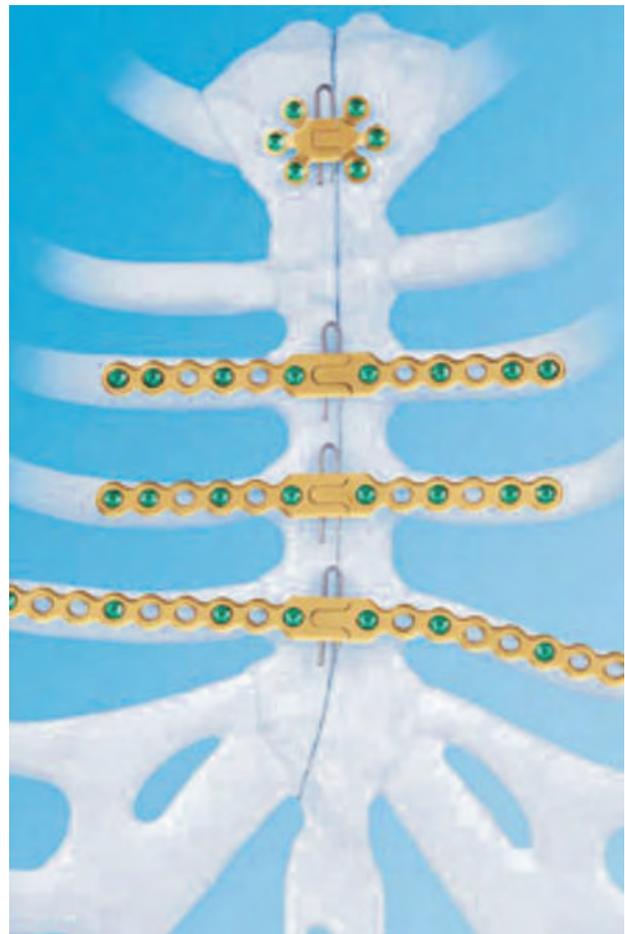


Figura 2

Titanium sternal fixation system

Depois de uma nova lavagem, coloca-se uma drenagem em cada loca de descolamento dos peitorais para evitar a formação de seromas e aproximam-se os músculos na linha média com sutura reabsorvível. O encerramento do tecido subcutâneo e da pele é realizado da forma habitual (Fig. 2).

## CASOS CLÍNICOS

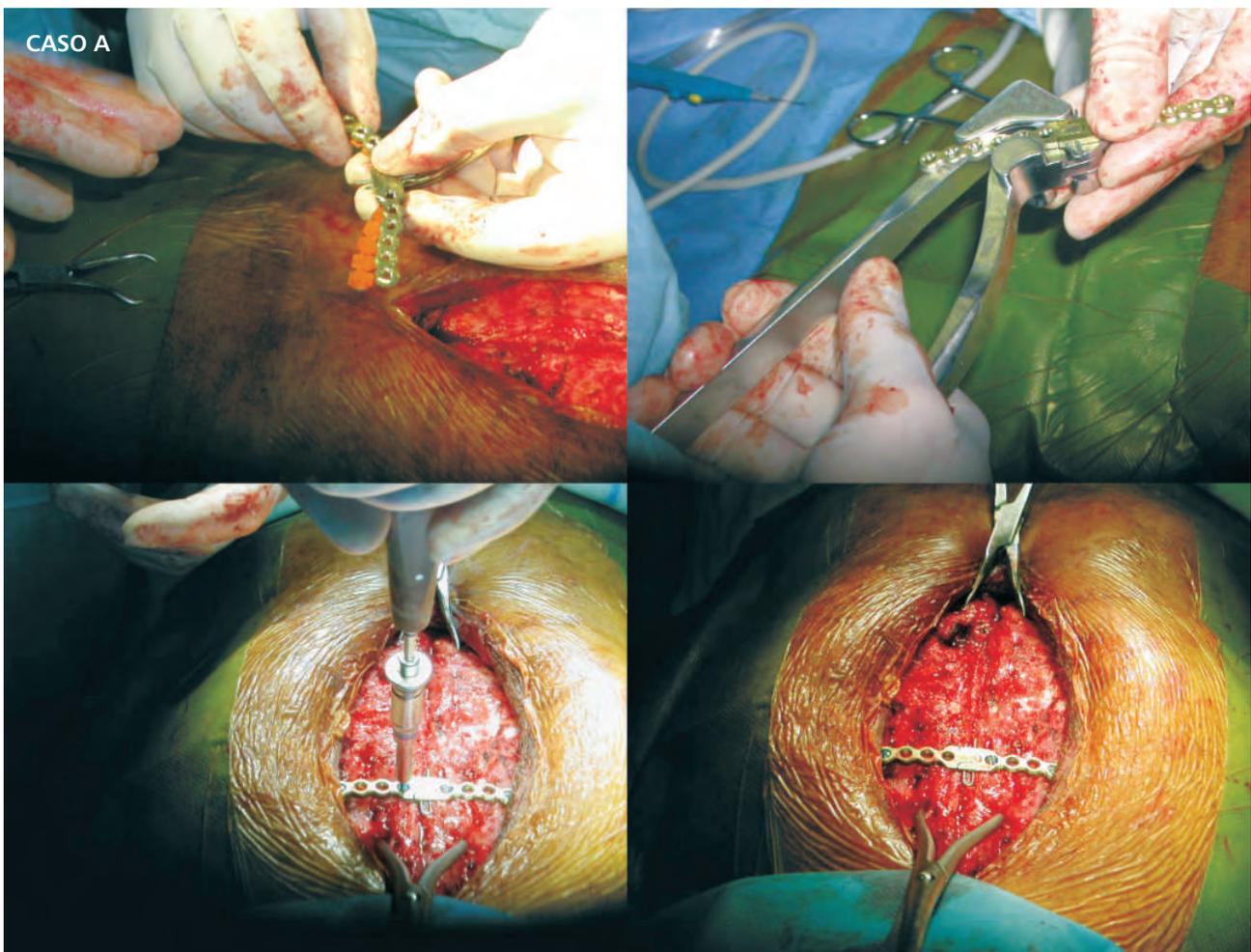
### CASO A

Doente do sexo masculino de 64 anos de idade submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio (BACx2 sem CEC) em Março de 2007; permaneceu na UCI 4 dias e teve alta ao fim de 1 semana de internamento. Em Maio de 2007, recorreu ao serviço de urgências por cansaço e dispneia; fez Ecocardiograma que revelou derrame pericárdico volumoso e derrame pleural bilateral moderado pelo que foi internado para drenagem cirúrgica do derrame pericárdico e pleural; ao fim de 5 dias de pós-operatório, é-lhe diagnosticada uma infecção da ferida operatória com isolamento de *Staphylococcus epidermidis* tratado com Linezolid e; fez deiscência do esterno pelo que foi colocado um sistema de Vacuoterapia (Vacuum-Assisted Clousure Therapy) no bloco operatório, sistema substituído durante o mês de Junho nos dias 2, 4, 8, 15, 19 e 22. Ao fim duma semana de tratamento com Vácuo, o doente tinha a

ferida operatória sem sinais de infecção, culturas bacteriológicas negativas e fórmula leucocitária normal. Decide-se fazer a reconstrução do esterno com o sistema de fixação do esterno com placas transversais de titânio (Titanium Sternal Fixation System, Synthes). A cirurgia foi realizada no dia 29 de Junho de 2007 tendo sido implantadas 3 placas de titânio. O doente teve alta após 7 dias da reconstrução do esterno (Figs. 3-7).

### CASO B

Doente do sexo masculino de 65 anos de idade, submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio (BACx2 sem CEC) no dia 13 de Agosto de 2007. Permaneceu na unidade de cuidados intensivos 2 dias, havendo a referir deiscência parcial da sutura do esterno, que levou a re-sutura novamente com fios de aço após 8 dias de pós-operatório, e episódio de FA convertida a ritmo sinusal após amiodarona em perfusão ev. Teve alta após 14 dias de internamento. Foi re-internado 1 semana mais tarde com o diagnóstico de deiscência da sutura do esterno. Foi colocado um sistema de Vacuoterapia (Vacuum-Assisted Clousure Therapy) no bloco operatório que foi substituído durante o mês de setembro nos dias 3, 6, 9 e 11. Dado as bacteriologias terem sido sempre negativas, foi operado em 12/09/2007 tendo sido feita a fixação do esterno com 4 placas de titânio. O doente teve alta 6 dias após a reconstrução do esterno (Figs. 8-11).



Figuras 3,4,5,6

Modulação e implantação de placas transversais de titânio.



**Figura 7**

*Rx tórax PA: Fixação com três placas transversais (straight sternum locking plates for ribs)*



**Figuras 8 e 9**

*Deiscência do esterno e fixação com placas transversais e de manúbrio em estrela.*

## DISCUSSÃO

A deiscência de sutura do esterno após esternotomia mediana, é na grande maioria dos casos uma complicação de difícil solução, sujeita a recidivas e soluções progressivamente mais complexas.

Mesmo não estando associada a infecção, a deiscência do esterno está associada a dor, resalto do esterno, alteração da mecânica ventilatória com consequente insuficiência respiratória e propensão para infecção secundária.

A reposição da estabilidade do esterno com repetição da técnica inicial é geralmente impossível ou pouco fiável dado existir sempre associada, fractura transversal do esterno em vários pontos de uma ou das duas metades, provocada pelos pontos de aço da sutura inicial.

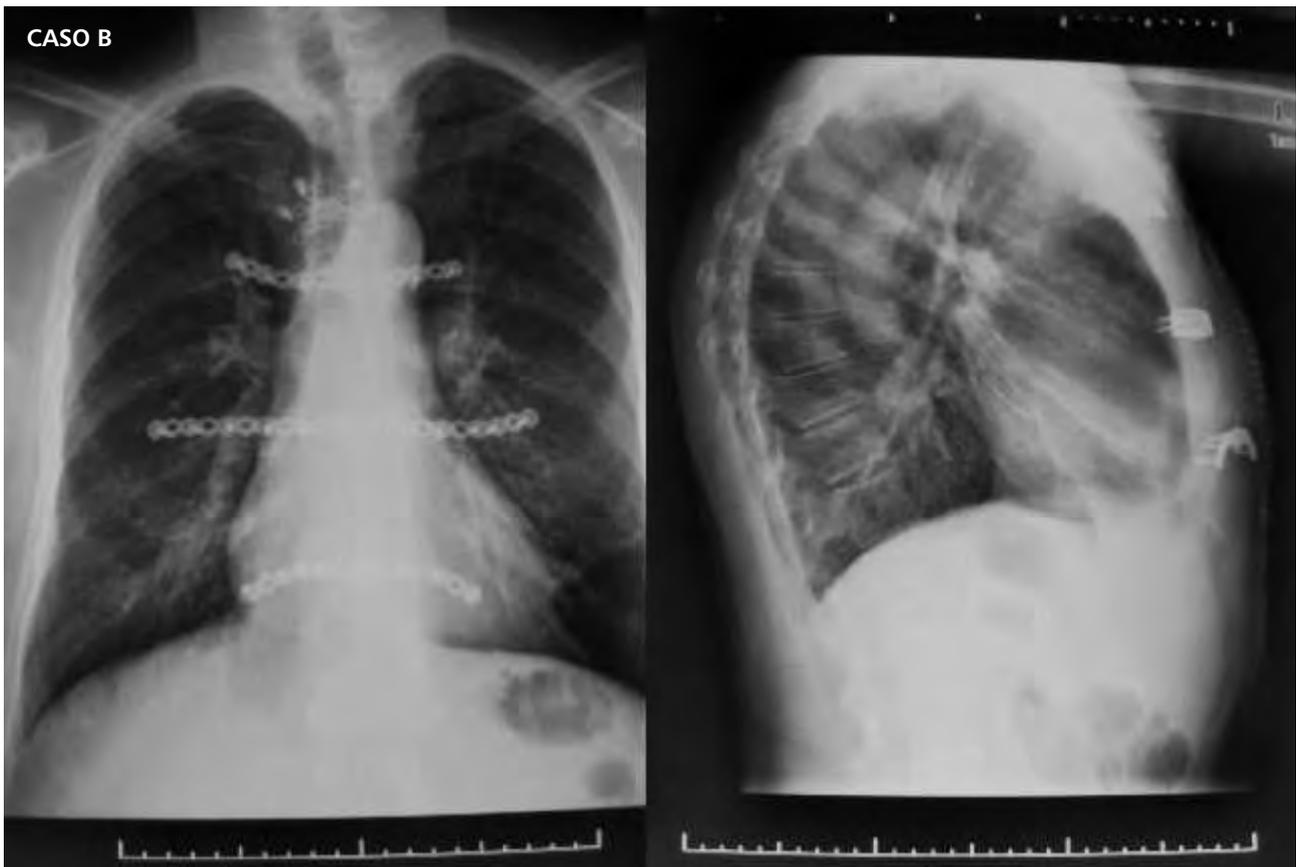
O recurso a técnicas mais complexas utilizando igualmente fios de aço ou estes associados a placas de aço longitudinais para solidarização das diversas porções do esterno, apresenta sempre uma dificuldade significativa, que é a já grande fragilidade do esterno, nesta fase de evolução clínica. Por outro lado, a solução de preenchimento do afastamento dos bordos esternais com transposição ou rotação dos músculos peitorais é uma solução de recurso, que não resolve completamente o problema da estabilidade da parede anterior do esterno e esteticamente é medíocre.

A reposição da continuidade e da estabilidade do esterno com estas placas de colocação transversal, fixas também aos arcos costais, representa uma filosofia diferente de abordagem desta situação. A possível contra-indicação para a

colocação destas placas, que seria a dificuldade de re-entrada no tórax em situações de emergência, é solucionada pela existência de um clip no meio das placas, que se retira com um gesto simples e separa cada placa em duas metades, exactamente pela linha média, permitindo a re-entrada com toda a facilidade.

A fixação das placas apenas pela face anterior do esterno e arcos costais, simplifica muito a cirurgia, já que a maioria das vezes a face posterior do esterno está fortemente aderente e com esta técnica não é necessário qualquer desbridamento a este nível, como aconteceu nos dois casos apresentados.

A estabilidade total e a recuperação extremamente rápida,



CASO B

Figuras 10 e 11

Rx tórax PA e perfil esq.; Fixação com três placas transversais e uma de manúbrio esternal (star-sahped)

com óptima cicatrização da ferida operatória foi uma constante nestes dois casos que apresentamos, fazendo-nos supor que esta nova técnica, ainda que necessitando de

estudo de maior número de casos e de mais tempo de "follow-up", venha oferecer uma perspectiva bastante mais animadora para estes casos de deiscência do esterno.

#### BIBLIOGRAFIA

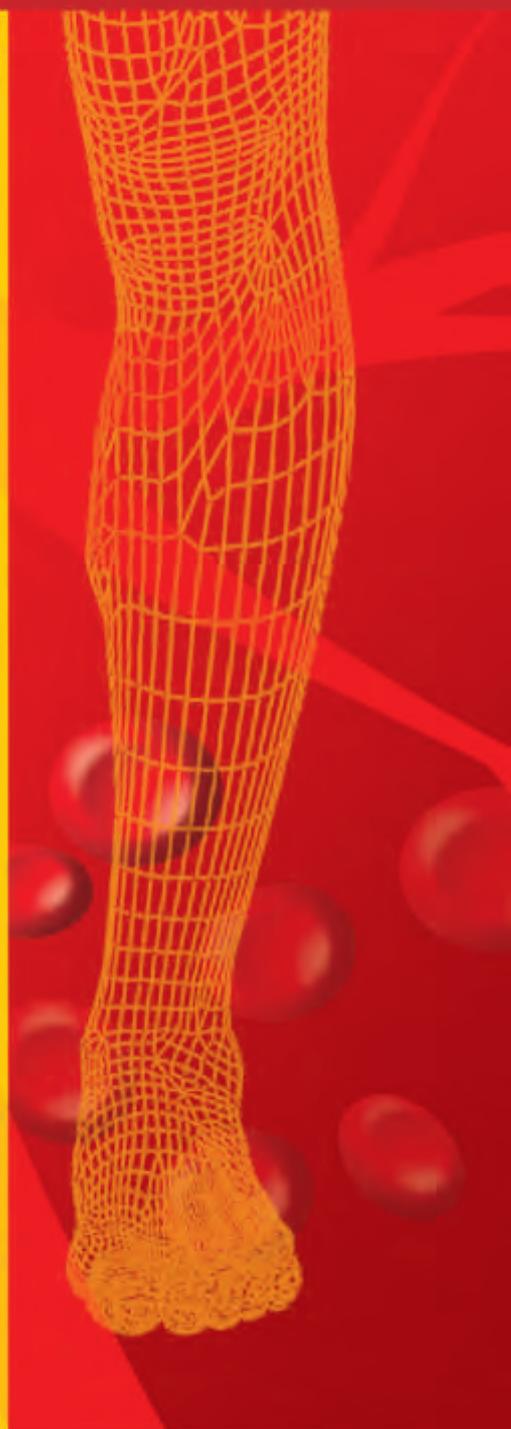
1. Hallock GG, Szydlowski GW. Rigid fixation of the sternum using a new coupled titanium transverse plate fixation system. *Ann Plast Surg.* 2007 Jun;58(6):640-4.
2. Plass A, Grunenfelder J, Reuthebuch O, Vachenaue R, Gauer JM, Zund G, Genoni M. New transverse plate fixation system for complicated sternal wound infection after median sternotomy. *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):1210-2.
3. Sternal closure with titanium plate fixation--a paradigm shift in preventing mediastinitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006
4. Ciciloni OJ Jr, Stieg FH, Papanicolau G. Eternal wound reconstruction with transverse plate fixation. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 115:1297-1303.
5. Sommer C. Fixation of transverse fractures of the sternum and sacrum with the locking compression plate system: two case reports. *J Orthop Trauma.* 2005 Aug;19(7):487-90.
6. Pai S, Gunja NJ, Dupak EL, McMahon NL, Roth TP, Lalikos JF, Dunn RM, Francalancia N, Pins GD, Billiar KL. In vitro comparison of wire and plate fixation for midline sternotomies. *Ann Thorac Surg.* 2005 Sep;80(3):962-8
7. Cohen DJ, Griffin LV. A biomechanical comparison of three sternotomy closure techniques. *Ann Thorac Surg.* 2002 Feb;73(2):563-8.
8. Song DH, Lohman RF, Renucci JD, Jeevanandam V, Raman J. Primary sternal plating in high-risk patients prevents mediastinitis. Department of Surgery, Sections of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Chicago, USA. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug;26(2):367-72.
9. Chase CW, Franklin JD, Guest DP, et al. Internal fixation of the sternum in median sternotomy dehiscence. *Plast. Reconstr Surg.* 1999; 103: 1667-1673
10. Milton AF. Tratado de técnica operatória general y especial. Barcelona: Ed. Labor, 1944;4:756-60

**Vasoprost<sup>®</sup>**  
ALPROSTADIL ALFADEX  
20µg



No Tratamento  
da Doença Arterial  
Oclusiva Periférica

*há Caminhos  
a Percorrer*



**ESTEVE** farma

# AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DIFERENTES SOLUÇÕES DE PRESERVAÇÃO UTILIZADAS NA PERFUSÃO PULSÁTIL DE RINS COLHIDOS EM CIRCUNSTÂNCIAS DE PARAGEM CARDÍACA. ESTUDO EXPERIMENTAL.

