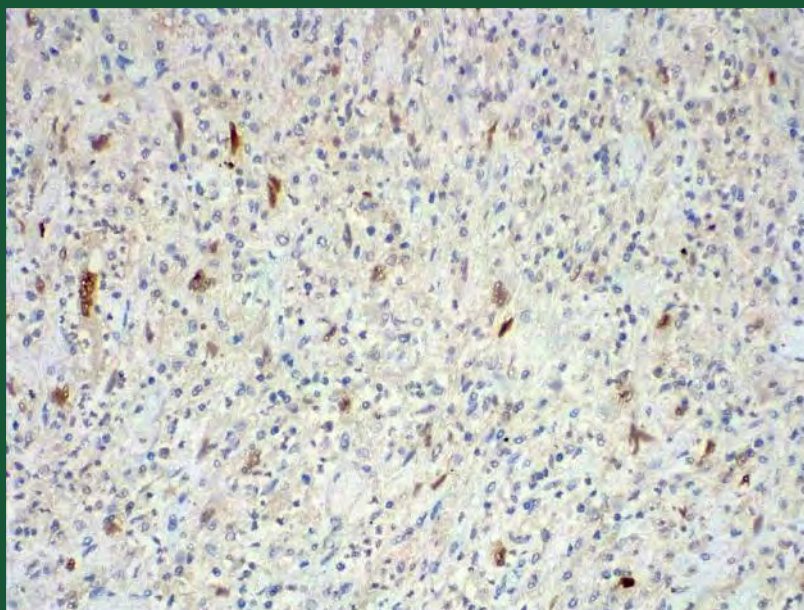


Volume 9, Nº1
Março 2025

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel



Editorial

Necessidade de Fóruns Médicos

Atualização de Tema

Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Esquistossomose no Brasil
O Impacto da Microbiota Intestinal em Oncologia

Relato de Caso

Relato de Caso: Reação Leucemoide em Paciente com Lipossarcoma
Desdiferenciado Renal

Resumo de Artigo

Prevalência de Amiloidose por Transferritina em Pacientes Portadores
de Estenose Aórtica Moderada e Grave



Santa Casa BA

Hospital
SANTA IZABEL

Volume 9, Nº 1 · Março 2025

ISSN 2526-5563 / e-ISSN: 2764-2089 / DOI: 10.35753

REVISTA CIENTÍFICA

Hospital Santa Izabel

Uma publicação oficial da
Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

CO-EDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos



SantaCasaBA

Hospital
SANTA IZABEL

Março 2025
Impresso no Brasil

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA

PROVEDOR

José Antônio Rodrigues Alves

ESCRIVÃ

Ana Paula Gordilho Pessoa

VICE-PROVEDOR

Antoine Tawill

TESOUREIRO

Sônia Magnólia Lemos de Carvalho

HOSPITAL SANTA IZABEL

SUPERINTENDENTE

Eduardo Queiroz

CLÍNICA MÉDICA

Supervisor: Prof. Dr. Guilhardo Fontes Ribeiro

DIRETORA CORPORATIVA DE TECNOLOGIA E OPERAÇÕES

Mônica Bezerra

CIRURGIA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Supervisor: Prof. Dr. Leonardo Landim Fernandes

DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA

Gilson Soares Feitosa

DERMATOLOGIA

Supervisor: Profa. Dra. Jussamara Brito Santos

DIRETOR TÉCNICO-ASSISTENCIAL

Ricardo Madureira

HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA

Supervisor: Prof. Dr. José Carlos Raimundo Brito

SUPERVISORES DOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

ANESTESIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jedson dos Santos Nascimento

MEDICINA INTENSIVA

Supervisor: Prof. Dr. Reinaldo da Silva Santos Júnior

NEUROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus

ÁREA CIRÚRGICA BÁSICA

Supervisor: Prof. Dr. Luís Fernando Pinto Jonhson

ONCOLOGIA CLÍNICA

Supervisora: Profa. Dra. Daniela Galvão Barros

CARDIOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Rogério Meira Barros

CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Supervisora: Profa. Dra. Anabel Góes Costa

OTORRINOLARINGOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Nilvano Alves de Andrade

CLÍNICA DOR

Supervisor: Profa. Dra. Anita Castro

PNEUMOLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho

UROLOGIA

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Eduardo Café

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Uma Publicação Oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia

EDITOR-CHEFE

Gilson Soares Feitosa

COEDITOR

Marcos Antônio Almeida Matos

COEDITORES INTERNACIONAIS

Jorge Mitelman

Daniel Pineiro

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ramon Mendes (Clínica Cirúrgica)

Clarissa Maria Cerqueira Mathias (Oncologia)

Cristiane Abbhussen Lima Castelo Branco

(Imaginologia)

Roberto José da Silva Badaró (Epidemiologia)

Mitermayer Galvão dos Reis (Pesquisa Básica / Experimental)

CONSELHO EDITORIAL

Adriano Santana Fonseca

Adriano Dias Dourado Oliveira

Adna Keyne Lopes Silva

Adson Roberto Santos Neves

Alessandre Caputo Rabello

Alexandre Sá

Alex Guedes

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa

Anabel Góes Costa

Ana Lúcia Ribeiro de Freitas

Angele Azevedo Alves Mattoso

Anita Perpétua Carvalho Rocha de Castro

Antônio Carlos de Sales Nery

Antônio Moraes de Azevedo Júnior

Augusto José Gonçalves de Almeida

Bruno Aguiar Cristiane de Brito Magalhães

César Garcia Machado

Daniela Galvão Barros

Darci Malaquias de Oliveira Barbosa

Elves Anderson Pires Maciel

Flávio Robert Sant'ana

Geza L Urmenyi

Gilson Soares Feitosa-Filho

Guilhardo Fontes Ribeiro

Gustavo Almeida Fortunato

Heitor Ghissoni de Carvalho

Humberto Ferraz França de Oliveira

Iana Conceição da Silva

Isabela Pilar Moraes Oliveira de Souza

Jamile Seixas Fukuda

Jamocyr Moura Marinho

Jedson dos Santos Nascimento

Joberto Pinheiro Sena

Jorge Andion Torreão

José Carlos Raimundo Brito

José César Batista Oliveira Filho

Leonardo Landim Fernandes

Luiz Eduardo Café

Luís Fernando Pinto Jonhson

Marcos Vinícius Santos Andrade

Maria Lúcia Duarte

Marília Niedermayer Fagundes

Mateus Santana do Rosário

Matheus Tannus dos Santos

Maura Alice Santos Romeo

Mittermayer Barreto Santiago

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Nilvano Alves Andrade

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Paulo José Bastos Barbosa

Pedro Antônio Pereira de Jesus

Reinaldo da Silva Santos Júnior

Ricardo Eloy Pereira

Ricardo Peixoto Oliveira

Rilson Fraga Moitinho

Rogério Meira Barros

Rosalvo Abreu Silva

Soraia Tatiane Almeida Accioly

Sheldon Perrone de Menezes

Thiago Pereira

Thiago Gonsalves Fukuda

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Valcellos José da Cruz Viana

Verusca de Matos Ferreira

Viviane Machicado Cavalcante

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária

Patrícia Viana, Gerente de Edição

Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva

Luciana Bastianelli Knop, Indexação

Revista Científica Hospital Santa Izabel é uma publicação oficial da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, publicada trimestralmente (Março - Junho - Setembro - Dezembro) em Português e trabalhos originais bilíngues (Inglês/Português). Esta publicação foi veiculada de 2014 a 2016 com o nome Revista de Saúde do Hospital Santa Izabel Santa Casa de Misericórdia da Bahia e ISSN: 2357-7908. No ano de 2017, o nome foi alterado para Revista Científica Hospital Santa Izabel, com o novo ISSN 2526-5563 /e-ISSN: 2764-2089, DOI: 10.35753 entretanto sem alterar sua estrutura, foco e objetivo. A Revista Científica Hospital Santa Izabel (HSI) é conduzida para fins científicos, avanço e promulgação de conhecimentos relevantes para a medicina, áreas afins e saúde coletiva.

Escritório

O escritório oficial da Revista está localizado no Hospital Santa Izabel, à Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 - Nazaré, Salvador - BA, CEP: 40.050-410, Brasil. Telefone: (+55 71) 2203-8214. Todos os manuscritos, ofícios e mensagens devem ser endereçadas a seu Editor-Chefe, Gilson Soares Feitosa, no endereço da Revista, pelo site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.org.br

Permissões

Copyright 2025 Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Todos os direitos reservados. Apesar de ser um jornal científico aberto (Open Access),

Capa: Figura 3. Lâmina de peça cirúrgica de nefrectomia total esquerda. Relato de Caso: Reação Leucemoide em Paciente com Lipossarcoma Desdiferenciado Renal por Giovana Carvalho Sousa et al. Rev. Cient. HSI 2024;Fev 9(1):33.

nenhuma parte da Revista pode ser reproduzida em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico ou mecânico, incluindo sistemas de armazenamento e recuperação de informações, sem a permissão por escrito do Editor-Chefe e/ou da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. A autorização para fotocopiar itens para uso interno ou pessoal, ou o uso externos é concedida pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia para bibliotecas e outros usuários. Este não é o caso de outros tipos de cópia, como cópia para distribuição geral, para fins publicitários, comerciais ou promocionais.

Anunciantes

A publicação de anúncios publicitários na Revista não implica o endosso de suas reivindicações pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia, pelos Editores ou demais colaboradores ou autores da Revista. A correspondência relativa à publicidade deve ser endereçada ao escritório da Revista.

Staff da Revista

Manoele Cerqueira Bezerra, Secretária
Patrícia Viana, Gerente de Edição
Gilson Soares Feitosa, Diretoria Executiva
Luciana Bastianelli Knop, Indexação

DOI: 10.35753
ISSN 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

REVISTA CIENTÍFICA HOSPITAL SANTA IZABEL

Volume 9 • Número 1 • Março 2025

ISSN 2526-5563 / e-ISSN 2764-2089

SUMÁRIO / CONTENTS

Editorial

- 1** Necessidade dos Fóruns Médicos
Gilson Feitosa

Idosa com Prótese Mitral Biológica Degenerada

Joberto Sena, Ricardo Peixoto, Adriano Dourado, Angele Mattoso, Yago Santana, José Carlos Brito

Atualização de Tema

- 4** Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Esquistossomose no Brasil
Vitor M.A.S. Menezes, Camila M.C. Loureiro, Rosalvo A. Silva, Jamocyr M. Marinho
- 12** O Impacto da Microbiota Intestinal em Oncologia
Hamanda Nery Lopes, Catarina Alves Costa Silva, Carolina de Sá, Maria Luísa Mathias Machado, Clarissa Mathias, Carolina Alves Costa Silva

Resumo de Artigo

- 49** Prevalência de Amiloidose por Transferritina em Pacientes Portadores de Estenose Aórtica Moderada e Grave
Ng Kin Key
- 54** Dexametasona em Casos Críticos de COVID-19: Insights de um Estudo Transversal e o Impacto do *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenêmicos em Pacientes Graves
Sayuri Yamashita, Vera Lúcia Martins, Elves Maciel, Francine Johansson Azeredo, Lucia Noblat

Relato de Caso

- 30** Relato de Caso: Reação Leucemoide em Paciente com Lipossarcoma Desdiferenciado Renal
Giovanna Carvalho Sousa, João Vitor de Andrade Farias, Milton Costa Santana Filho, Maura Alice Santos Romeo, Marcus Vinicius Cardoso Pinheiro, Ana Beatriz Didier Studart
- 36** Obstrução Intestinal por Peritonite Esclerosante Encapsulante: Um Relato de Caso
Leonardo Landim Fernandes, Eduardo Silva Farias, Yan Vitor, Caio Leite, Daniel Ribeiro, Lorena Macedo, Maria de Lucca
- 41** Troca Valvar Transcateter *valve-in-valve* Mitral por Via Transeptal em Paciente

- 57** Biópsia de Tumores Ósseos
Alex Guedes
- 61** Ascaridíase Biliar e Desfechos Bacterianos Graves: Relato de Três Casos em um Hospital Pediátrico do Brasil
Mateus Santana do Rosário

Instruções aos Autores

Política Editorial

Checklist para Submissão de Artigos



EDITORIAL

Necessidade dos Fóruns Médicos*Need for Medical Forums***Gilson Feitosa¹***¹Editor-Chefe da Revista Científica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil*

Desde meados do século passado a Bioengenharia e a Química Avançada se aliaram à Medicina ensejando um crescimento exponencial desta.

Todas as áreas médicas se desenvolveram amplamente em relação à sua capacidade de investigação diagnóstica assim como na abordagem terapêutica. A Cardiologia, em particular, foi pioneira nesse encaminhamento, chegando à atual possibilidade de visitar a intimidade do sistema cardiovascular, e, cada vez mais, como nos processos intravasculares modernos para visualização, caracterização e conduta em placas ateroscleróticas, por exemplo, até o implante percutâneo de dispositivos para dilatação dessas artérias, os *stents*, e de implantes de válvula artificiais, tão celebrados ultimamente.

Ademais, do mapeamento cardíaco de focos arritmogênicos para realização, com precisão milimétrica, de ablações desses focos; entre centenas ou milhares de novidades, representativas de avanços tecnológicos da área.

E a Ortopedia que neste tempo viu mudar sua estratégia de reparo de fraturas para se tornar uma área de grandes avanços pelo implante de dispositivos corretivos de diversas lesões em várias partes do esqueleto com precisão e durabilidade.

A Neurologia com seus métodos resolutivos de imagem cada vez mais sofisticados, desvendando os mistérios antes insondáveis de todo o sistema neurológico, e proporcionando avanços concretos na sua solução.

A Oncologia mergulhando cada vez mais na elucidação de mecanismos que levam a célula cancerosa à sua propulsão ao crescimento incontido e sem limites, à procura de soluções cada vez mais sofisticadas, como corolário desse desenvolvimento.

Isto citando apenas as que no momento recebem prioridade estratégica nos principais hospitais do mundo atualmente. Mas o mesmo pode ser dito de todas as áreas médicas que se considere.

Correspondence addresses:

Dr. Gilson Soares Feitosa
gilson-feitosa@uol.com.br

Copyright © 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Paralelamente a isso, e não apenas como uma coincidência, percebeu-se a necessidade da criação de métodos de avaliação dessas novas abordagens, procurando aquilatar sua eficácia e eficiência, além de aspectos de custo-efetividade. Foram sendo criados os princípios da Medicina Baseada em Evidência,^{1,2} a partir de apropriada aplicação de recursos de bioestatística, sempre procurando verificar se tais novidades eram factualmente superiores às condições já existentes, com segurança, e, em não sendo ao menos inferiores, que apresentassem vantagens de custo, comodidade ou segurança.

Essa verificação, sempre baseada na negação da hipótese nula, revela-se de grande importância para o desenvolvimento médico em meio a essa avalanche de crescimento tecnológico.³

Principalmente, levando-se em conta que outra área se desenvolve paralelamente com grande eficácia, que é o da publicidade, utilizando-se igualmente de recursos cada vez mais sofisticados que, teórica e praticamente, poderiam pintar vantagens inexistentes, iludindo o menos avisado e prejudicando de alguma forma o alvo maior da atenção médica que é o paciente.

A possibilidade da propaganda enganosa é gigantesca⁴ e se constata no dia a dia por meio de publicações, com os mais diversos recursos de comunicação, não raramente visando o lucro fácil, fugindo às regras da real documentação e, lamentavelmente, como se pode constatar, sem o alcance dos agentes regulamentadores da ciência e da prática médica.

São as formas “alternativas” de medicina, com seus chás, hormônios e suplementos, são os arcabouços de material propagandístico de alta qualidade artística, criando *nudges*, difíceis de serem imediatamente reconhecidos e combatidos no comum das vezes.

A necessidade na área médica representa um campo próspero para mal-intencionados procedimentos da propaganda sedutora.

Daí a importância de órgãos regulamentadores e de entidades médicas científicas de especialidades determinando o real papel dessas novidades e de forma ética divulgando suas informações.⁵

Nem as Universidades, com sua graduação e pós-graduação, e nem mesmo o esforço governamental, têm o alcance necessário para exercerem tal papel para o médico depois de alguns anos de formado.

Daí a necessidade e, conseqüentemente, o apoio que se deve proporcionar às Sociedades Médicas Científicas, como guardiãs da correção das afirmações, submetidas às exigências da discussão isenta, além da avaliação e cobrança dos que as integram e dos que a utilizam.

Assim como devemos ter um olhar voltado para o estímulo aos médicos para que se dediquem a programas de educação continuada, por intermédio de fóruns médicos, reuniões, congressos, organizados por tais sociedades científicas, que estejam comprovadamente acima da influência impura daqueles que produzem tais inovações, exigindo-lhes correção.

A medicina brasileira soube criar uma representação científica nas diversas especialidades de alta qualidade e reconhecimento internacional. Cabe-nos respaldar tais instituições.

Referências

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Crawley L. Evidence-based medicine: A new paradigm for the patient. *JAMA* 1993;269:1253; author reply 1254.
3. Gichoya JW, Thomas K, Celi LA, Safdar N, Banerjee I, Banja JD, Seyyed-Kalantari L, Trivedi H and Purkayastha S. AI pitfalls and what not to do: mitigating bias in AI. *Br J Radiol.* 2023;96:20230023.
4. Yeung AWK, Tosevska A, Klager E, Eibensteiner F, Tsagkaris C, Parvanov ED, Nawaz FA, Völkl-Kernstock S, Schaden E, Kletecka-Pulker M, Willschke H and Atanasov AG. Medical and health-related misinformation on social media: bibliometric study of the scientific literature. *J Med Internet Res* 2022;24:e28152.
5. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58:583-601.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Esquistossomose no Brasil

Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension in Brazil

Vitor M.A.S. Menezes¹, Camila M.C. Loureiro^{1*}, Rosalvo A. Silva¹,
Jamocyr M. Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia

Correspondence addresses:

Dr. Camila M.C. Loureiro
camilamcloureiro@gmail.com

Received: December 18, 2024

Revised: February 20, 2025

Accepted: March 5, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada, cuja transmissão depende de um vetor específico (caramujos da espécie *Biomphalaria*) e é endêmica no nosso país, nas regiões Nordeste e Sudeste. A hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) é uma complicação grave da forma hepatoesplênica da doença. Tal condição decorre das alterações do fluxo portal, com surgimento de hiperfluxo pulmonar, embolização de ovos do *Schistosoma mansoni* e inflamação Tipo 2 na circulação pulmonar. Até pouco tempo, acreditava-se que esta forma de hipertensão arterial pulmonar (HAP) possuía uma apresentação mais branda, com melhor perfil hemodinâmico e clínico, porém trabalhos recentes mostraram mortalidade e hemodinâmica semelhante às dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). Novas drogas para tratamento da HAP que atuam diretamente no remodelamento vascular pulmonar podem ser benéficas no tratamento deste subgrupo de pacientes, porém ainda há escassez de estudos de vida real, em especial nesta população. Diversos estudos estão sendo conduzidos para mapear a HAP-Sch na população brasileira, inclusive com a colaboração do nosso grupo de pesquisa, a fim de se obter dados com maior validade interna e, consequentemente, melhorar a compreensão do curso da doença, o manejo dos casos e auxiliar o desenvolvimento de políticas públicas voltadas ao controle da mesma.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Pulmonar; Esquistossomose; Hipertensão Portal; Inflamação; Doença Negligenciada.

Schistosomiasis is a neglected tropical disease whose transmission depends on a specific vector—snails of the genus *Biomphalaria*—and is endemic in our country, particularly in the northeastern and southeastern regions. One of its severe complications is Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (Sch-PAH), which arises in cases of hepatosplenic disease. This condition results from alterations in portal blood flow, leading to pulmonary hyperflow, embolization of *Schistosoma mansoni* eggs, and Type 2 inflammation in the pulmonary circulation. Until recently, Sch-PAH was believed to have a milder presentation, with a better clinical and hemodynamic profile compared to other forms of pulmonary arterial hypertension (PAH). However, recent studies have demonstrated that Sch-PAH patients exhibit mortality rates and hemodynamic parameters similar to those seen in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). New drugs targeting pulmonary vascular remodeling may offer potential benefits in the treatment of this subgroup of patients. However, real-world studies focusing on this specific population are still lacking. To address this gap, multiple research efforts—including those led by our research group—are currently underway to map Sch-PAH in the Brazilian population.

These studies aim to generate high-quality data with strong internal validity, enhancing our understanding of the disease's course and treatment. Additionally, they will contribute to the development of public health policies aimed at disease control and improved patient outcomes.

Keywords: Pulmonary Aterial Hypertension; Schistosomiasis; Portal Hypertension; Inflammation; Neglected Disease.

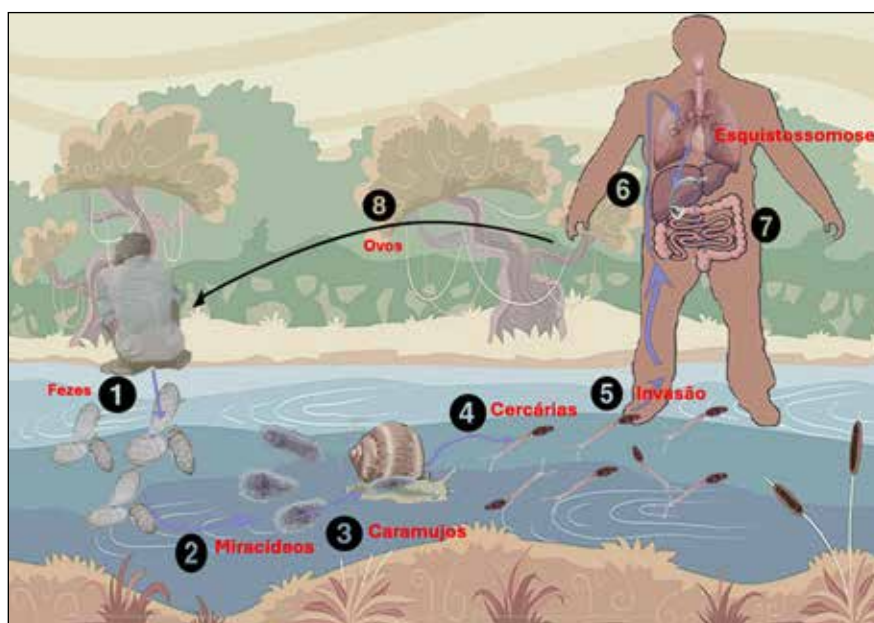
A esquistossomose é uma doença tropical causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, tendo como seus representantes as espécies *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. mekongi*. Destas, a *S. mansoni* possui a maior prevalência global e é a responsável pela maior parte dos casos de esquistossomose.¹

A infecção pelo parasita depende de um ambiente propício, geralmente águas doces calmas, além de um hospedeiro intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria*, que habita tais locais.^{1,2} Dentre as três espécies que ocorrem no Brasil, *B. glabrata* é a mais importante nas Américas, pois apresenta altos níveis de infecção

e sua distribuição no Brasil está quase sempre associada à ocorrência da esquistossomose.³ O ciclo de vida do parasita e a transmissão da esquistossomose estão ilustrados na Figura 1.

A infecção pode progredir de uma forma assintomática para formas clínicas extremamente graves. Com a entrada das cercárias no hospedeiro e o amadurecimento até vermes adultos na circulação portal, há uma produção maciça de ovos de *Schistosoma*, os quais, diferentemente dos vermes adultos, têm capacidade de evadir a imunidade inata e gerar uma resposta inflamatória do Tipo 2 (Th2). A inflamação é exuberante nos locais de deposição

Figura 1. Ciclo de vida e transmissão da esquistossomose.



1 – Pessoa infectada com ovos nas fezes são despejadas em águas doces (direta ou indiretamente por condições sanitárias); 2 e 3 – Os ovos eclodem com liberação de miracídeos, que infectam os caramujos (hospedeiros intermediários); 4 – Após algum tempo, os miracídeos transformam-se em cercárias, que saem dos caramujos para a água; 5 – As cercárias penetram a pele humana e atingem o sistema venoso; 6 – As cercárias se alojam nos órgãos-alvo, particularmente a circulação portal e se tornam vermes adultos; 7 e 8 – Os vermes adultos iniciam a produção de ovos que irão migrar pelo sistema venoso e também são liberados no trato digestivo, fechando o ciclo. (Adaptado de Butrous GCSP 2019:5.¹

dos ovos, notadamente no espaço pré-sinusoidal hepático, gerando ao longo do tempo hipertensão portal.⁴ Pode ocorrer impactação de ovos também na circulação pulmonar, desencadeando hipertensão arterial pulmonar (HAP) em cerca de 5 a 10% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.²

Aspectos Epidemiológicos

Apesar de sua importância clínica, a doença segue como problema de saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Em estimativa da Organização Mundial da Saúde em 2020, 240 milhões de pessoas são infectadas e outras 800 milhões estão em risco de infecção.⁵ A doença é endêmica em áreas onde há más condições sanitárias, estando associada à pobreza, ao baixo desenvolvimento econômico e social, além de condicionantes de ordem cultural e ambiental. Mais de 90% das pessoas que necessitam de tratamento preventivo com praziquantel vivem na África, assim como a maioria das mortes e deficiências relacionadas à doença ocorrem no continente africano.⁵

Cerca de 425 mil pacientes no mundo apresentam hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch).⁶ Comparativamente, a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), protótipo da HAP, possui prevalência de 6 a 10 por milhão de pessoas.⁷ No Brasil, país endêmico para esquistossomose, a HAP-Sch já foi descrita como a terceira etiologia mais comum,⁸ inclusive no nosso ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa da Bahia.

