

âmbito[®] HOSPITALAR

ISSN-0103-2992

Revista científica para profissionais da saúde

Ano XXXI • nº 240

ONCOLOGIA

Terapia Alvo no Câncer de Pulmão
Não Pequenas Células

INFECTOLOGIA

Aspergilose Pulmonar e
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
na Terapia Intensiva
Desafios Atuais

DOR

Parecoxibe: Uma Opção de Analgesia
nas Cirurgias Ortopédicas

ANESTESIOLOGIA

Efeitos Anti-Inflamatórios
da Dextrocetamina e Proteção Renal



DIRETORIA

Acyr J. Teixeira

Fábio Lifschitz Teixeira

ADMINISTRAÇÃO E FINANÇAS

Milson Rodrigues

EDITOR DE ARTE

Cecil Rowlands

CIRCULAÇÃO

Estela Rivas

EVENTOS

Leciane Alves

Para anunciar

Tel/Fax: (11) 4108-7645

E-mail: redacao.ambito@gmail.com

Atendimento ao leitor, sugestões,

elogios, críticas e comentários

a serem publicados

E-mail: redacao.ambito@gmail.com

Endereço para correspondência

Rua Luis Góes, nº 123 - sala 1 -

Chácara Inglesa - São Paulo - SP -

CEP 04043-250 - Tel (11) 2597-9199

A Revista Âmbito Hospitalar é uma publicação bimestral com distribuição gratuita em todo o território nacional para: hospitais, entidades de pesquisa na área de saúde e para médicos das áreas de Oncologia, Infectologia, Anestesiologia, Dor, Terapia Intensiva, Hematologia e outras. A Revista Âmbito Hospitalar é produzida e editada por Esfera Científica Editora e Publicidade Ltda. A Revista Âmbito Hospitalar é publicada sob licença de Âmbito Editores Ltda., a qual reserva-se todos os direitos, inclusive de tradução, em todos os países signatários da Convenção Internacional sobre Direitos Autorais e só poderão ser total ou parcialmente reproduzidos com autorização da editora. Todos os trabalhos publicados terão seus direitos autorais resguardados pela Âmbito Editores Ltda., que, em qualquer situação, agirá como detentora dos mesmos. A Revista Âmbito Hospitalar está registrada na Lei de Imprensa sob nº 5.662 - Livro A (5º Cartório de Registro de Títulos e Documentos). As matérias assinadas são de responsabilidade de seus respectivos autores, não refletindo necessariamente a posição da editora.



ANO XXXI – Nº 240

ÍNDICE

INFECTOLOGIA

- ASPERGIOSE PULMONAR E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NA TERAPIA INTENSIVA. DESAFIOS ATUAIS

Cláudio Penido Campos Jr. 10

ANESTESIOLOGIA

- EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA DEXTROCETAMINA E PROTEÇÃO RENAL

Marco Antonio Cardoso de Resende 17

DOR

- PARECOXIBE: UMA OPÇÃO DE ANALGESIA NAS CIRURGIAS ORTOPÉDICAS

Wagner Castropil 23

ONCOLOGIA

- A IMPORTÂNCIA DO ENTENDIMENTO DOS DIFERENTES TIPOS DE LUTO PELO MÉDICO PALIATIVISTA

Adriana Thomaz 26

Os interessados em publicar artigos na revista Âmbito Hospitalar podem solicitar mais informações pelo
E-mail: redacao.ambito@gmail.com

TERAPIA ALVO NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Dra. Tercia Villas Boas Reis / Dra. Clarissa Mathias



Dra. Clarissa Mathias
(CRM 10770)



Dra. Tercia Villas Boas Reis
(CRM 20332)

O câncer de pulmão é um grave problema de saúde pública, liderando a causa de morte por câncer no Brasil e no mundo. Historicamente, o câncer de pulmão tem sido dividido pela histologia em câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas células (CPNPC), sendo o CPNPC ainda subdividido em carcinoma de células escamosas (CEC), adenocarcinoma e carcinoma de grandes células¹. O adenocarcinoma constitui a maioria do CPNPC, em torno de 85% dos casos².

Apesar dos avanços na quimioterapia baseada em platina, os resultados em sobrevida global e sobrevida livre de doença, dos indivíduos com diagnóstico de CPNPC avançado, são extremamente ruins. Geralmente, a taxa de sobrevida global de 5 anos para câncer de pulmão avançado não excede 15%³. Portanto, novas estratégias de tratamento baseadas em terapia direcionada começaram a ser desenvolvidas e implementadas por pesquisadores.

Nos últimos anos, houve um avanço significativo na compreensão de alterações genéticas e expressão de proteínas, juntamente com a histologia, que abriram o caminho para a classificação molecular do CPNPC^{4,5}. Consequentemente às alterações genéticas, os tumores podem se tornar dependentes para proliferação e sobrevida, em um único oncogene, conhecido como oncogene driver. Estudos também mostraram que essas alterações genéticas são necessárias, não apenas para o desenvolvimento ou a progressão de um tumor, mas também são imprescindíveis para a sua sobrevida, sendo referidas como “dependência de oncogene”⁶. Essa foi a base racional para o desenvolvimento de terapias alvos.

Mutações no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e rearranjo do gene da quinase do linfoma anaplásico (ALK) já foram estabelecidas como alvos terapêuticos. Drogas inibindo esses alvos mostraram melhores resultados clínicos em pacientes com CPNPC cujos tumores expressam essas mutações⁷.

A identificação de novos alvos moleculares e o desenvolvimento de novas terapias dirigidas contra eles são passos significativos para alcançar o objetivo da terapia personalizada no câncer de pulmão. Nesta revisão, focaremos em alguns dos alvos moleculares recentemente identificados no CPNPC e suas implicações terapêuticas.

Os alvos oncogênicos mais bem estabelecidos para o manejo do CPNPC avançado, até o momento, são as mutações do EGFR e as translocações EML4-ALK⁸. No entanto, a maioria das neoplasias de pulmão, especialmente carcinomas escamosos, não tem alvos terapêuticos e mesmo se um agente alvo for encontrado, a resistência primária ou adquirida desenvolve-se em vários casos.

Clarissa Mathias: Núcleo de Oncologia da Bahia - NOB - Tercia Villas Boas Reis: Núcleo de Oncologia da Bahia - NOB

RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO

O EGFR é um receptor do sinal de crescimento que controla a sobrevivência, diferenciação e proliferação celular. É um membro de uma família de receptores da superfície celular que dimeriza a ligação do ligante, ativando, assim, o domínio intracelular da tirosina quinase e desencadeando vias a jusante que levam à proliferação celular, angiogênese e metástases.

A mutação do gene EGFR tem sido o foco de extensas pesquisas desde sua descoberta em 2004⁹. O câncer de pulmão com mutação positiva para EGFR é agora reconhecido como uma doença única, diferente do câncer de pulmão de tipo EGFR selvagem ou câncer de pulmão com outro fator oncogênico¹⁰. Mutações de EGFR estão presentes em aproximadamente 10% dos caucasianos e 40% dos asiáticos, predominantemente no adenocarcinoma¹¹, sendo as mais comumente encontradas as deleções no exon 19 (Exon19del em 45% dos pacientes com mutações EGFR) e uma mutação pontual no exon 21 (L858R em 40%).

As estratégias para inibir a via do EGFR incluem anticorpos monoclonais ou inibidores da tirosina quinase EGFR (TKIs, incluindo inibidores reversíveis de primeira geração gefitinibe e erlotinibe, inibidores irreversíveis de segunda geração afatinibe e dacomitinibe e de terceira geração osimertinibe. Os efeitos preditivos das mutações EGFR sensíveis à droga são bem definidos. Os pacientes com estas mutações têm uma resposta significativamente melhor ao erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, osimertinibe ou dacomitinibe¹².

O desenvolvimento inicial dos TKIs do EGFR focou-se em pacientes com características clínicas, especificamente, etnia asiática, sexo feminino, não fumantes ou com carga tabágica baixa e com diagnóstico de adenocarcinoma. Posteriormente, descobriu-se que essas características eram preditoras para a população com mutações ativadas do EGFR. Importante ressaltar que essas características não devem ser usadas para selecionar os pacientes para realização da pesquisa da mutação¹³. O poder preditivo de uma mutação de EGFR foi confirmado no Iressa Pan Asian Study (IPASS), estudo randomizado de fase III comparando gefitinibe de primeira linha com quimioterapia padrão (paclitaxel e carboplatina) em 1217 asiáticos não fumantes ou fumantes de pequena carga tabágica com adenocarcinoma de pulmão¹⁴. Uma análise de subgrupo

de 417 pacientes com mutações conhecidas de EGFR mostrou melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes recebendo gefitinibe na presença de mutações ativadoras de EGFR (HR 0,48, IC 95% 0,36-0,64), enquanto houve um efeito prejudicial em pacientes com tumores EGFR de tipo selvagem (HR 2,87, IC 95% 2,05-3,98).