Rui Maio, Paulo Costa, Nuno Figueiredo, Isa Santos

Clínica Universitária de Cirurgia I do Hospital de Santa Maria e Faculdade de Medicina de Lisboa

## Resumo

**Introdução** - Tendo em conta as necessidades particulares da preservação de rins colhidos em paragem cardíaca, a solução de preservação ideal, para otimizar e garantir a função inicial do enxerto e a sua sobrevivência à distância, ainda não está encontrada e testada. O Celsior é uma solução usada na preservação a frio e cuja composição preenche todos os requisitos necessários para a preservação de órgãos sólidos. O polietileno glicol (PEG), um colóide de alto peso molecular, dadas as suas propriedades anti-inflamatórias foi recentemente proposto para adição a diferentes soluções de armazenamento no frio. Admitimos que a adição de PEG ao Celsior poderá tornar esta solução adequada para perfusão pulsátil de rins particularmente lesados pela isquémia, como sejam os rins provenientes de dadores em paragem cardíaca. Neste trabalho apresentamos a avaliação da eficácia da perfusão pulsátil com a solução padrão, o Belzer MPS, o Celsior e a solução que resulta da adição de PEG ao Celsior (Celsior + PEG) em rins colhidos após paragem cardíaca.

**Material e Métodos** - Num modelo animal (porco) simularam-se as condições de colheita renal em paragem cardíaca. Após paragem cardíaca os rins (n=48) foram submetidos a 30 min de isquémia quente sendo posteriormente colhidos e armazenados a 4° C durante 24 horas. Perfusão pulsátil na RM3 (Waters Medical Systems) durante 6 horas com Belzer MPS, Celsior e Celsior modificado. Registo contínuo das pressões, fluxos e resistência intra-renal. Variação do peso. Colheita de tecido renal para avaliação histológica. Análise dos dados através de um modelo de regressão linear múltipla e de uma análise de variância ANOVA.  $p < 0,5$  considerado estatisticamente significativo.

**Resultados** - Os rins colhidos em paragem cardíaca, quando comparados com rins não submetidos a isquémia quente ou fria, apresentaram agravamento dos parâmetros funcionais de perfusão pulsátil (resistência e fluxo), aumento do peso e alterações morfológicas. Verificámos uma melhoria destes parâmetros quando a solução de preservação utilizada foi o Celsior + PEG.

**Conclusões** - Neste estudo demonstrámos, pela primeira vez, que a adição de PEG ao Celsior pode originar uma solução eficaz para a perfusão pulsátil de rins colhidos em paragem cardíaca.

## Summary

**Evaluation of different preservation solutions utilized in the machine perfusion of kidneys retrieved under cardiac arrest. An experimental study.**

Considering the special demands of organs recovered after cardiac death the solution that should optimize and preserve the best early graft function and long-term graft survival remains to be determined. Recently, polyethylene glycol (PEG), high-molecular weight colloid, due to its protective effect against ischemia and reperfusion injury, has been proposed to be added to different preservation solutions for cold storage. Celsior formulation was targeted to fulfil the principles of organ preservation. The aim of our study was to evaluate Celsior plus PEG as a machine perfusion solution for kidneys retrieved after cardiac death.

*Landrace pigs were killed by lethal injection. Kidneys were submitted to warm and cold ischemic injuries mimicking the injury suffered by donation after cardiac death and were machine perfused with Celsior, Celsior plus 30 mg/l of PEG 20,000 Da and Belzer MPS. We demonstrate that when kidneys, submitted to warm and cold ischemia injury, were machine perfused with Celsior plus PEG the IRR were lower and the renal flow rates were higher in comparison with Celsior alone or Belzer MPS in the same conditions. This study provides the first evidence that Celsior plus PEG is an effective solution for machine perfusion of kidneys recovered after cardiac death.*

## INTRODUÇÃO

O tempo de isquémia quente, que está inevitavelmente associado à colheita de órgãos em paragem cardíaca, tem um efeito deletério na viabilidade destes órgãos para transplante. A lesão daí resultante é responsável pelas maiores taxas de falência primária, função retardada e disfunção crónica do enxerto observadas nos transplantes com órgãos provenientes de dadores em paragem cardíaca, pelo que a utilização destes órgãos deve estar associada a estratégias que visem minimizar estas consequências<sup>[1,2]</sup>, designadamente a preservação renal em perfusão pulsátil (PP).

Actualmente, a PP realiza-se com a solução de preservação Belzer MPS. Uma das desvantagens desta solução consiste na sua alta viscosidade, o que dificulta a perfusão da micro-circulação renal, sobretudo se os rins tiverem sido colhidos após paragem cardíaca<sup>[3,4]</sup>, já que nestas circunstâncias o compromisso da microcirculação é mais acentuado. Para além disso, a presença do hidroxil-etil amido (HES) na sua composição, permanece controversa. O efeito benéfico pretendido consistia na prevenção do edema intersticial e protecção da matriz das metaloproteinasas<sup>[3, 4]</sup>, no entanto, o uso deste colóide revelou algumas desvantagens, nomeadamente pelo seu efeito agregante sobre os eritrócitos humanos<sup>[7]</sup> e do rato<sup>[3]</sup>. Este efeito provoca estase, devido a fenómenos oclusivos na microcirculação, que associado à alta viscosidade da solução compromete a eficaz perfusão renal<sup>[4,8]</sup>. Estes agregados de eritrócitos também contribuem para a adesão dos leucócitos ao endotélio, condição que é geradora da activação da cascata inflamatória<sup>[9]</sup>.

O polietileno glicol (PEG), um colóide de alto peso molecular, foi recentemente proposto para adição a diferentes soluções de armazenamento no frio<sup>[10]</sup>. Tem sido sugerido por diversos Autores que o hidroxil-etil amido pode ser eficazmente substituído pelo PEG<sup>[11]</sup>. O benefício esperado pela utilização do PEG de alto peso molecular seria o aumento da pressão oncótica, no entanto, em modelos animais de auto-transplantação renal no porco<sup>[12, 13, 14]</sup> o PEG parece também inibir a resposta inflamatória inicial, desencadeada pela lesão de isquémia reperfusion, melhorando a função renal e prevenindo a progressão para fibrose intersticial<sup>[12,13,15]</sup>.

O Celsior é uma solução de preservação inicialmente desenvolvida para a preservação do miocárdio, mas que actualmente é usada na colheita multi-orgânica para preservação a frio dos órgãos abdominais e torácicos. A sua composição preenche todos os requisitos necessários para a preservação de órgãos sólidos nomeadamente: prevenção do edema celular, do excesso de cálcio, da acidose intracelular e da lesão por radicais livres contribuindo para regeneração de moléculas de alta energia O glutatião reduzido é um dos antioxidantes mais eficazes disponíveis para uso clínico. O Celsior é também desprovido de colóides, o que reduz

dramaticamente a sua viscosidade, aumentando assim a sua perfusabilidade.

Tendo em conta o exposto e as necessidades particulares da preservação de rins colhidos em paragem cardíaca, podemos aceitar que a solução de preservação ideal, para otimizar e garantir a função inicial do enxerto e a sua sobrevivência à distância, ainda não está encontrada e testada. Neste contexto, admitimos que a adição de PEG ao Celsior poderia tornar esta solução adequada para perfusão pulsátil de rins particularmente lesados pela isquémia, como sejam os rins provenientes de dadores em paragem cardíaca. Neste trabalho apresentamos a avaliação da eficácia da PP com a solução padrão, o Belzer MPS, o Celsior e a solução que resulta da adição de PEG ao Celsior (Celsior + PEG) em rins colhidos após paragem cardíaca.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais e protocolo experimental

Foram utilizados porcos Landrace, com peso compreendido entre 40 e 50 kg, os quais foram sujeitos a um esquema de aclimação com a duração mínima de duas semanas realizado à temperatura de 25°C e com ciclos de luz de 14 horas diárias. Foi fornecida aos animais alimentação standard e água ad libitum até às 24 horas anteriores à data da experiência, momento a partir do qual se suspendeu a dieta e se manteve apenas a água. Todos os animais foram manuseados em concordância com a Guidance in the Operation of the Animals (Scientific Procedures) Act 1986, publicada pelo Her Majesty's Stationery Office, bem como com as regulamentações da Comunidade Europeia (Jornal Oficial da Comunidade Europeia L358/1 de 18/12/1986.)

Os rins foram divididos de forma aleatória em quatro grupos experimentais distintos: (1) Grupo Controlo: rins perfundidos na máquina de perfusão pulsátil sem terem sido submetidos a isquémia fria (IF) ou isquémia quente (IQ) (n=12); (2) Grupo isquémia fria (IF): rins perfundidos na máquina de perfusão pulsátil após 24 horas de isquémia fria (n=12); (3) Grupo isquémia quente (IQ): rins perfundidos na máquina de perfusão pulsátil após 30 minutos de isquémia quente (n=12); (4) Grupo isquémia quente + isquémia fria (IQ+IF): rins perfundidos na máquina de perfusão pulsátil após 30 minutos de isquémia quente seguida de 24 horas de isquémia fria (n=12). Em cada grupo de 12 rins, três séries de quatro rins cada foram perfundidos com três diferentes soluções de preservação: a) Celsior, b) Celsior + PEG ou c) Belzer MPS.

Os rins foram perfundidos, na máquina de perfusão pulsátil RM3-Renal Preservation System (Waters Medical System, Rochester, Minn, USA) com 500 ml de cada uma das soluções em estudo.

Na solução Celsior + PEG adicionou-se ao Celsior 30 mg/l de PEG com o peso molecular de 20,000 Da. Manteve-se a perfusão durante 6 horas a uma pressão sistólica entre 55-



Figura 1

Rim esquerdo e direito conectados à máquina de perfusão pulsátil

60 mmHg e os rins foram mantidos a uma temperatura de 4 a 6°C. Durante toda a experiência e após um período de estabilização inicial (5-10 min) foram registadas a cada minuto a pressão média de perfusão e o fluxo renal. A resistência intra renal (RIR) foi calculada pelo software do computador da RM3, através da fórmula:  $RIR = \text{pressão média/fluxo}$ . No ecrã da RM3 foram disponibilizados e gravados com uma frequência de um minuto, registos relativos aos seguintes parâmetros: pressão sistólica, média e diastólica; temperatura; fluxo renal e resistência intra renal. Durante a experiência, foi necessário ajustar o volume de ejeção de forma a manter a pressão de perfusão dentro dos limites pretendidos.

No final da experiência, procedeu-se à colheita de fragmentos de tecido renal que se preservaram em formol e azoto líquido.

O incremento de peso dos rins durante a PP foi calculado em percentagem com base nos valores do início e do final da perfusão.

### Procedimentos cirúrgicos

Os animais incluídos neste estudo foram submetidos a anestesia geral. A indução anestésica foi realizada com ketamina e xylazina e a anestesia geral mantida, após entubação traqueal, com isoflurano numa mistura de ar/oxigénio de (2/1). Até ao início da perfusão dos órgãos, a temperatura corporal foi mantida a 37,05°C e controlada através de uma sonda rectal. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram monitorizadas durante toda a experiência. Após laparotomia a aorta imediatamente abaixo do diafragma, a aorta terminal e a veia cava inferior foram identificadas, isoladas e referenciadas. Após administração sistémica de 10.000 UI de heparina inseriu-se uma canula na aorta terminal e induziu-se a paragem cardíaca através da administração de uma dose letal de pentobarbital de sódio. Após 30 minutos de paragem circulatória procedeu-se à clampagem da aorta imediatamente abaixo do diafragma e iniciou-se a perfusão dos órgãos abdominais, através da canula aórtica, com 4 litros de Lactato de Ringer a 4°C. A drenagem do efluente efectuou-se para a cavidade peritoneal através de incisão na veia cava inferior. Para melhor arrefecimento corporal preencheu-se a cavidade peritoneal com gelo. A artéria renal foi colhida com patch aórtico e a veia renal seccionada junto à sua inserção na veia cava. De seguida, os rins foram perfundidos com a solução de preservação de órgãos adequada e preservados no frio, a 4°C

C. No grupo Controlo os rins não foram submetidos a isquémia quente tendo sido perfundidos na RM3 logo que exequível. No grupo IF os rins, que também não sofreram isquémia quente, foram conectados à RM3 após um período de 24 horas de preservação no frio. No grupo IQ + IF os rins colhidos após 30 minutos de isquémia quente foram preservados no frio durante 24 horas tendo só então sido conectados à máquina de perfusão pulsátil. (Fig. 1)

### Avaliação histológica

A avaliação histológica foi realizada no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria. As amostras de rim colhidas no final da experiência (do 1/3 médio e do pólo inferior) foram fixadas numa solução de formalina a 10% com tampão PBS, mantidas à temperatura ambiente, desidratadas com etanol, embebidas em Paraplast (Sherwood Medical, Mahwah, NJ, USA) e obtidos cortes com 4 m de espessura. Em seguida os fragmentos foram corados com hematoxilina-eosina e as lâminas observadas por microscopia óptica (Dialux 22 Leitz).

A avaliação histológica das lesões renais foi realizada através de um método semiquantitativo. Utilizando uma ampliação de x400, observaram-se 20 campos a uma distância aproximada de 3 mm da cápsula renal. Foram examinados  $\pm 30$  túbulos por campo e utilizou-se uma classificação de 0 a 3, para cada campo: **0** histologia normal; **1** menos de 1/3 dos túbulos com alterações; **2** entre 1/3 e 2/3 dos túbulos com alterações; **3** Mais de 2/3 dos túbulos com alterações. Os critérios usados para classificar um túbulo como alterado foram: picnose nuclear, cariorrexis, cariólise e descamação celular para o interior do túbulo. À presença de células descamadas com núcleos alterados no interior dos túbulos foi atribuída a classificação de 2, independentemente do número de túbulos alterados nesse campo. A classificação final (Score) para cada rim correspondeu à média das avaliações obtidas nos 20 campos.

### Materiais

O PEG 20.000 Da foi adquirido na Sigma-Aldrich Química S.A. (Sintra, Portugal). O Celsior foi obtido na Genzyme Portugal (Sintra, Portugal). O Belzer MPS foi obtido no Institut Georges Lopez (Le Pontet, France). As cassetes MOX DCM-100 foram obtidas na Waters Medical Systems (Minnesota, EUA) e a máquina de perfusão pulsátil RM3 Renal Preservation System foi cedida pela Waters Medical Systems (Minnesota, EUA).

### Tratamento estatístico

Os dados são apresentados na forma de média e desvio padrão associado de n observações (média  $\pm$  desvio padrão), em que n corresponde ao número de registos ou número de amostras de perfusado em estudo.

Para a análise da resistência intrarenal medida ao longo dos 360 minutos (dados completos das curvas de resistência), testaram-se os efeitos dos diferentes tipos de isquémia e das diferentes soluções de preservação sobre esta variável através de um modelo de regressão linear múltipla de efeitos aleatórios.

Para a análise das características das curvas de resistência avaliaram-se três parâmetros que codificam aspectos relevantes das curvas: a área sob a curva, o declive e o valor médio nos últimos 20 minutos. A área sob a curva representa o valor médio ao longo da curva e o declive foi

determinado através do declive de uma recta de mínimos quadrados ajustada a cada curva individual.

Os efeitos da isquémia, da solução de preservação e da interacção destes dois factores sobre cada um dos parâmetros acima definidos foram testados por um modelo de regressão múltipla com agrupamento pelos casos e erros padrão robustos.

Os resultados da variação do peso e das alterações histológicas foram tratados através de uma análise de variância ANOVA de um factor, seguida de um pós-teste de Bonferroni para comparações múltiplas.

Para a realização dos cálculos utilizou-se o software STATA (versão 10.0) e Graph Pad Prism Statistical Package (versão 3.0).

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para um valor de  $p < 0,05$ .

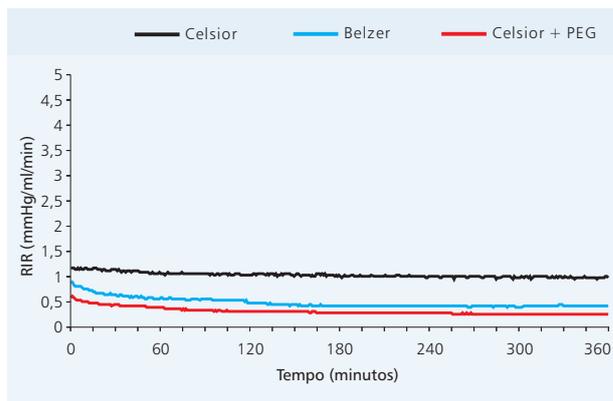
**RESULTADOS**

**Parâmetros funcionais**

Verificámos que os rins submetidos a diferentes condições de isquémia apresentavam diferentes padrões de perfusão. A análise dos dados completos das curvas de resistência, realizada através de um modelo de regressão linear múltipla de efeitos aleatórios, demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre todos os grupos excepto entre o grupo Controlo e o grupo IF, ou seja os valores de RIR foram piores na isquémia quente relativamente à isquémia fria e ainda piores quando os rins foram submetidos a ambos os tipos de isquémia (Tab.1). No entanto, estas variáveis foram melhorando ao longo das 6 horas de perfusão (Fig 2).

Para todos os grupos, sempre que a solução de perfusão utilizada foi o Celsior a resistência foi mais elevada comparativamente com as outras soluções. Estas diferenças tiveram significado estatístico. No entanto, quando se comparou a perfusão com Belzer MPS e com Celsior + PEG não existiu diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) - (Tab.2).

As características das curvas de resistência foram avaliadas através de três parâmetros que codificam aspectos relevantes das curvas: a área sob a curva, o declive e o valor médio nos últimos 20 minutos. Os efeitos da isquémia, da solução de preservação e da interacção destes dois factores sobre cada um dos parâmetros acima definidos foram



**Figura 2** Resistência intra renal no grupo Controlo

**Tabela 2** Análise por regressão linear múltipla da resistência intrarenal medida ao longo dos 360 minutos (por soluções)

	Coefficiente	Desvio Padrão	p
<b>Belzer vs.</b>			
Celsior	0.838	0.304	0.006
Celsior + PEG	0.287	0.199	0.149
<b>Celsior vs.</b>			
Celsior + PEG	1.048	0.267	<0.001

testados por um modelo de regressão múltipla com agrupamento pelos casos e erros padrão robustos. Assim, na comparação dos cálculos das áreas sob a curva, determinados através do declive de uma recta de mínimos quadrados ajustada a cada curva individual, as diferenças não foram estatisticamente significativas, mas foram consistentes com os resultados anteriores ou seja os valores da resistência foram mais altos no grupo da IQ+IF e mais elevados para todos os grupos quando a solução de preservação utilizada foi o Celsior (Tab.3).

Relativamente ao declive todos os valores foram negativos ou seja os valores finais de resistências foram inferiores aos valores iniciais. Existiu uma interacção entre os diferentes grupos e as soluções de perfusão utilizadas, ou seja o efeito das soluções não foi uniforme para todos os grupos. Os declives não foram idênticos em todos os grupos ( $p < 0,05$ ) e dependeram das soluções ( $p < 0,001$ ). Registaram-se os maiores declives no grupo IQ+IF e na solução Celsior e os menores valores no Grupo Controlo e na solução Celsior + PEG (Tab. 4).

**Tabela 1** Análise por regressão linear múltipla da resistência intrarenal medida ao longo dos 360 minutos (por grupos).