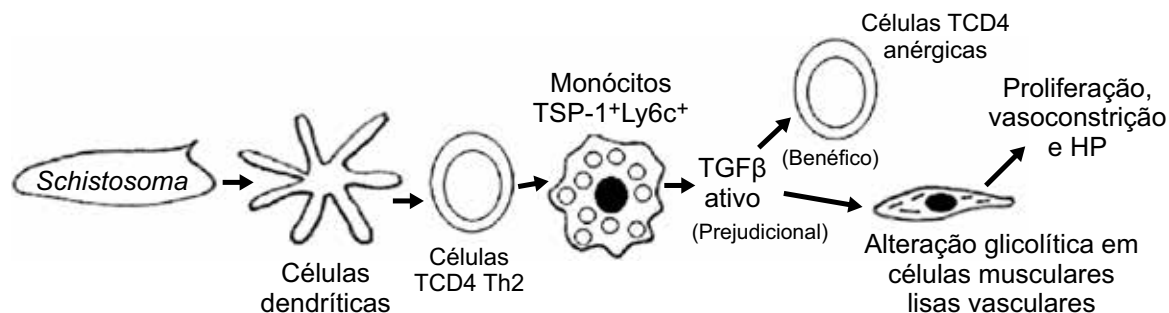
A esquistossomose foi introduzida no Brasil durante o período de tráfico de escravos vindos da costa oeste da África. Atualmente, são consideradas áreas endêmicas as regiões Nordeste e Sudeste, em especial o estado de Minas Gerais, devido à migração populacional, quando antes boa parte dos casos ainda aconteciam na região Nordeste, mas com destaque para o estado de São Paulo, com o êxodo rural.⁹

A despeito do exposto, a HAP-Sch é uma complicação com frequência relativamente baixa da infecção pelo *S. mansoni*, ocorrendo em pacientes que desenvolvem a forma hepatoesplênica grave da doença, conforme citado anteriormente. Já foi descrita, entretanto, a ocorrência de HAP em pacientes com outras formas da doença.¹⁰ Considerando a prevalência de infecção por *S. mansoni* no Brasil de 6 milhões de pessoas¹¹ e aproximadamente 600 mil indivíduos com esquistossomose hepatoesplênica, estima-se, pelo menos, 60 mil pessoas acometidas com HAP-Sch no país.

Na Bahia, aproximadamente 30 mil novos casos de esquistossomose foram diagnosticados no período de 2018 a 2023, destes 3 mil com a forma hepatoesplênica, de modo que cerca de 300 indivíduos desenvolverão HAP-Sch. Porém, no mesmo período, a forma clínica da esquistossomose não foi identificada na maioria dos casos, não sendo possível determinar a real incidência de HAP-Sch na Bahia.¹²

Fisiopatologia da HAP-Sch

A HAP-Sch primariamente decorre da alteração vascular gerada pela hipertensão portal hepática, com evolução para shunts portossistêmicos e hiperfluxo pulmonar. Ademais, a presença dos shunts leva à embolização de ovos de *S. mansoni* para a circulação pulmonar, ocasionando obstrução mecânica e inflamação da vasculatura pulmonar com formação de granulomas e inflamação Th2, gerando ainda um terceiro mecanismo fisiopatológico pelo qual a esquistossomose é capaz de gerar HAP.¹³ Ao longo do tempo, ocorre consequente remodelamento da vasculatura arterial pulmonar, com aumento da expressão de receptores de TGF- β , principal molécula implicada neste processo e com um papel extremamente importante no curso clínico destes pacientes (Figura 2).² Associadamente, a interleucina-6, produzida pelos macrófagos que formam os granulomas ao redor dos ovos, gera uma resposta crônica do tipo Th17 tardia, que contribui

Figura 2. Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose.

Adaptado de Sibomana e colaboradores.²

ainda mais para a sinalização de proliferação muscular lisa nos vasos pulmonares.^{1,13}

A ocorrência de inflamação, remodelamento vascular e estresse de cisalhamento na vasculatura pulmonar são mecanismos fisiopatológicos comuns a outras formas de HAP, de modo que esta condição tem classificação clínica semelhante a outras etiologias do grupo 1 (Tabela 1).

Apresentação Clínica e Manejo da HAP-Sch

O perfil hemodinâmico da HAP-Sch é de hipertensão pulmonar pré-capilar, semelhante ao das demais etiologias incluídas no grupo 1. São critérios diagnósticos para a doença a demonstração da pressão média de artéria pulmonar (PmAP) > 20mmHg, pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) > 2 W no cateterismo cardíaco de câmaras direitas, em associação com o achado de evidência de infecção por *Schistosoma* e alterações hepáticas (Tabela 2).¹⁴

Assim como outras etiologias de HAP, o perfil clínico dos pacientes é semelhante, com prevalência maior em mulheres (2:1), diagnóstico em torno da quarta e quinta décadas de vida, e quadro clínico secundário ao comprometimento da função do ventrículo direito, manifestando-se com congestão sistêmica, dispneia progressiva, lipotimia e síncope, geralmente o que suscita a investigação diagnóstica.¹³ Como o curso

clínico é considerado indolente, geralmente com sintomas apenas quando ocorre perda de aproximadamente 50% da reserva vascular pulmonar, é comum grande atraso diagnóstico. Desse modo, também ocorre atraso no início da terapêutica, a qual baseia-se não apenas no uso de vasodilatadores pulmonares como também no tratamento da infecção pelo *S. mansoni* e afastamento do paciente das atividades de risco para reinfeção.¹³

Com a mudança no paradigma terapêutico da HAP, anteriormente baseado em tratamento de suporte, o surgimento e difusão das drogas vasodilatadoras pulmonares encontra-se associado ao ganho de qualidade de vida e sobrevida. Ensaios clínicos mais recentes avaliaram drogas que atuam diretamente no remodelamento vascular, as quais adicionalmente podem ter grande impacto no curso clínico da HAP, especialmente em portadores de HAP-Sch, considerando a fisiopatologia anteriormente descrita.¹⁵

Classicamente, pacientes com HAP-Sch são considerados como um subgrupo com melhor prognóstico em relação à HAPI. Foram descritos menores valores de pressão de átrio direito e RVP, débito cardíaco e índice cardíaco mais elevados na avaliação hemodinâmica, assim como maior distância no teste de caminhada de 6 minutos e menor mortalidade em 5 anos.^{13,16}

Estudo realizado em centro de referência em Pernambuco (área endêmica), por outro lado,

Tabela 1. Classificação clínica da hipertensão pulmonar (HP).

GRUPO 1 Hipertensão Arterial Pulmonar	
1.1	Idiopática
1.1.1	Pacientes não respondedores ao teste de vasorreatividade
1.1.2	Pacientes respondedores ao teste de vasorreatividade
1.2	Hereditária
1.3	Associada a drogas e toxinas
1.4	Associada a:
1.4.1	Doença do tecido conjuntivo
1.4.2	Infecção por HIV
1.4.3	Infecção portal
1.4.4	Cardiopatia congênita
1.4.5	Esquistossomose
1.5	HAP com características de comprometimento venoso/capilar (DVOP/HCP)
1.6	HP persistente ao neonato
GRUPO 2 HP Associada a Cardiopatia Congênita	
2.1	Insuficiência cardíaca
2.1.1	Com fração de ejeção preservada
2.1.2	com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida
2.2	Valvopatia
2.3	Condições cardiovasculares congênicas/adquiridas levando a HP pós-capilar
GRUPO 3 HP Associada a Pneumopatias e/ou Hipoxia	
3.1	Pneumopatia obstrutiva ou enfisema
3.2	Pneumopatia restritiva
3.3	Pneumopatia com padrão restritivo/obstrutivo misto
3.4	Síndromes de hipoventilação
3.5	Hipoxia com pneumopatia (p.ex. alta altitude)
3.6	Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
GRUPO 4 HP Associada a Obstruções de Artéria Pulmonar	
4.1	HP tromboembólica crônica
4.2	Outras obstruções da artéria pulmonar
GRUPO 5 HP com Mecanismos Incertos e/ou Multifatoriais	
5.1	Distúrbios hematológicos
5.2	Distúrbios sistêmicos
5.3	Distúrbios metabólicos
5.4	Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
5.5	Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar
5.6	Mediastinite fibrosante

Adaptado de ESC/ERS 2022.¹⁴

Tabela 2. Critérios diagnósticos da HAP-Sch.

1. Evidência de esquistossomose
• Evidência de infecção ativa: ovos de <i>S. mansoni</i> nas fezes ou biópsia retal OU • História de infecção ou tratamento para esquistossomose OU • História de exposição em área endêmica.
2. Evidência de esquistossomose hepatoesplênica
• Ultrassonografia de abdome superior com fibrose periportal OU aumento de lobo esquerdo hepático.
3. Cateterismo cardíaco de câmaras direitas com
• PmAP > 20mmHg E • RVP > 2 UW E • POAP ≤ 15 mmHg.

PmAP – Pressão média da artéria pulmonar; RVP – Resistência vascular pulmonar; POAP – Pressão de oclusão da artéria pulmonar.

demonstrou uma semelhança à HAPI, tanto em parâmetros hemodinâmicos quanto à mortalidade, sugerindo que o curso da doença possa não ser tão “benigno”.¹⁷ Metanálise recentemente publicada por nosso grupo, em parceria com outros centros brasileiros e a Universidade da São Francisco, Califórnia, também corroborou os dados desse estudo brasileiro.¹¹ Uma das razões possíveis para essa divergência pode estar relacionada com o fato de que a maioria dos dados publicados na

literatura são oriundos de pacientes de um único centro de referência localizado em São Paulo, área não endêmica, com possível sobreposição de amostras.

Embora a dilatação das artérias pulmonares e seus ramos seja comum à maioria das etiologias da HAP, decorrente do regime pressórico elevado e aumento de resistência vascular pulmonar, portadores de HAP-Sch parecem apresentar dilatação mais expressiva^{18,19} (Figura 3). Já foram

Figura 3. Dilatação da artéria pulmonar e seus ramos em paciente com HAP-Sch.

Acervo: Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa da Bahia.

descritos casos de pacientes com compressão de estruturas mediastinais, notadamente tronco da artéria coronária esquerda, gerando sintomas de doença coronariana e mesmo isquemia miocárdica. Também foram relatados pacientes cursando com o estreitamento do calibre de vias aéreas, com piora de dispneia, função pulmonar e ocorrência de pneumonias pós-obstrutivas, além de disfonia ocasionada por compressão do nervo laríngeo recorrente esquerdo (Síndrome cardiovocal ou Síndrome de Ortner). Postula-se que, em áreas endêmicas, onde não é possível afastar os pacientes do ambiente propício à infecção, as reinfecções podem ter um papel extremamente importante na perpetuação do ciclo do parasito, levando a dilatações cada vez maiores na artéria pulmonar.¹⁷

Conclusão

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada, cuja infecção parasitária pode progredir de um quadro assintomático até formas clínicas graves. A doença é endêmica especialmente na África e na América do Sul, sendo considerada uma das principais etiologias de HAP no Brasil. Trata-se de uma complicação da esquistossomose hepatoesplênica, subnotificada e com poucos dados na literatura mundial acerca do seu perfil clínico e hemodinâmico. Boa parte das evidências são derivadas de estudos africanos, baseados em dados ecocardiográficos para diagnóstico da HAP-Sch, com baixa validade externa. Dados conflitantes sobre o perfil clínico e hemodinâmico da doença no Brasil apontam para a necessidade de um registro nacional multicêntrico, cujos resultados poderiam impactar no planejamento de políticas públicas para diagnóstico precoce, controle de reinfecção e tratamento adequado.

Referências

- Butrous G. Schistosome infection and its effect on pulmonary circulation. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2019;2019(1). doi:10.21542/gesp.2019.5
- Sibomana JP, Campeche A, Carvalho-Filho RJ et al. Schistosomiasis pulmonary arterial hypertension. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.608883.
- Ministério da Saúde. Vigilância da Esquistossomose Manson. Ministério da Saúde; 2024. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf_1ed.pdf.
- Kolosionek E, Graham BB, Tuder RM, Butrous G. Pulmonary vascular disease associated with parasitic infection-the role of schistosomiasis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(1):15-24. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03308.
- World Health Organization. Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals: A Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030.; 2020.
- Lapa M, Dias B, Jardim C et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119(11):1518-1523. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
- Alves JL, Gavilanes F, Jardim C et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: Results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015;147(2):495-501. doi:10.1378/chest.14-1036.
- Katz N, Almeida K. Esquistossomose, Xistosa, Barriga D'água. 2023 55(1).
- Papamatheakis DG, Mocumbi AOH, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2014;4(4):596-611. doi:10.1086/678507.
- Loureiro CMC, Scheibler Filho AL, Menezes VMAS, et al. Clinical, functional, and hemodynamic profile of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension patients in Brazil: Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Rep*. 2025;17(2):22. doi:10.3390/idr17020022.
- Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Boletim epidemiológico de Esquistossomose 2024. Published online July 2024.
- Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2020;29(155):190089. doi:10.1183/16000617.0089-2019.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and

- treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
15. Chin KM, Gaine SP, Gerges C et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* Published online October 29, 2024:2401325. doi:10.1183/13993003.01325-2024.
 16. dos Santos Fernandes CJC, Jardim CVP, Hovnanian A et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):715-720. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.065.
 17. Mendes AA, Roncal CGP, de Oliveira FRA, et al. Demographic and clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension caused by schistosomiasis are indistinguishable from other etiologies. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53. doi:10.1590/0037-8682-0418-2019.
 18. Hoette S, Figueiredo C, Dias B et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12890-015-0115-y.
 19. Rahaghi FN, Hilton JF, Corrêa RA et al. Arterial vascular volume changes with haemodynamics in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2021;57(5). doi:10.1183/13993003.03914-2020.

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



O Impacto da Microbiota Intestinal em Oncologia

The Impact of the Gut Microbiota in Oncology

Hamanda Nery Lopes^{1,2}, Catarina Alves Costa Silva³, Carolina de Sá², Maria Luísa Mathias Machado⁴, Clarissa Mathias^{1,2}, Carolina Alves Costa Silva^{1,2}

¹Oncoclínicas&Co; ²Oncoclínicas Salvador - Hospital Santa Izabel; ³Hospital Geral Roberto Santos; ⁴Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, Bahia, Brasil

Cancer has become one of the leading causes of death worldwide since the second half of the 20th century, with increasing incidence and mortality, particularly among young individuals. Despite this, advances in oncologic therapies, notably immunotherapy, have significantly improved treatment outcomes. Immunotherapy aims to modulate the immune response against tumors, yet its efficacy is strongly influenced by the tumor microenvironment. This review explores the rationale for developing diagnostic tools for intestinal dysbiosis and strategies for modulating the microbiota to enhance cancer immunotherapy outcomes. Intrinsic and extrinsic factors—including genetics, microbial exposures, and the gut microbiota—play a key role in shaping anti-tumor immunity. Recent studies highlight the importance of intestinal barrier function and microbiome composition in regulating immune homeostasis. Evidence includes the negative impact of antibiotics on immunotherapy outcomes, microbiota analysis via metagenomic sequencing, murine models demonstrating causality, and early clinical trials on microbiota manipulation strategies such as fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, dietary interventions, and biotherapeutics. Understanding the role of the gut microbiota opens promising avenues for the development of complementary therapies and biomarkers in cancer care, with the goal of improving patient outcomes through microbiome-targeted interventions.

Keywords: Cancer; Microbiota; Treatment.

Correspondence addresses:

Dra. Carolina Alves Costa Silva
carolina.asilva@medicos.
oncoclinicas.com

Received: December 18, 2024

Revised: February 20, 2025

Accepted: March 5, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

O câncer se tornou uma das principais causas de morte no mundo desde a segunda metade do século XX, com aumento da incidência e mortalidade, inclusive em indivíduos jovens. Paralelamente, avanços terapêuticos, especialmente na imunoterapia, transformaram o tratamento oncológico ao modular a resposta imune contra os tumores. A eficácia dessas terapias, no entanto, depende fortemente do microambiente tumoral. Esta revisão aborda o racional para o desenvolvimento de testes diagnósticos de disbiose intestinal e o uso de estratégias de modulação da microbiota intestinal como forma de potencializar os efeitos da imunoterapia em pacientes com câncer. Fatores intrínsecos e extrínsecos, como genética, agentes infecciosos, exposição a antibióticos e composição da microbiota, influenciam diretamente a imunidade antitumoral. Evidências recentes destacam o papel da microbiota e da barreira intestinal na homeostase imunológica. Observam-se impactos negativos dos antibióticos sobre a eficácia da imunoterapia, associação entre composição da microbiota e desfechos clínicos, modelos murinos que demonstram relação causal e estudos clínicos promissores de intervenções como transplante de microbiota fecal, uso de prebióticos, dieta e produtos bioterapêuticos vivos. A compreensão dos mecanismos que envolvem a microbiota intestinal representa uma promissora fronteira para o desenvolvimento de biomarcadores e terapias complementares que aumentem a eficácia dos tratamentos oncológicos.

Palavras-chave: Câncer; Microbiota; Tratamento.

O câncer se tornou uma das principais causas de morte mundiais a partir da segunda metade do século XX,¹ com aumento da incidência e mortalidade em indivíduos jovens.² Felizmente, o aumento global da incidência de câncer tem sido acompanhado por avanços na terapia oncológica.³ Neste contexto, a imunoterapia revolucionou o tratamento dos indivíduos com câncer.³ Trata-se de diferentes modalidades de tratamento que visa modular a resposta imunológica contra o câncer, como o uso de drogas que bloqueiam pontos de verificação imunológicos. O microambiente tumoral desempenha um papel crítico na eficácia dessas terapias. Por exemplo, a resposta é reduzida se o microambiente tumoral exclui fisicamente linfócitos T citotóxicos (tumores de tipo "desertos imunológicos" ou imuno-excluídos) ou apresenta infiltrado imunossupressor (ex.: células com perfil de exaustão ou células regulatórias que inativam linfócitos T funcionais).⁴ Estudos que levam à melhor compreensão dos fatores que regulam o microambiente tumoral abre caminhos para o desenvolvimento de biomarcadores e terapias complementares para potencializar os tratamentos de imunoterapia.⁵

Diversos fatores intrínsecos e extrínsecos, como genética, exposição à luz solar, agentes infecciosos e farmacológicos, e microbiota interagem para determinar o equilíbrio entre fatores que favorecem ou inibem a imunidade contra o câncer.^{4,6} Evidências crescentes mostram a importância da fisiologia da barreira intestinal e da composição da microbiota na regulação da homeostase e vigilância imune do hospedeiro baseados em quatro conceitos fundamentais. Primeiro, o impacto deletério dos antibióticos nos desfechos de pacientes com tumores sólidos⁷⁻⁹ ou hematológicos^{10,11} tratados com estratégias de imunoterapia. Segundo, o uso de técnicas de análise da microbiota, principalmente por sequenciamento por metagenômica *shotgun*, permitiu demonstrar a associação entre a composição da microbiota e os resultados de indivíduos com câncer.^{12,13} Terceiro,

modelos murinos permitiram a demonstração de relação causal entre a composição da microbiota intestinal e os desfechos clínicos da imunoterapia.¹⁴⁻¹⁶ Por final, estudos clínicos mostraram resultados promissores da manipulação da microbiota intestinal.¹⁷⁻²² As intervenções de manipulação da microbiota intestinal incluem o transplante de microbiota fecal, o uso de produtos bioterapêuticos vivos, prebióticos, dieta e medicamentos, todas com o objetivo de restaurar uma flora intestinal mais saudável e imunogênica e melhorar a eficácia dos tratamentos anticancerígenos.⁸

Nesta revisão, exploramos o racional de desenvolvimento de testes diagnósticos para disbiose intestinal e do uso de estratégias baseadas na modulação da microbiota para melhorar os resultados terapêuticos em pacientes com câncer.

Nós Somos um Meta-Organismo: Definição de Microbiota Humano e Disbiose

Imagine seu corpo não como um indivíduo isolado, mas como um ecossistema vivo, onde trilhões de microrganismos — bactérias, vírus, fungos e outros — coexistem em harmonia com suas células.²³ Juntos, formamos um meta-organismo, uma parceria essencial para a saúde. Nesta seção, explicamos o que é a microbiota humana, seu papel vital e como seu desequilíbrio (disbiose) pode impactar o corpo inteiro.

A microbiota é uma comunidade diversa de microrganismos que coloniza nosso corpo, especialmente o intestino, onde se concentra 70% desses "habitantes invisíveis".²⁴ Ela inclui bactérias, de domínio mais abundante, além de arqueias, vírus, fungos e protozoários, em menor quantidade, mas igualmente importantes.^{25,26} Cada pessoa tem uma microbiota única, como uma "impressão digital microbiana". Sua composição é moldada principalmente pela dieta — fibras alimentam bactérias benéficas; estilo de vida — estresse, sono, atividade física; ambiente — exposição a animais, poluição,

higiene; comorbidades e uso de medicamentos – antibióticos podem "desequilibrar" o sistema,²⁷ e a genética tem menos influência do que se imaginava.²⁸

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na saúde humana. Ela age como um órgão invisível, influenciando desde a digestão até a imunidade.^{29,30} Atua como barreira protetora, mantém a integridade do intestino, evitando que toxinas e patógenos entrem na corrente sanguínea. Favorece o desenvolvimento das respostas imunes, "treinando" as células de defesa para distinguir amigos de invasores.^{29,30} Ainda mais, possui funções metabólicas importantes, participando da síntese e transformação de hormônios e vitaminas essenciais (ex.: B12, K) e garante a absorção de nutrientes inacessíveis na dieta.³¹ Participa ainda do metabolismo de medicamentos (ex.: quimioterápicos). A microbiota ainda produz neurotransmissores (ex.: serotonina) que afetam humor e sono, pelo eixo intestino-cérebro.

A disbiose intestinal ocorre quando há um desequilíbrio na microbiota, como: redução da diversidade microbiana, com menos "espécies" de micróbios, aumento de micróbios prejudiciais (ex.: *Enterocloster* spp.) e/ou diminuição de micróbios benéficos (ex.: *Akkermansia muciniphila*). Pode-se fazer uma analogia da microbiota com um ambiente de floresta. Uma floresta equilibrado (eubiose) possui plantas variadas (micróbios bons), solo fértil (nutrientes), sem pragas (patógenos). Uma floresta desequilibrada (disbiose) possui plantas morrendo ou queimadas (perda de diversidade), ervas daninhas dominando (micróbios prejudiciais), solo intoxicado (inflamação).

Causas comuns de disbiose incluem dieta pobre em fibras e rica em industrializados, uso excessivo de antibióticos, uso inadequado de probióticos, estresse crônico e doenças inflamatórias (ex.: diabetes, obesidade, câncer). A disbiose intestinal pode afetar a homeostase do hospedeiro, impactando funções metabólicas intestinais, a imunidade e a integridade das

mucosas.^{29,32-34} O desequilíbrio microbiano não afeta apenas o intestino, sendo associado a um amplo espectro de doenças extra-intestinais, incluindo distúrbios metabólicos, neuropsiquiátricos, autoimunes e até mesmo o câncer.³² Está associado a doenças intestinais, como síndrome do intestino irritável, doença de Crohn; doenças metabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2; doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla; transtornos mentais, como ansiedade, depressão; e câncer. Alguns micróbios podem promover inflamação crônica, facilitando o surgimento de tumores.

Entender a microbiota e a disbiose ajuda a desenvolver intervenções personalizadas, explicar por que e como certas doenças estão ligadas ao intestino, usar sua modulação para melhorar os resultados, e evitar o uso indiscriminado de antibióticos.

Técnicas de Análise da Microbiota Intestinal

Para estudar a microbiota, cientistas utilizam técnicas modernas que revelam quem são esses microrganismos, como interagem e quais funções exercem. As principais tecnologias usadas hoje são técnicas de sequenciamento, técnicas baseadas em células ou em microbiologia tradicional.³⁵

O sequenciamento do gene 16S rRNA identifica microrganismos analisando um gene específico, o 16S rRNA, que funciona como um "código de barras" único para cada grupo de bactérias. Permite uma identificação rápida dos microrganismos em famílias ou gêneros (ex.: *Lactobacillus*) com custo acessível, ideal para estudos iniciais ou com orçamento limitado. Entretanto, apresenta resolução limitada em nível de espécie, pois nem sempre diferencia espécies muito parecidas, não detecta micróbios desconhecidos, como vírus, fungos ou bactérias não cultiváveis em laboratório.

O sequenciamento por metagenômica *shotgun* permite avaliar o retrato microbiano completo.^{25,36,37} Esta técnica sequencia todo o

DNA presente na amostra, sem focar em genes específicos. É como tirar uma foto de alta resolução de todos os microrganismos e suas funções. Permite a identificação mais precisa de espécies e até cepas bacterianas (ex.: *Escherichia coli* ST131) e análise funcional, revela quais genes relacionados a mecanismos moleculares estão presentes, como genes de resistência a antibióticos. Entretanto, trata-se de técnica complexa e de alto custo: requer equipamentos avançados e maior poder computacional e depende de bancos de dados robustos para interpretação.

Podemos também lançar mão de técnicas baseadas em células, que permite “contar os micróbios”. A citometria de fluxo identifica e quantifica os microrganismos marcados com corantes fluorescentes. Já o PCR quantitativo (qPCR) mede a quantidade de DNA de um micróbio específico (ex.: *Clostridioides difficile*). Estas técnicas permitem uma quantificação precisa, sendo úteis para monitorar micróbios-alvo em doenças (ex.: infecções, como no caso da pandemia de COVID-19). Mas possui foco de identificação restrito, só analisando microrganismos previamente selecionados.

Podemos também avaliar a microbiota intestinal a partir do método tradicional de cultivo microbiológico. A cultura de amostras isola microrganismos em placas de Petri com nutrientes. Esta técnica permite estudar e isolar micróbios vivos e testar ação de antibióticos, proporciona a descoberta de novas espécies, fundamental para pesquisas inovadoras. Entretanto, trata-se de um método demorado e caro e apresenta o viés de priorizar microrganismos que se adaptam a condições artificiais.