Até o momento, oito estudos randomizados de fase III que usaram TKIs de primeira e segunda geração, incluindo gefitinibe, erlotinibe e afatinibe, mostraram melhorias similares nas taxas de resposta e na sobrevida livre de progressão. Nenhum desses estudos mostrou, no entanto, uma melhora na sobrevida global devido ao intercâmbio de pacientes tratados com quimioterapia e posteriormente tratados com um TKI na progressão¹⁵.

A ausência de resposta à terapia com EGFR-TKI está associada ao KRAS e mutações BRAF e rearranjos ALK ou do gene ROS1. Pacientes com mutações de inserção do exon 20 do EGFR são geralmente resistentes aos TKIs, embora haja raras exceções¹⁶. O EGFR p.Thr790Met (T790M) é uma mutação associada à resistência adquirida à terapia com EGFR-TKI e foi relatada em cerca de 60% dos pacientes com progressão da doença após resposta inicial ao erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe¹⁷. A maioria dos pacientes com mutações sensibilizantes do EGFR tornam-se resistentes a erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, a sobrevida livre de progressão (SLP) é de cerca de 9,7 a 13 meses^{17,18}. Estudos sugerem que o T790M também pode ocorrer em pacientes que não receberam previamente erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, embora este seja um evento raro¹⁹. Outros mecanismos de resistência, além do desenvolvimento de T790M, são ativação de vias de desvio (por exemplo, amplificação de cMET) ou transformação histológica para câncer de pulmão de pequenas células²². Embora a quimioterapia continue a ser o tratamento padrão após a progressão do EGFR-TKI, o TKI pós-progressão, juntamente com o tratamento padrão, é objeto de pesquisas em andamento¹⁰.

Osimertinibe é recomendado como terapia de segunda linha para pacientes com EGFR T790M que progrediram com erlotinibe, gefitinibe, afatinibe ou dacomitinibe²⁰. Os TKIs de EGFR de segunda geração, como o afatinibe ou o dacomitinibe, inibem irreversivelmente a tirosina quinase do EGFR. Eles também podem inibir tumores com mutações T790M, tendo

assim um papel em retardar ou tratar a resistência adquirida aos TKIs de primeira geração¹⁰.

Um estudo recente de fase 3 (FLAURA) avaliou em primeira linha o osimertinibe em comparação com erlotinibe ou gefitinibe em pacientes com mutações avançadas ou metastáticas de CPNPC e EGFR, independentemente da presença de T790M²¹. Os dados mostram que o osimertinibe melhorou a sobrevida livre de doença (18,9 meses [IC 95%, 15,2–21,4]) quando comparado ao braço controle (10,2 meses [IC 95%, 9,6–11,1]; HR, 0,46; % IC, 0,37–0,57; P <0,001). A duração mediana da resposta foi mais longa com o osimertinibe quando comparado com o erlotinibe ou gefitinibe (mediana, 17,2 vs 8,5 meses). Apenas 6% (17/279) dos doentes que receberam o osimertinibe apresentaram eventos de progressão do SNC, em comparação com 15% (42/277) dos que receberam erlotinibe ou gefitinibe.

Recentemente o osimertinibe também foi aprovado como terapia de primeira linha independentemente do estado de pré-tratamento T790M.

QUINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO-ALK

ALK é um receptor de tirosina quinase transmembrana que normalmente é expresso no intestino delgado, testículos e cérebro, mas não no pulmão. A sinalização ALK é ativada no CPNPC pela criação de fusões oncogênicas do gene ALK no cromossomo 2 com um parceiro o EML4²³. A proteína quimérica é um potente fator oncogênico envolvido na sinalização mitogênica, na diferenciação celular e na sobrevida²⁴. Os rearranjos EML4-ALK ocorrem em 2% a 7% dos pacientes com CPNPC, geralmente em não-fumantes com adenocarcinoma⁷.

O primeiro inibidor da classe ALK, o crizotinibe (que também inibe ROSI e MET), foi aprovado pelo FDA para o tratamento de CPNPC avançado, positivo para ALK com base nos resultados dos ensaios de fase I / II em 2011²⁵. O estudo randomizado de fase III, PERFIL 1007, comparou o crizotinibe à quimioterapia com pemetrexede ou docetaxel em 347 pacientes com CPNPC metastático ALK positivo que receberam um regime prévio à base de platina²⁵. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,7 versus 3,0 meses para o crizotinibe versus quimioterapia (HR 0,49, IC 95% 0,37–0,64). Embora o CPNPC positivo para ALK responda dramaticamente ao crizotinibe,

nenhum paciente é curado e a maioria dos pacientes progride após uma média de 10 meses. A resistência ao crizotinibe pode ocorrer por meio de mutações no domínio da quinase somática, do ganho do número de cópias da fusão do gene ALK e da emergência de fatores oncogênicos separados²⁶.

O alectinibe é um TKI oral que inibe os rearranjos de ALK e RET, mas não regula o MET ou ROSI²⁷. Um estudo randomizado de fase 3 (ALEX) avaliou a terapia de primeira linha com alectinibe versus crizotinibe em 303 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK, incluindo aqueles com diagnóstico de doença em sistema nervoso central (SNC) assintomática²⁷. A SLP foi significativamente maior com alectinibe (68,4% [95% CI, 61,0%–75,9%] versus crizotinibe (48,7% [95% CI, 40,4%–56,9%]). Menos pacientes recebendo alectinibe tiveram progressão do SNC (12% [18/152]) versus crizotinibe (45% [68/151]). O estudo ALEX demonstrou que o uso do alectinibe reduziu em mais da metade, o risco de progressão de doença, estendendo o tempo médio de vida, de menos de um ano, para mais de dois anos. Portanto, o alectinibe é recomendado como preferencial no tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC metastático positivo para ALK com base nesse ensaio clínico. Três outros inibidores de ALK, crizotinibe, brigatinibe e ceritinibe, também são recomendados como terapia de primeira linha para pacientes com rearranjos de ALK baseados em dados de ensaios clínicos e aprovações FDA. No Brasil, o crizotinibe foi aprovado em 2016 e o alectinibe foi aprovado em 2019.

ROSI

A ROSI é uma tirosina quinase receptora com homologia à superfamília dos receptores de insulina. Rearranjos do gene ROSI no cromossomo 6 são fatores oncogênicos conhecidos no CPNPC, e vários parceiros de fusão foram identificados. As fusões de ROSI estão presentes em aproximadamente 2% do CPNPC, predominantemente em jovens que nunca fumaram com adenocarcinoma²⁸. Rearranjos ROSI são, tipicamente, mutuamente exclusivos com alterações de EGFR, ALK ou KRAS. O crizotinibe é muito eficaz para pacientes com rearranjos de ROSI com taxas de resposta de cerca de 70% a 80%, incluindo respostas completas²⁹. Em uma atualização do estudo PROFILE 1001, o

crizotinibe demonstrou excelente atividade antitumoral com taxa de resposta de 56% em tumores ROS1-positivos³⁰.

KRAS

Mutações no gene KRAS no cromossomo 12 são detectadas em aproximadamente 20% dos CPNPC, principalmente adenocarcinoma, e mais frequentemente em fumantes com etnia caucasiana³¹. Mutações KRAS são mutuamente exclusivas com mutações EGFR, HER2 ou BRAF e rearranjos ALK. Os tumores mutados por KRAS são intrinsecamente resistentes às terapias dirigidas por EGFR³². Uma estratégia potencial para a inibição do CPNPC mutante do KRAS é a inibição da proteína efetora da via MAPK, que converge nas quinases MEK1 e MEK2. A terapia alvo ainda não está disponível para pacientes com mutações KRAS, embora a imunoterapia parece ser eficaz e inibidores de MEK estão em ensaios clínicos³².