	Coefficiente	Desvio Padrão	p
<b>Controlo vs.</b>			
IF	0.122	0.135	0.65
IQ	0.738	0.259	0.004
IQ+IF	1.426	0.344	<0.001
<b>IF vs.</b>			
IQ	0.630	0.277	0.023
IQ+IF	-1.317	0.362	<0.001
<b>IQ vs.</b>			
IQ+IF	-0.701	0.348	<0.044

**Tabela 3** Valores (média e desvio padrão) da área sob a curva por grupo e solução

	Celsior		Belzier		Celsior + PEG	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controlo	1.018	0.123	0.475	0.008	0.306	0.075
IF	1.149	0.575	0.430	0.086	0.389	0.069
IQ	2.621	0.641	1.199	0.287	0.569	0.113
IQ + IF	3.002	1.186	1.899	0.939	1.283	0.534

**Tabela 4** Valores (média e desvio padrão) do declive por grupo e solução

	Celsior		Belzer		Celsior + PEG	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controlo	-0.0004	0.0001	-0.0007	0.0001	-0.0004	0.0003
IF	-0.0018	0.0009	-0.0003	0	-0.0005	0.0002
IQ	-0.0037	0.0019	-0.0010	0.0007	-0.0001	0
IQ + IF	-0.0064	0.0050	-0.0017	0.0004	-0.0005	0.0002

Relativamente à média da resistência nos últimos 20 minutos, existiu também interação, ou seja o efeito das diferentes soluções de perfusão não foi constante em todos os grupos. Globalmente, os resultados mostram que a resistência, nos últimos 20 minutos, foi mais elevada no grupo IQ+IF para todas as soluções. Foi ainda mais elevada quando a solução de perfusão utilizada foi o Celsior e mais baixa quando ao Celsior se associou o PEG (Tab. 5).

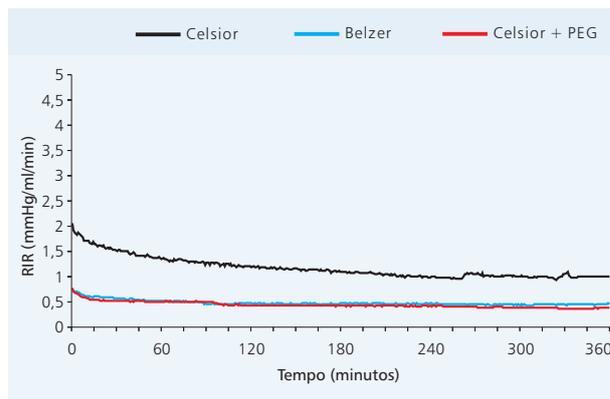
**Tabela 5** Média da resistência nos últimos 20 minutos

	Celsior	Belzer	Celsior + PEG
	Média	Média	Média
Controlo	3.458	0.408	0.239
IF	4.467	0.404	0.315
IQ	12.042	1.124	0.542
IQ + IF	15.969	1.643	1.168

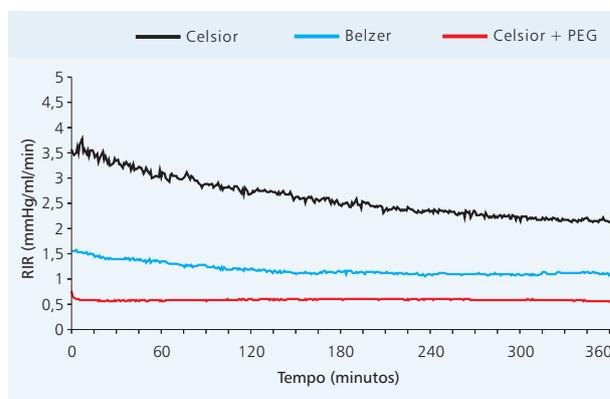
Comparando a perfusão com as três soluções em cada grupo verificamos que: No grupo Controlo, os valores médios de RIR dos rins perfundidos com as soluções de Belzer MPS ou Celsior + PEG foram muito baixos, <1mmHg/ml/min e permaneceram muito baixos durante todo o período de perfusão, o que correspondeu a valores elevados de fluxo renal. O declive das curvas de RIR foi semelhante, apresentando um desnível mínimo, com todas as soluções de perfusão (Fig. 2).

No grupo IF os parâmetros de perfusão foram ligeiramente melhores para a solução de Celsior + PEG do que para a de Belzer MPS (p<0,05). Nos rins perfundidos com Celsior atingiu-se o estado de equilíbrio inicial com parâmetros de perfusão piores do que com as outras duas soluções e os valores finais de RIR foram também piores. Os valores médios de perfusão no final do período de experiência (últimos 20 minutos) foram semelhantes no grupo Controlo e no grupo IF excepto quando se comparam os valores dos rins perfundidos com Celsior + PEG, sendo os valores encontrados após isquémia fria ligeiramente mais desfavoráveis do que os do grupo Controlo, apesar de ter sido com Celsior + PEG que se encontraram os melhores índices de perfusão final no grupo IF (Fig. 3).

No grupo IQ os valores de RIR iniciais com a perfusão de Celsior + PEG foram <1mmHg/ml/min enquanto que os valores, após o estado de equilíbrio, dos rins perfundidos com Celsior foram substancialmente piores. Ao longo da perfusão os valores de RIR foram melhores com a solução Celsior + PEG relativamente às outras soluções (Fig. 4). Para as soluções de Celsior e de Belzer MPS os parâmetros estudados foram



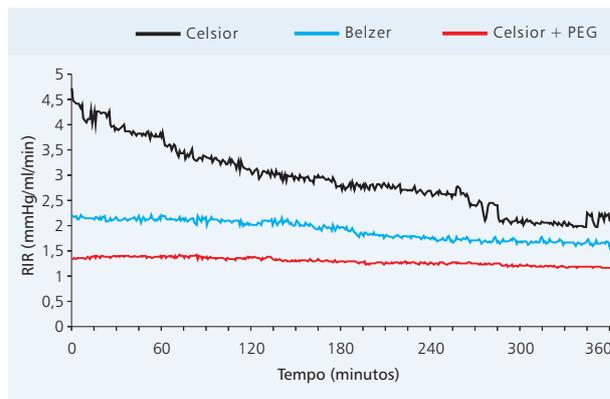
**Figura 3** Resistência intra renal no grupo Isquémia Fria



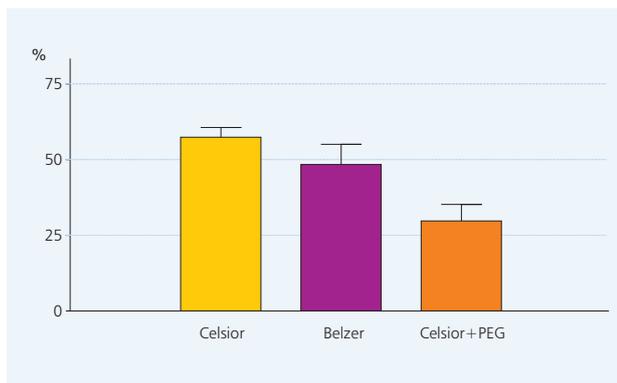
**Figura 4** Resistência intra renal no grupo Isquémia Quente

significativamente piores nas condições de isquémia quente, quando comparados com os equivalentes do grupo Controlo e com os do grupo IF.

No grupo submetido a isquémia quente seguida de isquémia fria (IQ+IF) os valores de RIR foram significativamente mais elevados do que os valores de RIR determinados nas outras condições de isquémia. Este achado foi verificado com todas as soluções de perfusão. Como nos outros grupos de estudo os valores de RIR foram mais baixos quando na PP se utilizou Celsior + PEG (Fig. 5).



**Figura 5** Resistência intra renal no grupo Isquémia Quente + Isquémia Fria.


**Figura 6**

Incremento de peso durante a perfusão pulsátil

### Varição de peso

Durante a PP, a percentagem de aumento de peso dos rins foi maior quando perfundidos com Celsior e mais reduzida quando a perfusão foi feita com Celsior + PEG ( $p < 0,001$ ) e foi também maior quando comparámos Belzer MPS com Celsior + PEG ( $p < 0,05$ ) como soluções de perfusão (Fig. 6).

### Histologia

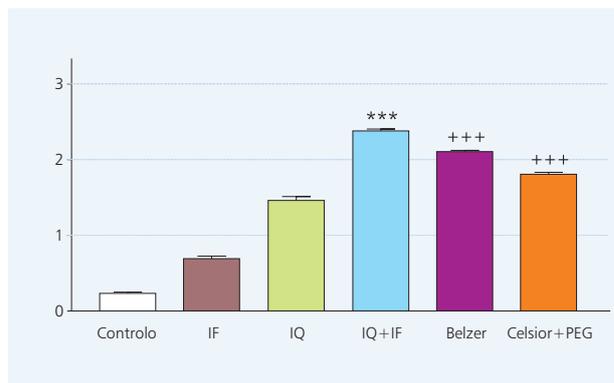
De acordo com os critérios previamente descritos foi atribuída a seguinte classificação aos diferentes grupos: Grupo Controlo (Celsior) Score de  $0,21 \pm 0,029$ ; Grupo IF (Celsior) Score de  $0,62 \pm 0,057$ ; Grupo IQ (Celsior) Score de  $1,31 \pm 0,087$ ; Grupo IQ+IF (Celsior) Score de  $2,13 \pm 0,054$ . À perfusão do Grupo IQ+IF com Belzer foi atribuída o Score de  $1,89 \pm 0,023$  e com Celsior + PEG o Score de  $1,62 \pm 0,043$  (Fig. 7).

Comparativamente com a histologia tubular normal observada no grupo Controlo os rins submetidos a isquémia quente e fria (IQ + IF) apresentavam alterações marcadas da estrutura tubular e edema intersticial. Nessas circunstâncias as células tubulares apresentavam vacuolização do citoplasma, condensação nuclear e marcada descamação nuclear para o interior dos túbulos. Nos grupos IF e IQ as alterações observadas foram intermédias entre aqueles dois grupos sendo contudo mais graves para o grupo da isquémia quente. A perfusão dos rins com Belzer ou Celsior + PEG reduziu substancialmente estas alterações, com particular destaque para esta última solução (Fig. 8).

### DISCUSSÃO

Ao longo deste trabalho, verificámos que rins submetidos a isquémia fria ou quente apresentaram variações nos parâmetros de perfusão. Estas variações foram mais significativas para a isquémia quente do que para a isquémia fria e ainda maiores quando os rins foram submetidos a ambos os tipos de isquémia. A uma maior agressão correspondeu um aumento da resistência intrarenal e uma diminuição dos fluxos, variáveis que foram melhorando ao longo das 6 horas em perfusão pulsátil.

Estes resultados evidenciam, o efeito negativo da isquémia fria quando esta se sobrepõe a um período de isquémia quente e o efeito positivo da perfusão pulsátil na melhoria dos parâmetros funcionais. Estes achados estão de acordo com os resultados obtidos por outros grupos de


**Figura 7**

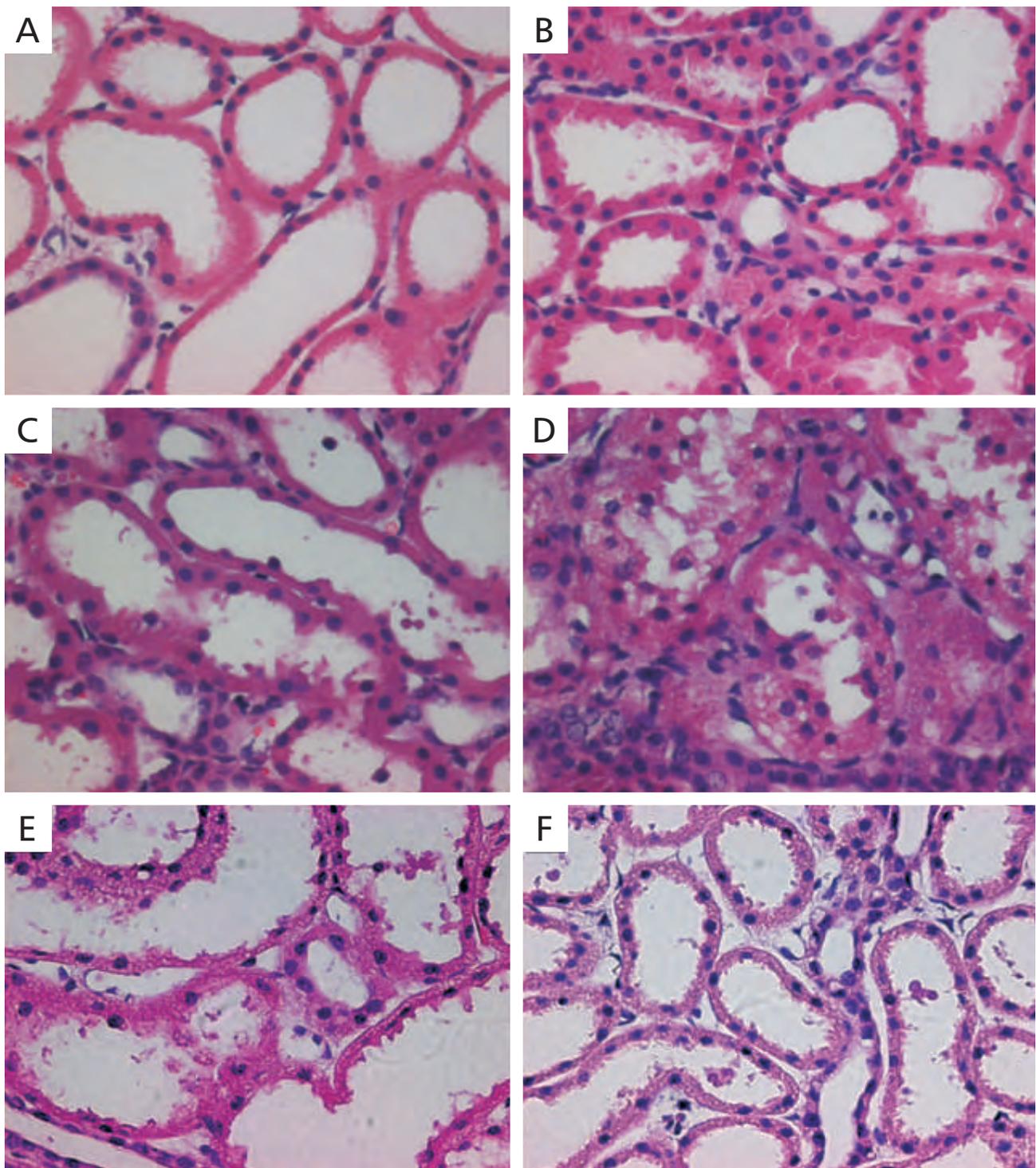
Score histológico. (\* vs Controlo do Celsior; + vs Grupo IQ+ IF do Celsior)

investigadores e publicados na literatura [16, 17, 18]. O que nós demonstrámos de novo foi, que a adição de PEG ao Celsior tornou esta solução uma alternativa eficaz e vantajosa para a preservação pulsátil de órgãos particularmente lesados, como seja os órgãos colhidos em dadores de coração parado, nas nossas condições experimentais.

De facto, no nosso estudo, quando os rins sujeitos a lesão de isquémia quente e/ou fria foram perfundidos na máquina de perfusão pulsátil com Celsior + PEG, a RIR foi mais baixa e os fluxos foram mais altos em comparação com a perfusão pulsátil com Celsior isoladamente. Tal como esperado, quando rins submetidos a 30 minutos de isquémia quente ou quando à isquémia quente se seguiu um período de 24 horas de isquémia fria, a RIR foi significativamente maior do que nos rins que não sofreram aquele tipo de agressão ou que sofreram apenas isquémia fria. Este impacto negativo da isquémia quente e fria foi crítico quando a solução utilizada foi o Celsior. O impacto positivo da adição de PEG ao Celsior foi mais marcado no grupo IQ+IF. De acordo com os nossos resultados o efeito deletério da isquémia quente e fria faz-se sentir desde o início da perfusão através de alterações muito marcadas das resistências e dos fluxos. Mas, se neste grupo a solução de preservação utilizada for o Celsior + PEG, os valores iniciais destes dois parâmetros são apenas ligeiramente piores do que nos grupos Controlo ou IF. Globalmente, os valores mais favoráveis de RIR e fluxos obtiveram-se quando a solução usada foi o Celsior + PEG ( $p < 0,001$ ). Se levarmos em conta a RIR final e a pequena inclinação das curvas da perfusão com Celsior + PEG podemos salientar que o efeito protector desta solução faz-se sentir muito precocemente. Os nossos resultados mostram ainda que o Celsior isoladamente foi uma solução inapropriada para a preservação pulsátil. Mas a adição de PEG a esta solução melhorou dramaticamente os parâmetros de perfusão: RIR e fluxos, tornando-os mais favoráveis do que aqueles obtidos com a perfusão com a solução tida como padrão Belzer MPS.

As alterações histológicas observadas, variaram entre o Score de 0,21 para o grupo Controlo e o Score de 2,13 para o grupo IQ+IF. A adição de PEG à solução de preservação reduziu substancialmente os sinais de lesão celular e tubular e o edema intersticial. Comparativamente à solução tida como padrão Belzer MPS a solução resultante da adição de PEG ao Celsior mostrou ser superior na manutenção da integridade do parênquima renal.

A concordância observada entre os parâmetros



**Figura 8**

*Histologia renal (H-E) x400: A Controlo; B Grupo IF; C Grupo IQ; D Grupo IQ+IF; E Grupo IQ+IF perfundido com Belzer; F Grupo IQ+IF perfundido com Celsior + PEG. Nos fragmentos de rins perfundidos com Celsior, após serem submetidos a isquémia quente e fria, verificou-se a existência de picnose nuclear, cariorrexis, desorganização da arquitetura tubular e edema intersticial. A adição de PEG à solução de perfusão reduziu consideravelmente estas alterações.*

funcionais e histológicos poderá alargar o número de critérios de viabilidade renal disponíveis e ajudar a determinar com maior acuidade a qualidade dos rins antes do transplante. A significativa redução no aumento de peso no final da perfusão obtida com a solução Celsior+PEG comparativamente às outras soluções em estudo traduz muito

provavelmente uma redução do edema celular. Também aqui a associação do Celsior e do PEG parece ter um efeito sinérgico nas suas qualidades de preservação.

Em resumo, tanto quanto é do nosso conhecimento demonstrámos, pela primeira vez, que a adição de PEG ao Celsior pode vir a originar uma solução eficaz para a perfusão

pulsátil de rins colhidos em paragem cardíaca. Esta afirmação é baseada em dados obtidos pela análise de parâmetros, que sendo até ao momento os melhores critérios conhecidos de viabilidade não dispensam, no entanto, mais estudos para suportarem o uso desta solução na prática clínica.