A escolha da técnica de análise depende do objetivo. O sequenciamento do 16S rRNA para um panorama geral de espécies ou validação de assinaturas já conhecidas é adequado, em quanto que, para detalhes profundos, a metagenômica *shotgun* é recomendada. Se o objetivo do trabalho é quantificar patógenos selecionados, as técnicas

de qPCR ou citometria são apropriadas. Para isolar micróbios, incluindo raros, favorecemos o método de cultura.

Essas técnicas ajudam a identificar desequilíbrios na microbiota ligados a doenças, como obesidade, diabetes, desenvolver probióticos personalizados e entender como dietas ou medicamentos afetam nossos micróbios. Em resumo, cada método é uma peça de um quebra-cabeça, e combiná-los oferece a visão mais completa desse ecossistema invisível que habita nosso corpo.

A Microbiota Intestinal Impacta a Vigilância Imune

A composição da microbiota intestinal desempenha papel determinante na vigilância imune. Não só através de ação local, influenciando a integridade da barreira epitelial do intestino, mas também influencia o sistema imune de maneira sistêmica, interferindo assim, na predisposição individual a diversas doenças inflamatórias e metabólicas.^{28,32} Nesta seção, explicamos como esses microrganismos influenciam a imunidade e como esse equilíbrio é crucial para prevenir doenças, incluindo o câncer.

Diversos estudos mostraram o efeito deletério dos antibióticos nos tratamentos de imunoterapia contra o câncer. Mecanismos subjacentes chave desse efeito deletério foram descritos.

O uso de antibióticos de amplo-espectro leva à disbiose intestinal, caracterizada por diversidade microbiana reduzida e proliferação de espécies prejudiciais como *Enterocloster* spp. e *Hungatella hathewayi*, que afetam negativamente o metabolismo e a imunidade do hospedeiro.^{14,33,38} A disbiose relacionada ao uso de antibióticos leva à redução da expressão da molécula de adesão celular endotelial MAdCAM-1, que desempenha um papel crucial na migração de células imunes.³³ O bloqueio de MAdCAM-1 já é usado como tratamento de doenças inflamatórias intestinais, facilitando a migração de linfócitos e reduzindo a inflamação

intestinal.³⁹ No contexto de disbiose intestinal, a diminuição da MAdCAM-1 permite a migração de células T regulatórias Th17 (Tr17) $\alpha 4\beta 7$ + imunossupressoras para o microambiente tumoral, promovendo resistência tumoral.³³

As bactérias comensais influenciam a cascata de desenvolvimento e diferenciação do sistema imune local do intestino, incluindo dos linfócitos T em subtipos especializados Th1, Th2, Th17 e células T regulatórias (T reg), das células apresentadoras de antígenos, respostas de células B IgA da mucosa, e células linfoides inatas. Estruturas microbianas, como lipídios ou proteínas, servem como sensores microbiológicos que ativam células imunes (ex.: LPS e outras proteínas como Amuc_1100 de *A. muciniphila* ligam-se a receptores Toll-like)^{40,41} e mimetizam antígenos tumorais – peptídeos da proteína TMP de *Enterococcus hirae* induzem imunidade mediada por linfócitos T CD8⁺ via moléculas MHC-I.^{42,43} Um estudo demonstrou que linfócitos infiltrantes de tumor e seus clones reconhecem e respondem a neoantígenos de glioblastoma e peptídeos microbianos, evidenciando mimetismo molecular e reatividade imune cruzada.⁴⁴

Estes dados suportam o argumento que uma microbiota diversificada, amplia a reatividade cruzada entre antígenos microbianos e tumorais, potencializando a vigilância imune antitumoral.

A microbiota intestinal também afeta o metabolismo do indivíduo. Produz vitaminas, como riboflavina, niacina, cianocobalamina, que mantêm a função tecidual normal e a vigilância imune.⁴⁵⁻⁴⁷ Produzidos por fermentação de fibras não digeríveis,²³ os ácidos graxos de cadeia curta são usados como fonte de energia pelas células epiteliais intestinais⁴⁸ e melhoram a função de linfócitos T CD8⁺ de memória.^{49,50} Outros metabólitos relacionados a microbiota intestinal como as poliaminas e inosinas influenciam a imunidade por células T,^{51,52} restauram os linfócitos T residentes teciduais⁵³ e ativam linfócitos T CD8⁺⁵⁴ via oxidação de ácidos graxos.

Estudos recentes mostraram que micróbios são encontrados em baixa abundância dentro

do tumor,⁵⁵⁻⁶³ e a contaminação provavelmente ocorre por translocação pela barreira intestinal e/ou disseminação hematogênica. Choi e colaboradores mostraram que o uso de imunoterapias do tipo inibidores do ponto de controle imunológico induzem translocação microbiana até os linfonodos mesentéricos e peritumorais,⁶⁴ e a carga microbiana no tumor se relacionada à resposta a esses inibidores. Neste estudo, eles demonstraram que as células dendríticas funcionam como “cavalos de tróia”, transportando os micróbios até os linfonodos.⁶⁴ A redução da carga microbiana no tumor pelo uso de antibióticos era associada à resistência à imunoterapia. A composição da microbiota tumoral tem efeitos duelistas. A presença de *Fusobacterium nucleatum* correlaciona-se com microambiente tumoral imunossupressor em câncer colorretal^{65,66} pulmão⁶⁷ e mama.⁶⁸ *E. coli* pks+, produtora de colibactina, está ligada à progressão do câncer colorretal.^{69,70} Inversamente, a presença de *Escherichia* spp. intratumoral associa-se a melhor sobrevida em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tratados com inibidores do ponto de controle imunológico.⁸⁰

A modulação da microbiota visa restaurar a homeostase intestinal para melhorar a imunidade contra o câncer,⁸ além de desenvolver intervenções direcionadas (ex.: vacinas contra neoantígenos microbianos).^{32,71} Estudos continuam a explorar o duplo papel da microbiota – protetora versus prejudicial – no câncer, destacando a necessidade de abordagens personalizadas para otimizar os resultados terapêuticos.

Diagnóstico de Disbiose

Yonekura e colaboradores demonstraram que o câncer desencadeia alterações anatômicas e funcionais do intestino mediadas por sinalização β -adrenérgica – um fenômeno denominado “ileopatia de estresse” –, caracterizado inicialmente em modelos murinos.⁷² Pacientes com câncer apresentam marcas desta ileopatia

de estresse, representada por aumento de marcadores de permeabilidade intestinal e disbiose intestinal dominada por microrganismos tolerogênicos, como *Enterocloster* spp., quando comparados com voluntários sãos.⁷² A disbiose, associada a alterações metabólicas, como redução de metabólitos benéficos – ácidos graxos de cadeia curta –, aumento de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da integridade da barreira intestinal, leva à resistência⁷³ e maior toxicidade^{74,75} à imunoterapia.

Apesar da heterogeneidade nas assinaturas microbianas entre estudos — influenciada por fatores como variações geográficas, métodos de extração de DNA e critérios de desfecho clínico —, espécies como *Akkermansia muciniphila*, potencializadora da barreira intestinal, e *Faecalibacterium prausnitzii*, produtor de ácidos graxos de cadeia curta, destacam-se por associação consistente com melhores respostas terapêuticas em pacientes com câncer.^{8,76} Inversamente, pacientes apresentando resistência e piores desfechos clínicos têm maior representação de espécies do gênero *Enterocloster*, *Veillonella* e *Hungatella* além de espécies orais pró-inflamatórias, como *Streptococcus* spp.^{8,77} A padronização de biomarcadores microbianos e metabólicos em ensaios clínicos é crucial para minimizar vieses de randomização e seu potencial impacto nos resultados de ensaios clínicos.^{78,79}

A melhor caracterização da assinatura microbiana abre caminho para o desenvolvimento de biomarcadores, como, por exemplo, a presença de *A. muciniphila*, e intervenções, com produtos bioterapêuticos vivos, capazes de reverter perfis microbianos negativos e potencializar a vigilância imune antitumoral.

Testes Fecais

A presença de *Akkermansia muciniphila* fecal antes do início de terapia com inibidores de ponto de controle imunológico correlaciona-se com melhores resultados clínicos em pacientes

com câncer de pulmão e carcinoma de rim^{16,80-82} Entretanto, a relação entre a abundância relativa microbiana e os desfechos terapêuticos nem sempre é linear.⁸¹ Derosa e colaboradores conduziram um estudo prospectivo que demonstrou que a estratificação tricotômica da abundância de *A. muciniphila* (SGB9226) identificou melhor os pacientes com maior probabilidade de resposta ao tratamento.⁸¹

- Níveis anormais de *A. muciniphila* (categorizada como "negativa" se ausente ou "alta" se abundância relativa elevada >4,799%): associada a menor sobrevida global, microbiota intestinal imunossupressora e maior presença de material genético humano nas fezes – provável marcador de exfoliação intestinal do hospedeiro e ileopatia de estresse.^{80,81}
- Níveis saudáveis de *A. muciniphila*: correlacionam-se com microbiota imunogênica, menor exfoliação intestinal do hospedeiro e polarização Th1 no microambiente tumoral.^{80,81}

Outros marcadores da microbiota relevantes incluem:

- Prevalência de *Faecalibacterium prausnitzii*: bactéria produtora de butirato, com papel imunogênico.^{83,84} Sua ausência nas fezes está ligada a piores desfechos em diversos tipos de câncer.^{78,83,85}
- Diversidade da microbiota: a menor riqueza de genes microbianos nas fezes está associada a estados pró-inflamatórios, resistência aos tratamentos e à progressão do câncer.^{15,16,86}
- Micro RNAs (miRNAs): cinco miRNAs fecais distintos derivados de hospedeiros foram capazes de estratificar indivíduos com e sem câncer colorretal em estudo multicêntrico.^{87,88} Curiosamente, a intervenção dietética mediterrânea modulou miRNAs fecais pró-inflamatórios,^{87,89-91} mostrando que a avaliação longitudinal desses miRNAs pode ajudar a avaliar as respostas das intervenções de modulação da microbiota.

Em vez de olhar para espécies individualmente, alguns grupos têm focado em desenvolver escores fecais de disbiose:

- TOPOSCORE: escore individual que integra 37 espécies prejudiciais (SIG1) e 45 benéficas (SIG2),⁹² além da estratificação baseada na tricotomia de *A. muciniphila* SGB9226.⁸¹ Pacientes com TOPOSCORE SIG1+ apresentam piores desfechos clínicos e esta assinatura está associada a vias de β -oxidação de ácidos graxos e degradação de purinas. Inversamente, pacientes com TOPOSCORE SIG2+, relacionado a vias de poliaminas e triptofano (essenciais para função de linfócitos T), têm melhor sobrevida. A conversão do TOPOSCORE baseado inicialmente em metagenômica *shotgun* para uma versão simplificada, usando qPCR e lista reduzida de 21 bactérias clinicamente relevantes, é uma ferramenta rápida e barata com potencial para diagnosticar disbiose intestinal e selecionar pacientes para intervenções da microbiota na clínica.
- Índice de saúde do microbioma intestinal (do inglês “GMHI”): Gupta e colaboradores descreveram o escore preditivo GMHI, uma fórmula matemática biologicamente interpretável usando 50 espécies identificadas por metagenômica *shotgun*.⁹² O GMHI foi capaz de estratificar pessoas saudáveis e doentes com acurácia de quase 74%⁷⁶ e pacientes com câncer de mama apresentavam baixo GMHI, indicado microbiota desfavorável, principalmente após cirurgia de mama (relato de uso de antibiótico profilático perioperatório).⁹⁴

Até o momento, o GMHI não foi testado no cenário da imuno-oncologia e o TOPOSCORE requer validação prospectiva.

Testes Sanguíneos

Pelo custo e dificuldades técnicas associadas aos testes fecais, o desenvolvimento de

marcadores sanguíneos de disbiose intestinal – substitutos dos testes fecais – é importante.

O nível de MAdCAM-1 circulante surge como um biomarcador relacionado à barreira vascular intestinal promissor. Níveis baixos correlacionam-se com uma composição da microbiota enriquecida com espécies tolerogênicas (como *Enterocloster* spp., *Veillonella* spp.) e pior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão, renal e de bexiga.^{33,95} A determinação MAdCAM-1 circulante por método de tipo ELISA pode orientar a seleção de pacientes passíveis de intervenções centradas na microbiota. As respostas linfocíticas contra a microbiota também podem ser potenciais biomarcadores, em que desenvolver respostas imunes contra determinados micróbios podem ser benéficas ou prejudiciais, dependendo do contexto. Por exemplo, existe evidência que *E. coli* uropatogênica está implicada na carcinogênese do câncer de bexiga.^{96,97} Então, Goubet e colaboradores demonstraram que pacientes com câncer de bexiga que tinham títulos mais altos de IgG específico para *E. coli* uropatogênico tiveram melhores desfechos após o tratamento com imunoterapia.⁹⁸ Inversamente, pacientes com câncer de pulmão com altos títulos de IgG anti-*Akkermansia* experimentaram piores resultados clínicos.⁸⁰

Vale frisar que estes pacientes eram mais propensos a não ter a benéfica *A. muciniphila* em sua microbiota fecal. Metabólitos circulantes específicos emergem como biomarcadores promissores para prognóstico de câncer e resposta à imunoterapia.^{78,99,100} Estudos recentes destacam o papel do “índice de risco imunometabólico” (IMM-RI), uma assinatura metabólica derivada da abundância de ácidos graxos de cadeia curta, ácido isovalérico, e indol-3-carboxaldeído, e desaminotirosina fecais. Pacientes classificados como IMM-RI baixo (baixos escores no índice) apresentaram melhores desfechos clínicos após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Entretanto, estudos prospectivos são necessários para consolidar o IMM-RI como ferramenta clínica.

A disbiose intestinal é um biomarcador dinâmico com potencial para guiar estratégias em imuno-oncologia. A combinação de testes fecais (ex: metagenômica ou qPCR) e sanguíneos (ex: sMAdCAM-1, resposta linfocíticas contra microbiota) oferece uma abordagem multidimensional que pode ampliar a precisão preditiva e/ou prognóstica. Estudos futuros devem focar na validação e qualificação técnica e clínica, acessibilidade e integração desses marcadores na prática clínica.

A Modulação da Microbiota Intestinal em Pacientes com Câncer

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do organismo, influenciando processos metabólicos, imunológicos e inflamatórios.

Estudos recentes têm destacado sua relevância na modulação da resposta aos tratamentos oncológicos, tornando-se um campo emergente na oncologia de precisão (Figura 1). A interação entre a microbiota e o sistema imunológico pode impactar diretamente a eficácia e a toxicidade de terapias como quimioterapia, imunoterapia e radioterapia. As intervenções centradas na microbiota visam modular a microbiota intestinal e restaurar um perfil microbiano mais saudável e imunogênico. Nesse contexto, as principais intervenções para a modulação da microbiota incluem o uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos, transplante de microbiota fecal (TMF) e intervenções dietéticas. Essas estratégias têm mostrado potencial para melhorar a eficácia do tratamento oncológico e minimizar os efeitos adversos, porém, ainda existem desafios relacionados à segurança, padronização e compreensão dos mecanismos envolvidos.¹⁰¹

Esta seção sintetiza estratégias de modulação microbiana, mecanismos de ação e desafios clínicos, com base em evidências atuais.

Uso de Medicamentos Concomitantes

A polifarmácia (uso excessivo de medicamentos) impacta negativamente o eixo

microbiota-câncer-imunidade. Por exemplo, antibióticos^{8,9,102-104} e inibidores da bomba de prótons^{105,106} estão associados à redução da eficácia de tratamentos com imunoterapia. Isso reforça a necessidade de práticas prescritivas racionais, com reavaliação periódica para suspender medicamentos sem indicação clínica clara. Quando indicados, considerar o momento de início da imunoterapia e o espectro de ação desses medicamentos.^{38,106} Evidências recentes demonstram o efeito temporal e das classes terapêuticas do impacto negativo dos antibióticos. Uma meta-análise que incluiu 38 estudos e 11.959 pacientes com câncer tratados com inibidores de ponto de controle imunológico mostrou que efeito deletério é visto entre 60 dias antes e 42 dias após o início da imunoterapia.⁸

Este efeito temporal foi validado posteriormente em uma segunda meta-análise⁹ e um estudo prospectivo.³⁸ Importante, existem diferenças por classe de terapias, seja oncológicas ou dos antibióticos. Os antibióticos comprometem a eficácia de imunoterapias e inibidores de tirosina quinase,^{107,108} mas não de quimioterapia.¹⁰⁹ Além disso, antibióticos de espectro estreito (ex.: vancomicina e nitroimidazóis) não afetam a sobrevida³⁸ e podem eliminar microrganismos prejudiciais (ex.: *Enterocloster* spp. e *Fusobacterium nucleatum*).^{71,72} Outros medicamentos merecem ser estudados para melhorar as recomendações de uso. Estudos pré-clínicos sugerem que β -bloqueadores (ex: propranolol) pode mitigar a ileopatia de estresse induzida pelo câncer, embora resultados clínicos sejam conflitantes.¹¹⁰⁻¹¹⁴

Prebióticos

Os prebióticos são compostos alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento ou a atividade de bactérias benéficas na microbiota intestinal. Alguns prebióticos como frutooligosacarídeos, galactooligosacarídeos e inulina têm mostrado efeitos benéficos na composição da microbiota e na produção de

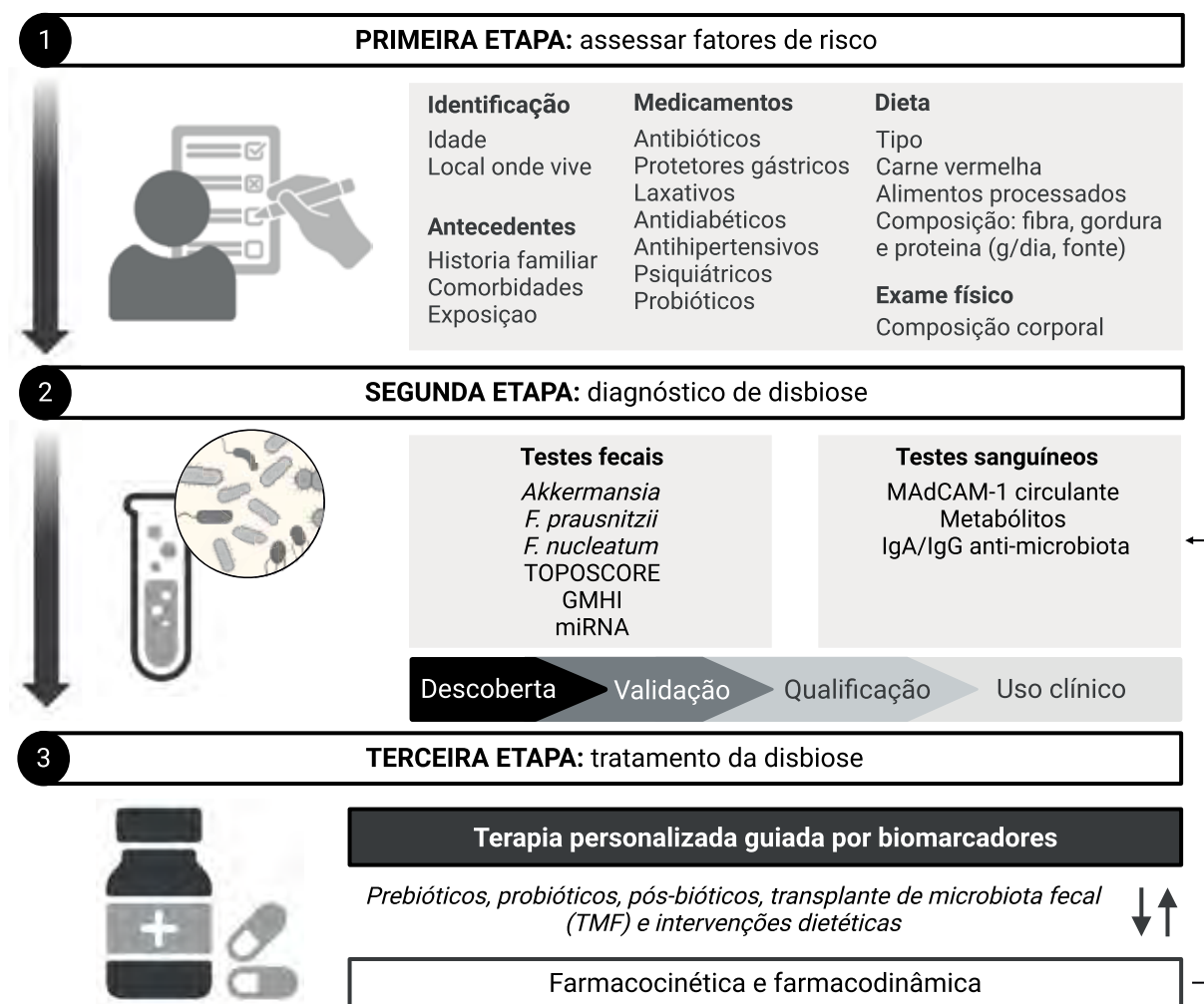
metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta.^{115,116} Estudos pré-clínicos indicam que a suplementação com prebióticos pode melhorar a resposta imunológica antitumoral, além de reduzir a inflamação intestinal em pacientes submetidos à quimioterapia.¹¹⁷ O uso do pó de camu-camu (*Myrciaria dubia*; *Myrtaceae*), fruta originária da Amazônia, como suplemento associado superou a resistência a imunoterapia em modelos murinos, com efeito mediado através

do polifenol castalagin.¹¹⁸ Atualmente, ensaios clínicos de fase precoce (NCT05303493) avaliam o pó de camu-camu associado à imunoterapia padrão em pacientes portadores de câncer de pulmão e melanoma¹¹⁹ e câncer renal.^{120,121}

Pós-Bióticos

Os pós-bióticos são compostos bioativos da microbiota, englobando microrganismos

Figura 1. Desenvolvimento de intervenções guiadas por biomarcadores no campo da microbiota.



Ilustramos como os profissionais de saúde podem diagnosticar a disbiose intestinal e decidir quanto à necessidade modulação da microbiota antes do tratamento oncológico por meio de testes fecais ou sanguíneos. Os biomarcadores fecais incluem espécies bacterianas clinicamente relevantes (por exemplo, *Akkermansia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Fusobacterium nucleatum*), escores fecais (por exemplo, o TOPOSCORE, o Índice de saúde do microbioma intestinal “GMHI”) e assinaturas de Micro RNAs fecais. Os biomarcadores sanguíneos incluem os níveis da molécula de adesão celular de adressina mucosa-1 (MAdCAM-1) circulante, perfis metabólicos e IgA/IgG antimicrobiana. Após as fases de descoberta, validação e qualificação, esses biomarcadores têm o potencial de guiar intervenções de modulação da microbiota, com avaliações farmacodinâmicas e farmacocinéticas para avaliar resultados.

inativos, seus componentes celulares derivados ou produtos metabólicos, como ácidos graxos de cadeia curta, proteínas e polissacarídeos.¹²²

Essas moléculas têm demonstrado propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, sem os riscos associados à administração de microrganismos vivos.¹²² Estudos pré-clínicos mostram que os ácidos biliares podem ser aliados na modulação da expressão de MAdCAM-1 e reprogramação do microambiente tumoral.¹²³ A desaminotirosina, um metabólito derivado da biotransformação de flavonoides pela microbiota, demonstra efeitos promissores na modulação da interface microbiota-imunidade tumoral.^{99,124,125} Por reforçar a barreira intestinal e promover um microambiente tumoral imunogênico, promete ser uma aliada para neutralizar os efeitos deletérios de antibióticos em pacientes com câncer. Apesar de promissores, a aplicação clínica dos pós-bióticos ainda está em fase inicial, sendo a maior parte da evidência proveniente de estudos pré-clínicos.