CONCLUSÕES

A seleção adequada de pacientes, a identificação de drogas alvos e o desenvolvimento de medicamentos com atividades específicas para essas metas resultaram em melhoria significativa no desfecho de pacientes com câncer de pulmão avançado. Novas estratégias em diagnósticos personalizados, incluindo o sequenciamento do genoma completo, podem alterar a abordagem de tratamento para o câncer de pulmão³³.

Embora o futuro pareça ser animador, há desafios que precisam ser abordados. Um dos principais desafios é coletar tecido tumoral adequado e facilitar testes amplos e rápidos para marcadores moleculares, expandindo a capacidade de teste e contendo o custo desses testes para aumentar o acesso. Além disso, a incorporação da análise de biomarcadores no desenho de estudos clínicos, a identificação precoce de resistência a terapias direcionadas e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas para superar a resistência são essenciais para melhores resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-80.
- Tarver T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS). Atlanta (GA): American Cancer Society; 2012. <https://doi.org/10.1080/15398285.2012.701177>.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-59.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
- Weinstein IB. Cancer: Addiction to oncogenes – The Achilles heel of cancer. *Science* 2002;297:63-4.
- Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol* 2014;232:121-33.
- Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: Recent developments. *Lancet* 2013;382:709-19.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- Mok TS, Lee K, Leung L. Targeting epidermal growth factor receptor in the management of lung cancer. *Semin Oncol* 2014;41:101-9.
- Sos ML, Koker M, Weir BA, Heynck S, Rabinovsky R, Zander T, et al. PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of ALK and EGFR. *Cancer Res* 2009;69:3256-61.
- Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol* 2013;31:3303-3306.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339-46.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE, Cappuzzo F, Thatcher N, Pirker R, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: Status 2012. *J Thorac Oncol* 2013;8:373-84.
- Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5:216ra177.
- Riely GJ, Yu HA. EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2221-2226.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-2247.
- Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160-1168.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
- Chen X, Zhu Q, Zhu L, Pei D, Liu Y, Yin Y, et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;81:155-61.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- Chiarle R, Gong JZ, Guasparri I, Pesci A, Cai J, Liu J, et al. NPM-ALK transgenic mice spontaneously develop T-cell lymphomas and plasma cell tumors. *Blood* 2003;101:1919.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1472-82.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
- Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1405-1411.
- Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Riely GJ, Salgia R, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2013;31, no. 15 suppl: 8032-8032.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
- Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:38-47.
- Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell* 2012;150:1121-34.

PARECOXIBE: UMA OPÇÃO DE ANALGESIA NAS CIRURGIAS ORTOPÉDICAS

Prof. Dr. Wagner Castropil



Prof. Dr. Wagner Castropil
(CRM 71299)

As cirurgias ortopédicas, pela sua mobilização de tecidos profundos e em particular pela manipulação óssea, provoca muita dor e desconforto no pós-operatório, sendo este um motivo frequente de adiamentos e temor por parte dos pacientes nas cirurgias eletivas.

Para lidar com esta situação, a equipe ortopédica e anestesistas devem estar alinhados e pensar na prevenção multimodal da dor nestes casos.

A associação de anti-inflamatórios com analgésicos em diversos graus de intensidade ou opioides se faz necessária para um pós-operatório mais tranquilo e uma experiência cirúrgica mais agradável por parte do paciente.

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são parte importante dentro do arsenal medicamentosos nestes casos e a gama é enorme à nossa escolha, sendo que a opção em geral fica por conta da familiaridade do anestesista ou cirurgião com o fármaco e sua experiência prévia com o resultado e complicações.

Os AINEs inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos para reduzir os efeitos colaterais indesejáveis com eficácia analgésica semelhante à dos AINEs convencionais.

O parecoxibe é o único inibidor seletivo da COX-2 disponível para uso parenteral. Trata-se de uma pró-droga do valdecoxibe, um inibidor específico da ciclooxigenase-2 (COX-2) que após sua administração intravenosa se distribui amplamente nos tecidos, com percepção da analgesia entre 7 a 14 minutos e efeito máximo em 2 horas. O parecoxibe transforma-se em valdecoxibe e ácido propiônico e tem metabolismo hepático e eliminação pela urina e fezes.

O parecoxibe, de modo semelhante ao que ocorre com o valdecoxibe, pode diminuir as necessidades de opiáceos quando utilizados de forma concomitante para o controle da dor aguda. Devido à ausência de efeitos sobre a função plaquetária, o parecoxibe pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa durante os 45 minutos prévios à incisão cirúrgica para controlar a dor no período pós-operatório.

Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) - Mestre e Doutor em Medicina pela USP
Especialização 1 - Residência médica em Ortopedia e Traumatologia - USP - Especialização 2 - Medicina Esportiva pela USP

O NNT (number of patients to treat) significa o número de pacientes que precisam ser tratados para obter uma resposta satisfatória com o medicamento e é uma forma mais precisa de avaliarmos a eficácia do medicamento de uma maneira baseada em evidências científicas.

O NNT do parecoxibe 20 mg intravenoso é de 3,0 (95% de intervalo de confiança 2,3-4,0) para uma melhora de 50% dos sintomas de dor e 2,2 para a administração de 40 mg de parecoxibe IV.

Os efeitos colaterais mais encontrados são náuseas e vômitos, mas são reportados na literatura inúmeros outros efeitos adversos de menor gravidade e incidência, sendo os principais alterações da frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio.

A maior polêmica fica por conta da maior incidência de arterotrombose e acidentes cardiovasculares em usuários de inibidores seletivos da COX-2.

Em metanálise avaliando 138 estudos randomizados e uma população de 145.373 participantes, Kearney et cols. reportam que esta incidência se mostra maior em usuários de longo prazo e não difere estatisticamente da incidência de altas doses de ibuprofeno e diclofenaco.

Para resumo, o parecoxibe é uma opção que deve ser lembrada em cirurgias ortopédicas como anti-inflamatório não esteróide, utilizado de forma intravenosa na indução anestésica, com a vantagem de diminuir a dose de outros analgésicos e opioides, levando-se sempre em consideração os seus potenciais efeitos colaterais. **H**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Malan TP Jr, Gordon S, Hubbard R, Snabes M: The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg* 2005, 100:454-460.

Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003, 90:166-172

Malan TP Jr, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC: Parecoxib sodium, a parenteral

cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003, 98:950-956

Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC: Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Ortho* 2002, 31:336-343.

J Barden, JE Edwards, HJ McQuay, RA Moore. Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review *BMC Anesthesiology* 2003, 3:1

Kamarul AB, Nik H, Rahman NA, Shaik FA, Wahab NA, Rashid A Intravenous parecoxib sodium as an analgesic alternative to morphine in acute trauma pain in the emergency department *Int J Emerg Med*. 2014; 7: 2.

PM Kearney, C Baigent, J Godwin, H Halls Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2006;332:1302.

ASPERGILOSE PULMONAR E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NA TERAPIA INTENSIVA. DESAFIOS ATUAIS

Cláudio Penido Campos Jr.



Cláudio Penido Campos Jr.
(CRM 100827/SP)

INTRODUÇÃO

A assistência ao paciente admitido em unidade de terapia intensiva (UTI) sofreu transformações profundas nas últimas duas décadas. Através da incorporação de novas tecnologias e da protocolização de condutas e procedimentos, melhorias significativas na morbimortalidade e sobrevida destes pacientes foram observadas¹. Entretanto, parte destes avanços, especialmente em pacientes com determinadas comorbidades, foram alcançados com a utilização de terapias imunossupressoras e pelo uso de antimicrobianos de amplo espectro. Por exemplo, a imunossupressão relacionada ao uso de corticosteroides somada à pressão seletiva promovida pelo uso de antimicrobianos de amplo espectro tornam estes pacientes susceptíveis ao desenvolvimento de infecções por microorganismos oportunistas². As agudizações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) quando se associam à insuficiência respiratória demandam cuidados de terapia intensiva, colocando-se como protótipo do cenário epidemiológico descrito acima³. Episódios de aspergilose pulmonar são descritos há décadas em unidades de terapia intensiva na literatura médica⁴, sendo que os pacientes portadores de DPOC são colocados como os indivíduos de maior risco para o desenvolvimento desta complicação infecciosa. Finalmente, esta micose pulmonar também já foi associada a altas taxas de morbimortalidade, ao aumento do tempo de internação em UTI e a custos hospitalares bastante elevados^{5,6}.