**Agradecimentos:** Os Autores agradecem o apoio da Fundação Calouste Gulbenkian para a realização deste trabalho. Agradecem ainda a colaboração dos Professores Afonso Fernandes e António Gouveia na avaliação histológica e tratamento estatístico dos resultados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rubinsky B. Principles of low temperature cell preservation. *Heart Fail Rev* 2003;8:277-284.
2. Sohrabi S, Navarro AP, Wilson C, Sanni A, Wyrley-Birch H, Anand DV, Reddy M, Rix D, Jacques B, Manas D, Talbot D. Donation after cardiac death kidneys with low severity pre-arrest acute renal failure. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):571-5.
3. Van der Plaats A, Hart NA, Morariu AM, et al: Effect of University of Wisconsin organ-preservation solution on haemorheology. *Transpl Int* 32:623, 2004
4. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, et al: Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:222, 2001
5. Belzer FO, Southard JH: Principle of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 45:673, 1988
6. Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, et al: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 340:129, 1992
7. Morariu AM, Vd Plaats A, V Oeveren W, et al: Hyperaggregating effect of hydroxyethyl starch components and University of Wisconsin solution on human red blood cells: a risk of impaired graft perfusion in organ procurement? *Transplantation* 76:37, 2003
8. Zwaal RF, Schroit AJ: Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 89:1121, 1997
9. Pearson MJ, Lipowsky HH: Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary venules of rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:460, 2000
10. Dutheil D, Rioja-Pastor I, Tallineau C, et al: Protective effect of PEG 35.000 Da on renal cells: paradoxical activation of JNK signalling pathway during cold storage. *Am J Transplant*, 6:1529, 2006
11. Ben Abdennebi H, Steghens JP, Hadj-Aissa A, et al: A preservation solution with polyethylene glycol and calcium: a possible multiorgan liquid. *Transpl Int* 15:348, 2002
12. Huet T, Mothes D, Goujon JM, et al: Protective effect of polyethylene glycol against prolonged cold ischemia and reperfusion injury: study in the isolated perfused kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 297:946, 2001
13. Huet T, Goujon JM, Baumert H, et al: A Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia / reperfusion in auto transplanted pig kidneys. *Kidney Int* 62:654, 2002
14. Faure JP, Petit I, Zhang K, et al: Protective roles of Polyethylene glycol and trimetazidine against cold ischemia and reperfusion injuries of pig kidney transplantation. *Am J Transplant* 4:495, 2004
15. Jayle C, Corbi P, Eugene M, et al: Beneficial effect of polyethylene glycol in lung preservation: early evaluation by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Ann Thorac Surg* 76:896, 2003
16. Hansen TN, D'Alessandro A, Southard JH: Reduced renal vascular injury following warm ischemia and preservation by hypothermic machine perfusion. *Transplant Proc*. 1997, 29: 3577-3579
17. Stubenitsky BM, Booster MH, Brasile L, Green EM, Jacobs RWA, Stroosma OB, Kootstra G: Impact of limited cold ischemia on renal function. *Transplant Proc*, 2000; 32:3839
18. Nicholas R. Brook, Amanda J. Knight, Michael L. Nicholson: Intra-renal resistance reflects warm ischaemic damage, and is further increased by static cold storage: a model of non-heart-beating donor kidneys. *Med Sci Monit*, 2003; 9(7):271-275

# ANÁLISE DA PRESSÃO DO SACO ANEURISMÁTICO APÓS A IMPLANTAÇÃO DE ENDOPROTESES DE DIÂMETROS DIFERENTES, NUM MODELO ANIMAL EM ANEURISMAS DA AORTA ABDOMINAL

Carlos Vaquero, Nuria Arce, Maria Victoria Diago, Carmen Grajal, Javier Agudo, Rafael Martinez

Laboratório de Investigação Cirúrgica e de Técnicas Experimentais, Unidade de Investigação em Angiologia, Faculdade de Medicina, Departamento Universitário de Histologia e Biologia Celular da Faculdade de Medicina de Valladolid e Instituto Cardiovascular de Santacruz de Tenerife, Canarias

## Resumo

**Objectivo** - O efeito de um "stent" autoexpansível flexível de fio simples 48 (Wallgraft Boston Scientific) em aneurismas da aorta abdominal foi estudado num novo modelo animal. Nós realizámos este estudo a fim de analisar as propriedades mecânicas de endoprotéses de Wallgraft® de metal não revestido e investigar as suas respostas às forças hemodinâmicas.

**Métodos** - Aneurismas foram criados interpondo segmentos fusiformes de PTFE nas aortas infrarenais de 12 porcos brancos grandes. Os porcos foram avaliados após 2 semanas com pressão de telemetria, ultrasonografia e métodos arteriográficos. A colocação endovascular dos enxertos, 2 semanas após a criação dos aneurismas, foi executada sob controlo arteriográfico em metade dos porcos (segundo grupo do estudo). Estes porcos foram avaliados semanalmente após "stenting" pela pressão de telemetria, ultrasonografia e métodos arteriográficos, foram então sacrificados para avaliação patológica.

**Resultados** - Em 6 semanas os aneurismas no primeiro grupo eram pulsáteis com endoteliasização parcial e nenhum trombo intramural. A colocação do "stent" de tamanho diferente no segundo grupo foi realizada facilmente. "Stenting" resultou numa redução imediata da pulsatilidade da parede de todos os aneurismas e na trombose do saco excluído do aneurisma em três casos. Noutros três casos a pressão de pulso no saco foi reduzida. Em todos os casos havia uma redução significativa no diâmetro máximo do aneurisma quando medido semanalmente, após "stenting".

**Discussão e conclusões** - Um modelo com aproximação a dimensões humanas de um aneurisma aórtico pulsátil, não-trombogénico foi desenvolvido com sucesso para o estudo de endoprotéses antes de seu uso clínico. A colocação endovascular deste simples Wallgraft de múltiplo-fio foi associada a reduções no pulsatilidade dos aneurismas, na pressão de pulso dentro do saco e no diâmetro máximo do aneurisma sobre o período do estudo. O stenting foi associado com trombose do saco excluído do aneurisma em 50% dos casos.

## Summary

### **Analysis of intrasac pressure after implantation of endoprosthesis with different diameters, in an animal model of abdominal aortic aneurysm**

**Purpose** - The effect of a plain 48-wire self-expanding flexible stent (Wallgraft Boston Scientific) on abdominal aortic aneurysms has been studied in a new animal model. We performed this study in order to analyze the mechanical properties of bare-metal Wallgraft® endoprostheses to investigate their responses to hemodynamic forces.

**Methods** - Aneurysms were created by interposing fusiform segments of PTFE into the infrarenal aortas of 12 Large White pigs. The pigs were assessed after 2 weeks by telemetry pressure, ultrasonography and arteriography methods. Endovascular placement of the stents, 2 weeks after aneurysm creation, was performed under arteriographic control in the half of pigs (Second group of study). These pigs were assessed by telemetry pressure, ultrasonography and arteriography methods, weekly after stenting; they were then sacrificed for pathological examination.

*Results - At 6 weeks the aneurysms in the first group were pulsatile with partial endothelialisation and no mural thrombus. Placement of the stent of different size in the second group was easily accomplished. Stenting resulted in an immediate reduction in wall pulsatility of all aneurysms and thrombosis of the excluded aneurysm sac occurred in three cases. In the other three cases the pulse pressure in the sac was reduced. In all cases there was a significant reduction in the maximum aneurysm diameter when measured weekly after stenting.*

*Discussion and conclusions - A pulsatile, non-thrombogenic aortic aneurysm model approaching human dimensions has been successfully developed for the study of endoprostheses prior to their clinical use. Endovascular placement of a plain, multiple-wire Wallgraft was associated with reductions in aneurysm pulsatility, pulse pressure within the sac and maximum aneurysm diameter over the study period. Stenting was associated with thrombosis of the excluded aneurysm sac in 50% of the cases.*

## INTRODUÇÃO

Os stents metálicos não revestidos tais como o Wallgraft® Endoprosteses (Boston Científico Corp) foram usados para o tratamento de doenças oclusivas,<sup>1,2</sup> e para a exclusão dos aneurismas aorticais abdominais (AAA).<sup>3-5</sup> A endoprótese é 10 vezes mais flexível (elástica) do que é a parede da aorta abdominal aneurismática. Gráficos mostram as mudanças no diâmetro e no comprimento do stent quando exposto a uma escala de pressões internas e externas da artéria. A pressão transmural local elevada, detectada ao longo da prótese, pode contribuir para a fadiga do material.<sup>6,7</sup>

Nós executámos este estudo a fim analisar as propriedades mecânicas da parede da aorta num modelo animal e para avaliar as suas respostas às forças hemodinâmicas. Informação nova que pode ser útil para o projecto melhorado da prótese é apresentada.

## MÉTODOS

Doze grandes porcos brancos com peso  $20 \pm 3.4$  quilogramas foram usados neste estudo. A investigação foi aprovada pela comissão de ética em experimentação animal da Universidade de Valladolid e conformou-se à Guia para o uso e cuidados dos animais de laboratório publicados pelos institutos nacionais dos Estados Unidos da saúde (publicação N° 85-23 de NIH, revistas 1996) e Diretivo Europeu (1986) e Lei Espanhola (2005). Todos os animais foram eliminados em aproximadamente 60 dias. Os animais receberam Clopidogrel para a prevenção de trombose secundária em todo o estudo.

A aorta abdominal foi exposta do nível das artérias renal até à trifurcação aórtica. O controlo vascular das artérias foi realizado neste segmento da aorta com laços de sylvatic. Após a clampagem, uma aortotomia longitudinal foi executada com o comprimento suficiente para fechar a arteriotomia, com um "patch" de PTFE na aorta infrarenal com sutura de prolene 6/0 de modo a criar um aneurisma da aorta abdominal. Antes de se encerrar a arteriotomia foi colocado um sensor da pressão para a monitorização de sinais de telemetria no saco do aneurisma criado cirurgicamente (Fig. 1)

Uma medida da pressão foi feita novamente usando o dispositivo de medição de pressão no saco do aneurisma, semanalmente durante um mês. Após este período de controlo os animais foram anestesiados em condições semelhantes à primeira vez e através de uma arteriotomia femoral foram colocadas as endopróteses Wallgraft com tamanhos diferentes a 8, 10, 12 milímetros de diâmetro em cada quatro animais (três subgrupos do estudo), entre os topos proximais e distais com a exclusão do saco do



Figura 1

Fotografia da implantação do sensor no patch para a criação do aneurisma abdominal.

aneurisma. O sistema e a pressão do saco do animal foram testados semanalmente durante um mês (Fig. 2). O sensor utiliza um modelo tecnológico em estudo junto com eletrónica de monitorização externa específica para fornecer medidas da pressão interna do saco sem fios. A necropsia em todos os animais demonstrou uma correlação clínica adequada ao protocolo instituído. As variáveis descontínuadas são expressas como o  $\pm$ SD médio. A análise das medidas de variação repetidas foram usadas para testar os médias derivadas das medidas da pressão. Um valor menos de 0.05 de P foi considerado estatisticamente significativo.

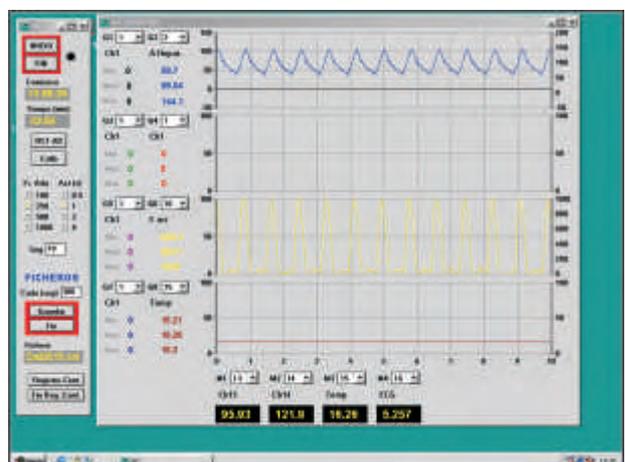


Figura 2

Sistema do registo empregado na avaliação da pressão interna do saco no estudo.

## RESULTADOS

Os resultados da pressão do estudo são explicados na tabela I. A pressão sistémica na totalidade dos animais mostra valores semelhantes em todos os grupos estudados. A pressão interna do saco é diferente nos diversos grupos de animais estudados de acordo com o tamanho da endoprótese colocada. O sistema "sem-fios" foi capaz de medir a pressão sistólica e diastólica e produzir uma curva de pressão. Os dados detalhados da medida da mudança do Wallstent devido a uma escala de pressões exercidas para o tamanho diferente do stent-graft, são mostrados na tabela I. Ao ler o diagrama, tem de ser levado em conta que o stent introduzido no aneurisma tem um diâmetro que é menor do que 8 milímetros. Para aqueles valores do diâmetro de stent, mostra que uma pressão pequena implica o deslocamento radial grande. Quando o diâmetro alcança aproximadamente 12 milímetros, o stent torna-se duro e o deslocamento radial com respeito à pressão exercida é pequeno. Quando o stent expande devido à pressão interna exercida pelo fluxo do sangue em cada sístole, seu comprimento contrai-se significativamente. Se a aorta for axialmente dura e resistir a mudança do comprimento no stent, a seguir uma força tão grande quanto 12 milímetros, pode agir no sentido axial na parede aórtica. Se o stent não for ancorado firmemente na aorta, o stent pode migrar.

**Valores da pressão interna do saco nos diversos períodos de tempo estudados em grupos diferentes com vários diâmetros de dispositivos implantados.**

**Tabela I**

Tamanho graft	Valores da pressão intrasaco (mm Hg)				Pressão Sistémica
	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	Média
8 mm	80±12	45±9*	22±9*	6±3*	134±24
10 mm	67±14	33±13*	12±8*	2±2*	153±22
12 mm	56±10*	34±12*	10±8*	3±1*	144±25

\*Valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05-0,001$ )

## DISCUSSÃO

As diversas equações descritas pelos autores<sup>8-13</sup> esclarecem a resposta "eficaz" de paredes vasculares às forças induzidas pela natureza pulsátil do fluxo do sangue, em pleno acordo com experiências in vitro.<sup>10</sup> As propriedades mecânicas da membrana<sup>12,13</sup>, a fim de demonstrar o comportamento da parede vascular. Estas equações esclarecem a resposta "eficaz" de paredes vascular às forças induzidas pela natureza pulsátil do fluxo do sangue. O modelo da interação da líquido-estrutura descreve o fluxo do sangue em vasos complacentes e foi testado num laboratório experimental

cardiovascular<sup>10</sup>. As propriedades mecânicas de vários stents foram descritos<sup>14,15</sup> usando a teoria da haste delgada<sup>15</sup> e o modelo "feixe sob fundo elástico"<sup>14</sup>, associado a medidas experimentais, in vitro. As medidas foram executadas nas endopróteses de Wallstent (Boston Scientific). As equações matemáticas que descrevem a resposta de um stent e um stent-graft às pressões internas e externas foram derivadas, e os resultados foram comparados com os dados experimentais. Uma concordância excelente foi encontrada<sup>14,15</sup>. A resposta da endoprótese metálica de Wallstent com respeito à carga da pressão de estática foi medida experimentalmente e modelada usando a teoria da haste delgada. Uma única folha de uma endoprótese de Wallstent é aproximadamente 10 vezes mais elástica do que é a parede do aorta dum aneurisma abdominal<sup>16,17</sup>. Mas nós pretendemos identificar as propriedades gerais das próteses que podem ser melhoradas para um melhor desempenho. A relação precisa medida entre a mudança no diâmetro do stent e a carga de pressão exercida é mostrada em mais detalhes no valor da força axial nos locais de fixação.<sup>14</sup> Nós executámos um estudo numérico da resposta dinâmica da endoprótese de Wallstent às forças pulsáteis exercidas pelo fluxo do sangue<sup>17</sup> da taxa de fluxo na extremidade proximal do aorta abdominal<sup>14-17</sup>. Neste momento, não estamos interessados no estudo preciso, paciente-específico do desempenho da prótese. O nosso estudo mostra que a prótese autoexpansível não revestida de Wallgraft é extremamente flexível. Os deslocamentos radiais e longitudinais durante cada ciclo cardíaco são grandes com repercussão na pressão interna do saco. A pulsação repetida que afecta a prótese e as forças de grande magnitude medidas e calculadas perto dos locais de fixação puderam ser responsáveis pela fraca fixação e a migração do stent de tais próteses "mais macias", que foram descritas por Umscheid e por Stelter<sup>18</sup>. Isto causa a tensão elevada em cima da parede aortic nativa nos locais de fixação. Além disso, devido à rigidez da prótese, a pressão local calculada no saco ao longo da prótese é elevada, o que indica um potencial para a fadiga do material. Se o exoesqueleto fosse flexível (como o stentgraft de Nitinol), a pulsação do exoesqueleto contra o enxerto minimamente compliant, a que é juntado por suturas do poliéster, pôde causar a falha da sutura, como relatado por Zarins e por colegas<sup>19</sup> que as aplicações futuras dos nossos resultados incluem o estudo do fluxo nas endopróteses nos pacientes, o estudo da influência de factores hemodinâmicos, tais como taxas do stress da parede, na oclusão dos membros do enxerto. Os resultados preliminares destes autores são incentivadores. As melhorias no desenho de próteses bifurcadas, que minimizam a probabilidade da oclusão, estão em estudo. Entretanto, uma validação experimental adicional é necessária para que os resultados do nosso estudo sejam usados para melhorar o desenho das próteses.

## BIBLIOGRAFIA

- Damaraju S, Cuasay L, Le D, Strickman N, Krajcer Z. Predictors of primary patency failure in Wallstent self-expanding endovascular prostheses for iliofemoral occlusive disease. *Tex Heart Inst J* 1997;24:1738.
- Krajcer Z, Sioco G, Reynolds T. Comparison of Wallgraft and Wallstent for treatment of complex iliac artery stenosis and occlusion. Preliminary results of a prospective randomized study. *Tex Heart Inst J* 1997;24:1939.
- Howell MH, Zaqq M, Villareal RP, Strickman NE, Krajcer Z. Endovascular exclusion of abdominal aortic aneurysms: initial experience with stent-grafts in cardiology practice. *Tex Heart Inst J* 2000;27:13645.
- Krajcer Z, Khoshnevis R, Leachman DR, Herman H. Endoluminal exclusion of an iliac artery aneurysm by Wallstent endoprosthesis and PTFE vascular graft. *Tex Heart Inst J* 1997;24:114.
- Achari A, Krajcer Z. A novel method for endoluminal treatment

- of abdominal aortic aneurysms with bare-metal Wallstent endoprotheses and endovascular coils. *Tex Heart Inst J* 1998;25:448.
6. Zarins CR. The AneuRx Clinical Trial at 8 years. *Endovascular Today* 2004;July Suppl:711.
  7. Zarins CK, White RA, Moll FL, Crabtree T, Bloch DA, Hodgson KJ, et al. The AneuRx stent graft: four-year results and worldwide experience 2000 [published erratum appears in *J Vasc Surg* 2001;33:1318]. *J Vasc Surg* 2001; 33(2 Suppl):S13545.
  8. Canic S, Kim EH. Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model of blood flow through compliant axisymmetric vessels. *Math Meth Applied Sci* 2003; 26:116186.
  9. Canic S, Tambaca J, Lamponi D, Mikelic A. Self-consistent effective equations modeling blood flow in medium-to-large compliant arteries. *SIAM J Multiscale Modeling and Simulation* 2005;3(3):55996..
  10. Canic S, Mikelic A, Tambaca J. A two-dimensional effective model describing fluid-structure interaction in blood flow: analysis, simulation and experimental validation. *Special Issue of Comptes Rendus Mecanique (Acad Sci Paris)* 2005.
  11. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C, McDonald DA, editors. *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principle*. 4th ed. London: Oxford University Press; 1998.
  12. Fung YC. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1993.
  13. Quarteroni A, Tuveri M, Veneziani A. Computational vascular fluid dynamics: problems, models and methods [survey article]. *Computing and Visualization in Science* 2000; 2:16397.
  14. Wang R, Ravi-Chandar K. Mechanical response of a metallic aortic stent-I. Pressure-diameter relationship. *J Appl Mech* 2004;71: 697705.
  15. Wang R, Ravi-Chandar K. Mechanical response of a metallic aortic stent-II. A beam on elastic foundation model. *J Appl Mech* 2004;71:70612.
  16. Lnné T, Ståle H, Bengtsson H, Gustafsson D, Bergqvist D, Soneson B, et al. Noninvasive measurement of diameter changes in the distal abdominal aorta in man. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18:4517.
  17. MacSweeney ST, Young G, Greenhalgh RM, Powell JT. Mechanical properties of the aneurysmal aorta. *Br J Surg* 1992; 79: 12814.
  18. Umscheid T, Stelter WJ. Time-related alterations in shape, position, and structure of self-expanding, modular aortic stent-grafts: a 4-year single-center follow-up. *J Endovasc Surg* 1999;6:1732.
  19. Zarins CK, Arko FR, Crabtree T, Bloch DA, Ouriel K, Allen RC, White RA. Explant analysis of AneuRx stent grafts: relationship between structural findings and clinical outcome. *J Vasc Surg* 2004; 40:111.