Probióticos de Nova Geração ou Produtos Bioterapêuticos Vivos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro.¹²⁶ Pesquisas crescentes buscam identificar cepas ou consórcios microbianos capazes de potencializar os resultados clínicos em pacientes com câncer:

- CBM588 (cepa específica de *Clostridium butyricum*) associou-se à melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) em câncer renal^{20,21} e de pulmão¹²⁷⁻¹²⁹ tratados com regimes baseados em imunoterapia.
- Oncobax®-AK (cepa específica de *Akkermansia* spp.) apresenta resultados interessantes como potencializador da eficácia da imunoterapia em estudos pré-clínicos,⁸¹ sendo capaz de prevenir a regulação negativa de do ponto de controle imune intestinal

MAdCAM-1.³³ Resultados preliminares apresentados no SITC 2024 de estudo de fase precoce demonstrou segurança e melhora na integridade da barreira intestinal em pacientes com câncer renal.^{130,131}

- Microbial Ecosystem Therapeutic 4 (MET4) trata-se de um consórcio microbiano (ao invés de cepas específicas) que mostrou segurança em combinação com imunoterapia, embora sem impacto ecológico significativo na microbiota intestinal (desfecho primário do estudo).¹³²

Além do impacto na eficácia de tratamentos oncológicos, estudos indicam que a administração de probiótico multi-cepas (consórcio microbiano) pode reduzir a incidência de diarreia induzida pela quimioterapia, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.¹³³

No entanto, há necessidade de estudos adicionais para determinar a composição ideal e a dose apropriada de probióticos para pacientes com câncer. Devemos ter cautela no uso de probióticos disponíveis comercialmente, questionando ativamente os pacientes sobre automedicação. Spencer e colaboradores demonstraram que o uso destes probióticos está associado a piores desfechos clínicos em pacientes com câncer,¹³⁴ sinalizando a importância de melhor seleção de cepas e consórcios microbianos.¹³⁵

Intervenções Dietéticas

Estratégias dietéticas podem ser uma abordagem segura e acessível para melhorar desfechos oncológicos.^{134,136} Dietas ricas em carboidratos, carne vermelha, sal, ácidos graxos trans e saturados e aditivos alimentares presente em alimentos processados são associados a estado pró-inflamatório e piores desfechos em saúde.¹³⁷

Ao contrário, dietas ricas em fibras^{134,136} e polifenóis (derivados de plantas)^{118,138} têm demonstrado impacto positivo na modulação da microbiota, associando-se a melhores

desfechos clínicos relacionados ao tratamento e prevenção do câncer.¹³⁶ O aumento de 5g adicionais de fibras associou-se com redução de 30% do risco de progressão ou em pacientes com melanoma avançado.¹³⁴ Os mecanismos deste efeito benéfico incluem modificações do metabolismo do indivíduo: elevação de acetato, modulação de ácidos graxos poli-insaturados e do metabolismo do triptofano.^{139,140} Diversos ensaios clínicos em andamento¹⁴¹⁻¹⁴³ avaliam o impacto do consumo de dieta rica em fibras em desfechos oncológicos, associado ou não a outras estratégias (combinação com exercício físico) em pacientes com tumores sólidos. Alinhado com esses dados, o consumo de uma dieta mediterrânea, rica em grãos integrais, peixes, nozes, frutas e vegetais, foi associada a melhores resultados em pacientes com melanoma (maior chance de resposta radiologia e menor risco de progressão).¹⁴⁴ No planejamento das estratégias dietéticas e orientação dos pacientes com câncer, devemos lembrar que uma abordagem única não serve para todos os indivíduos. A compreensão dos mecanismos subjacentes e efeitos sistêmicos permite o uso da interação nutrição-imunidade como estratégia de medicina personalizada para prevenir e tratar o câncer. Link e colaboradores demonstraram que diferentes tipos de dieta influenciam diferentes vias metabólicas e imunes.¹⁴⁵ Enquanto a dieta cetogênica ativa vias adaptativas do sistema imune e leva à regulação negativa da maioria das vias microbianas, a dieta vegana impacta predominantemente a imunidade inata, estimulando bactérias degradadoras de fibra e metabolismo dos carboidratos.¹⁴⁵ Importante, duas semanas de intervenção nutricional controlada foi suficiente para ter um impacto significativo na imunidade e metabolismo do indivíduo,^{139,140,145} sendo uma estratégia viável para ser implementada em oncologia, quando muitas vezes devemos iniciar o tratamento sistêmico de forma breve.

Entretanto, os estudos de dieta totalmente controlada mostraram altas taxas de rejeição e de descontinuação do protocolo.^{139,140} Para garantir

a aceitação e aderência dos pacientes, fatores socioeconômicos, culturais e preferências alimentares devem guiar recomendações dietéticas. Além disso, compartilhar a evidência e proposta de cuidados permite empoderar os pacientes como atores da própria saúde.

Transplante de Microbiota Fecal (TMF)

O TMF consiste na transferência do material fecal e, consequentemente, da microbiota intestinal, de um doador selecionado para o trato gastrointestinal de um receptor, com o objetivo de restaurar a composição microbiana normal. Essa abordagem tem mostrado resultados promissores na reversão da resistência à imunoterapia em pacientes com tumores sólidos avançados,^{17-19,22,146,147} apesar de variações metodológicas. As variações metodológicas incluem: tipo de tumor, cenário do tratamento (resistência *versus* primeira linha), doadores (pacientes com câncer respondedores à imunoterapia ou voluntários sãos), protocolos de preparo intestinal (com ou sem antibióticos), via de administração (colonoscopia ou capsulas orais), desfechos clínicos e falta de grupo comparador. Estudos precoces demonstraram que a combinação de TMF com imunoterapia resultou em alterações favoráveis nos linfócitos T e nos metabólitos plasmáticos dos pacientes, indicando um potencial melhoria no microambiente tumoral e resposta ao tratamento.¹⁴⁸ Em pacientes com melanoma avançado refratários à terapia com inibidores de ponto de controle imunológico, a realização de TMF de doadores que responderam à imunoterapia seguido de reexposição aos inibidores de ponto de controle imunitário restaurou eficácia terapêutica em 20-30% dos pacientes.^{17,19} O TMF resultou em taxa de controle de doença de 46% em pacientes com tumores digestivos com resistência primária ou secundária à imunoterapia.¹⁴⁷ Além disso, o uso do TMF mostrou resultados favoráveis em pacientes tratados com regimes de imunoterapia em cenários precoces (primeira linha de

tratamento).^{18,22} A compreensão dos mecanismos ligados à colonização microbiana do doador no receptor é crucial para melhores resultados do TMF. Pacientes que responderam apresentaram aumento de bactérias imunogênicas (ex: Ruminococcaceae) e redução de tolerogênicas (ex: Enterocloster bolteae), com melhora em marcadores de permeabilidade intestinal e níveis de metabolitos benéficos derivados da microbiota (ex: propionato).^{17,19,22} Interessante, pacientes que desenvolveram respostas imunes específicas contra microrganismos do doador correlacionaram-se com melhor colonização e resposta à imunoterapia.¹⁹ Embora seja uma estratégia promissora e segura quando realizada em centros de referência, seguindo as rigorosas recomendações dos órgãos reguladores nacionais e internacionais, os desafios ainda residem na seleção adequada de doadores, padronização dos protocolos—dificuldades na qualidade do material fecal e na reprodutibilidade—e compreensão da compatibilidade doador-receptor.¹⁴⁹ Acreditamos que o TMF sirva como uma prova de conceito, um trampolim para alavancar a microbiota em direção a intervenções centradas na microbiota mais aceitáveis, confiáveis e replicáveis.

Desafios e Perspectivas Futuras

A composição da microbiota intestinal exerce influência crítica na vigilância imune do câncer, e a exploração do diálogo entre microbiota, metabolismo e imunidade abre caminho para aplicações clínicas inovadoras que impactam positivamente a vida dos pacientes. Apesar dos avanços recentes, a implementação de biomarcadores e intervenções baseadas na microbiota na prática clínica ainda enfrenta desafios significativos.⁸

A heterogeneidade nas assinaturas microbianas entre estudos — influenciada por fatores geográficos, falta de padronização metodológica e definições variáveis de desfechos clínicos — limita a reprodutibilidade dos achados. Para superar esses desafios,

defende-se a criação de diretrizes internacionais para padronização global de métodos (ex: coleta, estocagem, protocolos de extração e sequenciamento, pipelines e análise de dados) e critérios clínicos.¹⁵⁰⁻¹⁵² A validação e qualificação dos biomarcadores descritos é importante, garantindo que os biomarcadores sejam válidos e precisos em uma população diversificada. Ainda mais, o desenvolvimento de biomarcadores e intervenções robustos globalmente deve se basear em colaborações internacionais — garantindo equidade e representatividade — e apoiar-se em novas tecnologias como a integração de multi-ômicas (ex: genômica, metabolômica) e inteligência artificial.

A classificação biológica e a hierarquia dos grupos taxonômicos microbianos evoluíram. Estudos de metagenômica em larga escala identificaram milhares de genomas microbianos, revelando que cepas de uma mesma espécie podem ter efeitos biológicos distintos. Isso levanta a questão: pesquisas futuras devem investir ainda em biomarcadores e produtos monoclonais ou focar na identificação de consórcios microbianos?

Resultados preliminares de estudos usando consórcios sugerem benefícios, mas a resposta permanece em aberto. Vale lembrar que “entre o remédio e o veneno, a diferença está na dose.” Especialmente no que tange ao uso de prebióticos e probióticos exigem validação clínica rigorosas com avaliação de dose-resposta e duração do tratamento para evitar efeitos deletérios.

As estratégias baseadas na modulação da microbiota intestinal em pacientes com câncer representam uma fronteira transformadora no manejo de pacientes com câncer, com potencial para personalizar tratamentos visando superar resistências e toxicidades. No entanto, a incorporação dessas estratégias na prática clínica demanda colaboração multidisciplinar e padronização metodológica para traduzir evidências em benefício clínico tangível. A compreensão mais profunda dos mecanismos envolvidos e a realização de ensaios clínicos de

grande escala para validar sua segurança e eficácia ainda são necessárias.

Agradecimentos

CACS recebeu financiamento da Fundação SEERAVE, do programa MSD Avenir e do programa de pesquisa e inovação European Union's Horizon 2020 No 964590 (acrônimo do projeto: IHMCSA, chamado International Human Microbiome Coordination and Support Action) durante o seu doutorado e pós-doutorado no Gustave Roussy. Os financiadores não tiveram nenhum papel na redação da revisão ou na decisão de publicá-la.

Referências

- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 15 de agosto de 2021;127(16):3029–30.
- Zhao J et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *bmj onc*. julho de 2023;2(1):e000049.
- Wu Q, Qian W, Sun X, Jiang S. Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021. *J Hematol Oncol*. 8 de outubro de 2022;15(1):143.
- De Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*. março de 2023;41(3):374–403.
- Baltussen JC et al. Predictive Biomarkers for Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers*. 18 de dezembro de 2021;13(24):6366.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. janeiro de 2017;541(7637):321–30.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 1o de janeiro de 2022;12(1):31–46.
- Derosa L et al. Microbiota-Centered Interventions: The Next Breakthrough in Immuno-Oncology? *Cancer Discovery*. 1o de outubro de 2021;11(10):2396–412.
- Elkrief A et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *npj Precis Onc*. 16 de julho de 2024;8(1):1–9.
- Smith M et al. Gut microbiome correlates of response and toxicity following anti-CD19 CAR T cell therapy. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):713–23.
- Stein-Thoeringer CK et al. A non-antibiotic-disrupted gut microbiome is associated with clinical responses to CD19-CAR-T cell cancer immunotherapy. *Nat Med*. abril de 2023;29(4):906–16.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 19 de janeiro de 2023;186(2):243–78.
- Swanton C et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*. 28 de março de 2024;187(7):1589–616.
- Derosa L et al. Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients. *European Urology* [Internet]. maio de 2020 [citado 8 de maio de 2020]; Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283820303079>
- Gopalakrishnan V et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):97–103.
- Routy B et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):91–7.
- Baruch EN et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 5 de fevereiro de 2021;371(6529):602–9.
- Ciccarese C et al. LBA77 Fecal microbiota transplantation (FMT) versus placebo in patients receiving pembrolizumab plus axitinib for metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results of the randomized phase II TACITO trial. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S1264.
- Davar D et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 5 de fevereiro de 2021;371(6529):595–602.
- Dizman N et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):704–12.
- Ebrahimi H et al. Effect of CBM588 in combination with cabozantinib plus nivolumab for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A randomized clinical trial. *JCO*. 10 de junho de 2023;41(17_suppl):LBA104–LBA104.
- Routy B et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med* [Internet]. 6 de julho de 2023 [citado 9 de julho de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02453-x>

23. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* janeiro de 2016;14(1):20–32.
24. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* agosto de 2016;14(8):e1002533.
25. Forster SC et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol.* fevereiro de 2019;37(2):186–92.
26. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 18 de outubro de 2007;449(7164):811–8.
27. Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier JC. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal.* abril de 2018;7–8:1–9.
28. Gacesa R et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature.* 28 de abril de 2022;604(7907):732–9.
29. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* maio de 2013;13(5):321–35.
30. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* janeiro de 2012;3(1):4–14.
31. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes and environments.* 2017;32(4):300–13.
32. Zitvogel L, Fidelle M, Kroemer G. Long-distance microbial mechanisms impacting cancer immunosurveillance. *Immunity.* setembro de 2024;57(9):2013–29.
33. Fidelle M et al. A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. *Science.* 9 de junho de 2023;380(6649):eabo2296.
34. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* abril de 2017;46(4):562–76.
35. Goubet AG. Could the tumor-associated microbiota be the new multi-faceted player in the tumor microenvironment? *Front Oncol.* 23 de maio de 2023;13:1185163.
36. Blanco-Míguez A et al. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4. *Nat Biotechnol* [Internet]. 23 de fevereiro de 2023 [citado 9 de maio de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01688-w>
37. Blottière HM, de Vos WM, Ehrlich SD, Doré J. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Current Opinion in Microbiology.* junho de 2013;16(3):232–9.
38. Bonato A et al. 156P Microbiota-related multiomics to assess the clinical relevance of antibiotics (ATB) in immunotherapy (ICI). *Annals of Oncology.* setembro de 2024;35:S277.
39. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context.* 2020;9:2019-10–2.
40. Gleeson PJ et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci Transl Med.* 27 de março de 2024;16(740):eadl6149.
41. Plovier H et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* janeiro de 2017;23(1):107–13.
42. Fluckiger A et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 21 de agosto de 2020;369(6506):936–42.
43. Zitvogel L, Kroemer G. Cross-reactivity between microbial and tumor antigens. *Current Opinion in Immunology.* abril de 2022;75:102171.
44. Naghavian R et al. Microbial peptides activate tumour-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Nature.* 25 de maio de 2023;617(7962):807–17.
45. Abdellatif M, Sedej S, Kroemer G. NAD⁺ Metabolism in Cardiac Health, Aging, and Disease. *Circulation.* 30 de novembro de 2021;144(22):1795–817.
46. St Paul M et al. Coenzyme A fuels T cell anti-tumor immunity. *Cell Metab.* 7 de dezembro de 2021;33(12):2415-2427.e6.
47. Kovatcheva M et al. Vitamin B12 is a limiting factor for induced cellular plasticity and tissue repair. *Nat Metab.* novembro de 2023;5(11):1911–30.
48. Gamrath L et al. Role of the Microbiome and Diet for Response to Cancer Checkpoint Immunotherapy: A Narrative Review of Clinical Trials. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 3 de janeiro de 2025 [citado 15 de janeiro de 2025]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-024-01622-6>
49. Almonte AA, Rangarajan H, Yip D, Fahrner AM. How does the gut microbiome influence immune checkpoint blockade therapy? *Immunol Cell Biol.* abril de 2021;99(4):361–72.
50. Bachem A et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8⁺ T Cells. *Immunity.* agosto de 2019;51(2):285-297.e5.
51. Hofer SJ, Simon AK, Bergmann M, Eisenberg T, Kroemer G, Madeo F. Mechanisms of spermidine-induced autophagy and geroprotection. *Nat Aging.* dezembro de 2022;2(12):1112–29.
52. Mager LF et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science.* 18 de setembro de 2020;369(6510):1481–9.

53. Elmarsafawi AG et al. Modulating the polyamine/hypusine axis controls generation of CD8⁺ tissue-resident memory T cells. *JCI Insight*. 22 de setembro de 2023;8(18):e169308.
54. Al-Habsi M et al. Spermidine activates mitochondrial trifunctional protein and improves antitumor immunity in mice. *Science*. 28 de outubro de 2022;378(6618):eabj3510.
55. Battaglia TW et al. A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer. *Cell*. 25 de abril de 2024;187(9):2324-2335.e19.
56. Ghaddar B et al. Tumor microbiome links cellular programs and immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 10 de outubro de 2022;40(10):1240-1253.e5.
57. Kalaora S et al. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. *Nature*. 10 de abril de 2021;592(7852):138-43.
58. Narunsky-Haziza L et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell*. 29 de setembro de 2022;185(20):3789-3806.e17.
59. Nejman D et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 29 de maio de 2020;368(6494):973-80.
60. Pushalkar S et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018;8(4):403-16.
61. Riquelme E et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*. 8 de agosto de 2019;178(4):795-806.e12.
62. Sethi V et al. Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology*. julho de 2018;155(1):33-37.e6.
63. Thomas RM et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 30 de julho de 2018;39(8):1068-78.
64. Choi Y et al. Immune checkpoint blockade induces gut microbiota translocation that augments extraintestinal antitumor immunity. *Sci Immunol*. 31 de março de 2023;8(81):eabo2003.
65. Jiang SS et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host & Microbe*. maio de 2023;31(5):781-797.e9.
66. Zepeda-Rivera M et al. A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche. *Nature*. abril de 2024;628(8007):424-32.
67. Chu S et al. Airway *Fusobacterium* is Associated with Poor Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2022;15:201-13.
68. Liu X, Sun M, Pu F, Ren J, Qu X. Transforming Intratumor Bacteria into Immunopotentiators to Reverse Cold Tumors for Enhanced Immunodynamic Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *J Am Chem Soc*. 6 de dezembro de 2023;145(48):26296-307.
69. Chagneau CV, Payros D, Tang-Fichaux M, Auvray F, Nougayrède JP, Oswald E. The pks island: a bacterial Swiss army knife? Colibactin: beyond DNA damage and cancer. *Trends in Microbiology*. dezembro de 2022;30(12):1146-59.
70. Pleguezuelos-Manzano C et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks⁺ *E. coli*. *Nature*. 9 de abril de 2020;580(7802):269-73.
71. Wang M et al. Killing tumor-associated bacteria with a liposomal antibiotic generates neoantigens that induce anti-tumor immune responses. *Nat Biotechnol* [Internet]. 25 de setembro de 2023 [citado 8 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01957-8>
72. Yonekura S et al. Cancer Induces a Stress Ileopathy Depending on β -Adrenergic Receptors and Promoting Dysbiosis that Contributes to Carcinogenesis. *Cancer Discovery*. 10 de abril de 2022;12(4):1128-51.
73. Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):690-703.
74. Terrisse S et al. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. *Cell Death Differ*. setembro de 2021;28(9):2778-96.
75. Andrews MC et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med*. agosto de 2021;27(8):1432-41.
76. Gacesa R et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature*. 28 de abril de 2022;604(7907):732-9.
77. Thomas AM et al. Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) as next-generation biomarkers for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 26 de junho de 2023 [citado 3 de julho de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00785-8>
78. Alves Costa Silva C et al. Influence of microbiota-associated metabolic reprogramming on clinical outcome in patients with melanoma from the randomized adjuvant dendritic cell-based MIND-DC trial. *Nat Commun*. 23 de fevereiro de 2024;15(1):1633.
79. Bol KF et al. Adjuvant dendritic cell therapy in stage IIIB/C melanoma: the MIND-DC randomized phase III trial. *Nat Commun*. 23 de fevereiro de 2024;15(1):1632.
80. Belluomini L et al. 11720 *Akkermansia muciniphila*-based multi-omic profiling in advanced non-small

- cell lung cancer. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S762.
81. Derosa L et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. fevereiro de 2022;28(2):315–24.
82. Dizman N et al. Randomized trial assessing impact of probiotic supplementation on gut microbiome and clinical outcome from targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Med*. janeiro de 2021;10(1):79–86.
83. Bredon M et al. *Faecalibacterium prausnitzii* strain EXL01 boosts efficacy of immune checkpoint inhibitors. *OncoImmunology*. 31 de dezembro de 2024;13(1):2374954.
84. Martín R et al. *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 5 de julho de 2023;47(4):fuad039.
85. Matson V et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):104–8.
86. Le Chatelier E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 29 de agosto de 2013;500(7464):541–6.
87. Naccarati A et al. Fecal miRNA profiles in colorectal cancers with mucinous morphology. *Mutagenesis*. 6 de junho de 2024;geae015.
88. Pardini B et al. A Fecal MicroRNA Signature by Small RNA Sequencing Accurately Distinguishes Colorectal Cancers: Results From a Multicenter Study. *Gastroenterology*. setembro de 2023;165(3):582–599.e8.
89. Illescas O et al. Modulation of faecal miRNAs highlights the preventive effects of a Mediterranean low-inflammatory dietary intervention. *Clin Nutr*. abril de 2024;43(4):951–9.
90. Tarallo S et al. Correction for Tarallo et al., “Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples”. *mSystems*. 18 de fevereiro de 2020;5(1):e00072–20.
91. Tarallo S et al. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems*. 17 de setembro de 2019;4(5):e00289–19.
92. Derosa L et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. junho de 2024;187(13):3373–3389.e16.
93. Gupta VK et al. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling. *Nat Commun*. 15 de setembro de 2020;11(1):4635.
94. Nguyen SM et al. Gut Microbiome of Patients With Breast Cancer in Vietnam. *JCO Glob Oncol*. fevereiro de 2024;(10):e2300234.
95. Silva CAC et al. Serum soluble MAdCAM-1: A new biomarker for cancer immunotherapy. *JCO*. 1o de junho de 2023;41(16_suppl):4548–4548.
96. Abd-El-Raouf R, Ouf SA, Gabr MM, Zakaria MM, El-Yasergy KF, Ali-El-Dein B. *Escherichia coli* foster bladder cancer cell line progression via epithelial mesenchymal transition, stemness and metabolic reprogramming. *Sci Rep*. 22 de outubro de 2020;10(1):18024.
97. El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, Osama N. Role of chronic *E. coli* infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect Agent Cancer*. 8 de agosto de 2012;7(1):19.
98. Goubet AG et al. *Escherichia coli*-Specific CXCL13-Producing TFH Are Associated with Clinical Efficacy of Neoadjuvant PD-1 Blockade against Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Discov*. 5 de outubro de 2022;12(10):2280–307.
99. Joachim L et al. The microbial metabolite desaminotyrosine enhances T-cell priming and cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *eBioMedicine*. novembro de 2023;97:104834.
100. Saldanha EF et al. Circulating metabolic profiling as a biomarker for immune checkpoint blockade efficacy. *JCO*. 1o de junho de 2024;42(16_suppl):2564–2564.
101. Vivarelli S et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*. 3 de janeiro de 2019;11(1):38.
102. Derosa L et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1o de junho de 2018;29(6):1437–44.
103. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Annals of Oncology*. outubro de 2019;30(10):1572–9.
104. Pinato DJ et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncology*. 1o de dezembro de 2019;5(12):1774.
105. Cantarelli L, Gutiérrez Nicolás F, García Gil S, Morales Barrios JA, Oramas Rodriguez J, Nazco Casariego GJ. Effect of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors on Immunotherapy Clinical Response in Advanced Cancer Patients: Real-Life Setting. *J Immunother*. 6 de novembro de 2023;
106. Rousseau A et al. 1319P Impact of concomitant co-medications on survival with first-line pembrolizumab in 43,000 French patients with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S839–40.
107. Liu K, Zhang W, Tan Q, Jiang G, Jia J. Antibiotic use is a negative predictor of the efficacy and toxicity of

- epidermal growth factor receptor-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 14 de junho de 2019 [citado 29 de dezembro de 2024]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10481>
108. Tinsley N et al. Antibiotic use reduces efficacy of tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced melanoma and non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. junho de 2022;7(3):100430.
109. Kim CG et al. Prior antibiotic administration disrupts anti-PD-1 responses in advanced gastric cancer by altering the gut microbiome and systemic immune response. *CR Med* [Internet]. 21 de novembro de 2023 [citado 19 de outubro de 2024];4(11). Disponível em: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791\(23\)00428-7](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(23)00428-7)
110. Kokolus KM et al. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice. *OncoImmunology*. 4 de março de 2018;7(3):e1405205.
111. Caparica R et al. Beta-blockers in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. abril de 2021;6(2):100066.
112. Alves Costa Silva C et al. 697P Impact of β -blockers (BB) on outcomes of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated with nivolumab (N). *Annals of Oncology*. setembro de 2021;32:S710.
113. Løffling LL et al. β -blockers and breast cancer survival by molecular subtypes: a population-based cohort study and meta-analysis. *Br J Cancer*. outubro de 2022;127(6):1086–96.
114. Parker WP et al. Evaluation of beta-blockers and survival among hypertensive patients with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. janeiro de 2017;35(1):36.e1-36.e6.
115. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*. março de 2007;137(3 Suppl 2):830S-7S.
116. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 1o de julho de 2008;101(4):541–50.
117. Hutkins RW et al. Prebiotics: why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*. fevereiro de 2016;37:1–7.
118. Messaoudene M et al. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota. *Cancer Discovery*. 1o de abril de 2022;12(4):1070–87.
119. Study Details | Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303493?term=NCT05303493&rank=1>
120. Study Details | Nivolumab and Ipilimumab With and Without Camu Camu for the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06049576>
121. Barragan-Carrillo R et al. Combination nivolumab and ipilimumab with and without camu camu in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *JCO*. 1o de fevereiro de 2024;42(4_suppl):TPS491–TPS491.
122. Thorakkattu P et al. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*. 5 de outubro de 2022;11(19):3094.
123. VARENDE ALMDL et al. 562 Bile acids circumvent gut dysbiosis-induced resistance to anti-PD-1. Em: Regular and Young Investigator Award Abstracts [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2024 [citado 10 de janeiro de 2025]. p. A642–A642. Disponível em: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2024-SITC2024.0562>
124. Steed AL et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 4 de agosto de 2017;357(6350):498–502.
125. Thiele Orberg E et al. Microbial-Derived Metabolites Induce Epithelial Recovery Via the Sting Pathway in Mice and Men and Protect from Graft-Versus-Host Disease. *Blood*. 5 de novembro de 2021;138(Supplement 1):87–87.
126. Santos RLRD, Bueno IG, Oroschink NVF, Pereira GJV. O uso de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento do câncer de colorretal. *RSD*. 12 de novembro de 2023;12(12):e44121243889.
127. Tomita Y et al. Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. outubro de 2020;8(10):1236–42.
128. Tomita Y et al. *Clostridium butyricum* therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitors. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2081010.
129. Tomita Y et al. Association of *Clostridium butyricum* Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers (Basel)*. 21 de dezembro de 2023;16(1):47.
130. Search - SITC 2024 [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.sitcancer.org>