EPIDEMIOLOGIA

Apesar da existência de diretrizes voltadas para a definição diagnóstica dos casos de aspergilose pulmonar em pacientes com DPOC, estas iniciativas ainda requerem validação clínica mais robusta através de estudos epidemiológicos mais abrangentes e baseados em dados histopatológicos⁷. O achado do fungo em secreções respiratórias na pesquisa direta do agente, ou mesmo em meios de cultura, não é sinônimo de doença invasiva e pode significar apenas colonização⁸. Por outro lado, pacientes portadores de DPOC são frequentemente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, um agente que

Médico Infectologista/USP-Ribeirão Preto. Médico-Assistente da CCIH do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP-Ribeirão Preto. Coordenador da CCIH do Complexo Beneficência Portuguesa-Hospital do Coração de São José do Rio Preto-SP. Mestre em Medicina Interna pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP.

pode inibir o desenvolvimento de fungos em culturas, mesmo utilizando meios específicos⁹. Finalmente, algumas provas laboratoriais utilizadas para o diagnóstico são de custo elevado e distantes do arsenal investigativo da grande maioria dos hospitais brasileiros.

Mesmo considerando estas ressalvas, taxas de prevalência de até 9%, bem como valores de incidência que atingem 16.3/1000 admissões são descritas na literatura médica^{10,11}. A **tabela 1** relaciona os principais estudos que avaliaram a frequência da associação aspergilose e DPOC em pacientes de terapia intensiva.

Cabe ressaltar que além da Aspergilose Pulmonar Invasiva, outras formas de aspergilose pulmonar, como as Traqueobronquites por *Aspergillus spp.*¹² e a Aspergilose Cavitária Crônica¹³ também podem ser encontradas em pacientes portadores de DPOC, embora não sejam consideradas nas definições descritas.

FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

Pacientes submetidos à ventilação mecânica experimentam alterações significativas na fisiologia normal do

Tabela 1. Estudos que avaliaram a frequência da associação *Aspergillus spp.* e DPOC:

Período do Estudo	Necrópsias Realizadas n=pacientes	Número de casos de AI n=pacientes	AI por necropsia n=pacientes	Incidência AI /1000 pacientes DPOC	Referências
1992	ND	6	5	ND	Rodrigues J <i>et al.</i> Am J Med. 1992;93:29–34
1999	222	6	6	ND	Dimopoulos G. J Chemoter 2003;15(1):71-75
2004-2005	67	42	16	ND	Garbino J. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1366–1371
1982-2007	886	ND	8	ND	Tejerina E. Crit Care Med 2012 Mar;40(3):842-6
1994-2001	12	12	4	3.1	Muquim A. Can Respir J 2005;12: 199– 204
2000-2007	ND	ND	ND	3.6	Guinea J. Clin Microbiol Infect 2010;16(7):870-877

AI: Aspergilose Invasiva.; ND: Não Disponível.

Dentre as estratégias diagnósticas para a Aspergilose Pulmonar Invasiva e DPOC, as definições propostas por Bulpa *et al*⁷ são as mais aceitas e utilizadas, tanto na beira do leito, bem como para a realização de estudos clínicos. Os autores estabeleceram critérios para o diagnóstico de Aspergilose Pulmonar Provada, Aspergilose Pulmonar Provável, Aspergilose Pulmonar Possível e Colonização por *Aspergillus spp.* A **Tabela 2** mostra as definições de Bulpa *et al.*

trato respiratório, normalmente, associadas à quebra de barreiras imunes naturais e a outros desequilíbrios imunes celulares e humorais. A perda da função de filtro exercida pela cavidade nasal, bem como a ruptura e disfunção do epitélio respiratório e seus batimentos ciliares, diminuem a remoção de substâncias particuladas do trato respiratório. Adicionalmente, proteases e imunoglobulinas importantes para o clearance das vias aéreas podem deixar de ser produzidas em concentrações ade-

Tabela 2. Critérios de Bulpa et al:

<p>Provada: achado de histopatologia ou citopatologia (<3 meses) mostrando hifas compatíveis com <i>Aspergillus</i> associado a dano tecidual, acompanhado de pelo menos um dos achados paralelos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultura positiva para <i>Aspergillus spp.</i> em material do trato respiratório baixo. • Positividade de anticorpos ou antígenos para <i>Aspergillus fumigatus</i>. • Confirmação do achado histológico por cultura, biologia molecular ou imunologia.
<p>Provável: o mesmo critério histopatológico, porém, sem um dos itens adicionais encontrados na doença Provada ou a caracterização de um paciente com DPOC grave (GOLD III/IV) frequentemente exposto à corticoterapia, com episódio de exacerbação recente da dispnéia e com achados radiológicos recentes (<3 meses), apresentando pelo menos um dos dados adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exame direto ou cultura positiva para <i>Aspergillus spp.</i> em secreções do trato respiratório inferior. • Pesquisa de anticorpos positivos para <i>Aspergillus fumigatus</i>. • Dois resultados positivos de Galactomanana no sangue
<p>Possível: a caracterização de um paciente com DPOC grave (GOLD III/IV) frequentemente exposto à corticoterapia, com episódio de exacerbação recente da dispnéia e com achados radiológicos recentes (<3 meses).</p>
<p>Colonização: Portador de DPOC com cultura positiva para <i>Aspergillus spp.</i> no trato respiratório inferior sem exacerbação da dispnéia, broncoespasmo ou imagens radiológicas recentes</p>

quadas¹⁴. Estas alterações secundárias à intubação orotraqueal podem facilitar a colonização inicial da via aérea pelo *Aspergillus spp.*, tendo sido discutido na literatura médica a caracterização destas infecções como infecções associadas à assistência à saúde¹⁵. Entretanto, especialmente para pacientes portadores de DPOC em estadiamento clínico mais avançado, os estudos atuais sugerem indivíduos previamente colonizados que, quando expostos à pressão seletiva de antimicrobianos e ao uso de corticosteróides, desenvolvem doença invasiva pelo fungo, já presente em bronquiectasias e cavidades existentes no parênquima pulmonar^{16,17}.

Pacientes portadores de DPOC pertencentes às classes III e IV da estratificação proposta pela Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁸ são considerados de alto risco para o desenvolvimento de aspergilose pulmonar, embora um estudo mais recente já inclua pacientes de classe II como também susceptíveis a esta micose¹⁹. O uso de corticosteróides e o aumento do risco de infecções fúngicas já foi bastante estudado em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas, onde doses iniciais de 0.5 mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente de outro corticosteroide já se associaram ao advento de infecções por *Aspergillus spp.*²⁰. Em pacientes portadores de DPOC o uso de corticosteroides auxilia o controle do processo inflamatório presente nas vias

aéreas de pacientes que experimentam episódios de agudização de sua doença de base e já foi descrito como fator de risco independente para a ocorrência de aspergilose pulmonar²¹. O uso de antibióticos de amplo espectro, notadamente, nos três meses anteriores e em períodos maiores do que dez dias, também faz parte do pacote terapêutico usual para o tratamento de agudizações da DPOC, sendo descrito como fator de risco independente para o surgimento de aspergilose pulmonar¹¹.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Os critérios diagnósticos de Bulpa et al⁷ descritos acima incluem exames radiológicos, testes sorológicos e uso de biomarcadores como ferramentas complementares e úteis para a definição dos casos de aspergilose pulmonar em pacientes portadores de DPOC.

Embora os achados sugestivos de processo inflamatório ao redor de nódulos pulmonares, descritos como "Sinal do Halo", assim como a formação de áreas de necrose e cavitação, conhecidas como "Sinal do Ar Crescente", encontrados na tomografia computadorizada do tórax sejam sugestivas de Aspergilose Pulmonar Invasiva em pacientes onco-hematológicos, estas alterações são menos comuns em pacientes com DPOC. Ainda, quando presentes neste grupo epidemiológico, podem representar

doença por outros agentes infecciosos ou mesmo indicarem manifestações de causas não infecciosas²².