---

**Nota:** Este trabalho foi realizado com o apoio da Associação para o Desenvolvimento da Cirurgia (MD 15/2005)

# TRATAMENTO CIRÚRGICO DE UMA FIBRODISPLASIA COMPLEXA DA CARÓTIDA INTERNA

Orlanda Castelbranco, Paulo Almeida, Carlos Martins, A. Dinis da Gama

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

## Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 46 anos de idade, admitida com o diagnóstico de acidentes isquémicos cerebrovasculares recorrentes que obrigaram a internamento hospitalar e investigação múltipla. Os resultados dessa investigação permitiram documentar a existência de uma dissecção com oclusão completa da carótida interna direita e uma lesão complexa, angulada e com microaneurismas, do terço médio da carótida interna esquerda, compatível com o diagnóstico de fibrodissplasia carotídea. Devido às particularidades da lesão, insusceptível de ser tratada por técnicas endovasculares, foi a doente submetido a cirurgia excisional, seguida de substituição por enxerto venoso. A operação e o pós-operatório decorreram normalmente sem complicações e a doente teve alta assintomática. Revista um mês após a operação encontrava-se bem e um ecodoppler de controlo demonstrava o enxerto venoso a funcionar em excelente condição. Os aspectos essenciais desta rara entidade patológica são objecto de análise e discussão.

## Summary

### ***A complex form of internal carotid artery fibrodysplasia. Surgical management.***

*The clinical case of a 46 years old female is reported, admitted with the diagnosis of cerebral transient ischemic attacks, and subjected to an extensive evaluation. Conventional angiography disclosed the diagnosis of dissection and complete occlusion of the right internal carotid artery and a complex angulated lesion, with microaneurisms, of the middle third of the left internal carotid artery, compatible with the diagnosis of arterial fibrodysplasia. Due to the anatomy of the lesion, an endovascular procedure was judged inappropriate and the patient underwent an excisional surgery, followed by replacement with autologous saphenous vein. The operation and the post operative course were uneventful and the patient was discharged asymptomatic. One month later she was found in pretty good condition and an echodoppler revealed the graft working in excellent condition.*

*The main aspects of this peculiar pathologic entity are subjected to analysis and discussion.*

## INTRODUÇÃO

A doença fibrodissplásica é uma entidade clínica rara que compreende um grupo heterogéneo de arteriopatias não ateroscleróticas e não inflamatórias<sup>1</sup>, de etiologia e patogénese desconhecidas<sup>2</sup>. Atinge predominantemente segmentos vasculares longos e sem colaterais e afecta preferencialmente o sexo feminino na idade pré-menopáusia. Apesar de ser uma arteriopatía sistémica, o envolvimento arterial é geralmente limitado à artéria renal (75% dos casos)<sup>3</sup>, em particular a renal direita<sup>2</sup>, carótida interna extracraniana, ílfaca externa, esplénica e hepática (por ordem decrescente de frequência)<sup>1</sup>.

O sub-tipo histológico mais comum é a fibrodissplasia da média<sup>3</sup>, que apresenta alterações muito próprias e patognomónicas. Porém, os achados angiográficos, com as características imagens em "rosário" são muito sugestivas, permitindo formular o diagnóstico, de forma inquestionável.

A fibrodissplasia da média da carótida interna tem particular relevância pela gravidade dos sintomas (sintomas neurológicos focais ou mesmo AVC), de que se faz acompanhar mas também pela frequência com que surgem complicações. É o caso da ruptura de aneurismas intracranianos ou dissecção da carótida interna, com trombose subsequente. Deste modo, a terapêutica preconizada na fibrodissplasia

da carótida interna é hoje centro de investigação e polémica.

A propósito de um caso clínico de fibrodysplasia complexa da carótida interna, os autores fazem uma revisão sobre o tema e discutem as alternativas terapêuticas que se oferecem face ao largo espectro de formas de apresentação com que a fibrodysplasia da carótida surge na clínica.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 46 anos de idade, com antecedentes relevantes de tabagismo. Aparentemente bem até Novembro de 2006, quando iniciou subitamente, e sem motivo aparente, um quadro de perda da acuidade visual do olho direito, com duração de minutos, acompanhado por dificuldade na articulação verbal e parestesias da face e hemicorpo direito, de predomínio braquial. Recorreu ao S.U. do H.S.M. onde após observação por Neurologia, realizou TAC-CE, que não mostrou alterações. Após algumas horas, o quadro clínico teve remissão espontânea e completa, pelo que a doente teve alta do S.U. com hipótese diagnóstica de AIT e referência à consulta da especialidade. Manteve-se assintomática, sob anti-agregação plaquetária, até 6 de Novembro, quando retornou ao S.U. por quadro de movimentos involuntários da mão esquerda sobre a perna direita ("alien hand"), disartria e parestesias da hemiface direita. Voltou a ser observada por Neurologia, havendo a registar no exame neurológico uma diminuição da sensibilidade da hemiface e couro cabeludo à direita e parésia do MSD (mais importante, distalmente). Voltou a realizar nova TAC-CE que não mostrou alterações. Após algumas horas, o quadro

clínico voltou a ter remissão espontânea, porém, desta vez, a doente ficou internada no Serviço de Neurologia para estudo etiológico, sob terapêutica HBPM. Em internamento efectuou vários exames, sendo de realçar:

Eco-doppler carotídeo-vertebral e transcraniano (7 e 9/11/07) - "Marcada assimetria das velocidades de fluxo nos eixos carotídeos, com aumento difuso da resistência à direita, ... o que é sugestivo de dissecção alta da ACI direita. Presença de tortuosidade no segmento distal da ACI esquerda, o que condiciona acentuado aumento local da velocidade de fluxo." RMN-CE com estudo de difusão e angio-RM intra e extra-craniana (7/11/06): "Dissecção da carótida interna direita cervical a partir do seu segmento pós-bulbar ... com reabitação do respectivo segmento intra-craniano/ supra-clinoideo através do polígono de Willis... Em relação com esta situação de dissecção, identifica-se unicamente pequena lacuna isquémica recente - aguda/ hiperaguda - ... localizada à substância branca marginal frontal anterior direita".

No dia 16/11/06 realizou angiografia cerebral: "Padrão de dissecção da artéria carótida interna direita com oclusão pós-bulbar (boa circulação colateral). (Fig.1) Padrão sugestivo de angiodisplasia do segmento cervical pós-bulbar da ACI esquerda (Fig.2). Pequeno aneurisma do topo da artéria basilar".

Restantes exames efectuados, sem alterações significativas.

Uma vez que a doente se mantinha assintomática e não tinha indicação para realizar qualquer intervenção terapêutica sobre o pequeno aneurisma da artéria basilar, decidiu-se pela alta da doente, com indicação para ser avaliada em ambulatório. Foi então referenciada à Clínica



Figura 1

Angiografia cerebral - carótida interna direita



Figura 2

Angiografia cerebral - carótida interna esquerda

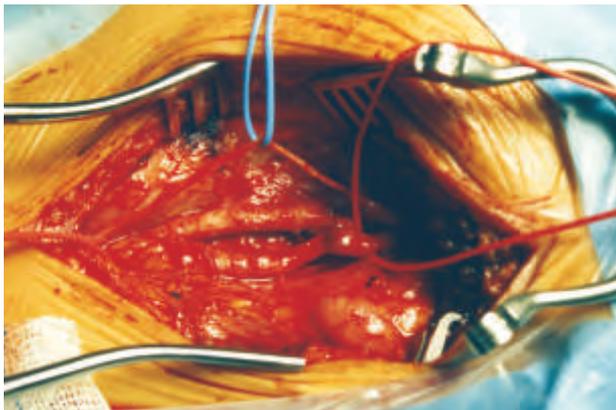
Universitária de Cirurgia Vascular, para avaliação de eventual envolvimento de outros segmentos arteriais (artérias renais ou ilíacas) por doença fibrodissplásica. Durante todo o período subsequente ao internamento em Neurologia, a doente manteve-se assintomática, sob terapêutica com HBPM.

À observação, na Cirurgia Vascular, era de realçar uma doente com bom estado geral, hipotensa, sem sopros cervicais, renais ou nos eixos ílio-femorais. Pulsos todos presentes e de boa amplitude, nos membros inferiores. O eco-doppler das artérias renais e femorais não mostrou alterações sugestivas de doença fibrodissplásica, nestes segmentos.

Tratava-se então de uma doente jovem, com os seguintes diagnósticos provisórios:

- AITs múltiplos (ocular e cerebral);
- Dissecção da carótida interna direita;
- Displasia fibromuscular complexa da carótida interna esquerda;
- Aneurisma do topo da artéria basilar

Optou-se por se propor a doente para cirurgia. No dia 5/02/07 procedeu-se à ressecção segmentar da carótida interna esquerda e interposição da veia safena autóloga. O procedimento decorreu sem intercorrências significativas. (Figs. 3 e 4)



**Figura 3** Bifurcação carotídea esquerda.

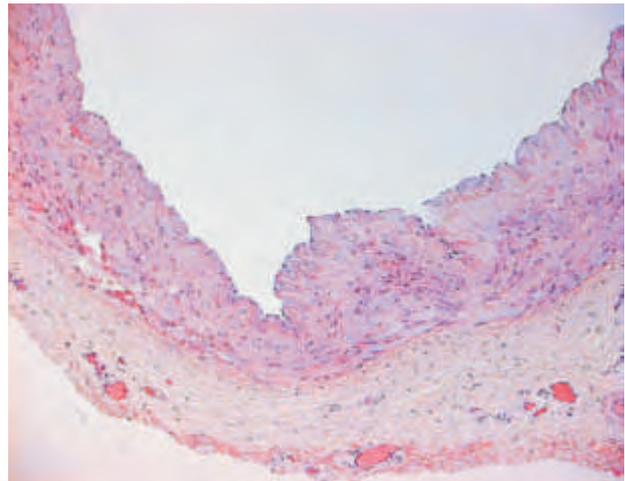


**Figura 4** Peça operatória.

Após cinco dias de internamento, a doente teve alta, clinicamente bem, com disfonia ligeira, que reverteu em poucos dias.

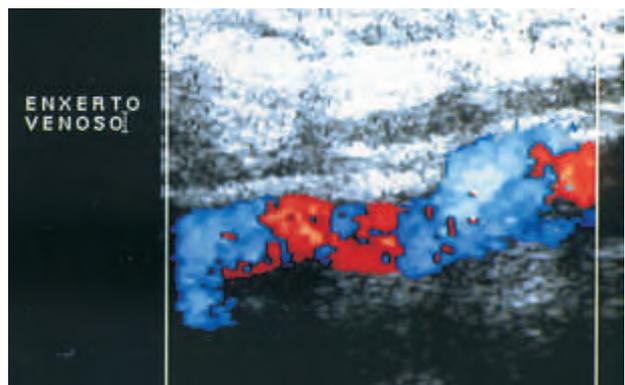
O exame anátomo-patológico mostrou: "Segmento de artéria em que se observa irregularidade da espessura e estrutura da média, com acentuado adelgaçamento focal,

composição heterogénea em células musculares e fibras elásticas e múltiplos pequenos focos de fibrose. Estas alterações são mais acentuadas na porção mais próxima da extremidade em que o calibre é menor. Há espessamento ligeiro e focal da íntima e desdobraimento focal da lâmina elástica interna. A adventícia é muito rica em fibras elásticas. Há zona de separação entre a média e a adventícia, com preenchimento por sangue do espaço daí resultante." Estes achados são compatíveis com o diagnóstico de fibrodissplasia da média, complicada por dissecção. (Fig5)



**Figura 5** Imagem histológica da carótida interna corada com hematoxilina-eosina.

Após um mês a doente foi re-avaliada em consulta, mantendo-se assintomática, sob tratamento com HBPM. O Eco-doppler de controlo efectuado 30 dias após o procedimento cirúrgico, revelou permeabilidade do enxerto com curvas velocimétricas dentro dos parâmetros da normalidade (Fig.6).



**Figura 6** Eco-doppler de controlo, um mês após a operação.

## DISCUSSÃO

A primeira descrição de fibrodissplasia da artéria renal foi efectuada em 19381, e só cerca de 25 anos depois (1964)<sup>5</sup>, foi relatado o primeiro caso de envolvimento carotídeo.

A incidência da fibrodissplasia da carótida interna, nos

doentes submetidos a angiografia por doença cerebrovascular, encontra-se entre os 0,2 e 0,6%<sup>1</sup>. Desta forma, pensa-se que na população em geral, a incidência seja mais baixa<sup>1</sup>, no entanto o valor real é ainda desconhecido<sup>4</sup>.

Como já foi referido, atinge o sexo feminino, em 60-90% dos casos, e a idade média de aparecimento da doença é aos 55 anos de idade<sup>1</sup>. Ao contrário da aterosclerose, envolve caracteristicamente o terço médio da carótida interna (2 a 6 cm) 9, adjacente às 2ª e 3ª vértebras cervicais<sup>1</sup>. Não obstante, em 20% dos casos<sup>1</sup> há associação com a aterosclerose.

Estes dados epidemiológicos estiveram na base das explicações etiopatogénicas entretanto formuladas. A teoria hormonal tem por base os factos conhecidos, da maior associação de doença fibrodissplásica a mulheres múltiparas<sup>2</sup> e as alterações arteriais condicionadas quer pela anti-concepção oral<sup>8</sup>, quer pela gravidez<sup>1</sup>. No entanto, o aparecimento esporádico desta arteriopatía nos homens e nas mulheres pós-menopáusicas motivou o aparecimento de teorias alternativas.

Stanley propôs uma teoria mecânica<sup>9</sup> em que um stress involuntário, ao agir sobre uma parede arterial longa e com irrigação deficitária, poderia levar a alterações isquémicas da média com disrupção da lâmina elástica interna.<sup>8</sup> Os vasa vasorum das artérias musculares originam-se a partir de ramificações dos próprios vasos. A carótida interna extracraniana e a íliaca externa têm, comparativamente com outras artérias musculares do mesmo calibre, um menor número de vasa vasorum<sup>1</sup>. O compromisso arterial poderia originar isquemia mural com consequente destruição da média<sup>1</sup>. Apesar de apelativa, a esta teoria falta ainda suporte científico confirmatório. Por outro lado, a predileção da doença displásica por vasos submetidos a forças mecânicas peculiares, pode também reflectir um importante fenómeno patogénico<sup>1</sup>. A tracção e o stress mecânico extremos associados à hiperextensão e rotação do pescoço parecem contribuir para as alterações verificadas no músculo liso<sup>4</sup>.

Existem várias classificações histológicas da fibroplasia. A mais consensual considera 5 sub-tipos<sup>1</sup> de acordo com a camada e tipo de alterações encontrados nos cortes transversais das peças arteriais. Porém, a esta complexa classificação falta correlação clínica ou prognóstica, pelo que nesta revisão se vai referenciar uma classificação simplificada<sup>3</sup> em que se consideram três tipos major de fibroplasia - fibroplasia intimai, fibrodissplasia da média e displasia péri-adventicial.

A fibroplasia intimai (menos de 5% dos casos) é caracterizada por proliferação do tecido fibroso incluindo células musculares lisas, na íntima<sup>3</sup>. Na fibroplasia péri-adventicial, verifica-se a substituição do tecido fibroso laxo por colagénio denso. Esta fibrose pode estender-se para o tecido adiposo e conjuntivo adjacentes<sup>3</sup>. Finalmente, o sub-tipo mais frequente (80 a 95% dos casos)<sup>1</sup> é a fibrodissplasia da média, que pode ainda ser subdividido em três grupos, e consiste num espessamento da média por hipertrofia das células musculares lisas e elementos fibrosos, com disrupção da lâmina elástica interna.<sup>8,3,9</sup>

A histologia fornece inequivocamente o diagnóstico, porém as alterações macroscópicas associadas a esta entidade, juntamente com o contexto clínico particular, proporcionam um elevado grau de suspeição clínica<sup>3</sup>. Na angiografia podem-se verificar três padrões habituais, sendo o mais frequente a presença de múltiplos microaneurismas alternando com estenoses concêntricas, na forma sugestiva de um "rosário"<sup>8</sup>. Podem também surgir, mais raramente, estenoses

uni/multifocais tubulares longas ou ainda mais raramente, a presença de eminências diverticulares localizadas à carótida interna<sup>8</sup>.

Frequentemente, estes achados são assintomáticos e detectados em angiografias de rotina<sup>7</sup>, porém, a fibrodissplasia pode originar sintomas, nomeadamente, AITs, AVC ou sintomas sugestivos de insuficiência vértebro-basilar<sup>5</sup>. A fisiopatologia dos sintomas ainda não está totalmente esclarecida<sup>8</sup>. Pensa-se que a hipoperfusão resultante das múltiplas estenoses, assim como a formação de êmbolos a nível dos recessos aneurismáticos<sup>4,7</sup> possam justificar os défices neurológicos. Porém, ainda nenhuma destas hipóteses foi cabalmente confirmada.

Ao exame objectivo verifica-se, ocasionalmente, um sopro na região cervical, sendo a restante observação condicionada pela presença de lesões associadas. Em cerca de 65% dos casos<sup>1</sup> a fibrodissplasia da carótida é bilateral e em 25% dos casos<sup>4</sup> surge envolvimento renal concomitante, com eventual hipertensão refractária à terapêutica médica.

De entre as potenciais complicações da doença é de realçar a elevada prevalência de aneurismas intra-cranianos, que surgem em 20% dos doentes com fibrodissplasia<sup>1</sup> e a dissecação da carótida interna. Devido à elevada prevalência dos aneurismas, a angiografia cerebral é mandatória nos casos de fibrodissplasia da carótida interna<sup>8</sup>. A ruptura destes aneurismas é responsável por quadros de hemorragia sub-aracnoidea.

Pensa-se que a frequente associação da fibrodissplasia da carótida interna aos quadros de dissecação (15%)<sup>1</sup> tem por base o compromisso da integridade estrutural condicionada pela doença fibrodissplásica, predispondo assim, mais facilmente para a dissecação parietal<sup>6</sup>. A dissecação pode ser assintomática, ou pode ser responsável por trombose carotídea com progressão ascendente do trombo e enfarte cerebral

Apesar dos quadros clínicos descritos, a fibrodissplasia da carótida interna é uma doença arterial relativamente benigna<sup>3</sup> e de bom prognóstico, não obstante a manifestação inicial poder ser um AVC<sup>1</sup> e a história natural da doença ser imprevisível. Desta forma, os doentes com fibrodissplasia assintomática têm indicação para fazerem anti-agregação plaquetária e aos doentes sintomáticos reserva-se a terapêutica cirúrgica.