- org/2024/search?executeSearch=true&SearchTerm=derosa&l=1
131. EverImmune. A Phase 1/2 Study of Oncobax®-AKAdministered in Combination With Immunotherapy To Patients With Advanced Solid Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 maio [citado 17 de dezembro de 2024]. Report No.: NCT05865730. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865730>
 132. Spreafico A et al. First-in-class Microbial Ecosystem Therapeutic 4 (MET4) in combination with immune checkpoint inhibitors in patients with advanced solid tumors (MET4-IO trial). *Annals of Oncology*. junho de 2023;34(6):520–30.
 133. Sharma A et al. Final results of a phase II/III, randomized, double blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a high potency multistrain probiotic, on chemotherapy induced diarrhea in cancer patients receiving fluoropyrimidines and/or irinotecan-based therapy. *Annals of Oncology*. outubro de 2018;29:viii755.
 134. Spencer CN et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 24 de dezembro de 2021;374(6575):1632–40.
 135. Abouelela ME, Helmy YA. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*. 20 de fevereiro de 2024;12(3):430.
 136. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. abril de 2018;33(4):570–80.
 137. Montégut L, De Cabo R, Zitvogel L, Kroemer G. Science-Driven Nutritional Interventions for the Prevention and Treatment of Cancer. *Cancer Discovery*. 5 de outubro de 2022;12(10):2258–79.
 138. Zeb F et al. Molecular crosstalk between polyphenols and gut microbiota in cancer prevention. *Nutrition Research*. abril de 2024;124:21–42.
 139. Jiang Y et al. The DIET study: A randomized controlled trial of a high fiber diet intervention (HFDI) in patients (pts) with melanoma receiving immune checkpoint blockade (ICB). *JCO*. 1o de junho de 2024;42(16_suppl):9558–9558.
 140. Jiang Y. Abstract LB348: A controlled high fiber dietary intervention alters metabolome and gut microbiome in melanoma survivors. *Cancer Research*. 14 de abril de 2023;83(8_Supplement):LB348–LB348.
 141. Study Details | Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04645680?term=NCT04645680&rank=1>.
 142. Study Details | Dietary Intervention for NSCLC Patients Treated With ICI | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805319?term=NCT05805319&rank=1>.
 143. Study Details | High-Intensity Exercise and High-Fiber Diet for Immunotherapy Outcomes in Melanoma Patients: The DUO Trial | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06298734?term=high%20fiber&cond=Melanoma&page=1&rank=1>
 144. Bolte LA et al. Association of a Mediterranean Diet With Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Blockade for Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 1o de maio de 2023;9(5):705.
 145. Link VM et al. Differential peripheral immune signatures elicited by vegan versus ketogenic diets in humans. *Nat Med*. fevereiro de 2024;30(2):560–72.
 146. Duttagupta S et al. Abstract CT258: Phase II trial of fecal microbiota transplantation in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma (FMT-LUMINate trial). *Cancer Research*. 5 de abril de 2024;84(7_Supplement):CT258–CT258.
 147. Park SR et al. Fecal microbiota transplantation combined with anti-PD-1 inhibitor for unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor. *JCO*. 1o de junho de 2023;41(16_suppl):105–105.
 148. Derosa L, Zitvogel L. Fecal microbiota transplantation: can it circumvent resistance to PD-1 blockade in melanoma? *Sig Transduct Target Ther*. 8 de maio de 2021;6(1):178.
 149. Rafie E, Zugman M, Pal SK, Routy B, Elkrief A. What Is the Role of Fecal Microbiota Transplantation in Immunotherapy Trials? Current Perspectives and Future Directions. *European Urology Focus*. dezembro de 2024;10(6):882–5.
 150. Cardona S et al. Storage conditions of intestinal microbiota matter in metagenomic analysis. *BMC Microbiol*. dezembro de 2012;12(1):158.
 151. Santiago A et al. Processing faecal samples: a step forward for standards in microbial community analysis. *BMC Microbiol*. dezembro de 2014;14(1):112.
 152. CORDIS | European Commission [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Final Report Summary - METABOLOMICSSTANDARD (Metabolomics: defining the standards for sample preparation of small molecules) | FP7. Disponível em: <https://cordis.europa.eu/project/id/217895/reporting/fr>

RELATO DE CASO



Relato de Caso: Reação Leucemoide em Paciente com Lipossarcoma Desdiferenciado Renal

Leukemoid Reaction in a Patient with Dedifferentiated Renal Liposarcoma: A Case Report

Giovanna Carvalho Sousa¹, João Vitor de Andrade Farias¹, Milton Costa Santana Filho¹, Maura Alice Santos Romeo^{1*}, Marcus Vinicius Cardoso Pinheiro¹, Ana Beatriz Didier Studart¹

¹Serviço de Hematologia e Patologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A reação leucemoide é uma resposta medular exagerada, representada através de leucocitose importante (superior a 50.000/mm³) a determinados fenômenos inflamatórios. Sua relevância clínica está associada à necessidade de identificação precoce, com distinção entre importantes diagnósticos diferenciais, como neoplasias hematológicas. Apesar de em menor frequência, sua ocorrência pode estar atrelada a tumores sólidos. Esse trabalho descreve um caso de reação leucemoide associada ao lipossarcoma desdiferenciado renal, com quadro clínico composto por febre prolongada, astenia, mialgia e leucocitose persistente, com resolução após ressecção do tumor.

Palavras-chave: Reação Leucemoide; Diagnóstico Precoce; Tumor.

Correspondence addresses:

Dra. Maura Alice Santos Romeo
mauraromeo@yahoo.com.br

Received: December 11, 2024

Revised: January 25, 2025

Accepted: February 22, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

The leukemoid reaction is an exaggerated bone marrow response, characterized by significant leukocytosis (greater than 50,000/mm³) in reaction to certain inflammatory phenomena. Its clinical relevance lies in the need for early identification, distinguishing it from important differential diagnoses such as hematologic malignancies. Although less frequently observed, it can also be associated with solid tumors. This report describes a case of a leukemoid reaction associated with dedifferentiated renal liposarcoma, presenting with prolonged fever, asthenia, myalgia, and persistent leukocytosis, which resolved following tumor resection.

Keywords: Leukemoid Reaction; Early Diagnosis; Tumor.

A reação leucemoide (RL) é caracterizada por uma contagem absoluta de leucócitos superior a 50.000/mm³, na ausência de diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) ou outras neoplasias hematológicas. Tal fenômeno é justificado por uma resposta medular exacerbada a estímulos inflamatórios, que podem ser desencadeados por infecções, inflamações crônicas, intoxicações, medicamentos e, mais raramente, por tumores sólidos.¹ Este estudo descreve um relato de caso de reação leucemoide associada a um lipossarcoma desdiferenciado renal, destacando seus achados clínicos, investigação etiológica, importância e impacto da sua identificação precoce para adequado manejo clínico.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 62 anos, educador físico, casado. Portador de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e doença arterial coronariana, com histórico de troca valvar aórtica em 1999, por diagnóstico de estenose aórtica secundária a cardiopatia reumática, com correção de leak perivalvar em março de 2024, via endovascular. Admitido em serviço hospitalar com relato de perda ponderal de 5kg, astenia, mialgia e febre diária, iniciados há cerca de 45 dias. Apresentou hemograma, realizado em unidade de emergência na cidade de origem, com leucocitose (leucócitos 64.500/mm³) e relato de persistência de tal achado em outros exames. Optou por procurar avaliação em hospital de referência, sendo, então, internado para investigação etiológica.

Durante a investigação, realizou hemogramas seriados, com leucocitose persistente (Tabela 1), associada ao aumento de séries imaturas e anemia com perfil normocítico e normocrômico, hipoproliferativa, sem evidência de ferropenia ou outras deficiências carenciais. Apresentou provas inflamatórias elevadas (VHS 97mm/h, PCR 12,9mg/dl), hemoculturas e urocultura negativas. Realizou sorologias como VDRL, anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV, AgHbS, anti-HCV e FAN, todas não reagentes.

Em busca de infecções ocultas e por ser portador de válvula mecânica aórtica, realizou ecocardiograma transesofágico, demonstrando ventrículo esquerdo com hipertrofia excêntrica e função sistólica reduzida de grau importante (Simpson 28%), à custa de hipocinesia difusa e movimentação atípica do septo interventricular, prótese mecânica em posição aórtica com

Tabela 1. Valores de leucócitos apresentados em hemogramas realizados durante internamento.

Data	Leucócitos (/mm ³)	B(%)	S(%)	L(%)
08/01	47.560	3	84.0	7.0
09/01	43.310	0	88.9	2.7
19/01	35.020	5	81.0	6.0
22/01	38.140	3	83.0	6.0
24/01	38.960	1	87.0	5.0
26/01	40.470	5	81.0	3.0
27/01	52.800	7	78.0	5.0
28/01	47.230	0	89.6	3.8
29/01	24.680	10	75.0	7.0
30/01	27.670	6	83.0	4.0
01/02	19.910	0	86.0	5.4
03/02	14.780	0	83.0	7.0
07/02	11.190	0	74.4	14.4
11/02	8.450	0	68.2	16.7
19/02	7280	0	63.9	20.3

Observa-se persistência da leucocitose em hemogramas realizados durante internamento, com evidente redução após procedimento cirúrgico, realizado em 29/01.

refluxo central de grau discreto, porém sem evidência de trombos, vegetações ou tumorações intracavitárias, tornando improvável o diagnóstico de endocardite bacteriana.

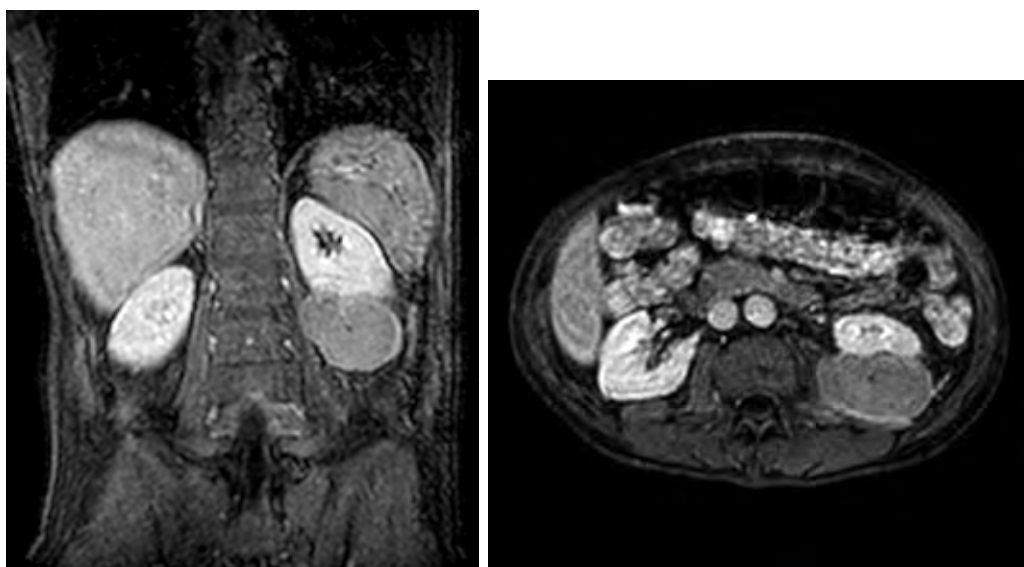
Foram realizadas tomografias de face e tórax, sem alterações que justificassem o quadro, e tomografia computadorizada de abdome com contraste, com evidência de imagem de morfologia arredondada, centrada na região retroperitoneal esquerda, na interface entre o iliopsoas e o rim correspondente, com densidade intermediária, exibindo realce homogêneo e intenso na fase arterial, com aparente lavagem nas fases tardias, medindo cerca de 6,1 x 3,5 cm, com tênue densificação dos planos

adiposos regionais, de aspecto incomum (Figura 1). Foi então prosseguida a investigação com ressonância magnética de abdome, evidenciando formação expansiva indissociável do terço inferior do rim esquerdo, que mantém íntimo contato com o músculo psoas desse lado, exibindo baixo sinal no T2, realce intenso na fase arterial e acentuada restrição à difusibilidade da água, predominantemente exofítica, medindo cerca de 6,3 x 3,9 cm, cruzando discretamente a linha polar inferior, distando cerca de 1,0 cm do sistema coletor adjacente e estando em posição mais posterior (Figura 2). A partir desses exames radiográficos, foi aventada a suspeita de neoplasia sólida de rim.

Figura 1. Tomografia computadorizada de abdome total.

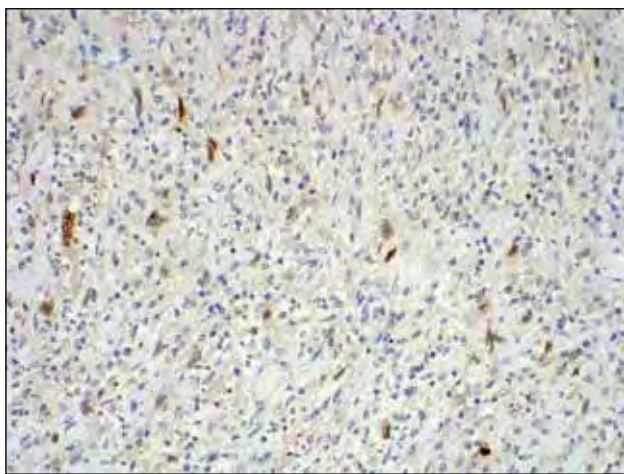


Figura 2. Ressonância magnética de abdome total.



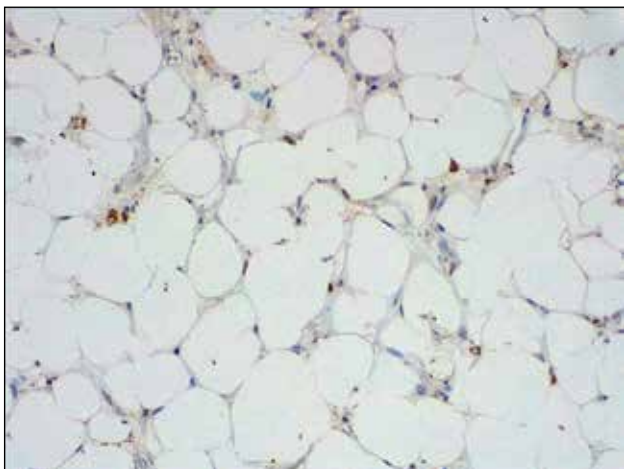
O paciente foi submetido a nefrectomia parcial para ressecção da lesão, com anatomopatológico e exame imuno-histoquímico da peça cirúrgica compatíveis com lipossarcoma desdiferenciado (Figura 3 a 5), sem identificação de invasão vascular ou comprometimento linfonodal. Após ressecção tumoral, evoluiu sem novos episódios febris (Gráfico 1) e com normalização da contagem absoluta de leucócitos (Tabela 1). Recebeu alta hospitalar para seguimento ambulatorial com oncologista.

Figura 3. Lâmina de peça cirúrgica de nefrectomia total esquerda.



Observa-se nessa lâmina imunoexpressão de MDM2 no componente desdiferenciado.

Figura 4. Lâmina de peça cirúrgica de nefrectomia total esquerda.



Observa-se nessa lâmina imunoexpressão de MDM2 no componente bem diferenciado.

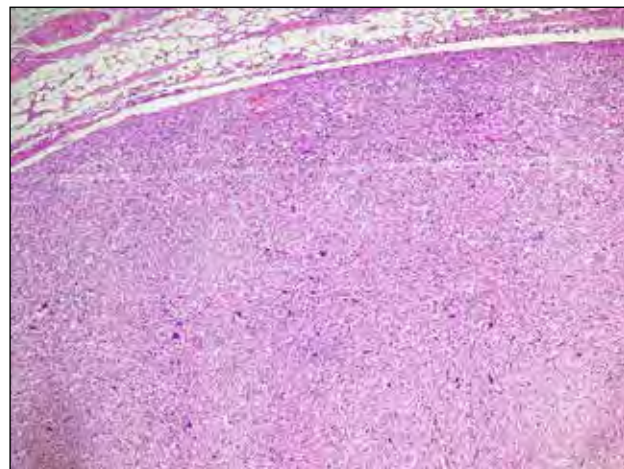
Figura 1 demonstra imagem de morfologia arredondada, centrada na região retroperitoneal esquerda, na interface entre o iliopsoas e o rim correspondente, com densidade intermediária, exibindo realce homogêneo e intenso na fase arterial, com aparente lavagem nas fases tardias, medindo cerca de 6,1 x 3,5 cm, com tênue densificação dos planos adiposos regionais.

Figura 2 demonstra formação expansiva indissociável do terço inferior do rim esquerdo, que mantém íntimo contato com o músculo psoas desse lado, exibindo baixo sinal no T2, realce intenso na fase arterial e acentuada restrição à difusibilidade da água, predominantemente exofítica, medindo cerca de 6,3 x 3,9 cm, cruzando discretamente a linha polar inferior, distando cerca de 1,0 cm do sistema coletor adjacente e estando em posição mais posterior.

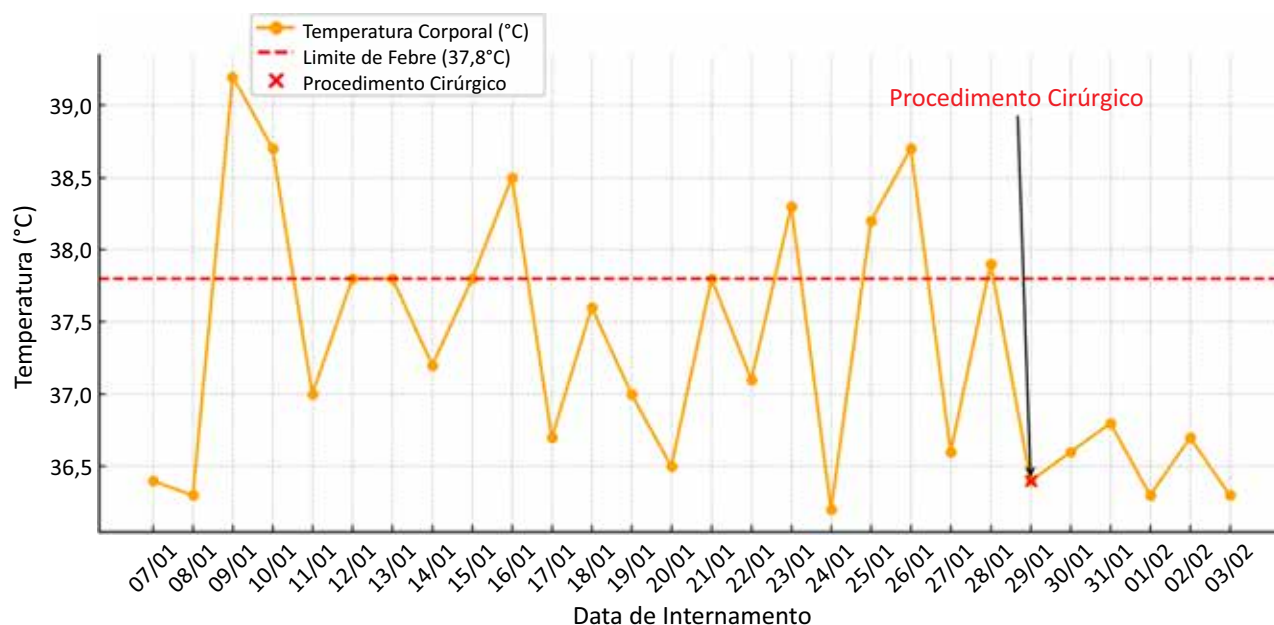
Discussão

A patogênese da RL envolve a produção excessiva de citocinas estimulantes da hematopoiese, sendo as principais o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). O

Figura 5. Lâmina de peça cirúrgica de nefrectomia total esquerda.



Observam-se nessa lâmina mitoses atípicas.

Gráfico 1. Gráfico com temperaturas apresentadas durante internamento.

Observa-se persistência do quadro febril durante o internamento, sem recorrência de febre após nefrectomia total esquerda realizada em 29/01.

G-CSF promove a diferenciação e proliferação de precursores mieloides na medula óssea, enquanto a IL-6 desempenha um papel central na ativação da resposta inflamatória sistêmica e na mobilização de neutrófilos. Já o TNF- α , é responsável pela estimulação e liberação de leucócitos.^{2,3} Há relatos na literatura de certos tumores sólidos mimetizando síndromes mieloproliferativas a partir da secreção de quantidades anômalas dessas citocinas.⁴

A diferenciação entre RL e leucemia é essencial para um diagnóstico preciso e abordagem terapêutica adequada. Enquanto a RL é uma resposta policlonal transitória a estímulos como infecções, neoplasias e inflamações sistêmicas, a leucemia representa uma proliferação clonal neoplásica da linhagem mieloide ou linfóide.⁵

Um dos principais critérios laboratoriais utilizado nessa diferenciação é a fosfatase alcalina leucocitária (FAL), que se encontra aumentada na RL e reduzida na LMC devido à disfunção celular característica da neoplasia.⁶

Embora a RL seja mais comumente associada a infecções e doenças inflamatórias, sua ocorrência em pacientes com neoplasias sólidas,

como lipossarcoma desdiferenciado, carcinoma hepatocelular e tumores renais, é um achado raro, mas documentado.⁷⁻¹⁰ Há relato na literatura documentando a ocorrência de RL em pacientes com tumores sólidos, podendo representar-se como manifestação de uma síndrome paraneoplásica.¹¹

Estudos apontam que a presença de RL em pacientes com carcinoma sarcomatoide de células renais está correlacionada com maior agressividade tumoral, doença metastática e menor sobrevida global, representando marcador de pior prognóstico.¹⁰

Conclusão

A Reação Leucemoide pode estar associada, embora raramente, a neoplasias sólidas, como o lipossarcoma renal desdiferenciado, representando um desafio diagnóstico devido à sua semelhança com síndromes mieloproliferativas, infecções e processos inflamatórios.

O presente caso ressalta a importância de incluir essa condição no diagnóstico diferencial de pacientes com leucocitose extrema e neoplasia renal identificada, sugerindo que a produção

excessiva de citocinas pelo tumor possa constituir o mecanismo fisiopatológico envolvido.

A normalização da contagem leucocitária após a ressecção tumoral reforça essa correlação, indicando que a RL pode atuar como um marcador de atividade neoplásica. Assim, o reconhecimento precoce e o manejo clínico adequado tornam-se elementos cruciais para a conduta diagnóstica e terapêutica.

Referências

1. Walkovich K, Connelly JA. Chapter 11 - Disorders of white blood cells. pp. 207-235. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Seventh Edition). Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P (ed). Academic Press (2022).
2. Zhang XW, Wald A, Salzmann M, Halama N, Hassel JC. Cytokine alterations during paraneoplastic neutrophilia and leukemoid reaction in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2023 Feb;72(2):509-513. doi: 10.1007/s00262-022-03249-7. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35841421; PMCID: PMC9870824.
3. Koschmieder S, Chatain N. Role of inflammation in the biology of myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev*. 2020 Jul;42:100711. doi: 10.1016/j.blre.2020.100711. Epub 2020 May 30. PMID: 32505517.
4. Kumar AK, Satyan MT, Holzbeierlein J, Mirza M, Van Veldhuizen P. Leukemoid reaction and autocrine growth of bladder cancer induced by paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor- α a potential neoplastic marker: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014 May 13;8:147. doi: 10.1186/1752-1947-8-147. PMID: 24885603; PMCID: PMC4055228.
5. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:475-84. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.475. PMID: 23233622.
6. Bain BJ, Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(3):400-10. doi: 10.1111/bjh.13600. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26218186.
7. Hisaoka M, Tsuji S, Hashimoto H, Aoki T, Uriu K. Dedifferentiated liposarcoma with an inflammatory malignant fibrous histiocytoma-like component presenting a leukemoid reaction. *Pathol Int*. 1997 Sep;47(9):642-6. doi: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb04556.x. PMID: 9311018.
8. Sakamoto A, Matono H, Yoshida T, Tanaka K, Matsuda S, Oda Y, Iwamoto Y. Dedifferentiated liposarcoma with leukocytosis. A case report of G-CSF-producing soft-tissue tumors, possible association with undifferentiated liposarcoma lineage. *World J Surg Oncol*. 2007 Nov 16;5:131. doi: 10.1186/1477-7819-5-131. PMID: 18021394; PMCID: PMC2203997.
9. Jain P, Roop Rai R, Jha A. Hepatocellular carcinoma manifesting as cavitary lung metastases and leukemoid reaction. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Sep;17(3):355-6. PMID: 18836637.
10. Huang W, Wang F, Li Y, Duan F, Yu Z. Leukemoid reaction in sarcomatoid renal cell carcinoma: a two-case report. *World J Surg Oncol*. 2014;12:100. doi:10.1186/1477-7819-12-100.
11. Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, Anderson J, Colan D. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol*. 2015 Jun;38(3):326-30. doi: 10.1097/COC.0b013e3182a530dd. PMID: 24145395.