A Imunodifusão Radial têm sido utilizada para o diagnóstico de aspergilose pulmonar há vários anos e mostra valores de sensibilidade e especificidade bastante elevados em pacientes com DPOC, caracterizando-se com prova útil e de relativa facilidade de obtenção²³. No entanto, a dosagem da Galactomanana em amostras de sangue e secreção respiratória, um lipopolissacáride presente na parede celular do *Aspergillus spp.*, têm sido o centro das discussões relacionadas ao diagnóstico precoce da aspergilose pulmonar²⁴. Mais uma vez, a utilização deste teste foi validada inicialmente em pacientes onco-hematológicos com suspeita de aspergilose invasiva²⁵. Em pacientes com DPOC, o teste sanguíneo mostra menor sensibilidade quando comparado aos valores obtidos em pacientes com neoplasias hematológicas, entretanto, a dosagem da Galactomanana em amostras do trato respiratório destes pacientes apresenta altas taxas de sensibilidade. Por esta razão, umas das principais advertências ao uso do exame se refere à possibilidade de resultados falsos positivos, mais comumente observados em materiais coletados das vias aéreas superiores²⁶. Por fim, a pesquisa do material genético do *Aspergillus spp.*, tanto de forma qualitativa como quantitativa, ainda carece de validação científica mais definitiva, ainda sendo utilizada na grande maioria da vezes em laboratórios de pesquisa²⁷.

TRATAMENTO ANTIFÚNGICO

A última diretriz da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas não traz recomendações específicas para o tratamento da aspergilose pulmonar em pacientes com DPOC, embora esta comorbidade seja citada como fator de risco para a infecção. O Voriconazol é elencado como a terapia geral de escolha (Nível de Evidência IA), tendo como alternativa mais apontada a Anfotericina Lipossomal (Nível de Evidência IA)²⁸. No entanto, outros estudos têm sugerido o uso de Voriconazol como terapia de escolha para pacientes DPOC com suspeita de aspergilose pulmonar, inclusive mostrando redução de morbimortalidade e de custos relacionados à doença com o tratamento empírico oportuno^{29,30}. A precocidade do tratamento antifúngico com base racional, agora possível com a abordagem preemptiva viabilizada pela pesquisa de biomarcadores como a Galactomanana, poderá ser capaz de diminuir as altas de mortalidade relacionadas à infecção³¹. Porém, para que a estratégia seja utilizada e estes objetivos alcançados, é necessário que os profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes de risco estejam cientes da frequência e gravidade desta complicação infecciosa, bem como familiarizados com o emprego das novas diretrizes e ferramentas diagnósticas já disponíveis. **H**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khoulil H, Dombrowski W, Ahmad F, Homel P, Shapiro J, Sing J, Nallamothu R, Mahbub H, Eden E, Delfiner J. Changes in health-related quality of life and factors predicting long-term outcomes in older adults admitted to intensive care units. *Crit Care Med*. 2011;39(4):731-7.
2. Evensen AE. Management of COPD exacerbations. *Am Fam Physician* 2010;81(5):607-613.
3. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. Invasive Aspergillosis in Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2007;45:205-216.
4. Tankanow L, Eichhorn MS. Disseminated *Styroglyphoides stercorarius* and *Aspergillus fumigatus* presenting as diffuse interstitial pneumonitis in a steroid-dependent chronic obstructive pulmonary patient. *Ford Hospital Med J* 1988;36:41-43.
5. Kashawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Soubani AO. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *Journal of Critical Care* 2006;21:322-327.
6. Patel DA, Gao X, Stephens JM, Forchag MS, Tarallo M. US database analysis of invasive aspergillosis disease in chronic obstructive pulmonary disease non-traditional host. *Journal of Medical Economics* 2011;4(2):227-237.
7. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782-800.
8. Uffredi ML, Mangiapani G, Cadranet J, Kac G. Significance of *Aspergillus fumigatus* Isolation from Respiratory Specimens of Nongranulocytopenic Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:457-462.
9. Wargo MJ, Hogan DA. Fungal-bacterial interactions: a mixed bag of mingling microbes. *Current Opinion in Microbiology* 2006; 9:359-364.
10. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-366.
11. Guinea J, Torres-Garbons M, Gijón P, Muñoz P, Poso F, Peláez T, de Miguel J, Bouza E. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:270-277.
12. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation: a new form of invasive aspergillosis. *American Review of Respiratory Disease* 1991;144(31):552-556.
13. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic Cavitary and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):265-280.
14. Augustyn B. Ventilator-associated pneumonia: risk factors and prevention. *Crit Care Nurse* 2007;27(4):32-6.
15. Nicolle MC, Benet T, Vanhens P. Aspergillosis: nosocomial or community-acquired? *Medical Mycology* 2011;49(1):24-29.
16. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenopp YJ, Girbes ARJ, Groenewald ABJ. Management of invasive aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33(10):1694-1703.
17. Xu H, Li L, Huang WJ, Wang LX, Li WF, Yuan WF. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic pulmonary obstructive disease: a case control study from China. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(4):403-408.
18. Global Initiative for Obstructive Lung Disease home page. November 2011 Update (Accessed February 22, 2012, at <http://www.goldcopd.com>).
19. Barberan J, Sanz F, Hernandez JL, Merlos S, Malmierca E, Garcia-Perez FJ, Sanches-Haya E, Segarra M, Garcia de La Llana F, Granizo JJ, Gimenez MJ, Aquilar L. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect*. 2012 Nov;65(5):447-52. doi: 10.1016/j.jinf.2012.07.006.
20. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828-1838.
21. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Medical Mycology* 2008;First article:1-11.

22. Vanderwoude KH, Vogelaers D. Medical Imaging and Timely Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:380-381.
23. Kisato Y, Tao Y, Hoshino T, Tachibana K, Inoshima N, Yoshida M, Takata S, Okabayashi K, Kawasaki M, Iwanaga T, Aizawa H. Comparison of Aspergillus galactomannan antigen test with a new cut-off index and Aspergillus precipitating antibody testing for the diagnose of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology* 2009;14: 701-708.
24. Thornton, C.R. Detection of invasive aspergillosis. *Adv. Appl. Microbiol.* 2010;70: 187-216.
25. Verweij PE. Advances in diagnostic testing. *Medical Mycology Supplement* 2005;43:121-124.
26. Aquino VR, Nagel F, Andreolla HF, de-Paris F, Xavier MO, Goldani LZ, Denning DW, Pasqualotto AC. The Performance of Real-Time PCR, Galactomannan, and Fungal Culture in the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Ventilated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Micopathologia* 2012, DOI: 10.1007/s11046-012-9531.
27. Tuon FF. A systematic literature review on the diagnosis of invasive aspergillosis using protein chain reaction (PCR) from bronchoalveolar lavage clinical samples. *Ver Iberoam Micol* 2007;24:89-94.
28. Walsh TJ et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.
29. Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: Rational use of voriconazol. *International Journal of COPD* 2009;4:279-287.
30. Patel DA, Gao X, Stephens JM, Forchag MS, Tarallo M. US database analysis of invasive aspergillosis disease in chronic obstructive pulmonary disease non-traditional host. *Journal of Medical Economics* 2011;4(2):227-237.

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA DEXTROCETAMINA E PROTEÇÃO RENAL

Dr. Marco Antonio Cardoso de Resende¹
Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo²



Dr. Marco Antonio C. de Resende
(CRM 626120-RJ)

RESUMO

A inflamação é creditada em grande parte a fisiopatologia da lesão renal. As respostas inflamatórias em modelos de isquemia e reperfusão renal podem ser atenuadas pelo uso da dextrocetamina, como já demonstrado com a adição de pequenas doses antes da indução da anestesia ou com infusão contínua, durante e após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Efeito protetor renal assim como o melhor perfil para sua utilização com este objetivo deve ser ainda fonte de estudo.

Palavras-chave: dextrocetamina, inflamação, proteção renal, anestesia.

ABSTRACT

Inflammation is largely credited for the pathophysiology of renal injury. Inflammatory responses in models of renal ischemia and reperfusion can be alleviated by the use of dextroketa mine, as already demonstrated with the addition of small doses before induction of anesthesia or continuous infusion during and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Renal protective effect as well as the best profile to use for this purpose should also be a source of study.

Keywords: dextroketa mine, inflammation, renal protection, anesthesia.

INTRODUÇÃO

É inevitável que um número cada vez maior de pacientes com disfunção renal ou não seja submetido em algum momento da vida a intervenções cirúrgicas. A imensa repercussão social e financeira que envolve o cuidado do paciente cirúrgico com este tipo de disfunção pode ser modificada através de zelosa avaliação pré e perioperatória. A redução da morbimortalidade através da melhora na qualidade do tratamento é objetivo comum¹.

É consenso na literatura que hoje o termo lesão renal aguda (LRA) define melhor a dinâmica de eventos, anteriormente entendidos sob o conceito de insuficiência renal aguda². Embora existam definições diferentes para a alteração aguda da função renal, em 2004, na tentativa de padronização, são idealizados os critérios de RIFLE³. Tal acrônimo compreende o risco para disfunção renal (Risk); a lesão propriamente dita (Injury); a falência da função (Failure); a perda da função (Loss) e a doença renal terminal (End stage). Os critérios relacionam a taxa de filtração glomerular (creatinina sérica) e o débito urinário com o desfecho clínico, portanto com a gravidade da lesão renal.