De entre as opções terapêuticas disponíveis existem três alternativas a considerar. A primeira consiste na substituição do segmento afectado com interposição de enxerto protésico ou venoso. Esta abordagem é particularmente utilizada nos casos de fibrodissplasia complicada por dissecação<sup>4</sup>, ou nos casos em que existe aterosclerose associada<sup>5</sup>. A limitação da técnica consiste no facto de a fibrodissplasia se estender habitualmente para a base do cérebro, comprometendo o isolamento da carótida nesta área.

Em 1968, Morris, descreveu pela primeira vez a técnica de dilatação gradual da carótida interna, com dilatadores de diâmetro crescente<sup>8</sup>. A introdução destes dilatadores faz-se a nível da emergência da carótida interna, assegurando o retorno arterial constante, de modo a minimizar o risco de embolização cerebral. Esta abordagem tem como objectivo sectionar os anéis estenosantes, presentes na zona afectada. Este tem sido o método terapêutico mais utilizado<sup>4</sup>, com bons resultados a longo prazo<sup>1</sup> e baixo risco de morbi-mortalidade associado ao procedimento (risco de AVC 1,4 a 2,6%)<sup>1</sup>.

A terapêutica endovascular (angioplastia percutânea transluminal) tem sido empregue com grande sucesso na

fibrodysplasia das artérias renais tornando-se actualmente, a terapêutica gola standart. Em virtude dos bons resultados obtidos na doença renal, a partir de 1981, tem-se começado a utilizar esta técnica na doença carotídea. Dado ser muito recente o incremento técnico associado ao equipamento endovascular com aparecimento de filtros para diminuição do risco embólico, e a baixa prevalência da fibrodysplasia, ainda não é possível apresentar avaliações fidedignas e imparciais, sobre o real impacto e eficácia da terapêutica endovascular na fibrodysplasia da carótida. Porém, esta opção deve ser tida em conta nos doentes sintomáticos de elevado risco cirúrgico<sup>1</sup>.

No caso clínico apresentado, para além da fibrodysplasia aparentemente assintomática, haveria ainda a considerar a presença do aneurisma da artéria basilar, que impunha um risco acrescido de hemorragia intra-cerebral, devido à terapêutica crónica com HBPM. Simultaneamente, havia registo da dissecação espontânea da carótida interna contra-lateral. Conhecendo o risco associado de dissecação, na doença fibrodysplásica, optou-se conscientemente, pelo tratamento cirúrgico da fibrodysplasia, como terapêutica profilática de eventuais quadros neurológicos/dissecação. Quer a terapêutica endovascular, quer a dilatação intra-luminal progressiva, não tratariam adequadamente o segmento carotídeo afectado, pois na extremidade distal da fibrodysplasia aparecia uma formação sacular, compatível com

aneurisma da carótida interna. Estes aneurismas são raros (2,3%)<sup>1</sup> e requerem como terapêutica a ressecção e substituição por enxerto<sup>1</sup>. Deste modo, e dada a complexidade do caso clínico optou-se por ressecção segmentar da carótida interna com interposição de veia safena autóloga em posição carótida interna proximal-carótida interna distal. O exame anátomo-patológico veio, posteriormente, a conceder-nos razão na opção terapêutica efectuada.

## CONCLUSÃO

A fibrodysplasia da carótida interna é uma arteriopatía não inflamatória e não aterosclerótica, descrita há cerca de 40 anos. A baixa incidência da doença associada à recente descoberta desta entidade faz com que existam ainda muitas perguntas por responder. A maior prevalência em determinados segmentos arteriais e em doentes com características epidemiológicas específicas trouxeram à discussão teorias etiopatogénicas válidas e apelativas, mas de rigor científico contestável. O perfeito desconhecimento sobre a evolução clínica e o prognóstico desta doença dificulta sobremaneira o manejo terapêutico da mesma. Deste modo pensamos que é da contribuição individual com o estudo e registo dos casos individuais que poderão advir as informações úteis à resolução das incógnitas que esta entidade clínica encerra.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rutherford RB, Vascular Surgery Saunders, Philadelphia 2005, 6th Ed.
2. Zelenock, Huber, Messina et ai. Mastery of Vascular and Endovascular Surgery, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006, pp: 260-1.
3. Creager, Dzau, Loscazo, Vascular Medicine: A Companion to Braunwalds Heart Disease, Saunders, Philadelphia 2006 pp: 953-6.
4. Upchurch G., Henke P. Clinicaí Scenarios ins Vascular Surgery, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp: 11-6
5. Wessen C., Elliott B., Fibromuscular dysplasia of the carotid arteries. Am J Surg, 1986; 151:448-51.
6. Duncan M.A., Dowd N., Rawluk D., Cunningham A.J. Traumatic bilateral internal carotid artery dissection following airbag deployment in a patient with fibromuscular dysplasia. Br J Anaesth 2000; 85: 476-8.
7. Stahlfeld K, Means J., Didomenico P. Carotid artery fibromuscular dysplasia. Am J Surg 2007; 193: 71-2.
8. Collins G, Rich N., Clagett G.P., et ai. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid arteries - Clinical experience and follow-up. Ann Surg 1981; 194: 89-96.
9. Starr DS, Lawrie GM, Morris GC. Fibromuscular disease of carotid arteries: long term results of graduated internal dilatation. Stroke 1981; 12; 196-9.

## 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 interacções 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



## 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 aperreamento 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; Insuficiência renal**). **Insuficiência renal** (ver **Precauções: Insuficiência renal; Farmacocinética: Insuficiência renal**). **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 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	
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. **Insuficientes hepáticos** 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 20 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 1 inferior. O risco é maior com posologias mais elevadas 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 anestésia e 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: Insuficiência renal; Farmacocinética: Insuficiência renal**). **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**). **Bezoário** 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; Difenilidolamina 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 necrose cutânea no local de injeção, quer com a heparina convencional quer com as heparinas de baixo peso molecular. Estes efeitos são precedidos do aperreamento 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

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:** Vasoprost\* **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-

se 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, leucopenia ou leucocitose, artralgias, confusão mental, convulsões, febre, diaforese, calafrios e reacções alérgicas. Em raras ocasiões foram também registadas alterações da proteína C-reactiva. O quadro volta rapidamente ao normal após a suspensão do tratamento. Num número muito reduzido de doentes foi ainda relatada uma hiperostose reversível dos ossos longos, após 4 semanas de tratamento. Um também muito reduzido número de doentes desenvolveu edema pulmonar agudo ou insuficiência cardíaca global durante o tratamento com Vasoprost. **4.9. Sobredosagem:** Dada a sua forma de administração é improvável que se verifique intoxicação. Em caso de sobredosagem, poderá verificar-se uma queda de tensão arterial. Recomenda-se monitorização intensa e tratamento de suporte hemodinâmico. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:** O princípio activo de Vasoprost é a prostaglandina E<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 colagénio foi de 19,3 e 61 hg/ml, respectivamente. Em doentes com oclusão arterial periférica, a perfusão intra-arterial de Vasoprost na dose de 0,1-1 hg/kg/min inibe a agregação plaquetária do sangue venoso local. Em doentes com doença arterial oclusiva crónica a perfusão via endovenosa de Vasoprost na dose de 5-10 hg/kg/min inibe a agregação plaquetária. **5.2. Propriedades farmacocinéticas:** O alprostadil é uma substância endógena com uma semi-vida extremamente curta. Após a administração via endovenosa de 60 mg de Vasoprost a 2 voluntários são detectaram-se concentrações plasmáticas máximas de 5 pg/ml acima dos valores basais (valor basal 2-3 pg/ml). Depois de cessar a perfusão, as concentrações plasmáticas voltam aos valores basais em cerca de 10 minutos. Devido à sua semi-vida curta, o estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas é rapidamente atingido logo após o início da perfusão. Como resultado da sua biotransformação, foram detectados dois metabolitos: 13,14-di-hidro-alprostadil (PGE<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>0</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 b-oxidação e w-oxidação, os principais metabolitos são eliminados pela urina (88%) e pelas fezes (12%) em 72 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 90%. A  $\alpha$ -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.

# AORTOTITE CAUSADA POR SALMONELLA TIPHYMURIUM

Ana Paiva Nunes, Raquel Marques, Célia Machado, Nuno Meireles,  
Gonçalo Sobrinho, J. Pereira Albino, Gorjão Clara

Serviço de Medicina 2 e de Angiologia e Cirurgia Vascular  
do Hospital Pulido Valente EPE, Lisboa

## Resumo

A infecção por *Salmonella Tiphymurium* na grande maioria das vezes causa unicamente um quadro de gastroenterite, mas estas bactérias têm, contudo, uma predileção pelas localizações vasculares, especialmente se existir aterosclerose prévia. A aortite causada por *Salmonella*, com a formação de um aneurisma micótico, é uma situação rara e grave, dado o inerente risco de rotura aórtica.

Apresenta-se o caso de um homem de 61 anos, com antecedentes pessoais de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial e com um internamento prévio no mês anterior por gastroenterite a *Salmonella*, para o qual tinha sido tratado com antibioterapia. Foi readmitido por um quadro de febre, náuseas e dor lombar. Foi isolada uma *Salmonella Tiphymurium* em três hemoculturas. A investigação imagiológica revelou a existência de um pseudoaneurisma da aorta abdominal, com características infecciosas. Ao longo do internamento registou-se discreto aumento das dimensões do aneurisma e pequena rotura confinada da parede. O doente foi submetido a cirurgia de ressecção do aneurisma com colocação de prótese aorto-aórtica, complementada com antibioterapia dirigida antes e depois da cirurgia, com uma excelente recuperação clínica.

A bacteriemia a *Salmonella* deve levantar sempre a suspeita de focalização, especialmente a vascular. Deve dar-se particular importância aos factores de risco, como a aterosclerose pré-existente, diabetes mellitus e idade do doente. O tratamento dos aneurismas micóticos a *Salmonella* deve ser simultaneamente médico e cirúrgico.

## Summary

### *Tiphymurium Salmonella Aortitis*

*Salmonella tiphymurium* infection frequently causes gastroenteritis but some cases have a predilection for damaged blood vessels, especially those affected by atherosclerosis. The abdominal aorta is the most frequent location. *Salmonella* aortitis with mycotic aneurysm formation is a rare but serious condition, due to the high risk of rupture.

We report the clinical case of a 61-year-old-man with a history of diabetes and hypertension, who was previously admitted with *Salmonella* gastroenteritis for which he had been treated with proper antibiotics. He was readmitted with fever, nausea and low back pain. *Salmonella thyphimurium* was isolated in blood cultures. The investigation revealed a pseudoaneurysm formation on the abdominal aorta. He was submitted to surgical vascular grafting with aneurysm resection and antibiotic therapy before and after surgery, with excellent clinical outcome.

Bacteremia due to *Salmonella Typhymurium* must always raise the suspicion of focalization, especially a vascular infection. Particular attention should be given to predisposing factors, such as pre-existent atherosclerosis and age. The advised treatment of mycotic aneurysm due to *Salmonella* must be a combined medical and surgical therapy.

## INTRODUÇÃO

A infecção por *Salmonella Tiphymurium* na grande maioria das vezes causa unicamente um quadro de gastroenterite, mas estas bactérias têm, contudo, uma predileção pelas localizações vasculares, especialmente se existir aterosclerose prévia.

A infecção endovascular ocorre em cerca de 10-25% dos casos de bacteriemia a *Salmonella* em doentes imuno-

competentes com mais de 50 anos de idade<sup>1,2</sup>. A aorta abdominal é a localização mais frequente, pela focalização em placas ateroscleróticas ou em aneurismas<sup>3</sup>. A aterosclerose, a imunodeficiência, as neoplasias sólidas, o lúpus eritematoso sistémico, a cirrose hepática e a doença diabética foram identificados como factores de risco para bacteriemia persistente a *Salmonella* e infecção endovascular<sup>4-6</sup>. A mortalidade é de 14-60% e diminui significativamente se houver tratamento médico e cirúrgico atempado<sup>7</sup>.

Classicamente, a bacteriemia é mais frequente nas Salmonellas não tifóides, mas sabe-se que pode ocorrer em qualquer serotipo<sup>8</sup>. A Salmonella tem uma propensão para a infecção vascular, que deve ser sempre considerada quando existe uma bacteriemia persistente e dor lombar<sup>9,10</sup>, podendo contudo a sua apresentação clínica ser tardia<sup>11</sup>.

**CASO CLÍNICO**

Homem, 61 anos, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial, internado três semanas antes por quadro de gastroenterite a Samonella para o qual foi medicado durante dezoito dias com ciprofloxacina. Recorre ao SU por quadro com duração de dois dias, iniciado após ter suspenso a terapêutica antibiótica, caracterizado por mal estar geral, dor abdominal difusa com irradiação lombar, náuseas e vômitos. À entrada, apresentava temperatura timpânica de 38.7°C, taquicardia e hipertensão arterial. A auscultação cardíaca não revelou sopros; a palpação abdominal era difusamente dolorosa, não revelou massas e não foram auscultados sopros abdominais. Todos os pulsos periféricos eram palpáveis e simétricos. Sem outras alterações dignas de registo no restante exame objectivo.

Analiticamente, apresentava leucocitose de 16200/mm<sup>3</sup> com 78% neutrófilos, glicemia de 392mg/dL, PCR de 3,3 mg/dL. O doente foi medicado empiricamente com ceftriaxone na dose de 2g ev/dia e foram pedidas 3 hemoculturas que revelaram a presença de Salmonella Tiphimurinum, sensível à ciprofloxacina e ao ceftriaxone. Por suspeita de focalização o doente realizou ecocardiograma transesofágico que excluiu a existência de endocardite, e Tomografia Computorizada (TC) abdominal que excluiu a existência de espondilodiscite, e que revelou a existência de um aneurisma sacular da aorta abdominal abaixo da origem das artérias renais com um saco pré vertebral retro-aórtico com cerca de 5,6cm de diâmetro (Fig. 1).

Para confirmar esta lesão aneurismática procedeu-se á realização de uma aortoarteriografia que cabalmente demonstrou a existência da referida lesão (Fig 2)

Tendo em conta o quadro febril e a extensa reacção inflamatória, num doente sem alterações hemodinâmicas significativas, optou-se por protelar a cirurgia e manter terapêutica antibiótica, fazendo controlo imagiológico regular.

Cerca de 14 dias após o início do tratamento médico, e apesar de não haver sintomatologia repetiu-se um exame

imagiológico, nomeadamente uma RMN abdominal, tendo-se verificado uma evolução do pseudoaneurisma, com discreto aumento do seu (diâmetro 6cm) e rotura confinada da parede (Fig 3).

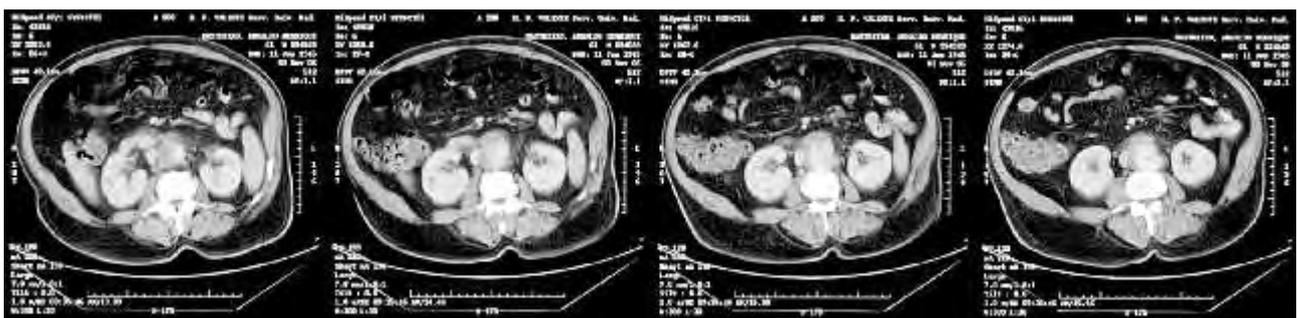
Apesar do doente se manter assintomático e hemodinamicamente estável, optou-se pela cirurgia tendo-se optado pelo método aberto, dado que o risco global não foi considerado significativo.

Foi submetido à intervenção cirúrgica com colocação de prótese aorto-aórtica (PTFE 16) por abordagem retroperitoneal,(Fig 4) tendo feito o pós-operatório de dois dias na Unidade de Cuidados Intensivos, onde foi submetido a terapêutica profiláctica com vancomicina na dose de 1g ev 12/12h durante 3 dias e foi mantida a terapêutica com ceftriaxone.

O exame anatomopatológico do segmento da parede arterial revelou degenerescência elástica e calcificações distróficas da parede bem como placa ateromatosa com trombo organizado. No estudo histoquímico não foram identificados agentes patogénicos. Após 11 dias de pós operatório teve alta, clinicamente assintomático, mas ainda sob terapêutica com ceftriaxone que cumpriu durante um total de 10 semanas.