RELATO DE CASO



Obstrução Intestinal por Peritonite Esclerosante Encapsulante: Um Relato de Caso

Intestinal Obstruction due to Sclerosing Encapsulating Peritonitis: A Case Report

Leonardo Landim Fernades^{1*}, Eduardo Silva Farias¹, Yan Vitor¹, Caio Leite¹, Daniel Ribeiro¹, Lorena Macedo¹, Maria de Lucca¹

¹Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Leonardo Landim Fernades
leonardolandimfernades@gmail.com

Received: December 15, 2024

Revised: January 22, 2024

Accepted: February 20, 2024

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução: A peritonite esclerosante encapsulante (SEP) é uma condição rara caracterizada pela formação de uma membrana fibrocolagenosa que envolve parcial ou totalmente as alças intestinais, resultando em episódios recorrentes de obstrução intestinal. Sua etiologia pode ser idiopática ou secundária a condições como diálise peritoneal, quimioterapia intraperitoneal, transplantes de órgãos ou doenças inflamatórias crônicas. O diagnóstico é desafiador e muitas vezes realizado apenas durante procedimento cirúrgico, visto a inespecificidade dos achados clínicos e de imagem. **Relato:** Apresenta-se o caso de um paciente de 67 anos, com múltiplas comorbidades, internado com episódio de dor abdominal refratária, náuseas e vômitos. A tomografia sugeriu hérnia interna, sendo submetido a laparotomia exploradora e identificada cápsula fibrosa envolvendo segmentos de jejuno e íleo, sendo realizada adesiólise e ressecção da membrana. Após breve melhora clínica, o paciente apresentou novos episódios de sub-oclusão, com necessidade de reinternamento, sendo submetido a nova cirurgia por refratariedade ao tratamento clínico com achados semelhante. Foi realizada nova ressecção de cápsula e aplicação de barreira antiaderente. Apresentou boa evolução clínica com melhora do quadro. **Conclusão:** A SEP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com quadros recorrentes de sub-oclusão intestinal sem causa evidente. O tratamento cirúrgico com excisão da cápsula e adesiólise é a principal estratégia terapêutica, especialmente em casos refratários. O uso de barreiras pode ajudar a prevenir complicações e recorrências. Este relato contribui para o reconhecimento da SEP como uma entidade relevante na prática cirúrgica.

Palavras-chave: Síndrome de Encapsulamento Peritoneal (SEP); Obstrução Intestinal; Peritonite; Inflamação Peritoneal.

Introduction: Sclerosing encapsulating peritonitis (SEP) is a rare condition characterized by the formation of a fibrocollagenous membrane that partially or completely encases the intestinal loops, leading to recurrent episodes of intestinal obstruction. Its etiology may be idiopathic or secondary to factors such as peritoneal dialysis, intraperitoneal chemotherapy, organ transplantation, or chronic inflammatory diseases. Diagnosis is challenging, often being established only during surgery due to the nonspecific nature of clinical and imaging findings. **Case Report:** We present the case of a 67-year-old patient with multiple comorbidities who was admitted with refractory abdominal pain, nausea, and vomiting. Abdominal CT suggested an internal hernia, prompting an exploratory laparotomy, which revealed a fibrous capsule encasing segments of the jejunum and ileum. Adhesiolysis and membrane resection were performed. Although

the patient initially showed clinical improvement, recurrent episodes of subocclusion led to hospital readmission. Due to the failure of conservative treatment, a second surgical intervention was performed, revealing similar intraoperative findings. Another capsule resection was carried out, and an anti-adhesion barrier was applied. The patient subsequently exhibited a favorable clinical course with significant symptom relief. Conclusion: SEP should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with recurrent episodes of intestinal subocclusion of unclear etiology. Surgical management, involving capsule excision and adhesiolysis, remains the primary therapeutic strategy, especially in refractory cases. The use of adhesion barriers may help prevent complications and recurrences. This case report highlights SEP as a relevant consideration in surgical practice.

Keywords: Peritoneal Encapsulation Syndrome (EPS); Intestinal Obstruction; Fibrous Membrane; Peritonitis; Peritoneal Inflammation.

A peritonite esclerosante encapsulante (SEP) é uma condição rara caracterizada pela inflamação crônica do peritônio, que pode repercutir em obstrução intestinal devido ao espessamento de aderências peritoneais. A etiologia da SEP pode ser idiopática ou secundária a fatores como diálise peritoneal, transplante de órgãos ou quimioterapia intraperitoneal.¹⁻³

Seus sinais clínicos variam de acordo com a gravidade, duração da doença, comorbidades e status imunológico do doente. Podendo se manifestar desde episódios de obstrução intestinal (agudos, subagudos ou crônicos recorrentes), até em casos mais complicados de fístulas, necrose e desnutrição.²

O diagnóstico pré-operatório dessa patologia é desafiador, porém exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem ajudar na identificação dessa condição. Outra ferramenta diagnóstica tem sido a laparoscopia, auxiliando no reconhecimento precoce e no seu tratamento antes que a fibrose peritoneal extensa ocorra.⁴

Levando em consideração a raridade da doença, o objetivo desse estudo é relatar o caso clínico de um paciente com achados clínicos e histopatológicos compatíveis com a peritonite esclerosante encapsulante, bem como o seu tratamento, correlacionando o caso com os dados presentes na literatura.

Relato de Caso

Paciente de 67 anos, apresentando múltiplas internações hospitalares devido a quadro de

sub-oclusão intestinal. Paciente com história patológica prévia de herniorrafia inguinal técnica TAPP em outubro de 2023, além de passado de revascularização miocárdica, com insuficiência cardíaca NYHA classe I. Em outubro de 2024, foi internado devido a quadro de dor abdominal difusa, com episódios associados de vômito, inferindo quadro sub-oclusivo. Tomografia computadorizada de abdome total sugeriu hérnia interna.

Paciente foi então submetido à videolaparoscopia em novembro de 2024, com posterior conversão cirúrgica para laparotomia exploradora, com achado de cápsula fibrosa envolvendo todo intestino delgado, com importante restrição de mobilização, sugestivo de peritonite esclerosante encapsulante, realizando-se, então, ressecção completa de cápsula de todo intestino delgado. Encaminhado material para estudo anatomopatológico, com o resultado de tecido conjuntivo fibroadiposo com vasos congestos, discreto infiltrado inflamatório crônico, deposição de exsudato fibrinoso e discreta esclerose, com aspectos morfológicos e imuno-histoquímica correspondendo aos da peritonite esclerosante encapsulante.

Em janeiro de 2025, paciente retorna com novos sintomas de dor abdominal e vômitos por novo quadro de sub-oclusão, tratado com medidas clínicas, recebendo alta com resolução de sintomas.

Em março de 2025, paciente reinternado com novo quadro sub-oclusivo, realizada nova tomografia, visualizada área de espessamento, inferindo processo inflamatório.

Figura 1. Tomografia de abdome (outubro de 2024, corte axial).

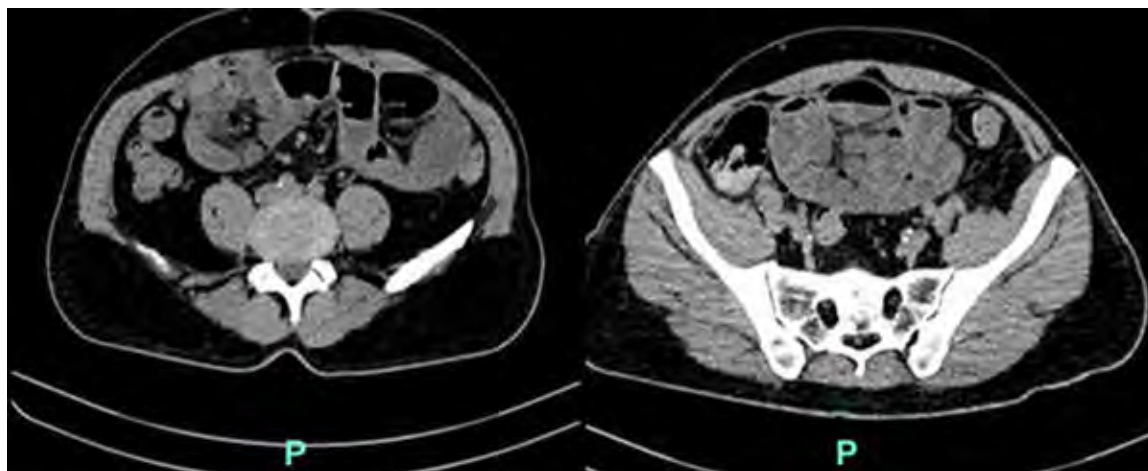


Figura 2. Tomografia de abdome (janeiro de 2025, corte axial).

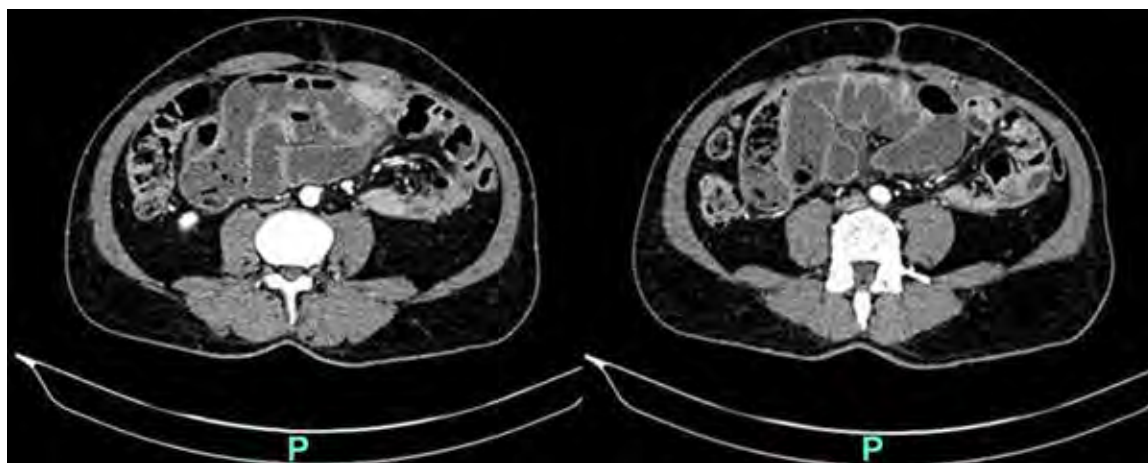


Figura 3. Tomografia de abdome (março de 2025, corte axial).

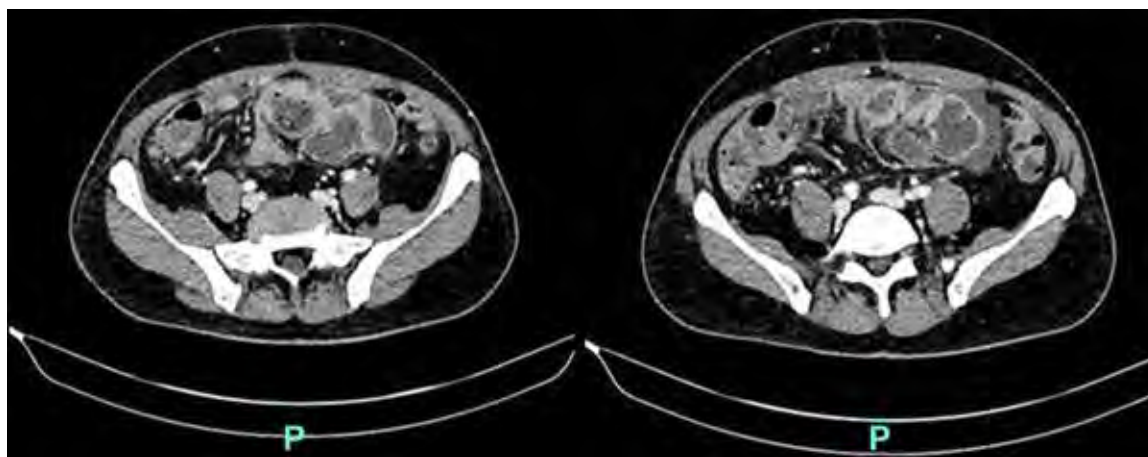
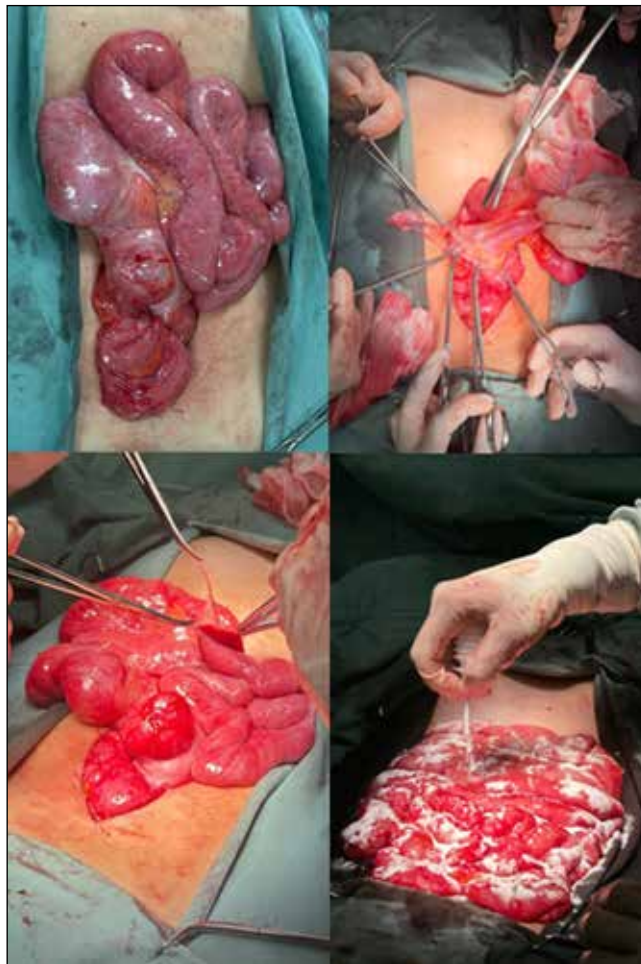


Figura 4. Aspecto intraoperatório de capsula fibrosa envolvendo segmentos de intestino delgado.



Ressecção de cápsula e aplicação de membrana antiaderente.

Paciente submetido a nova laparotomia com achado de cápsula fibrosa novamente, envolvendo alças do intestino delgado, pelo que foi realizado adesiólise e ressecção completa de cápsula e inserida barreira antiaderente de polissacarídeo vegetal e carboximetilcelulose. Enviada nova peça para anatomia patológica.

Discussão

A peritonite esclerosante encapsulante (SEP), também denominada síndrome do abdome em casulo, é uma condição rara caracterizada pelo encapsulamento total ou parcial das alças intestinais por uma membrana fibro-colagenosa espessa, que resulta em sintomas recorrentes de obstrução intestinal.⁴ Acredita-se que seja causada

por inflamação peritoneal crônica subclínica, com esclerose e formação de membrana encapsulante. Pode acometer parcial ou totalmente o intestino, além de outros órgãos abdominais.⁵

A SEP pode ser classificada em idiopática ou secundária. Formas secundárias da doença são mais prevalentes e estão associadas a complicações de diálise peritoneal, uso de betabloqueadores, lúpus eritematoso sistêmico, tuberculose peritoneal e cirurgias abdominais prévias.² A forma idiopática não tem causa definida, sendo mais comum em países tropicais e subtropicais, além de predominância no sexo masculino.⁵

A apresentação clínica pode ser oligossintomática e insidiosa. Dor abdominal intermitente, distensão, náuseas, obstipação e perda ponderal são as

manifestações clínicas mais comuns, que podem apresentar intensidade variável. Ao exame físico pode apresentar massa abdominal palpável. Quase 30% dos pacientes apresentam indicação cirúrgica na admissão hospitalar por obstrução, isquemia ou perfuração intestinal.^{1,5}

A tomografia computadorizada de abdome é considerada o exame de imagem de escolha e pode evidenciar alças intestinais em conglomerado com sinais de espessamento peritoneal, adensamento de gordura mesentérica e calcificações peritoneais difusas.^{2,5} Contudo, por trata-se de uma doença rara com achados clínicos inespecíficos, o diagnóstico definitivo é frequentemente intraoperatório.⁴

O tratamento inicial geralmente é conservador, com repouso intestinal, decompressão com sonda nasogástrica e suporte nutricional, seja enteral ou parenteral. A associação de corticoide e tamoxifeno pode ser efetivo na prevenção e tratamento de PEE, principalmente em casos de recorrência.⁵ O tratamento cirúrgico é reservado para casos sem resposta ao tratamento clínico ou com sinais de complicações. Inclui laparotomia ou laparoscopia para adesiólise com liberação das alças intestinais e ressecção da membrana fibrosa, enterectomia se sinais de isquemia ou perfuração, além de aplicação de membranas antiaderentes. No caso de PEE secundário, o tratamento da causa base é essencial para melhora clínica.⁷

O prognóstico é excelente e o tratamento cirúrgico com excisão de membranas e adesiólise geralmente leva à recuperação total. Complicações incluem infecções, recidiva de aderências e fístulas entéricas.⁶

Conclusão

A SEP é uma entidade clínica rara, com importante impacto na qualidade de vida

dos pacientes. O caso apresentado ilustra os desafios diagnósticos e terapêuticos dessa condição, que frequentemente requer intervenções cirúrgicas múltiplas. O uso de barreiras antiaderentes e o tratamento da causa subjacente, quando identificada, são estratégias importantes para a prevenção de recorrência. O acompanhamento clínico contínuo é fundamental para monitoramento da evolução e planejamento terapêutico. Este relato contribui para a ampliação do conhecimento sobre a SEP, ressaltando a importância da suspeição clínica e do manejo multidisciplinar.

Referências

1. Tang H, Xia R, Xu S, Tao C, Wang C. Sclerosing encapsulating peritonitis presenting with paroxysmal abdominal pain and strangulated mechanical bowel obstruction: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(8):e24794.
2. Akbulut S. Accurate definition and management of idiopathic sclerosing encapsulating peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(2):675-87.
3. Libérale G, Sugarbaker PH. Sclerosing encapsulating peritonitis as a potential complication of cytoreductive surgery and HIPEC: clinical features and results of treatment in 4 patients. *Surg Oncol.* 2018;27(4):657-62.
4. Zhang Z, Zhang M, Li L. Sclerosing encapsulating peritonitis: three case reports and review of the literature. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520949104.
5. Chorti A, Papageorgiou G, Theodoropoulou K, Flessas I, Vezakis A. Abdominal cocoon syndrome: rare cause of intestinal obstruction—case report and systematic review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(29):e29837.
6. Aziz F, Al Aradi A, Al Hashimi I. Abdominal cocoon syndrome: a laparoscopic approach. *Cureus* 2021;13(10):e18926.
7. Frazão J, Martins AR, Calado J, Godinho A. Abdominal cocoon syndrome: a rare cause of intestinal obstruction. *Cureus* 2022;14(3):e22929.



RELATO DE CASO

Troca Valvar Transcateter *valve-in-valve* Mitral por Via Transeptal em Paciente Idosa com Prótese Mitral Biológica Degenerada

Transeptal valve-in-valve Transcatheter Mitral Valve Replacement in an Elderly Patient with Deteriorated Mitral Bioprosthesis

Joberto Sena^{1*}, Ricardo Peixoto¹, Adriano Dourado¹, Angele Mattoso¹, Yago Santana¹, José Carlos Brito¹

¹*Serviço Cardiovascular; Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil*

A troca valvar mitral transcateter apresenta-se como uma opção terapêutica para o tratamento de próteses cirúrgicas biológicas degeneradas em pacientes com alto risco cirúrgico. É crescente o número de procedimentos *valve-in-valve* mitral ao longo dos últimos anos. O presente caso relata uma experiência inicial com esse procedimento, efetivado de forma segura e eficaz em uma paciente idosa de alto risco cirúrgico para substituição valvar.

Palavras-chave: Valva Mitral; Próteses Valvulares Cardíacas; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Falha de Prótese; Ecocardiografia e Angiotomografia.

Transcatheter mitral valve replacement is an option for treating degenerated surgical bioprostheses in high-risk surgical patients. The number of *valve-in-valve* mitral procedures has been increasing in recent years. This case report describes an initial experience with this procedure, which was performed safely and effectively in an elderly female patient at high risk for valve replacement.

Keywords: Mitral Valve; Heart Valve Prosthesis; Heart Valve Prosthesis Implantation; Prosthesis Failure; Echocardiography and CT Angiography.

O tratamento percutâneo da doença valvar cardíaca é um tema de grande interesse na Cardiologia. O implante percutâneo da valva aórtica foi realizado pela primeira vez em 2002 por Alan Cribier¹ e foi um marco inicial que promoveu uma grande revolução no campo das intervenções estruturais.

A tecnologia inovadora e excelentes resultados clínicos obtidos com o implante transcateter de válvula aórtica (TAVI) revolucionaram a abordagem terapêutica da estenose aórtica do idoso e definiram o caminho para o tratamento transcateter das doenças das valvas mitral e tricúspide. O tratamento transcateter da valva mitral (TVMT) passou a ser uma importante alternativa para tratamento de disfunção de bioprótese mitral degenerada ou deteriorada.

Os primeiros casos de *valve-in-valve* (ViV) foram realizados para o tratamento de bioprótese deteriorada na posição aórtica.^{2,3} Em 2009, o grupo de John Webb em Vancouver publicou o 1º caso de sucesso de um ViV mitral.⁴

Correspondence addresses:

Dr. Joberto Sena
jobertosena@terra.com.br

Received: January 17, 2025

Revised: February 28, 2025

Accepted: March 10, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Desde então, o ViV mitral passou a ser realizado em inúmeros centros no mundo.

As biopróteses são os dispositivos de escolha em pacientes idosos que necessitam de substituição valvar, sendo cada vez mais utilizadas também em indivíduos com menos de 65 anos e submetidos à cirurgia de troca valvar aórtica ou mitral. Embora estudos observacionais demonstrem uma excelente sobrevida livre de complicações relacionadas às biopróteses, as próteses valvares biológicas estão propensas à deterioração, podendo tornar-se disfuncionantes.

No contexto de maior longevidade atual dos pacientes cardiopatas, observa-se aumento na prevalência dos portadores de prótese biológica mitral degenerada, associada à presença de múltiplas comorbidades. Idade avançada, sexo feminino, classe NYHA pré-operatória, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, hipertensão pulmonar e número de cirurgias anteriores foram todos identificados como preditores de mortalidade nesses pacientes.

A TVMT emergiu como uma alternativa terapêutica para essa condição clínica, notadamente nos pacientes com alto risco cirúrgico. Algumas próteses transcater para posição aórtica, aprovadas para o tratamento *valve-in-valve* (ViV) aórtico, vêm sendo utilizadas para ViV mitral.

A doença valvar mitral apresenta uma prevalência significativa no Brasil, tendo como causa mais frequente a cardiopatia reumática crônica,⁵ implicando em valvopatias graves em idade mais jovem, com necessidade de procedimentos cirúrgicos precoces e de repetição. A retroca da bioprótese se associa a alta morbimortalidade, assim, o ViV pode evitar uma nova cirurgia ou pelo menos retardá-la, melhorando a qualidade de vida do paciente. Esse fator tem contribuído para a realização do procedimento de ViV mitral em uma faixa etária mais nova, que os pacientes submetidos a TAVI em valva aórtica nativa ou mesmo ViV aórtico.

O potencial de incorporação dessa nova tecnologia é enorme, sobretudo quando se avalia a necessidade de suprir a demanda reprimida

dos pacientes de alto risco cirúrgico, em que o tratamento clínico é insuficiente para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida.

No presente relato de caso, objetivou-se exemplificar uma situação em que a TVMT foi modificadora de prognóstico, uma vez que a idade avançada e a coexistência de importantes comorbidades tornariam a cirurgia convencional de elevado risco à paciente.

Este relato de caso também tem o objetivo de ilustrar a nossa experiência inicial com este procedimento em nossa Instituição.

Relato de Caso

Mulher de 80 anos, obesa, hipertensa, dislipidêmica, hipotireoideia, portadora de fibrilação atrial, doença diverticular, anemia e com histórico de cirurgia de troca valvar mitral em 2014 com prótese biológica porcina Braile (Braile 31 mm Biomédica®). Paciente apresentava história de dispneia aos moderados esforços há cerca de 2 anos. Há cerca de 6 meses evoluiu com dispneia aos mínimos esforços, associado a edema de membros inferiores. Foi avaliada pelo cardiologista assistente com quadro de insuficiência cardíaca classe funcional IV pela *New York Heart Association* (NYHA). Ecocardiograma realizado no dia da consulta evidenciava dupla disfunção mitral com refluxo importante, estenose com gradiente médio de 13 mmHg, por degeneração da prótese valvar mitral, além de refluxo aórtico e insuficiência tricúspide discretos. PSAP: 68 mmHg.

Com escore da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) de 7,78 % e morbidade/mortalidade de 26%, optou-se pela discussão de conduta em reunião de *Heart Team*. Em virtude da fragilidade e do risco cirúrgico, a equipe optou pela indicação de TVMT, realizada dia 16 de janeiro de 2025.

O procedimento foi realizado sob anestesia geral mista e com auxílio de ecocardiograma transesofágico (ETE). Foram obtidos os acessos primário e secundário em veia femoral direita (8F) e em artéria femoral esquerda (6F),

respectivamente. Realizou-se profilaxia com 1,5 G de cefuroxima endovenosa, seguida de heparinização plena com heparina não fracionada. Foi realizada punção transeptal, guiada com ecocardiografia para se obter a punção em região posterior e inferior do septo interatrial. Realizada dilatação do septo interatrial com balão Powerflex PRO 10x40mm, para facilitar a passagem do introdutor 14F. Checou-se tempo de coagulação ativado (TCA), que se encontrava em 300 segundos. Posicionou-se corda-guia Angelguide 0,035x275cm (MicroPort, Shanghai MicroPort VardoFlow Medtech Co., Ltd) no ventrículo esquerdo, e implantou-se valva Sapien Ultra 26 (Edwards Lifesciences, CA, Estados Unidos), sob *rapid pacing*, a 140bpm, com 3 mL de volume adicional ao seu volume nominal (Figura 1).

A escolha da valva foi baseada na medida da prótese cirúrgica prévia e na angiotomografia realizada antes do procedimento (Figura 2). O controle ecocardiográfico evidenciou resolução do refluxo mitral. Foi feita hemostasia dos acessos vasculares com dois dispositivos Proglide 6F (Abbott Vascular, Chicago, IL, Estados Unidos).