A LRA pode ocorrer em até 7% dos pacientes hospitalizados e 25% dos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs)⁴, nas quais a hipoperfusão renal, a Sepsis/SIRS e a nefrotoxicidade direta são os principais fatores detectados⁵. A idade, a hipertensão arterial preexistente, o diabetes melito, a insuficiência cardíaca e as cirurgias complexas e longas são apontados como fatores de risco adicionais em estudos epidemiológicos, quando cirurgias cardioráscicas e administração de con- traste estão envolvidos^{6,7}.

1. Corresponsável pela Residência Médica em Anestesiologia HUAP-UFF. Mestre em Neurologia pela UFF.

2. CRM 37860-SP. Professora Titular Livre-docente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

BIOMARCADORES - NGAL, melhor preditor de lesão renal

A creatinemia utilizada para o diagnóstico de lesão não é o biomarcador mais fidedigno para a análise durante alterações agudas de função renal. Os valores de creatinemia podem permanecer inalterados até que 50% da função tenha sido perdida. A secreção tubular de creatinina pode superestimar a função durante o processo de filtração glomerular. Além disso, outros fatores como a idade, o gênero, a hidratação, a massa e o metabolismo muscular interferem com os níveis de creatinina.

Em busca de biomarcadores mais sensíveis para detecção precoce da disfunção renal aguda, a lipocalina neutrofílica associada à gelatinase (NGAL), tanto no plasma como na urina, surge como preditor independente. A proteína NGAL tem sua expressão induzida pela lesão epitelial e em modelos animais após lesão renal isquêmica ou nefrotóxica foi confirmada sua elevação precoce e marcante^{8,9}.

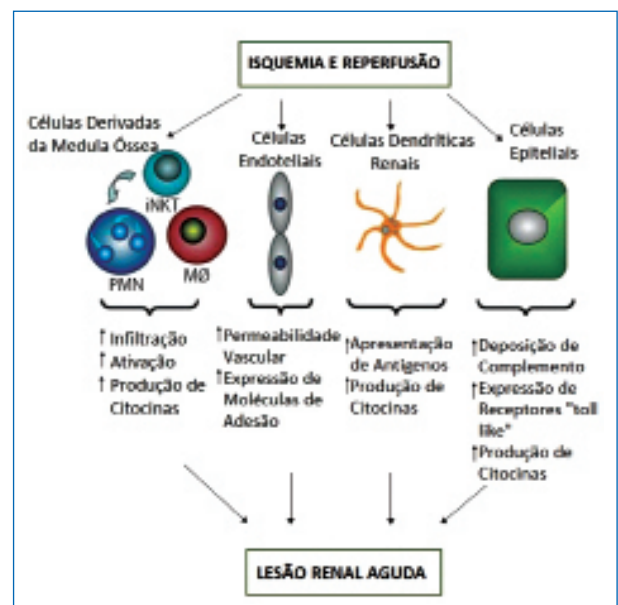
Através de métodos como o Western-blotting e ELISA (enzima-linked immunosorbent assay) foram marcados níveis plasmáticos e urinários de NGAL com aumento de dez vezes ou superior no período entre 2-6 horas de pós-operatório de cirurgia cardíaca, em pacientes que posteriormente desenvolveram lesão renal aguda¹⁰. Outros biomarcadores, como a interleucina-18 (IL-18); uma imunoglobulina – a molécula I de lesão renal (KIM-1) e a Cistatina C, têm sido utilizados para diagnóstico e tratamento precoce^{2,11}.

INFLAMAÇÃO E LESÃO RENAL

Habitualmente a insuficiência renal é dividida, do ponto de vista etiológico, em pré-renal, renal e pós-renal. No contexto cirúrgico e em pacientes críticos, a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica ou tóxica é a causa mais comum de insuficiência renal aguda, na maioria das vezes secundária a mecanismo pré-renal (hipovolemia). Para o desenvolvimento de NTA concorrem lesões microvasculares e tubulares, sendo que respostas inflamatórias induzidas por lesão de isquemia-reperfusão tem papel preponderante^{12,13}.

A inflamação é creditada em grande parte a fisiopatologia da lesão renal, cuja agressão celular inicial promove alterações morfológicas e funcionais no endotélio vascular e/ou no epitélio tubular. Na LRA isquêmica, as lesões celulares por hipóxia ocorrem inicialmente com formação de metabólitos citotóxicos, em meio tornado anaeróbico. As respostas inflamatórias em modelos de isquemia-reperfusão ocorrem por migração leucocitária, que inclui macrófagos, neutrófilos, células natural killer (nk) e linfócitos e formação de infiltrado na lesão renal,

com geração de mediadores como citocinas e quimocinas pelas células endoteliais e tubulares, adesão celular e aumento de permeabilidade vascular, além de outros componentes imunológicos como plaquetas e o sistema complemento^{14,15} (Figura). A perda da integridade celular do endotélio vascular e a hiperexpressão de moléculas de adesão, como a molécula I de adesão intracelular (ICAM-1) e a selectina-P facilitam a interface endotélio-leucocitária, ponto também de recrutamento de mais células, mas prejudicam a manutenção de fluxo sanguíneo, provavelmente ocasionando também liberação de radicais de oxigênio^{16,17}. Pode haver piora do dano isquêmico por atividade vasoconstritora de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, ou ainda por liberação de endotelina ou diminuição da produção de óxido nítrico (NO)¹⁸. A homeostase da função renal após lesão é complexa e mantida através de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A IL-6 é citocina pró-inflamatória que tem sido relacionada como mediadora do processo disfuncional isquêmico, enquanto a IL-10 age com potente efeito anti-inflamatório sobre vias relacionadas com a LRA isquêmica ou induzida por cisplatina, sendo esta última causa responsável por aumento na síntese de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Tal fator é liberado também por células dendríticas renais cuja principal função é induzir respostas imunes de adaptação através de linfócitos T. O pré-tratamento com inibidor de IL-18 em ratos tem efeito protetor renal e aqueles com deficiência em IL-18 estão protegidos contra a LRA isquêmica¹⁴.



Extraído de: Kinsey GR, Li Li, Okusa MD. Inflammation in Acute Kidney Injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2008; 109(4):e102-e107.

Há possibilidade de reversão do quadro de injúria promovido por isquemia e reperfusão renal, o que conduz a reestruturação epitelial, mecanismo no qual a migração de células sobreviventes, a desdiferenciação, a proliferação e a diferenciação normalmente estão presentes¹⁹.

PRÉ-CONDICIONAMENTO E CETAMINA

O fenômeno de pré-condicionamento isquêmico, descrito originalmente com ciclos alternados de isquemia e reperfusão coronária em cães, revelou diminuição da área de infarto. Ele foi evidenciado também em outros órgãos, nos quais a partir de períodos de insulto isquêmico há proteção conferida contra nova isquemia subsequente.

Por mecanismos ainda não completamente elucidados quanto a sua proteção, o rim é submetido a desdiferenciação celular pós-isquêmica, através de proteínas protetoras e células menos propensas à isquemia, com implicação maior de cinases e proteína G e menor ativação de canais de K^{+}_{ATP} ²⁰.

A disfunção mitocondrial, evento primário durante lesão de isquemia-reperfusão, causa desestruturação do citoesqueleto de actina por ser dependente das reservas de ATP e prejudica a adesão celular. Entretanto, o rim pode regenerar-se eficientemente mesmo após perda da integridade celular, que condiciona exfoliação celular epitelial e rearranjo de junções.

Entre as proteínas cinases - p38, c-JunNH₂ e a cinase extracelular (ERK) que são ativadas no modelo de isquemia e reperfusão, a ativação de ERK durante o processo pode ter importância na dinâmica de reestruturação de adesões focais em associação com a fosforilação de tirosina e proteínas sinalizadoras²¹.

Na tentativa de obter uma alternativa farmacológica aos efeitos da isquemia em relação ao pré-condicionamento, o uso de diferentes medicamentos buscou encontrar efeitos protetores renais semelhantes aos obtidos em outros órgãos. Halogenados, agonistas opioides, doadores de óxido nítrico (nitroglicerina), eritropoietina e análogos, além de outros agentes têm sido investigados, ainda com expectativas sobre o cenário ideal e dentro de qual lógica ocorre à proteção renal.