**Figura 2** Aortoarteriografia



**Figura 1** TC abdominal

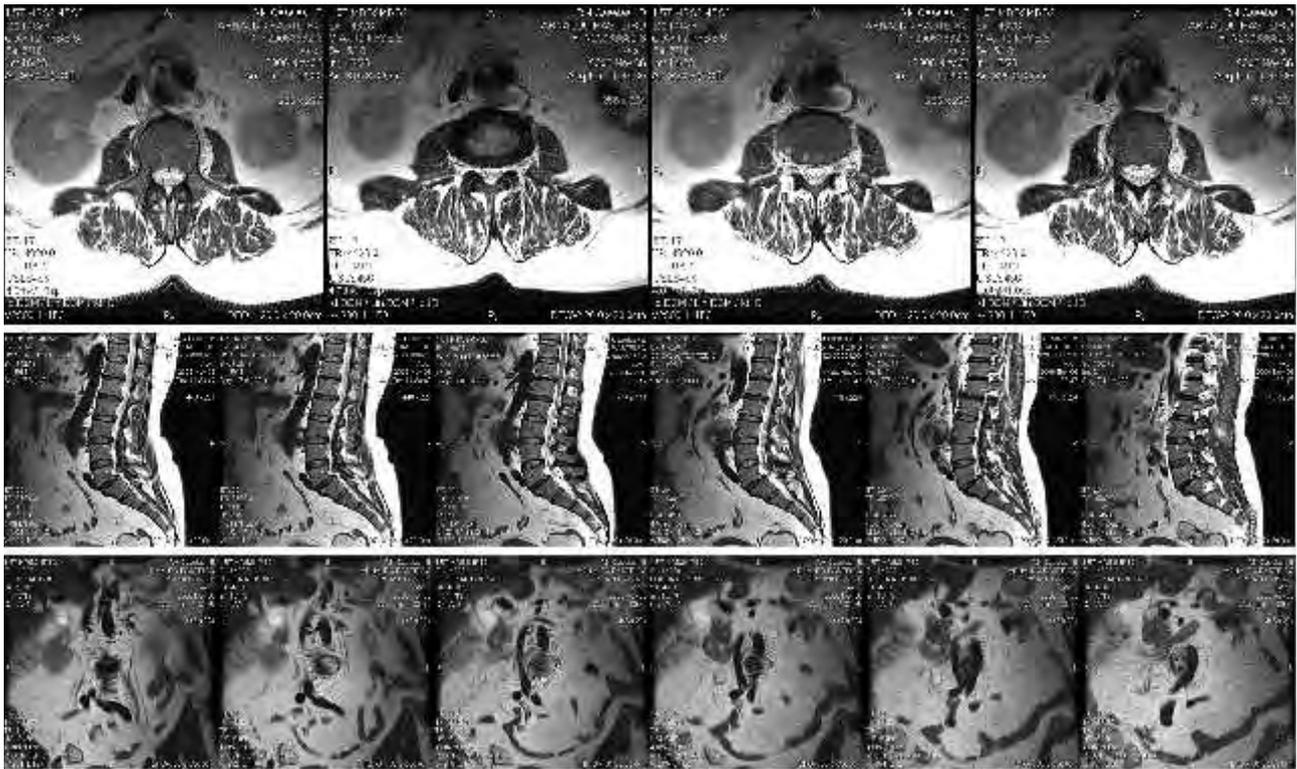


Figura 3

*RM abdominal*

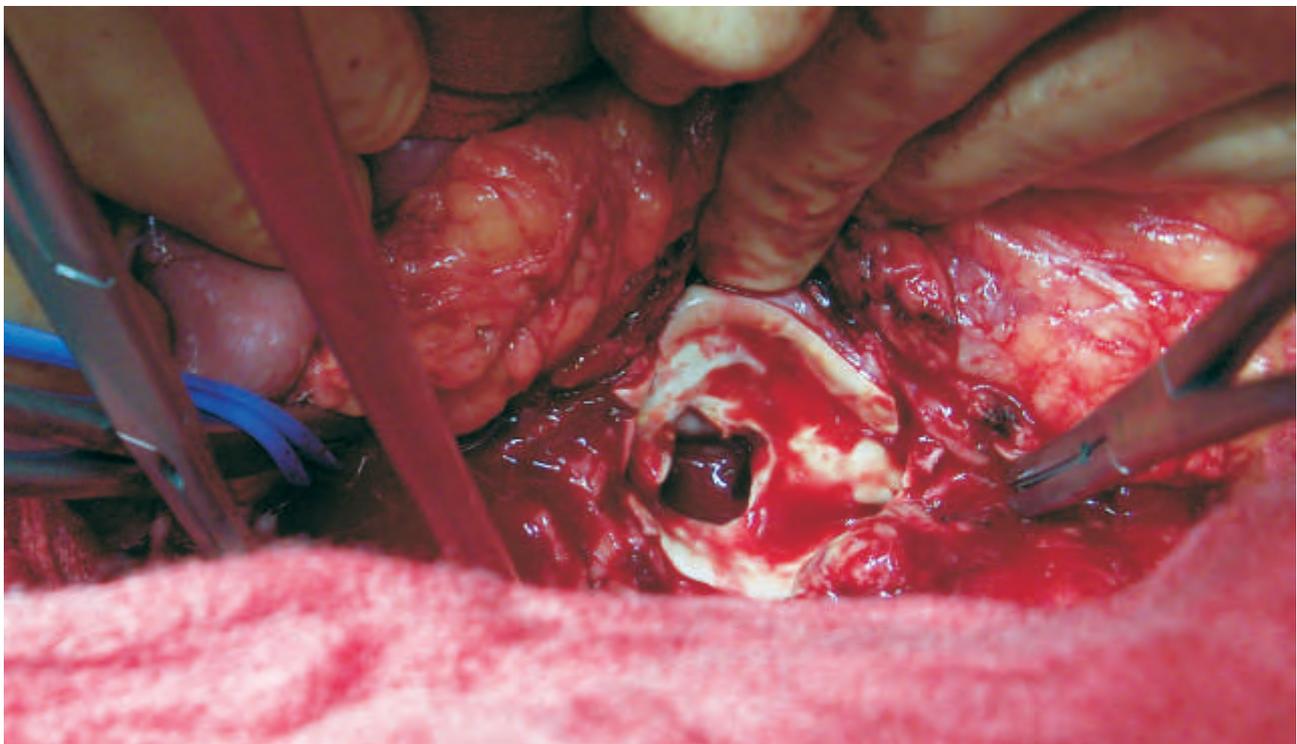


Figura 4

*Rotura da aorta - Imagem intra-operatória.*

Foi reavaliado por angioTC ao fim de dois meses (Fig 5) que não revelou a existência de qualquer alteração significativa da permeabilidade da prótese nem a existência de

deiscência anastomótica.

Aos 3 meses o doente encontrava-se em ambulatório e assintomático. A repetição das hemoculturas foi negativa.

Foi reavaliado clinicamente ao fim de seis meses encontrando-se assintomático continuando periodicamente a ser vigiado em consultas de Medicina e de Cirurgia Vascular.

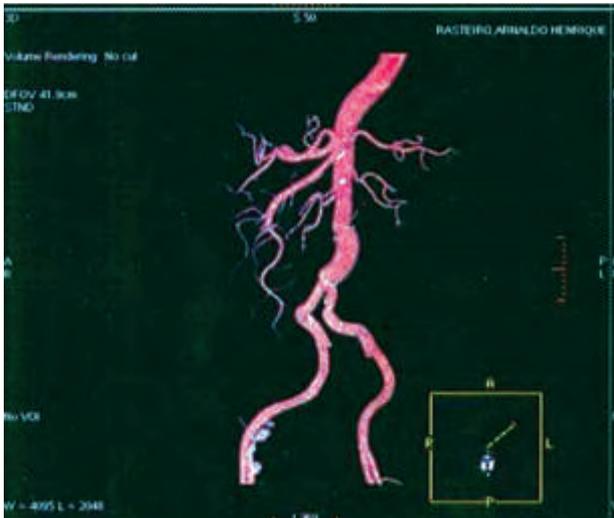


Figura 5 Angio TC pós-operatório

## DISCUSSÃO

Apesar de classicamente serem a *Salmonella* Choleraesuis e *Dublin* as que mais frequentemente causam bacteriemia, (e portanto mais responsáveis por eventuais lesões vasculares), esta pode ocorrer em todos os serotipos de *Salmonella*.<sup>12,13</sup>

A *Salmonella* Typhimurium é responsável pela maioria dos casos de arterite e a dor lombar num doente com bacteriemia deve, até prova em contrário, ser encarada como envolvimento inflamatório da aorta com a eventual existência de aneurisma micótico.<sup>14,15</sup>

O doente apresentado, além de ter mais de 50 anos e ser do sexo masculino, tinha como fatores de risco a Diabetes e a aterosclerose pré existente.<sup>15</sup>

Apesar de ter cumprido rigorosamente a terapêutica médica instituída, nomeadamente com ciprofloxacina e ceftriaxone, houve progressão da infecção e aumento do tamanho do aneurisma durante o internamento, pelo que se impunha uma resolução cirúrgica do mesmo.

O tratamento cirúrgico desta situação é obrigatório tendo em conta que diminui a probabilidade de ruptura e a mortalidade a ela inerente. Foi discutida a hipótese de realização de terapêutica endovascular, apesar da controvérsia em relação a esta opção. Contudo, dado o doente ter sido considerado como de risco cirúrgico moderado para cirurgia abdominal, optou-se pela técnica aberta e por uma abordagem retroperitoneal, o que na experiência do nosso grupo corresponde a melhoria significativa do pós-operatório.<sup>8,16,17,18-21</sup>

Este decorreu sem complicações nomeadamente de tipo inflamatório, tendo neste momento o doente seis meses de evolução e não apresenta qualquer sintomatologia significativa.

Cerca de 40% dos doentes com este quadro de envolvimento aórtico morrem por ruptura ou por choque séptico, antes da cirurgia.

O tratamento recomendado é médico e cirúrgico, sendo fundamental que a duração da antibioterapia pós operatória não deva ser inferior a 6 semanas.<sup>8,18-21</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y et al. The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi *Salmonella* bacteremia. *Am J Med* 2001; 110(1):60-63.
- Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66(5):349-388.
- Pegues D, Ohl M, Miller S. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 2636-2654.
- Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y et al. The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi *Salmonella* bacteremia. *Am J Med* 2001; 110(1):60-63.
- Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, Chu SH. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(7):829-834.
- Hsu RB, Lin FY. Risk factors for bacteraemia and endovascular infection due to non-typhoid salmonella: a reappraisal. *QJM* 2005; 98(11):821-827.
- Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L et al. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999; 28(4):822-827.
- SAPHRA I, WINTER JW. Clinical manifestations of salmonellosis in man; an evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *N Engl J Med* 1957; 256(24):1128-1134.
- Parsons R, Gregory J, Palmer DL. *Salmonella* infections of the abdominal aorta. *Rev Infect Dis* 1983; 5(2):227-231.
- Cicconi V, Mannino S, Caminiti G et al. *Salmonella* aortic aneurysm: suggestions for diagnosis and therapy based on personal experience - a case report. *Angiology* 2004; 55(6):701-705.
- Aguado JM, Ramos JM, Garcia-Corbeira P, Ales JM, Fernandez-Guerrero ML, Soriano F. The clinical spectrum of focal infection due to nontyphoid *Salmonella*: 32 years' experience. *Med Clin (Barc)* 1994; 103(8):293-298.
- Rodriguez M, de D, I, Mendoza MC. Extraintestinal salmonellosis in a general hospital (1991 to 1996): relationships between *Salmonella* genomic groups and clinical presentations. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11):3291-3296.
- Pyne D, Mootoo R, Bhanji A, Farrow A. *Salmonella* arteritis: an unusual cause of low back pain. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(12):1086-1087.
- Winocour PH, Williams GR, Boyd JF, Kennedy DH. Septic arteritis complicating salmonellosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6397):972-973.
- Soravia-Dunand VA, Loo VG, Salit IE. Aortitis due to *Salmonella*: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clin Infect Dis* 1999; 29(4):862-868.
- Pyne D, Mootoo R, Bhanji A, Farrow A. *Salmonella* arteritis: an unusual cause of low back pain. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(12):1086-1087.
- Hsu RB, Tsay YG, Wang SS, Chu SH. Management of aortic aneurysm infected with *Salmonella*. *Br J Surg* 2003; 90(9):1080-1084.
- Lane GP, Cochrane AD, Fone DR. *Salmonella* mycotic abdominal-aortic aneurysm. *Med J Aust* 1988; 149(2):95-97.
- Luo CY, Ko WC, Kan CD, Lin PY, Yang YJ. In situ reconstruction of septic aortic pseudoaneurysm due to *Salmonella* or *Streptococcus* microbial aortitis: long-term follow-up. *J Vasc Surg* 2003; 38(5):975-982.

# CONSULTA DE ÚLCERA DE PERNA DO HOSPITAL DE SANTA MARTA

Ana Catarina Garcia, Leonor Vasconcelos, Hugo Valentim, Frederico Gonçalves, J. Monteiro Castro, M. Emília Ferreira J. Albuquerque e Castro, L. Mota Capitão

Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Marta, Lisboa

## Resumo

A úlcera de perna é uma patologia com significativa prevalência na sociedade, com particular relevância na Consulta de Angiologia e Cirurgia Vascular. Este elevado número de doentes deve-se ao facto de cerca de 70% desta população apresentar insuficiência venosa superficial e/ou profunda dos membros inferiores. Com o objectivo de otimizar a terapêutica prestada ao doente com Úlcera Crónica de Perna (UCP), o Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular criou, em Março de 2005, uma consulta específica para a UCP de etiologia venosa. Foi elaborado um protocolo de avaliação incluindo a caracterização da úlcera, uniformização da terapêutica conservadora aplicada, seguida de eventual orientação para intervenção cirúrgica. Após 18 meses de experiência foi realizada uma avaliação do trabalho desenvolvido. A análise dos resultados revelou a aderência da maioria dos doentes à terapêutica, com encerramento da úlcera em 43% dos casos e melhoria significativa em 30%. Constatou-se ainda que a avaliação detalhada do doente no seu conjunto, com uma abordagem padronizada e dirigida, constitui a terapêutica de maior sucesso a ser realizada nesta patologia.

## Summary

### Leg ulcer clinic at Santa Marta Hospital

*Leg ulcers constitute a highly prevalent pathology in society, and are particularly common in the Angiology and Vascular Surgery outpatient clinic. The prevalence of these patients in this Department result from the fact that 70% of them display superficial and/or deep venous insufficiency of the lower limbs. To address this problem and optimize the therapeutic approaches available to the Chronic Leg Ulcer (CLU) patients, the Department of Angiology and Vascular Surgery has created, in March 2005, an appointment specific to CLU patients. An evaluation protocol was developed, including ulcer characterization, standardization of the conservative treatment, followed by surgical intervention, whenever required. The results obtained were evaluated 18 months after the onset of this protocol. Analysis of the results revealed that the majority of the patients responded positively to the new therapeutic approach, with closure of the ulcer in 43% of the patients and a significant improvement detected for an additional 30%. Furthermore, it was observed that a detailed evaluation of these patients should be regarded as a whole, followed by a standardized and targeted approach, resulting in a particularly successful approach on the treatment of this pathology.*

## INTRODUÇÃO

A UCP tem constituído um problema de saúde pública ao longo da História<sup>1</sup>. Define-se como qualquer ferida abaixo do joelho, incluindo o pé, que não cicatriza num período de 6 semanas<sup>1</sup>. Existem inúmeros estudos que pretendem estimar a prevalência, incidência, os múltiplos factores etiológicos, assim como as diferentes abordagens terapêuticas. É unânime a estimativa duma prevalência que se situe entre 1-2% da população<sup>2</sup>. Este valor reflecte a baixa taxa de cicatrização e elevada recorrência desta patologia<sup>3</sup>. A incidência tende a

aumentar com a idade, acarretando elevados custos em termos de cuidados médicos e de enfermagem<sup>4</sup>.

A identificação etiológica é essencial para o sucesso terapêutico. Estudos internacionais constataram que no Ocidente a UCP é predominantemente de etiologia venosa (70%) e arterial (5-10%), sendo a neuropatia diabética a terceira causa mais frequente<sup>5</sup>.

O Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, através da sua Consulta Externa, observa inúmeros doentes com esta patologia. No entanto, a ausência de uma abordagem padronizada dificultava a avaliação dos resultados obtidos. Com o

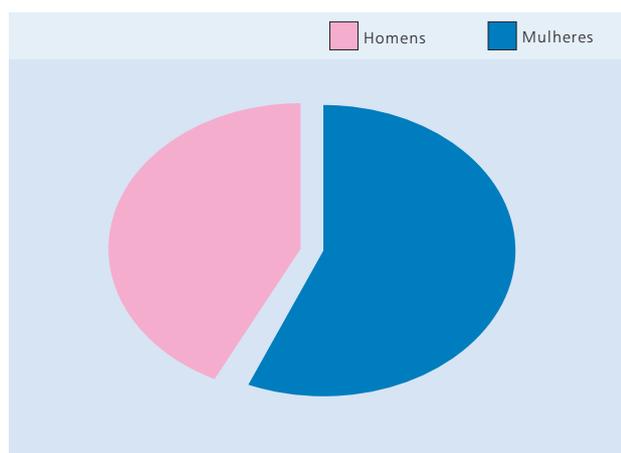
objectivo de melhorar a avaliação dos cuidados prestados e otimizar a terapêutica realizada, foi elaborado um protocolo de avaliação (descrição da úlcera, co-morbilidades, avaliação analítica e imagiológica) e criada uma consulta específica para o doente com UCP, com uma equipa médica e de enfermagem fixas.

Este trabalho tem como finalidade apresentar a experiência na abordagem do doente com UCP, após a instituição do protocolo e respectiva orientação pós encerramento.

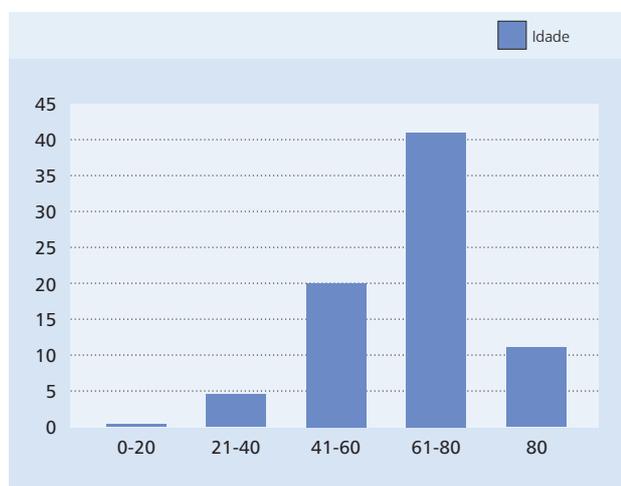
### MATERIAL E MÉTODOS

O Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Marta criou em Março de 2005 a Consulta de Úlcera de Perna. A avaliação realizada reporta-se a um período de 18 meses (Março de 2005 a Setembro de 2006).

Foram acompanhados 78 doentes. Destes 56% eram do sexo feminino (Fig.1). As idades situavam-se entre os 31 e 90 anos, com uma idade média de 64 anos, constatando-se um predomínio na faixa etária compreendida entre os 60 e 80 anos. (Fig.2)

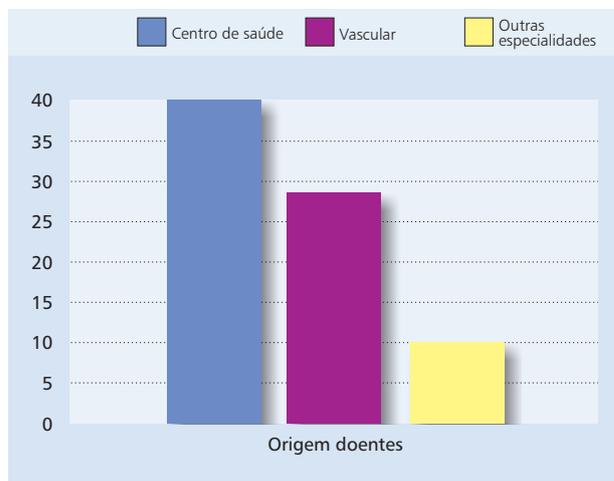


**Figura 1** Distribuição por sexo



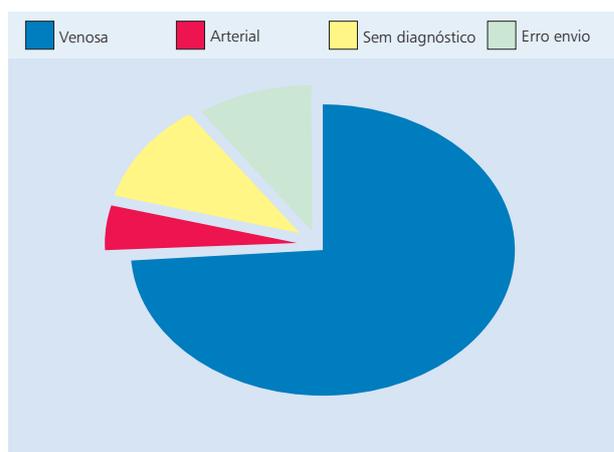
**Figura 2** Distribuição por faixa etária

Foi analisada a procedência dos doentes enviados à Consulta de UCP, verificando-se que a maioria provinha de Centros de Saúde, referenciados pelos seus Médicos Assistentes (51%). Constatou-se ainda ser a referência interna uma importante fonte de doentes (36%) (Fig.3).