No pós-operatório imediato, paciente permaneceu em terapia com heparina não fracionada, reiniciando apixabana no dia seguinte ao procedimento. A opção pelo emprego deste DOAC foi do médico assistente, pois a paciente apresentava histórico prévio de sangramento com cumarínicos. Paciente recebeu alta hospitalar no quarto dia pós procedimento. Após 30 dias, permaneceu em terapia com anticoagulante oral e demais medicamentos de uso prévio. Permanece em seguimento clínico de 2 meses em classe funcional I. A paciente sustenta bom resultado ecocardiográfico, com evidência de prótese biológica, com boa mobilidade e abertura dos folhetos, com gradiente transvalvar médio de 4 mmHg e ausência de refluxo. PSAP: 31mmHg.

Discussão

O procedimento ViV aórtico apresenta-se como ferramenta terapêutica clinicamente efetiva na

maioria dos pacientes com bioprótese degenerada em posição aórtica e idade avançada. A TVMT também tem mostrado segurança e com boa eficácia, requerendo, contudo, maior curva de aprendizagem. O primeiro implante transcateter em cenário de ViV mitral, no tratamento de prótese valvar mitral degenerada, foi publicado pelo grupo de Vancouver, seguido de uma série de publicações confirmando sua viabilidade.

O procedimento de TVMT pode ser realizado através de abordagens cirúrgicas ou percutâneas. A abordagem cirúrgica transcateter inclui o acesso transapical ou atrial esquerdo direto (por toracotomia). Uma abordagem totalmente percutânea pode ser alcançada com segurança através da veia femoral (ou jugular) com punção transeptal.

O grupo de Vancouver, em 2013, reportou uma série de 23 casos de pacientes sintomáticos portadores de prótese mitral biológica disfuncional, manejados com sucesso por TVMT usando valvas balão-expansíveis SAPIEN® (Edwards Lifesciences) por via transapical.⁶ Todos os pacientes eram sintomáticos e de alto risco cirúrgico (escore STS médio de 12,2%), 95,7% apresentando classe funcional III/IV da NYHA, sendo o sucesso obtido em 100% dos casos, de acordo com a definição do *Valve Academic Research Consortium* (VARC-2). Nessa coorte de alto risco, os resultados realmente foram encorajadores, com nenhuma morte reportada nos primeiros 30 dias e sobrevida em 1 ano de 91%. O desempenho hemodinâmico também foi sustentado, com gradiente residual médio de 6,8mmHg e pouco ou nenhum leak paravalvar durante o seguimento de 1 ano.

No Brasil, Nicz e colaboradores relatam uma série de casos com 17 pacientes submetidos a procedimentos *valve-in-valve* em posição mitral, utilizando o acesso transeptal (TVMT) e empregando os dispositivos SAPIEN XT® ou SAPIEN 3® (Edwards Lifesciences). Os pacientes foram considerados de alto risco para reoperação (média de idade de 77 anos, média de STS 8,7%) - todos com classe NYHA > III. A mortalidade em

Figura 1. Etapa de posicionamento e aspecto final após a liberação da TVMT.

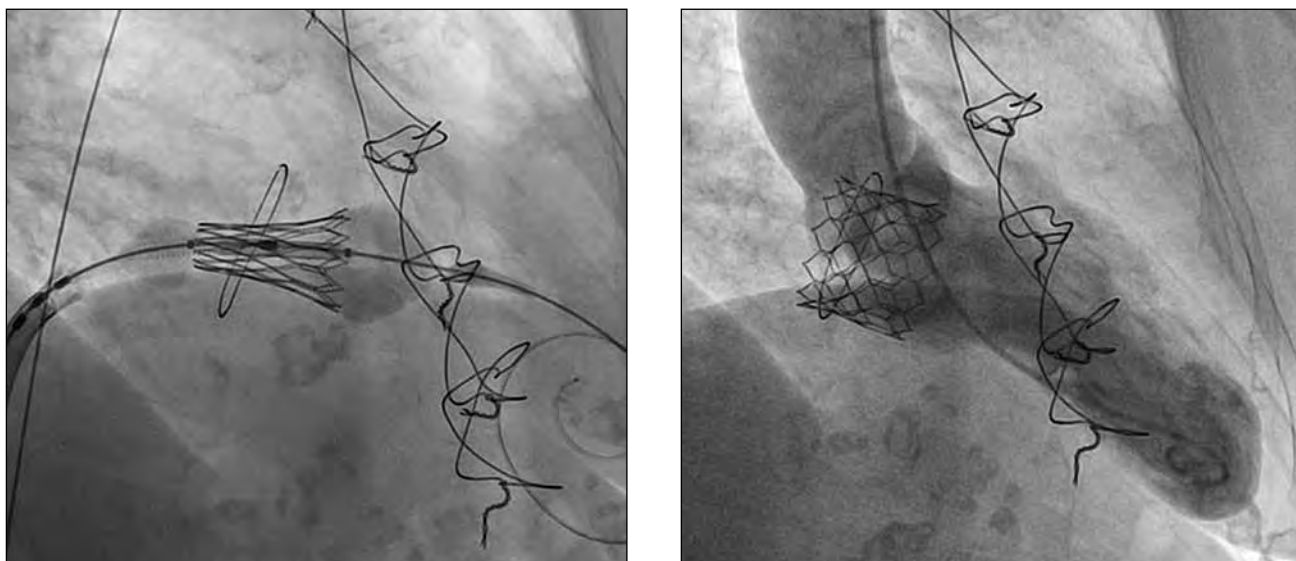
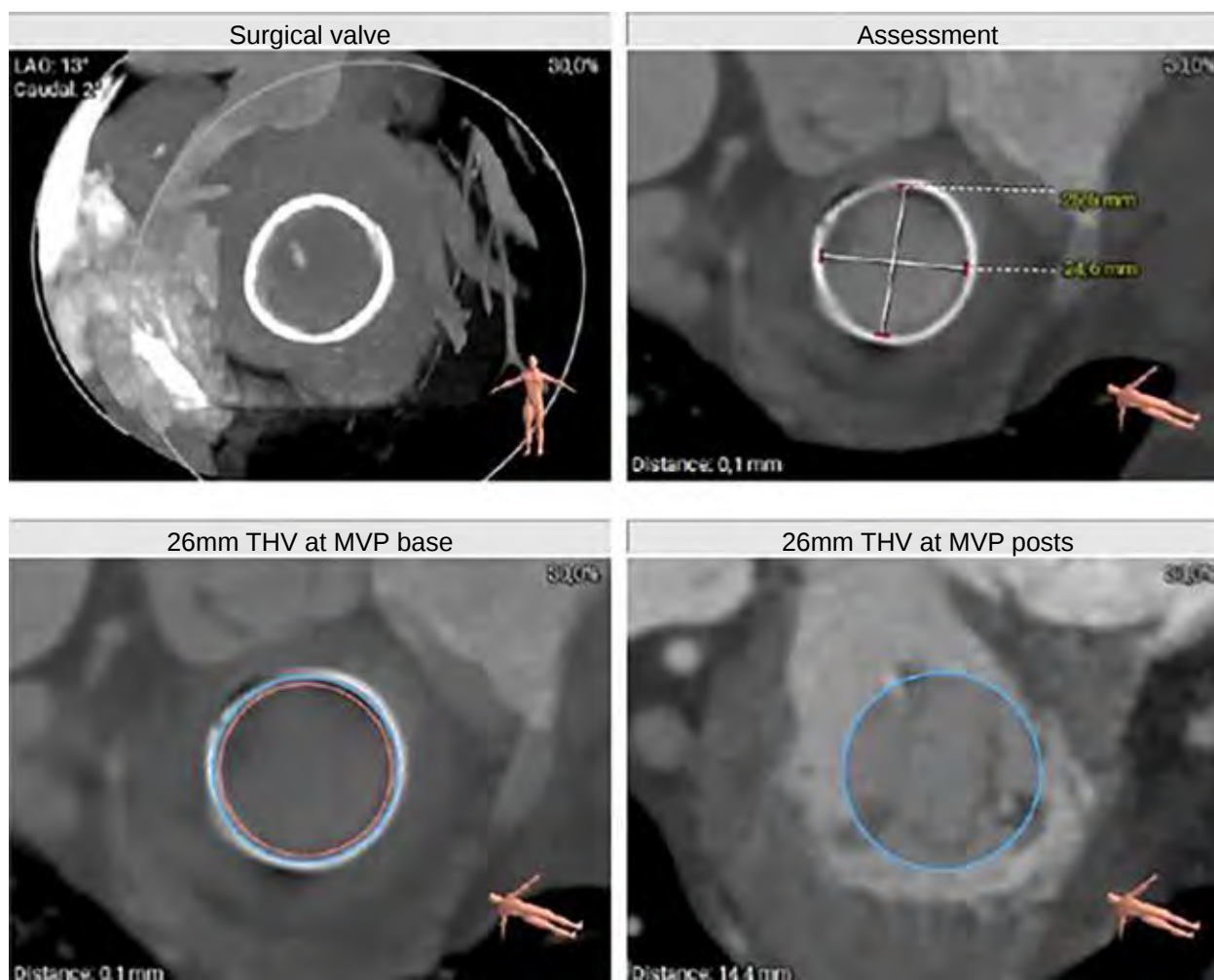


Figura 2. Angio TC com análise da prótese cirúrgica.



trinta dias foi de 5,9%, e o procedimento resultou em redução no gradiente transvalvar médio ($12 \pm 3,8$ para $5,3 \pm 2,6$ mmHg, $p < 0,001$), ganho na área da prótese ($1,1 \pm 0,6$ para $2,2 \pm 0,4$ cm², $p < 0,001$), sem regurgitação paravalvar ou central significativa. Após um seguimento médio de 161 dias, a maioria dos pacientes apresentou uma melhora nos sintomas (87,5% na classe NYHA < II), com uma mortalidade geral de 11,8%.

A TVMT é um procedimento complexo e só deve ser realizado após avaliação criteriosa do heart team para a obtenção de melhores resultados.

A indicação de TVMT depende de uma série de informações necessárias para assegurar a viabilidade do procedimento. O conhecimento do tipo e do tamanho da prótese implantada é de grande utilidade para avaliar o verdadeiro diâmetro interno da prótese e a escolha da endoprótese ideal. Há um aplicativo desenvolvido e disponibilizado intitulado ViV Mitral em que há informações detalhadas dos mais variados tipos de próteses cirúrgicas e que indicam as melhores opções para cada tratamento.

Na ausência de informações sobre o tipo de prótese cirúrgica, a fluoroscopia é capaz de fornecer dados importantes para a análise da bioprótese.

Exames de importância fundamental para a adequada seleção e planejamento do procedimento envolvem o ecocardiograma e a angiotomografia cardíaca.

A realização de um ecocardiograma transtorácico completo, seguido por um ecocardiograma transesofágico (ETE) pré-procedimento é indispensável, em nossa opinião. Os pontos essenciais para a análise são a identificação da causa ou do mecanismo da falência da bioprótese e sua quantificação, além do tipo de disfunção, grau de disfunção e, se possível, quantificação.

Importante descartar fatores que contraindicam o ViV mitral (Figura 3) e avaliar fatores anatômicos que predizem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).

A angiotomografia é de extrema importância para análise da área residual da VSVE após a

colocação da prótese percutânea e do diâmetro interno do anel, o qual determina o tamanho da prótese a ser implantada.

O cálculo da área da neo-VSVE é realizado por meio de software adequado, que leva em consideração a medida da VSVE, da altura da prótese percutânea e do ângulo mitral-aórtico, sendo a área ideal para viabilizar o ViV maior que 170mm² (Figura 4). A alcoolização septal pré-procedimento ou a técnica modificada de laceração transcateter do folheto da bioprótese (LAMPOON) podem ser indicadas para pacientes com risco de obstrução da VSVE durante o TVMT.^{7,8}

Em relação ao diâmetro interno da prótese, a medida correta está intimamente associada ao tipo de prótese cirúrgica implantada. Em próteses com folhetos suturados internamente, o diâmetro real (true ID) do anel é 1 mm menor que o medido. Já próteses com a sutura externa dos folhetos apresentam o diâmetro interno igual ao avaliado pela angiotomografia.

Outra aplicação relevante da angiotomografia é possibilitar uma análise das artérias coronárias, da aorta e do pulmão, fatores adjuvantes no sucesso a curto e longo prazo do ViV mitral.

Em 2019, uma revisão sistemática de TVMT reuniu 16 estudos que avaliaram 11 dispositivos dedicados à abordagem transcateter da valva mitral em 308 pacientes com insuficiência mitral importante e alto risco cirúrgico. Houve predomínio de pacientes em classe funcional NYHA III ou IV (81,5%) e escore STS médio de 7,7%. Na amostra, 70% exibiam comorbidades graves como doença arterial coronariana, insuficiência renal e fibrilação atrial. A fração de ejeção média era de 42%, e a indicação da TVMT foi principalmente insuficiência mitral funcional ou mista severa (87,1%). A maioria dos procedimentos foi realizada sob anestesia geral, com auxílio do ETE (81,5%) e por via transapical. Menos de 20% dos casos foram realizados por via transfemoral-transeptal, pois apenas quatro dos 11 dispositivos dedicados permitiam essa abordagem. Embora este estudo represente a

Figura 3. Cenários em que o ViV mitral não deve ser contemplado para tratamento de disfunção de bioprótese.

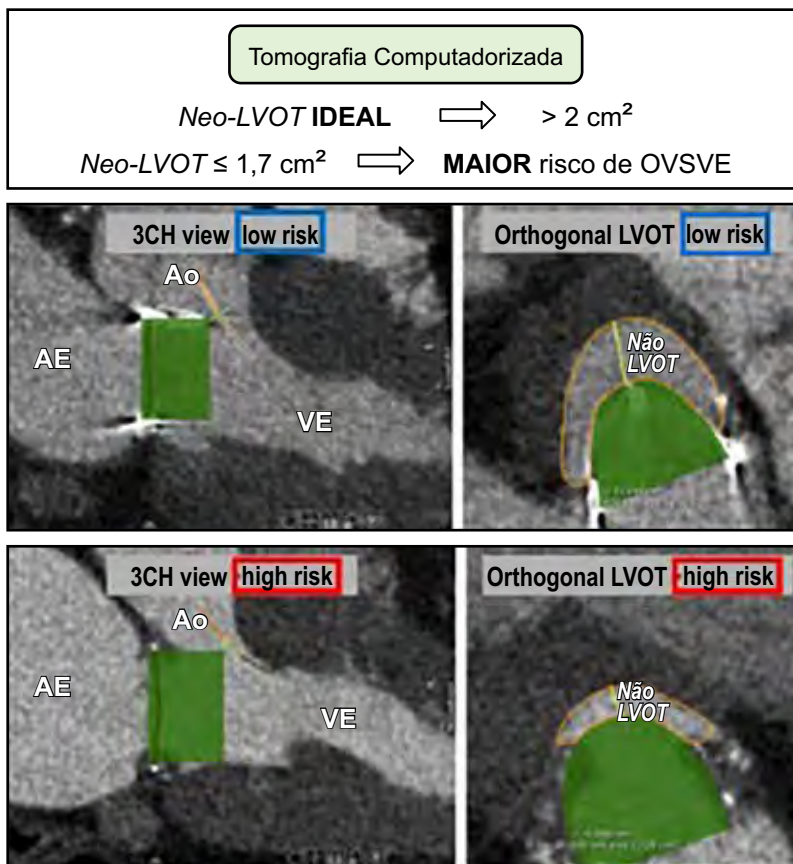


Piazza et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve: From Concept to Clinical Application and Evaluation (Part 1). J Am Coll Cardiol Interv. 2011 Jul, 4 (7) 721-732.

Mi-ViV **NÃO** é opção de tratamento para:

- Endocardite infecciosa
- Trombose de prótese valvar
- Leak significativo ou Deiscência de prótese valvar
- Mismatch prótese-paciente

Figura 4. Principal complicação do ViV mitral/Obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo.



Little et al. Imaging Guidance for Transcatheter Mitral Valve Intervention on Prosthetic Valves, Rings, and Annular Calcification. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Jan;14(1):22-40.

experiência inicial de diferentes plataformas de TVMT, a taxa de sucesso dos dispositivos foi alta (92%), aliada a uma taxa baixa de refluxo residual moderado a severo (1,5%) e a um baixo gradiente transvalvar médio (menor que 4mmHg). Porém, a mortalidade em 30 dias e no seguimento de 1 ano ainda foi alta: 13,6% e 28%, respectivamente. Os autores sugeriram que a migração gradual da técnica transapical para a transeptal seria necessária para a redução das complicações e da taxa observada de mortalidade na TVMT e a consequente adoção dessa tecnologia como alternativa à cirurgia convencional.

Também em 2019, foram publicados os dados de um registro observacional, multicêntrico, envolvendo 40 centros europeus e americanos acerca de TVMT em próteses mitrais degeneradas (ViV), anuloplastias degeneradas (*valve-in-ring*) e valvas com calcificação anular severa, em pacientes de alto risco. Dos 521 pacientes, 322 deles foram submetidos à ViV, sendo o acesso transeptal usado em 39,5% das vezes e as próteses SAPIEN® (incluindo a Sapien, SAPIEN XT® e SAPIEN 3®), em 90% dos casos. Os procedimentos de TVMT exibiram taxa de sucesso técnico e do dispositivo de 94,4% e 84,8%, respectivamente, além de apenas 6,2% e 14% de mortalidade em 30 dias e ao final do seguimento de 1 ano, demonstrando que a ViV mitral é uma alternativa viável para próteses degeneradas em pacientes de alto risco cirúrgico. Entretanto, as vantagens e as desvantagens desse procedimento devem ser discutidas caso a caso, e novos dados de literatura, bem como o aprimoramento técnico, são necessários para sua maior incorporação na prática clínica.

Recentemente apresentada por Guerrero e colaboradores,⁹ uma análise do Registro STS/ACC TVT (n = 1.576) mostrou que, nos EUA, a maioria dos procedimentos (84,1%) foi realizada por acesso transeptal: embora a taxa de sucesso técnico não tenha sido diferente entre os grupos (transeptal 97,1%, transapical 94,6%), a utilização da via transeptal esteve associada a uma menor mortalidade cardiovascular em 30 dias (1,8%

vs. 4,4%; p = 0,03), com redução do tempo de internação hospitalar (2 vs. 6 dias; p <0,001). A mortalidade por todas as causas em 1 ano também foi menor no grupo transeptal (15,8% vs. 21,7%; HR 0,67; IC 95% 0,47-0,97).

A consolidada experiência cirúrgica revela que a trombose valvar é mais frequente na posição mitral x aórtica, e isso também parece ser semelhante em caso de uso de válvulas cardíacas transcater. Defendemos, por este motivo, o emprego de anticoagulação crônica nos pacientes submetidos a TVMT, mesmo nos pacientes não portadores de fibrilação atrial.

Aguardamos como perspectivas no futuro, os achados do Estudo Nacional, Prospectivo e Randomizado SURViV (NCT04402931), que tem como objetivo avaliar os resultados clínicos a curto e longo prazo da TVMT, comparativamente à substituição cirúrgica. Os seus resultados podem trazer contribuições para se definir o papel do ViV mitral em nosso meio.

Referências

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation* 2002;106(24):3006-8. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8>.
2. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Global Cardiology Science and Practice*. 2017;2016(4). doi: <https://doi.org/10.21542/gcsp.2016.32>.
3. Barbanti M, Webb J, Gilard M, Capodanno D, Tamburino C. Transcatheter aortic valve implantation in 2017: state of the art. *EuroIntervention* 2017;13(AA):AA11-21. 10.4244/EIJ-D-17-00567.
4. Cheung A, Webb JG, Wong DR, Ye J, Masson JB, Carere RG, et al. Transapical transcatheter mitral *valve-in-valve* implantation in a human. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(3):e18-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.016>
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-775. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201047>.
6. Cheung A, Webb JG, Barbanti M, Freeman M, Binder RK, Thompson C et al. 5-year experience with transcatheter transapical mitral *valve-in-valve*

- implantation for bioprosthetic valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1759-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.058>.
7. Guerrero M, Wang DD, O'Neill W. Percutaneous alcohol septal ablation to acutely reduce left ventricular outflow tract obstruction induced by transcatheter mitral valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(6):e191-7.
 8. Khan JM, Rogers T, Schenke WH, Schenke WH, Mazal JR, Faranesh AZ et al. Intentional laceration of the anterior mitral valve leaflet to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(17):1835-43.
 9. Guerrero M. TVT Registry. Presented at TCT 2019. Transseptal transcatheter mitral *valve-in-valve* ups survival in high-risk patients. [acesso em 16 maio 2020]. Available at: <https://www.tctmd.com/news/transseptal-transcatheter-mitral-valve-valve-ups-survival-high-risk-patient>.



RESUMO DE ARTIGO

Prevalência de Amiloidose por Transferritina em Pacientes Portadores de Estenose Aórtica Moderada e Grave

Prevalence of Transthyretin Amyloidosis in Patients with Moderate and Severe Aortic Stenosis

Ng Kin Key^{1*}

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

A estenose aórtica (EA) é uma das doenças valvares mais prevalentes, afetando aproximadamente 5% dos adultos com mais de 75 anos. A amiloidose cardíaca (AC) é uma doença rara que afeta principalmente idosos, caracterizando-se pelo depósito extracelular de fibrilas insolúveis de proteínas de baixo peso molecular. O diagnóstico precoce da AC pode influenciar sua progressão.

EA e AC são duas entidades que, apesar de etiologias distintas, compartilham semelhanças fisiopatológicas, pois ambas podem levar à hipertrofia miocárdica e a repercussões hemodinâmicas comparáveis, principalmente associadas à insuficiência cardíaca (IC).

A infiltração amiloide pode ocorrer em qualquer estrutura cardíaca e, no tecido valvar aórtico, pode contribuir para o início ou progressão da estenose aórtica.

Recentemente, diante do aumento do número de procedimentos percutâneos em valva aórtica, observou-se que alguns casos cursam com pior desfecho e este poderia ser atribuído à coexistência de amiloidose cardíaca.

A prevalência exata da AC na população geral, bem como em pacientes com EA, é subestimada, uma vez que não há protocolo estabelecido para triagem. Estudos recentes sugerem que a coexistência de EA e AC é mais comum do que se pensava anteriormente, atingindo aproximadamente 16% dos casos. Esta sobreposição pode influenciar significativamente a evolução clínica dos pacientes idosos afetados por ambas as condições.

Não há recomendação ou consenso para a investigação sistemática para amiloidose cardíaca para pacientes com estenose aórtica. O protocolo de rastreio para amiloidose TTR é similar nos pacientes com estenose aórtica em comparação ao restante da população, porém é mais desafiador pois

Correspondence addresses:

Dr. Ng Kin Key
kinkey@gmail.com

Received: December 27, 2024

Revised: January 23, 2025

Accepted: February 18, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Artigo Original:Key NK, Melo AS, Sena JP, Dourado AD, Perez JM, Brito JCR, Feitosa G, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Elderly Patients With Aortic Stenosis. Int J Cardiovasc Sci 2024;37:e20240064. Available from: <<https://ijcardiol.org/article/prevalence-of-cardiac-amyloidosis-in-elderly-patients-with-aortic-stenosis/>>.ISSN 2359-4802. DOI: 10.36660/ijcs.20240064

ambas as patologias compartilham de várias características clínicas.

O presente estudo de coorte prospectivo teve como objetivo estimar a prevalência da AC do tipo transtiretina (TTR) em pacientes idosos com EA moderada a grave.

Foi realizada a busca ativa de pacientes acima de 65 anos, com diagnóstico de estenose aórtica moderada a grave de provável etiologia calcífica, atendidos no Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia, no período de agosto de 2021 a março de 2024.

Foram avaliados 41 pacientes idosos com estenose aórtica moderada ou grave. Todos realizaram ecocardiograma transtorácico e cintilografia com pirofosfato no serviço.

A idade média dos casos foi de 79 ± 6 anos, 23 (56%) eram do sexo feminino, 22 (53%) apresentavam algum grau de fragilidade pela Edmonton Frail Scale e 8 (23%) apresentavam comprometimento cognitivo. Trinta e oito (92%) pacientes apresentavam estenose aórtica sintomática, com 6 (15%) pacientes classificados como classe funcional III da New York Heart Association (NYHA). Dispneia foi o sintoma mais comumente relatado, com 33 (80%) pacientes relatando essa queixa (Tabela 1).

Houve um predomínio de pacientes com padrão clássico de estenose aórtica grave com gradiente elevado e fração de ejeção (FE) preservada, com 23 (56%) pacientes; 4 (9,8%) apresentavam estenose aórtica moderada e 8 (19,5%) apresentavam padrão de baixo fluxo e baixo gradiente com FE reduzida (Tabela 1).

O escore RAISE ≥ 2 , que avalia a maior probabilidade da concomitância EA/AC, foi encontrado em quatro pacientes (9%).

Entre as comorbidades, 37 (90%) pacientes eram hipertensos, 22 (53%) eram diabéticos e 29 (70%) tinham doença arterial coronária diagnosticada (Tabela 2).

A síndrome do túnel do carpo, achado comum em pacientes com AC, estava presente em 2 (4%) pacientes e 8 (19%) apresentavam polineuropatia.

Elevação de troponina foi encontrada em 48% dos pacientes. Elevação de peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) acima de 300 pg/mL foi encontrada em 39% dos casos.

Em relação aos dados ecocardiográficos, a fração de ejeção média foi de $59,2\% \pm 15,3\%$, com 11 (26%) pacientes apresentando disfunção ventricular com FE menor que 50%. Hipertrofia ventricular esquerda foi encontrada em 38 (95%) pacientes.

Quatro pacientes apresentaram cintilografia altamente sugestiva de AC tipo TTR (alta captação em avaliações quantitativas e qualitativas) e suas características estão apresentadas na Tabela 3. Um deles apresentou a mutação genética de Val122Ile, classificada como amiloidose transtiretina variante (ATTRv). Três pacientes foram classificados como amiloidose do tipo selvagem (ATTRwt).