A Cetamina, um derivado da fenciclidina, com quase 50 anos de utilização, tem ação sobre receptores NMDA

(N-metil-D-aspartato) e opioides mu, kappa e sigma. O sistema talamoneocortical e vias de condução podem ser deprimidos de maneira seletiva, antes de áreas mais antigas no cérebro, com ativação dos sistemas reticular e límbico. Produz analgesia intensa e estado anestésico chamado "dissociativo", no qual o paciente mantém os olhos abertos e os reflexos preservados, mas se torna não responsivo aos estímulos nociceptivos²².

A cetamina promove estimulação cardíaca por atividade simpaticomimética e em doses clínicas tem efeito inotrópico positivo e induz vasoconstrição, esta por provável ação inibitória na síntese de óxido nítrico²³. O aumento do

fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana vistos inicialmente em ventilação espontânea após uso deste fármaco não foram confirmados com ventilação controlada e níveis normais de CO₂ mantidos, sendo que a associação com benzodiazepínicos pode impedir grandes variações na pressão intracraniana²⁴.

A ação broncodilatadora torna a cetamina boa opção anestésica no paciente asmático, apesar do aumento de secreções observado, enquanto na indução, a depressão respiratória costuma ser transitória quando ocorre. Na tentativa de melhorar o perfil de efeitos adversos relacionados a seu uso, como memória (recall), alucinações, agitação após despertar, lacrimejamento, sialorreia, taquicardia e a possibilidade de eventos isquêmicos nos coronariopatas, houve manuseio químico da mistura racêmica da cetamina original.

A dextrocetamina é uma denominação genérica, designada para a S-(O-Clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona. Ela tem ampla margem de segurança e sobredose de até dez vezes a dose clínica determina recuperação demorada mas completa. A ação simpaticomimética é menor do que a observada com cetamina racêmica. É também menos alucinógena e tem recuperação pós-anestésica mais precoce, além de possuir maior potência analgésica e anestésica²⁵.

A atividade anti-inflamatória da cetamina parece estar relacionada com a inibição da formação de precursor de citocina, do fator nuclear de amplificação de cadeia leve Kappa de células B ativadas (NF-κB). Experimentalmente, em ratos, a cetamina demonstrou atividade supressora sobre a produção de TNF-α induzida por endotoxemia²⁶. No homem, ação inibidora sobre produção de citocinas

"A AÇÃO
BRONCODILATADORA
TORNA A CETAMINA
BOA OPÇÃO
ANESTÉSICA
NO PACIENTE
ASMÁTICO."

pró-inflamatórias no sangue “in vitro” também foi comprovada por Kawasaki et al.²⁷

A concentração plasmática necessária para ação analgésica e anti-inflamatória é menor do que aquela encontrada para fins anestésicos, em que se observa efeitos psicomiméticos²⁸. Em cirurgia cardíaca, o emprego de doses baixas de cetamina 0.25mg.k⁻¹ em associação com anestesia geral, em estudo aleatório, duplamente encoberto e prospectivo, já havia revelado atenuação da resposta de IL-6 durante e após procedimento. Neste modelo tal citocina era pensada como preditor de disfunção orgânica e morte²⁹.

Estudos mais recentes tem comprovado que a adição de pequenas doses de cetamina antes da indução³⁰ ou a infusão contínua de dextrocetamina³¹ diminuem a resposta de citocinas pró-inflamatórias durante e após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea(CEC). Os efeitos benéficos da cetamina que advem de funções imunomoduladoras sobre a resposta sistêmica inflamatória em cirurgia de revascularização com CEC, no qual um mecanismo de isquemia e reperfusão está envolvido, também tem potencial de ocorrência em cirurgias não cardíacas.

O pré-condicionamento farmacológico renal com isoflurano a 1,5% por 20 minutos antes da isquemia foi demonstrado por Hashiguchi et al em ratos, com níveis plasmáticos de uréia e creatinina menores em 24 e 48 horas após reperfusão, com atenuação das proteínas cinases envolvidas na morte celular - JNK e ERK - mas não da p38³². Permanece a dúvida sobre se os mecanismos protetores têm um efeito “dose-dependente” e se há relação com os tempos de administração e isquemia.

A melhora da lesão de isquemia e reperfusão (I-R) intestinal em ratos foi relatada com o uso da cetamina para anestesia. Embora a fisiopatologia da lesão da mucosa intestinal na I-R dependa de alterações funcionais reversíveis na contratilidade de músculo liso e recuperação do trânsito e não seja completamente entendida, a diminuição da lesão foi atribuída à redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias, redução da produção de moléculas de adesão e também do estresse oxidativo³³.

Alterações histológicas renais durante isquemia perioperatória são marcadamente definidas por hemorragia e hipotensão, mas o uso da dextrocetamina revelou pior dano morfológico em ratos, com escores mais altos, atribuídos ao aumento da concentração sanguínea de catecolaminas³⁴.

Em outro estudo, quando comparados aos agentes inalatórios, este mesmo agente venoso mostrou piora da creatinemia²⁰. A dose subanestésica da dextrocetamina em bolus ou em infusão contínua pode minorizar a ação simpaticomimética e ter ação anti-inflamatória. Mazar et al estudaram a mediação da adenosina na ação da cetamina em modelo de sepsis e concluíram que há liberação de adenosina na periferia e que a ação em receptores A2AR reduz a resposta sistêmica inflamatória ao inibir secreção de citocinas e migração leucocitária³⁵.

O efeito protetor renal para a dextrocetamina, assim como o melhor perfil para sua utilização, ainda devem ser fonte de estudo. **H**

Endereço para correspondência:

Dr. Marco Antonio Cardoso de Resende

E-mail: macresende@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jones DR, Lee HT. Surgery in the Patient with Renal Dysfunction. *Med Clin N Am*. 2009; 93: 1083-1093.
- Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anestesiologica*. 2010; 76:425-440.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4):R204-12.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, et al. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nature clinical Practice Nephrology*. 2006;2(7):364-377.
- Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in ICU. *Intensive Care Med*. 2010;36:392-411.
- Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:418-425.
- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, et al. A Clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:162-168.
- Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int*. 2003;63:1714-1724.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-621.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-1238.
- Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2151-2157.
- Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2199-210.
- Webb ST, Allen JSD. Perioperative renal protection. Continuing Education in Anaesthesia. *Critical Care & Pain*. 2008;8(5): 176-180.
- Akcaay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of Inflammation in Acute Kidney Injury. *Mediators of Inflammation*. 2009; 2009:137072.

Efeitos anti-inflamatórios da dextrocetamina e proteção renal

- 15 Kinsey GR, Li Li, Okusa MD. Inflammation in Acute Kidney Injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2008; 109(4):e102-e107.
- 16 Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285: F191-8.
- 17 Bajwa A, Kinsey GR, Okusa MD. Immune Mechanisms and Novel Pharmacological Therapies of Acute Kidney Injury. *Curr Drugs Targets*. 2009; 10(12):1196-204.
- 18 Linus S, Whittenburg D, Repine JE. Nitric oxide prevents neutrophil-mediated acute renal failure. *American Journal of Physiology*. 1997;272(1):F48-F54.
- 19 Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000; 9:427-34.
- 20 Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CV. Differential Protective Effects of Volatile Anesthetics against Renal Ischemia-Reperfusion Injury In Vivo. *Anesthesiology*. 2004; 101:1313-24.
- 21 Alderliesten M, Graauw M, Oldenampsen J, Qin Y, Pont C, van Buren L, van de Water B. Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation during Renal Ischemia/Reperfusion Mediates Focal Adhesion Dissolution and Renal Injury. *Am J Pathology*. 2007; 171: 452-62.
- 22 Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Crit Care Clin*. 2009; 25:451-469.
- 23 Chen RM, Chen TL, Lin YL, et al. Ketamine reduces nitric oxide biosynthesis in human umbilical vein endothelial cells by down-regulating endothelial nitric oxide synthase expression and intracellular calcium levels. *Crit Care Med*. 2005;33:1044-9.
- 24 Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101:524-34.
- 25 Domino EF. Taming the Ketamine tiger. *Anesthesiology*. 2010;113:678-686.
- 26 Takenaka I, Ogata M, Koga K, et al. Ketamine suppresses endotoxin-induced tumor necrosis factor- α production in mice. *Anesthesiology*. 1994;80:402-8.
- 27 Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, et al. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg*. 1999;89:665-9.
- 28 Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005;102:211-20.
- 29 Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al. Ketamine attenuates the Interleukin-6 Response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1998; 87:266-71.
- 30 Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):522-7.
- 31 Welters ID, Feurer MK, Preiss V, et al. Continuous S-(+) administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;106(2):172-9.
- 32 Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H, Matsumoto M, Koji T, Sumikawa K. Isoflurane Protects Renal Function Against Ischemia and Reperfusion Through Inhibition of Protein Kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg*. 2005;101:1584-9.
- 33 Camara CR, Guzman FJ, Barrera EA, et al. Ketamine anesthesia reduces intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol*. 2008;14(33):5192-5196.
- 34 Rusafa Neto E, Vianna PTG, Viero RM, Módolo NSP, et al. Influence of S-(+) – Ketamine analgesia in renal intraoperative ischemia. Histological study in rats. *Acta Cir Bras*. 2006; 21(4):242-246.
- 35 Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, Zlotnik M, Mukmenev I, Byk G, Douvdevani A. Involvement of Adenosine in the Antiinflammatory Action of Ketamine. *Anesthesiology*. 2005;102:1174-81.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO - Revista ÂMBITO HOSPITALAR