**Figura 3** Fonte de referência

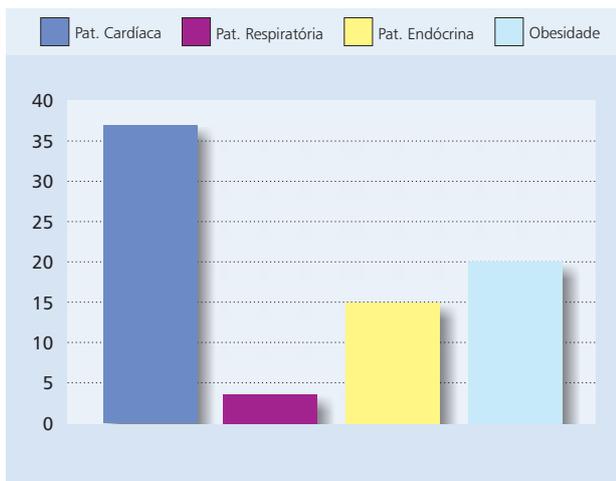
Apesar da consulta implementada ser dirigida exclusivamente às úlceras de etiologia venosa, 28% dos doentes não preenchiam este requisito, fruto de uma referência errónea por parte do Médico Assistente. Em 13% dos casos o factor etiológico não era do foro da Cirurgia Vascular e em 6% resultava de doença arterial obstrutiva periférica (Fig.4).



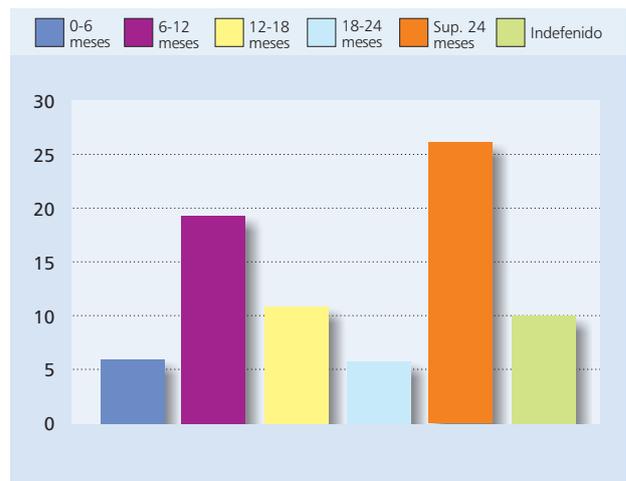
**Figura 4** Etiologia da úlcera

Outro aspecto considerado foi a presença de co-morbilidades. Constatou-se que a maioria (62%) apresentava múltiplas patologias, com predomínio da patologia cardíaca (Fig. 5).

Em todos os casos foi realizada uma avaliação geral, clínica e imagiológica, e da própria úlcera, que teve em atenção tamanho, forma, profundidade, cor, presença de exsudado ou sinais inflamatórios e queixas algícas. Instituiu-se



**Figura 5** Co-morbilidades



**Figura 7** Tempo de evolução da úlcera de perna

terapêutica conservadora que incluía compressão do membro e aplicações tópicas dos diferentes produtos disponíveis no mercado, predominantemente hidrogel e alginato de cálcio ou prata, assim como diferentes associações de pensos com carvão activado. Procedeu-se a uma observação periódica, em consulta, com orientações específicas quanto aos cuidados a ser prestados ao doente em ambulatório.

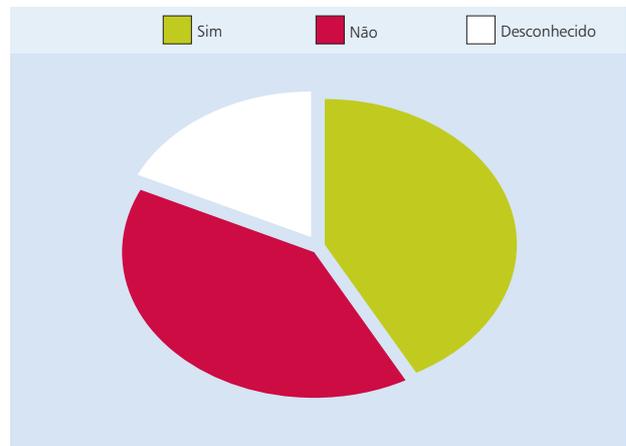
**RESULTADOS**

Na avaliação da úlcera verificou-se que 56% dos doentes apresentavam lesões entre 5 e 10 cm de maior diâmetro (Fig.6). Também se apurou que a maioria manifestava lesões de longa duração, presentes há mais de um ano (41%) (Fig.7).

Cerca de 42% apresentava história actual ou antecedentes de infecção da úlcera (Fig.8). Os agentes mais frequentemente isolados foram o *S. aureus* e a *P. aeruginosa* com isolamento realizado a partir de zaragatoa colhida do leito da úlcera. Em 18% dos doentes o exame objectivo era compatível com infecção, sem que tenha sido no entanto isolado qualquer agente.



**Figura 6** Dimensão da úlcera



**Figura 8** Presença de infecção no leito da úlcera

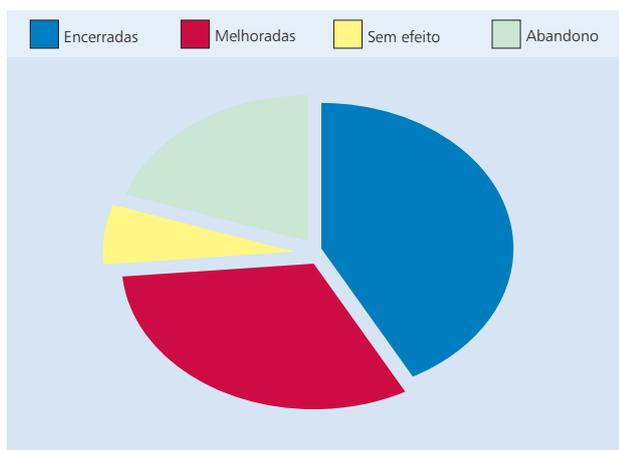
Após a instituição da terapêutica conservadora, obteve-se encerramento da úlcera em 43% dos casos. Observou-se ainda franca melhoria, com diminuição das dimensões e desenvolvimento de importante tecido de granulação, em 30% dos doentes. Também se constatou ausência de resposta em 10% e 17% abandonaram a consulta(Fig.9).

Foi ainda realizada a avaliação do tempo decorrido entre o início da terapêutica e o encerramento das lesões. Constatou-se que, dos 33 doentes em que ocorreu encerramento da úlcera, 48,5% cicatrizaram num período inferior a 3 meses (Fig.10).

De todos os doentes tratados, cerca de 25% foram orientados para intervenção cirúrgica, apresentando a maioria a úlcera cicatrizada. A intervenção cirúrgica proposta foi dirigida à correcção da insuficiência venosa superficial (Fig.11).

**DISCUSSÃO**

A UCP consome enormes recursos em termos de pessoal de saúde, médico e de enfermagem, e de material, nomeadamente produtos de desinfectação, aplicações tópicas,



**Figura 9** Evolução da úlcera da perna



**Figura 11** Indicação cirúrgica



**Figura 10** Demora no encerramento da úlcera

ligaduras e meias elásticas<sup>6</sup>. É ainda essencial considerar o seu impacto em termos pessoais do doente e da sua família, qualidade social e produtividade, dada a incapacidade que muitos apresentam em manter a sua actividade laboral.

Este trabalho veio confirmar a maior prevalência em doentes de idade mais avançada facto que traduz a cronicidade

da doença. É reflexo não só da baixa taxa de cicatrização e alta recorrência, mas também de uma avaliação inexacta, ausência ou inadequada compressão, assim como da falência na identificação do doente que beneficiaria de intervenção cirúrgica<sup>3</sup>.

É fundamental o adequado conhecimento da etiologia para uma correcta actuação. Para tal, é importante uma avaliação inicial minuciosa do doente e da sua úlcera que orientará uma abordagem correcta, quer local, quer sistémica. Só foram possíveis os resultados apresentados, com encerramento de úlcera em 43% dos doentes e obvia melhoria em 30%, pela acertada avaliação dos doentes, um seguimento médico e de enfermagem especializados, a aplicação dos produtos tópicos adequados a cada úlcera e a compressão correcta dos membros. Mesmo em úlceras de grandes dimensões, com esta abordagem, foi possível obter uma boa resposta.

Todo o doente constituiu um caso único pelas diferentes co-morbilidades que apresenta, tamanho e cronicidade da úlcera<sup>7</sup>, aderência à terapêutica e resposta aos apósitos. Por este motivo pensamos que nesta patologia uma abordagem realizada por uma consulta direccionada constitui a melhor opção.

Os dados apresentados vão de encontro aos resultados da bibliografia internacional, que defende uma abordagem padronizada e direccionada com vista à optimização terapêutica nesta população de doentes.

**BIBLIOGRAFIA**

1. D. Bergqvist, C. Lindholm and O. Nelzén. Chronic leg ulcers: The impact of venous disease. *Journal of Vascular Surgery*, Vol 29, Number 4.
2. M.S. Gohel, J. R. Barwell, B. P. Heather, J. J. Earnshaw, D. C. Mitchell, M.R. Whyman and K.R. Poskitt. The Predictive Value of Haemodynamic Assessment in Chronic Venous Leg Ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33, 742-746.
3. A.S.K. Ghauri, I. Nyamekye, A.J. Grabs, J.R. Farndon, M.R. Whyman and K.R. Poskitt. Influence of a specialised Leg Ulcer Service and Venous Surgery on the Outcome of Venous Leg Ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16, 238-244.
4. S.R. Kulkarni, J.R. Barwell, M.S. Gohel, R.A. Bulbulia, M.R. Whyman and K.R. Poskitt. Residual Venous Reflux after Superficial Venous Surgery Does Not Predict Ulcer Recurrence.. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34, 107-111.
5. P.K. Sarkar, S. Ballantyne. Management of leg ulcers. *Postgrad Med J* 2000; 76: 674-682 (November).
6. M. C. Stacey, A. G. Jopp-McKay, P. Rashid, S. E. Hoskin and P. J. Thompson. The Influence of Dressings on Venous Ulcer Healing - A Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13, 174-179.
7. M.B. Magnusson, O. Nelzén and R. Volkmann. Leg Ulcer and Risk Factors: A Duplex Ultrasound Study before and after Vein Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32, 453-461.

# IMAGENS EM MEDICINA

Diogo Cunha e Sá, Tiago Costa, Mário Mendes, A. Dinis da Gama

Clínica Universitária de Cirurgia Vascular e Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Hospital de Santa Maria, Lisboa

## Oclusão trombótica aguda da aorta torácica descendente

### *Acute thrombotic occlusion of the descending thoracic aorta*

C.R.R.S., do sexo feminino, de 24 anos de idade, de etnia cigana, doméstica, foi admitida no Serviço de Urgência do HSM em 27/07/2007, com um quadro clínico de vômitos, diarreia hemática e desidratação, com 48 horas de evolução. Como antecedentes pessoais relevantes referia hipertensão arterial tratada com bisoprolol (20 mg/dia) e mencionava ter sofrido de uma "miocardiopatia". Tratava-se de uma G3P3, sem hábitos tabágicos ou etílicos nem história familiar de doenças cardiovasculares.

O exame físico mostrava uma doente prostrada, vigil, orientada no espaço e no tempo, eupneica e apirética. As mucosas estavam descoradas e tinha sinais evidentes de desidratação. A TA registava 175/113 mm Hg no membro superior direito. Auscultava-se um sopro sistólico de grau II/VI no foco aórtico e a auscultação pulmonar era normal. O abdómen era doloroso à palpação profunda em todos os quadrantes, sem reacção peritoneal. Não se palpavam quaisquer pulsos nos membros inferiores, incluindo os femorais.

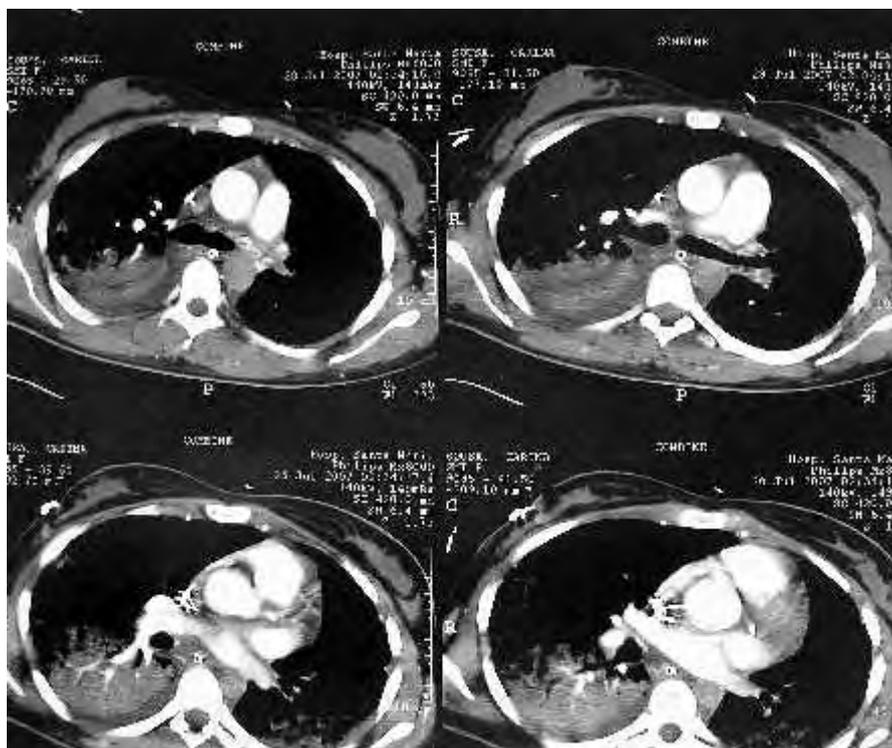


Figura 1

As análises sanguíneas mostravam de significativo uma leucocitose de 20.800, com 84,2% de neutrófilos, a urina era de 100 mg/dl e a creatinina de 4.9 mg/dl. As restantes análises não mostravam alterações significativas.

O electrocardiograma registava uma inversão das ondas T nas derivações pré-cordiais e o ecocardiograma demonstrava um padrão compatível com miocardiopatia dilatada e compromisso global da função sistólica.

Uma ecografia renal e pélvica mostrava os rins com aspecto normal.

Nas horas que se seguiram à admissão, assistiu-se a um agravamento do seu estado geral, instalou-se uma acidose metabólica e anúria, a que se seguiu polpneia e hipoxémia marcada, tendo necessidade de assistência ventilatória.

Uma TAC toraco-abdominal revelou a existência de extensas áreas de condensação do parenquima pulmonar, de predomínio basal direito e com moderado derrame pleural (Fig. 1). Revelou, além disso, uma oclusão trombótica da aorta torácica descendente, desde a origem da artéria subclávia esquerda até ao trocico celíaco (Figs. 2 e 3).

Face a este diagnóstico, foi de imediato submetida a exploração cirúrgica, através de uma toracotomia esquerda.

Libertaram-se múltiplas aderências pleuro-parietais. Isolou-se a aorta, que se encontrava ocluída e era sede de um intenso processo inflamatório que tornava a sua parede extremamente espessa e que foi considerado a causa da sua oclusão. Uma tentativa de trombectomia com o cateter de Fogarty foi inconsequente. Nessa conformidade, decidiu implantar-se um bypass entre a aorta ascendente e a aorta na sua transição toracoabdominal, utilizando uma prótese de "Velour" Dacron de 18 mm de diâmetro. No final da operação ocorreu uma paragem cardíaca irreversível, a despeito de todas as medidas de ressuscitação efectuadas. Não se procedeu a autópsia por recusa por parte da família da doente.

O carácter inflamatório e a notável espessura da parede aórtica permitiram formular o diagnóstico presumível de aortite inespecífica.

A oclusão trombótica da aorta torácica descendente é uma eventualidade extremamente rara e existem poucos casos descritos na literatura, nenhum deles com as características singulares do presente caso clínico (mulher jovem, com miocardiopatia e aortite inflamatória), o que justifica a sua apresentação e divulgação.



Figura 2

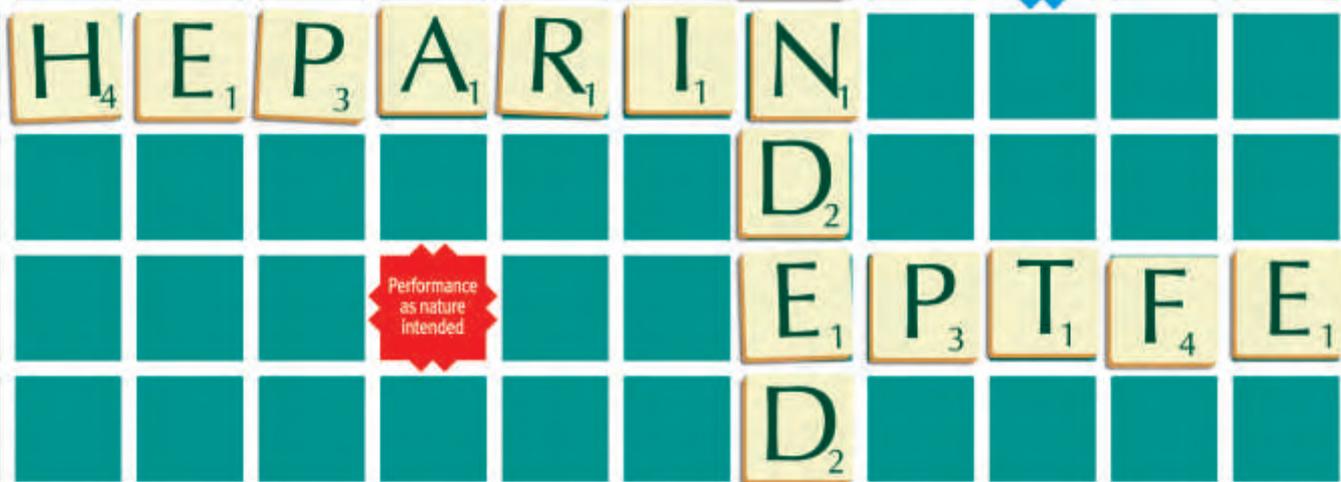


Figura 3

The only  
ePTFE-heparin  
combination  
cleared  
in the US

A first in  
bioactive  
combinations

The  
combination  
that lasts



## The combination that lasts.

Gore has created a new category in vascular bypass. The proven combination of ePTFE, heparin and proprietary Gore bonding technology creates a thromboresistant luminal graft surface. The GORE PROPATEN Vascular Graft transcends mechanical solutions by sustaining the intrinsic properties of heparin over time.

The GORE PROPATEN Vascular Graft is **the combination that lasts.**

00800.6334.4673 (EU)  
goremedical.com



Not available in all markets pending regulatory clearance. GORE, PROPATEN, and designs are trademarks of W. L. Gore & Associates. © 2006 W. L. Gore & Associates, Inc. AK0919-EU1 DECEMBER 2006 SCRABBLE, the distinctive game board and letter tiles, and all associated logos are trademarks of Hasbro in the United States and Canada and are used with permission. © 2006 Hasbro. All Rights Reserved. SCRABBLE is a registered trademark of J.W. Spear & Sons Limited, a subsidiary of Mattel, Inc. SCRABBLE and associated trademarks and trade dress are owned by, and used under license from, Mattel, Inc. © 2006 Mattel, Inc. All Rights Reserved.



Telef. 214247300  
Fax: 214176484  
Web: www.medicinalia-cormedica.pt

# 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, 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.



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