Periodicidade: Bimestral / Tiragem: 12 mil exemplares

A Revista Âmbito Hospitalar é uma publicação bimestral com distribuição gratuita em todo território nacional: hospitais, entidades de pesquisa na área de saúde e para médicos das áreas de Oncologia, Infectologia, Anestesiologia, Dor, Terapia Intensiva Hematologia e outras.

Todos os trabalhos submetidos são revisados. Os artigos recebidos são enviados para 2-4 revisores, que são solicitados a devolver a avaliação em 15 dias. Após o recebimento dos pareceres os autores têm 15 dias de prazo para responderem à revisão. Artigos sem resposta no prazo de seis meses deverão ser re-submetidos.

Aos autores são solicitadas as garantias que nenhum material infrinja direito autoral existente ou direito de uma terceira parte.

INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos poderão ser enviados para o e-mail: redacao@solucaoambito.com.br; exceto o documento de Cessão de Direitos Autorais, devidamente assinado pelo(s) autor(es), que deverá ser encaminhado por correio convencional para o endereço da editora (Rua das Pímulas, 21 – Mirandópolis – 04052-090 São Paulo, SP). No corpo do e-mail deve constar a exclusividade para publicação na Revista Âmbito Hospitalar; caso o artigo seja aprovado. Os artigos devem ser enviados em português. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesse financeiros e outros; bem como agradecer todo o apoio financeiro ao estudo bem como foto dos autores.

Aprovação para Publicação: Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações de padronização editorial, que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta. Quando não aceitos, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação e deve ser enviado em português e inglês.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e seus títulos e filiações à Sociedade ou Instituições, endereço, fone e endereço eletrônico. Indicar a instituição onde o estudo foi realizado. Agradecimentos a outros colaboradores poderão ser citados no final, antes das referências.

Resumo: Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada.

Para artigos originais destacar: Justificativa e Objetivos, Método, Resultados e Conclusão.

Para os relatos de casos destacar: Justificativa e Objetivos, Relato do Caso e Conclusão.

Para artigos de revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusão.

Descritores: Para todos os artigos, indicar os Descritores. Recomenda-se a utilização do DECS – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

Summary: A versão do resumo para o inglês deve ser enviado.

Texto: Iniciar o texto de acordo com o tipo de artigo. Em artigos originais deve-se informar o nº do processo do Comitê ou Comissão de Ética da Instituição.

RELATOS DE CASOS

Relatos de casos clínicos devem ser estruturados da seguinte forma: Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

É um artigo de síntese, de assuntos bem estabelecidos, com análise crítica das referências consultadas e conclusões, revisões sistemáticas referentes ao estudo. Devem conter não mais que 2000 palavras.

Deve ser estruturado da seguinte forma:

Introdução, Conteúdo, Conclusão e Referências. Não deve exceder a 40 referências.

Abreviações

Por favor, lembre que, apesar de muitos de nossos leitores serem especialistas, eles podem não ser especialistas na sua área e, assim é necessário explicar toda a terminologia e acrônimos a primeira vez que eles são usados. Por favor, providencie uma lista alfabética de todas as abreviações.

REFERÊNCIAS

A Revista Âmbito Hospitalar adota as “Normas de Vancouver”, disponível em <http://www.icmje.org>, como referência para a veiculação de seus trabalhos.

Use as abreviações de revistas encontradas no Index Medicus/MedLine.

Elas devem ser dispostas no texto em ordem sequencial numérica, sendo obrigatória a sua citação (sobrescritas, sem parêntesis). Evitar a citação do nome do autor em destaque. Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em Eventos Médicos. As referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, incluir “em processo de publicação”, indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas.

Devem ser citados até três autores e, a seguir, et al. O título do periódico deverá ter seu nome abreviado.

Exemplos de referências:

Artigos de revistas:

- 1 autor -Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988;33(1):289-90.

- 2 autores - Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth 1993;70(1):434-9.

- Mais de 3 autores - Gimenes RO, Previato BL, Claudio PDS, et al. Impacto do programa escola de coluna em indivíduos com hérnia de disco lombar. Rev Dor 2008;9(2):1234-41.

Ilustrações

É obrigatória a sua citação no texto. Enumerar gráficos, figuras, tabelas e quadros em algarismos arábicos, elas deverão conter título e legenda. Indicar no texto, o local preferencial de entrada de cada ilustração (Entra Figura x, por exemplo). O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos utilizados nas tabelas ou gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé. Gráficos, Figuras e Tabelas devem ser enviadas separadas do texto principal do artigo.

A qualidade dos gráficos e figuras é de responsabilidade dos autores.

CONGRESSOS 2025

CONGRESSO INTERNACIONAL DE URO-ONCOLOGIA

2 a 5 de abril de 2025
Hotel Sheraton – WTC – São Paulo – SP

COPA – CONGRESSO PAULISTA DE ANESTESIA

24 a 28 de abril de 2025
Transamérica – São paulo – SP

ONCO-HEMATOLOGIA
8 a 10 de maio de 2025
Hotel Intercontinental – SP

CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

14 a 17 de maio de 2025
Frei Caneca -São Paulo

FEIRA HOSPITALAR

20 a 24 de maio de 2025
Expo São Paulo - SP

CONGRESSO LALOG MAMA

28 a 29 de maio 2026
GranHyatt – sp

CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

25 a 28 de junho de 2025
Windsor – Rio de Janeiro

CONGRESSO UROLOGIA RV

4 a 6 de junho de 2025 - intercontinental

CÂNCER DE MAMA RV

26 A 28 de junho de 2025 RV

CONGRESSO PAULISTA DE INFECTOLOGIA

28 agosto de 2025
Centro de Convenções Frei Caneca – São Paulo – SP

CONGRESSO DE MAMA DE GRAMADO

Hotel Serrano – Gramado - RS

CONGRESSO GASTROINTESTINAL

28 a 30 de agosto de 2025
Hotel Intercontinental – São Paulo - SP

CONGRESSO BRASILEIRO CABEÇA E PESCOÇO

2 a 5 setembro de 2025
Caburiu

CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA

16 a 19 setembro 2025
Florianópolis

CONGRESSO BRASILEIRO DE UROONCOLOGIA

18 a 20 de setembro 2025 Gramado

CONGRESSO PAULISTA DE MASTOLOGIA

1 a 4 de outubro de 2025 Frei Caneca – São Paulo SP

CONCAN

3 a 4 de outubro de 2025
Centro de convenções Rebouças - São Paulo - SP

TJCC . CONGRESSO

16 a 18 de setembro de 2025
WTC Convenções - SP

HEMO

29 a 30 de outubro de 2025
Transamérica – São Paulo – SP

CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)

6 a 8 de novembro de 2025
Centro de Convenções Windsor Hotel – RJ

CONGRESSO DE CABEÇA E PESCOÇO

3 a 8 de novembro de 2025
Balneário Camburiu

CONGRESSO DE UROLOGIA RV

15 1 8 de novembro 2025
Florianópolis

CONGRESSO BRASILEIRO DE CONTROLE E INFECÇÃO HOSPITALAR

20 1 23 de novembro de 2024
Centro Conveções Belo Horizonte – MG

CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIA

25 a 29 de novembro de 2025
Centro convenções - Salvador