Foi feita comparação entre pacientes com EA diagnosticados com AC e aqueles sem AC na cintilografia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas variáveis avaliadas.

No grupo com diagnóstico de amiloidose, 3 (75%) pacientes eram do sexo masculino. Os níveis de NT-proBNP e troponina foram maiores naqueles com amiloidose na cintilografia, mas com valores de p não significativos.

Um paciente (25%) com amiloidose apresentou apical sparing ao ecocardiograma ($p=0,098$).

O escore de cálcio foi maior naqueles sem AC em comparação àqueles com AC ($p=0,061$).

Este estudo foi conduzido em um importante centro de referência cardiológica em Salvador/Bahia e tentou elucidar algumas lacunas do conhecimento em nosso meio.

A maioria dos pacientes apresentou a forma clássica de EA, caracterizada por gradientes sistólicos elevados e fração de ejeção preservada. Notavelmente, a literatura frequentemente retrata um padrão diferente na coexistência de EA/AC, apresentando EA paradoxal de baixo fluxo e baixo gradiente com fração de ejeção preservada, padrão pouco representado nesta amostra.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população total.

Variáveis	Total N = 41
Idade*	79.6 ±6.6 anos
Gênero n (%)	
Feminino	23 (56.1)
Etnia n (%)	
Negro	3 (7.3)
Pardo	23 (56.1)
Branco	15 (36.6)
IMC	26.7±4.4 kg/m ²
Mini Mental ** n (%)	
Menor ou igual a 24	8 (22.9)
Edmonton n (%)	
Sem fragilidade	7 (17.0)
Vulnerável	12 (29.3)
Fragilidade Leve	10 (24.4)
Fragilidade moderada	8 (19.5)
Fragilidade Grave	4 (9.8)
Padrão Estenose Aórtica n (%)	
Estenose moderada	4 (9.8)
Estenose aórtica grave clássica	23 (56)
Estenose aórtica grave baixo fluxo, baixo gradiente com FE reduzida	8 (20)
Estenose aórtica grave baixo gradiente baixo fluxo FE preservada	2 (5)
Estenose aórtica grave baixo gradiente FE preservada	4 (9.8)
Sintomas n (%)	38 (92.7)
Angina	16 (39.0)
Sincope	7 (17.1)
Dispneia	33 (80)

*Dados apresentados como frequência absoluta n (%), média ± desvio-padrão. **Mini Mental < 24 representa algum grau de déficit cognitivo.

Tabela 2. Continuação características clínicas e demográficas da população total.

Comorbidades n (%)	N=41
Hipertensão	37 (90.2)
Diabetes Mellitus	22 (53.7)
Acidente vascular encefálico	35 (85.4)
Doença arterial coronariana	29 (70.7)
Tabagismo	23 (56.1)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (7.3)
Infarto agudo de miocárdio prévio	13 (31.7)
Dislipidemia	40 (97.6)
STS n (%)	2.3 (1.8-4.7)
Alto	6 (14.6)
Intermediário	7 (17.1)
Baixo	28 (68.3)

Tabela 3. Descrição clínica dos pacientes com amiloidose TTR.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Padrão de Estenose aórtica	Escore Raise	FEVE (%)	SLGVE	Troponina	BNP	Escore de Ca
1	67	M	Moderada	0	62	18	<0.001	83	890
2	75	M	Grave clássica	0	34	11	<0.001	1109	1678
3	83	F	Grave clássica	0	76	17	3,5	506	2266
4	74	M	Grave LF/LG FE reduzida	3 (BRD/ túnel do carpo)	42	76	3,5	3080	944

Em termos de biomarcadores cardíacos (BNP e troponina), nossos dados indicaram níveis persistentemente elevados, indicativos de lesão miocárdica silenciosa, apesar da fração de ejeção preservada, corroborando a literatura.

Além disso, nosso estudo revelou um caso de ATTR hereditário com a mutação Val122I, uma variante comumente associada à cardiomiopatia, particularmente entre populações afro-americanas.

O conceito de amiloidose oculta surgiu

pela primeira vez em 2016 entre pacientes encaminhados para implante de válvula aórtica percutânea, desencadeando esforços de pesquisa subsequentes com o objetivo de detectar ATTR. No entanto, a triagem sistemática de pacientes com EA para amiloidose usando cintilografia cardíaca com marcadores ósseos continua impraticável na maioria dos centros de cardiologia.

O escore RAISE foi validado em estudos prévios como uma ferramenta valiosa para integrar vários

parâmetros clínicos para orientar investigações posteriores, como a cintilografia. Embora nosso estudo não tenha identificado uma associação significativa entre o escore RAISE e o diagnóstico de amiloidose, seu papel na estratificação de risco justifica uma exploração mais aprofundada.

Algumas limitações devem ser reconhecidas. Nosso estudo foi conduzido em um único centro de referência, limitando a generalização de nossos achados. Além disso, a verdadeira prevalência da coexistência EA/AC permanece incerta, necessitando de mais investigação em diversas populações e cenários.

Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de amiloidose, principalmente do tipo TTR, no contexto de estenose aórtica, sem destaque para outros tipos de AC.

A principal limitação deste estudo foi o tamanho amostral reduzido. Um maior tamanho amostral seria especialmente importante para fazer comparações mais significativas entre pacientes com resultados de cintilografia

positivos e negativos em termos de características sociodemográficas e clínicas. Por este motivo, houve o cuidado de reportar esta limitação e reconhecer que esses dados são precursores de trabalhos futuros.

A verdadeira prevalência da coexistência da estenose aórtica e amiloidose cardíaca não está bem determinada em literatura. Os trabalhos de coorte envolveram populações com perfis diferentes em cenários diversos, podendo justificar a ampla margem de diferença na sua prevalência, entre 5-25%.

Apesar do tamanho amostral reduzido deste estudo, foi encontrada uma prevalência de 10% para a coexistência de EA/AC, um valor consistente com o relatado em outras coortes.

Este estudo foi pioneiro na tentativa de diagnosticar amiloidose cardíaca em pacientes com estenose aórtica moderada e grave em nossa população, confirmando a coexistência destas, o que pode ter implicações clínicas e prognósticas futuras.

RESUMO DE ARTIGO



Dexametasona em Casos Críticos de COVID-19: Insights de um Estudo Transversal e o Impacto do *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenêmicos em Pacientes Graves

*Dexamethasone in Critical COVID-19 Cases: Insights from a Cross-Sectional Study and the Impact of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Severe Patients*

Sayuri Yamashita^{1*}, Vera Lúcia Martins², Elves Maciel³, Francine Johansson Azeredo⁴, Lucia Noblat⁵

¹Graduate Program in Pharmaceutical Assistance of Federal University of Bahia; ²Federal Institute of Education, Science, and Technology of Rio Grande do Sul; Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ³Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia; ⁴Center for Pharmacometrics and Systems Pharmacology, Department of Pharmaceuticals, College of Pharmacy, University of Florida, Orlando, FL, USA; ⁵Graduate Program in Pharmaceutical Assistance of Federal University of Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dra. Sayuri Yamashita
sryamashita@gmail.com

Received: December 20, 2024

Revised: January 28, 2025

Accepted: February 22, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A pandemia da COVID-19 gerou uma necessidade urgente de investigações clínicas para compreender melhor as manifestações da doença, otimizar tratamentos e mitigar riscos associados à hospitalização prolongada. Em paralelo ao enfrentamento de um novo vírus no ano de 2020, o SARS-COV-2, dois estudos surgiram na Universidade Federal da Bahia em parceria com a UTI Clínica Geral do Hospital Santa Izabel (HSI) da Santa Casa da Bahia. Uma equipe multiprofissional compôs a autoria dessa pesquisa, dentre eles médicos intensivistas, farmacêuticos, bioestatísticos e colaboradores atuantes na linha de frente dessa instituição de saúde. Os estudos abordaram diferentes aspectos do manejo de pacientes críticos acometidos pela COVID-19 e foram pertinentes quanto aos impactos nos desfechos clínicos e a descoberta de co-infecções graves.

O primeiro estudo publicado em 2023, na Revista Access Microbiology, analisou a incidência de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos em pacientes com COVID-19 internados na UTI do HS e teve como principais achados:

- 45% dos 22 pacientes analisados apresentaram infecção por *A. baumannii*, um percentual significativamente maior do que os 0,62% registrados no mesmo período do ano anterior.

Artigo Original: Rocha Yamashita S, Milani Martins VL, Pires Maciel EA, Azeredo FJ. A cross-sectional study in critically ill patients affected by COVID-19 in an intensive care unit: would *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems be the biggest villain? Access Microbiol. 2023 Oct 18;5(10):000542.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000542.v3. PMID: 37970088; PMCID: PMC10634478.

- Houve uma correlação moderada entre o tempo de internação na UTI e a infecção por *A. baumannii* (Spearman $\rho=0,592$; $p<0,005$) e uma correlação forte entre o tempo de ventilação mecânica e a infecção por essa bactéria (Spearman $\rho=0,740$; $p<0,001$).
- A resistência do patógeno foi alta, reduzindo as opções terapêuticas e aumentando a taxa de mortalidade.

Já o segundo estudo, publicado em 2025, no *Journal of Clinical and Translational Research*, abordou os achados clínicos e laboratoriais de pacientes tratados com dexametasona, um corticosteroide utilizado para reduzir a inflamação e melhorar os desfechos clínicos em casos graves de COVID-19:

- As comorbidades mais comuns foram hipertensão (54%), diabetes (36%) e doenças cardiovasculares (27%).
- A disfunção renal, evidenciada pelo aumento dos níveis de creatinina, foi estatisticamente associada ao aumento do risco de mortalidade.
- Parâmetros laboratoriais como elevação de ferritina, fibrinogênio e D-dímero foram apontados como indicadores potenciais da progressão da doença.

Esses resultados sugerem que o monitoramento laboratorial é uma ferramenta crucial para a tomada de decisões clínicas em pacientes com COVID-19 grave, além de possuírem implicações diretas para a prática e desfecho clínico.

Melhoria na Monitorização de Pacientes Críticos

A identificação de marcadores laboratoriais pode facilitar a intervenção precoce em pacientes com maior risco de agravamento.

Otimização do Uso de Corticosteroides

Embora a dexametasona seja um tratamento eficaz, é essencial equilibrar os benefícios com

os riscos, incluindo a imunossupressão que pode levar a infecções bacterianas oportunistas.

Estratégias de Controle de Infecções Hospitalares

A alta taxa de infecção por *A. baumannii* reforça a necessidade de protocolos rigorosos de higienização e uso racional de antibacterianos.

Ambos os estudos destacam lacunas importantes que precisam ser exploradas em pesquisas futuras:

1. Estudos de Longo Prazo: Investigar a eficácia da dexametasona em um grupo maior de pacientes e avaliar efeitos colaterais a longo prazo.
2. Abordagens Terapêuticas Alternativas: Explorar terapias que possam reduzir a necessidade de corticosteroides ou minimizar seus efeitos adversos.
3. Controle de Infecções Hospitalares: Desenvolver estratégias mais eficazes para prevenir infecções bacterianas secundárias, especialmente por patógenos resistentes a antibióticos.
4. Relação entre COVID-19 e Insuficiência Renal: Ampliar a compreensão sobre o impacto da doença nos rins e formas de prevenção do agravamento da função renal.

Por fim, os estudos analisados fornecem contribuições valiosas para o entendimento da COVID-19 em pacientes críticos. A dexametasona permaneceu como um pilar do tratamento, mas sua utilização deve ser cautelosa para evitar complicações secundárias. Por outro lado, a crescente incidência de infecções hospitalares por bactérias multirresistentes destaca a necessidade de políticas de controle de infecções mais eficazes. A implementação dessas descobertas na prática clínica pode contribuir significativamente para a melhoria dos cuidados em UTIs durante pandemias futuras.

Referências

1. Yamashita SR, Martins VLM, Maciel EAP, Azeredo FJ. A cross-sectional study in critically ill patients affected by COVID-19 in an intensive care unit: would *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems be the biggest villain?. Access Microbiol. 2023;5(10):000542.v3. Published 2023 Oct 18. doi:10.1099/acmi.0.000542.v3
2. Yamashita SR, Martins VLM, Patrício VISS, Noblat LDACB, Azeredo FJ. Dexamethasone in critical coronavirus disease-2019 cases: Insights from a cross-sectional study. Journal of Clinical and Translational Research. 2025;0(0):00036. doi:10.36922/jctr.24.00036



RESUMO DE ARTIGO

Biópsia de Tumores Ósseos

*Biopsy of Bone Tumors*Alex Guedes^{1*}¹Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil

No diagnóstico diferencial de tumores ósseos, os seguintes parâmetros são relevantes: idade, início e duração dos sintomas, localização da lesão (osso afetado), parte óssea afetada, aspecto radiográfico e padrão de crescimento tumoral.

A avaliação clínica e o exame radiográfico convencional, juntos, permitem o diagnóstico correto em >80% dos pacientes. A investigação deve prosseguir quando: (a) os achados clínicos e de imagem sugerirem agressividade biológica; (b) os achados clínicos e de imagem são normais ou indeterminados, apesar da apresentação clínica; ou, (c) se é necessário reestadiar o tumor. A biópsia óssea constitui a etapa final desta investigação, completando o estadiamento tumoral.

O objetivo da biópsia óssea é obter amostra representativa de tecido tumoral que possibilite o processamento histopatológico, imuno-histoquímico, citogenético e molecular, definindo o diagnóstico e a graduação histológica. A biópsia deve ser realizada por cirurgião experiente, preferencialmente aquele que realizará o procedimento definitivo.

Este resumo de artigo busca apresentar as técnicas de biópsia atualmente empregadas no diagnóstico e graduação de tumores ósseos.

Uma biópsia óssea adequada requer planejamento meticuloso. A menor distância até a lesão não é necessariamente o caminho ideal para a aquisição da amostra. Qualquer que seja a técnica, deve seguir princípios fundamentais para sua execução.

A biópsia óssea deve ser adiada até que a avaliação por imagem seja concluída.

É fundamental obter amostra suficiente e representativa. As amostras devem ser coletadas da área periférica, que geralmente contém tumor viável. É importante identificar e evitar áreas reativas e componentes necróticos ou hemorrágicos.

As vias de biópsia devem ser sempre consideradas contaminadas, necessitando de remoção completa, em bloco com a peça ressecada, na cirurgia definitiva. Deve-se evitar dissecação anatômica, violar compartimentos não afetados, planos intercompartimentais, feixes neurovasculares e articulações

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: September 15, 2024**Revised:** November 26, 2024**Accepted:** December 6, 2024**Published:** December 31, 2024**Data Availability Statement:**

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author had declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Artigo Original: Guedes A, Nakagawa SA. Biopsy of bone tumors: a literature review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2024 Jun 7;70(suppl 1):e2024S131. doi: 10.1590/1806-9282.2024S131.

e cruzar estruturas de tecidos moles necessárias para a reconstrução do membro afetado.

A possibilidade de fratura iatrogênica deve ser minimizada fazendo pequenos orifícios ósseos ovais ou circulares. Infecções devem ser prevenidas mediante assepsia e antissepsia adequadas, além da profilaxia antibiótica pré-operatória. É muito importante estabelecer hemostasia absoluta para evitar hematoma, devido ao risco de disseminação local - se houver necessidade de uso de torniquete, deve-se optar pelo esvaziamento gravitacional, evitando disseminação proximal por vias linfática e venosa com o uso de faixa de Esmarch; o torniquete deve ser removido antes do fechamento da ferida, permitindo hemostasia adequada. Drenos, nos raros casos em que são necessários, devem ter seus orifícios de saída posicionados ao longo e próximo (~1 cm) da incisão – a cicatriz do pertuito de drenagem, da mesma forma que o trajeto da biópsia, deve ser excisada junto com a peça cirúrgica (Figura 1).

As biópsias podem ser “fechadas ou percutâneas” (por agulha fina/aspirativas ou por agulha grossa), “abertas” (incisionais ou excisionais) e, mais recentemente, as biópsias líquidas.

A biópsia óssea percutânea guiada por imagem tornou-se o método diagnóstico preferido para neoplasias ósseas. É um procedimento minimamente invasivo, com alto nível de precisão diagnóstica e de baixo índice de complicações. A fluoroscopia (Figura 2) ou a TC são as modalidades preferidas para biópsias guiadas, particularmente em lesões situadas locais de difícil acesso (coluna, cinturas).

Na biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), uma agulha fina é inserida diretamente na lesão, obtendo-se amostra para exame citológico por aspiração, que possui maior precisão em lesões homogêneas (metástases de carcinoma, mieloma múltiplo). É um procedimento ambulatorial minimamente invasivo, relativamente atraumático, com baixo custo e morbidade e menor risco de contaminação. Sua principal limitação é não permitir a avaliação da arquitetura do tecido, dificultando ou impossibilitando a realização de

estudos auxiliares.

Na biópsia por agulha grossa, uma trefina é inserida através de pequena incisão no local planejado para biópsia, preferencialmente guiada por modalidades de imagem. Múltiplas amostras são obtidas (pelo menos três), em diferentes direções, através de um único orifício, reduzindo o risco de fratura iatrogênica. Nessa técnica, a arquitetura do tecido é preservada, permitindo diagnóstico histológico, classificação do tumor e análises auxiliares. Estudos recentes sugerem que o rendimento diagnóstico da biópsia por trefina é semelhante ao da biópsia incisional, chegando a 70-98%. As vantagens deste procedimento incluem: (a) procedimento ambulatorial minimamente invasivo; (b) menor custo; (c) baixo risco de contaminação de trajeto; (d) permissão da coleta de amostras em locais de difícil localização com mais segurança e precisão, quando guiados por exames de imagem; e (e) menor risco para complicações do que biópsias incisionais (0-10% versus 16%).

Biópsias ósseas “abertas” permitem a coleta de amostras em maior quantidade e de melhor qualidade, facilitando a avaliação do patologista. No entanto, têm maior potencial para contaminação local e disseminação sistêmica, bem como para outras complicações, como hematoma, fratura e infecção.

A biópsia incisional é indicada: (a) nos casos mais difíceis, em que há incerteza diagnóstica; (b) quando o estudo histológico exigir maior amostra para o diagnóstico; ou (c) quando uma biópsia “fechada”, realizada anteriormente, não definiu o diagnóstico. Essa modalidade ainda é considerada o “padrão-ouro” para o diagnóstico de tumores musculoesqueléticos, uma vez que um rendimento diagnóstico de 91-96% pode ser alcançado. É obrigatório o uso da menor incisão compatível com a obtenção de uma amostra adequada, preferencialmente na topografia do compartimento afetado e, na medida do possível, distal - especialmente nos casos em que é prevista amputação. Incisões transversais ou mais de um acesso são contraindicados porque requerem

Figura 1. (A) Adamantinoma da tíbia: peça ressecada em bloco com a cicatriz e o trajeto da biópsia. (B) Osteossarcoma do segmento distal do fêmur: aspecto intraoperatório de ressecção tumoral ampla, reconstrução biológica e fixação - ressecção tridimensional do trajeto da biópsia, ressecado em conjunto à peça operatória.

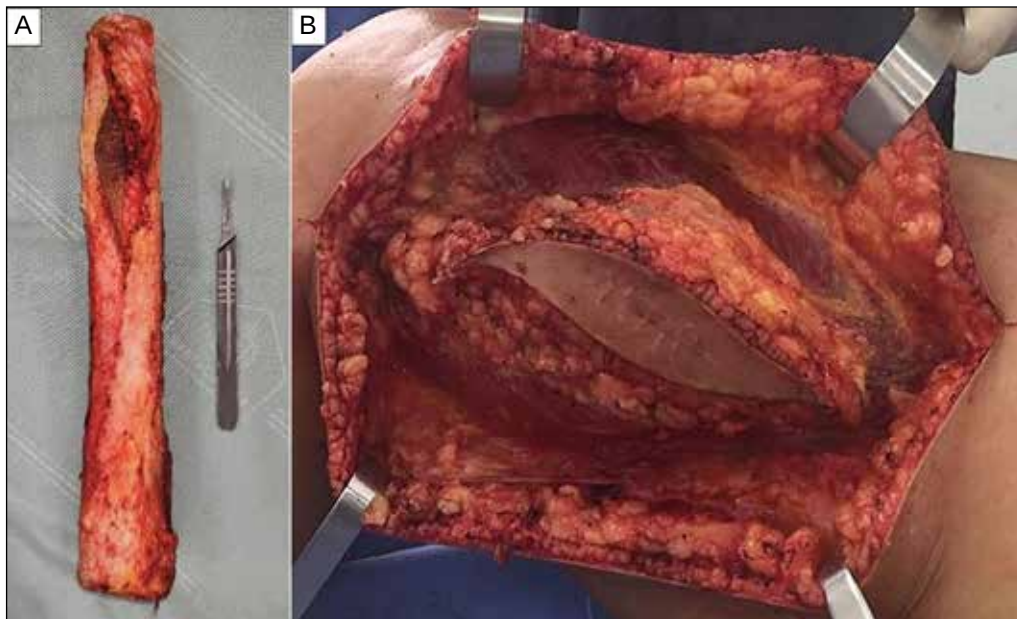


Figura 2 (A-D). Biópsias com agulha grossa. (A) Paciente feminina, 40 anos, com suspeita de encondroma/condrossarcoma no segmento proximal do úmero direito. Foi realizada biópsia do segmento acometido guiada por radioscopia com trefina. O diagnóstico de condrossarcoma grau 1 foi confirmado. (B) Paciente masculino, 52 anos, com suspeita de lesão metastática de origem indeterminada no ilíaco direito. Foi realizada biópsia guiada por radioscopia com trefina. Foi feito o diagnóstico de condrossarcoma mesenquimal. (C) Paciente feminina, 30 anos, com lesão óssea no ilíaco esquerdo. Foi realizada biópsia guiada por radioscopia com trefina. Foi feito o diagnóstico de cisto ósseo simples. (D) Agulha de Jamshidi para biópsia óssea montada junto à sonda de extração ("empurrador"); mandril e dobradiça do trocarte na alça em T; O trocarte tem uma ponta de estilete cônica e o mandril possui uma ponta de cânula do tipo "tríplice coroa" - esses recursos fornecem uma ponta de corte afiada e eficaz para melhor penetração cortical e avanço medular que requer 25% menos força física. Aparência da coleta de quatro amostras de tumores ósseos.

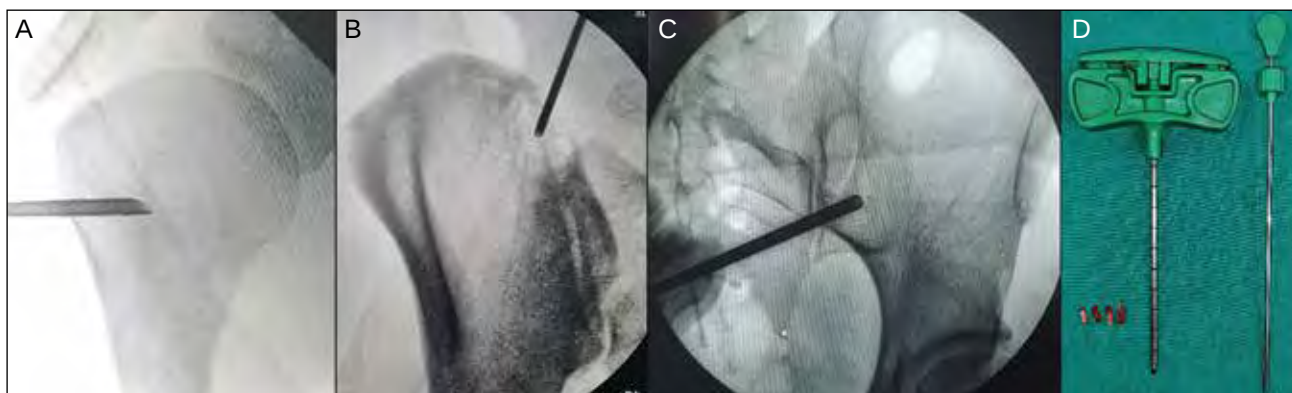


Tabela 1. Princípios fundamentais das biópsias ósseas.

Princípio 1	Todas as biópsias devem ser localizadas de forma que possam ser ressecadas em bloco com a peça operatória no momento da cirurgia definitiva.	• Realizadas ao longo da via de acesso prevista para a cirurgia definitiva; • Nas extremidades, as incisões devem ser feitas no sentido longitudinal, seguindo o maior eixo dos segmentos abordados; nos demais sítios, utilizar acessos que evitem a contaminação de mais de um compartimento e facilitem a ressecção oncológica dos tumores. • Se for necessário o uso de dreno, seu orifício de saída deve estar localizado ao longo e próximo à incisão da pele (~1 cm).
Princípio 2	Evite a contaminação de compartimentos não envolvidos pelo tumor.	• Violação de barreiras compartimentais; • Dissecção anatômica; • Hematoma; • Atravessar estruturas de tecidos moles necessárias à reconstrução.
Princípio 3	O material obtido por meio de biópsia deve fornecer um diagnóstico.	• Garantir que tecido suficiente seja obtido; • Garantir que amostra representativa do tumor (periferia da lesão) seja obtida; • Ao considerar a demanda de diagnóstico diferencial com infecção osteoarticular, recomenda-se a obtenção de amostras para cultura e antibiograma.
Princípio 4	Evite complicações iatrogênicas, como fraturas por estresse ou infecção no local da biópsia.	• O orifício cortical deve ser pequeno, oval ou circular; • Assepsia e antissepsia adequadas; • Profilaxia antibiótica pré-operatória.
Princípio 5	Hemostasia rigorosa deve ser alcançada antes do fechamento da ferida.	• Identificar histórico de distúrbios hemorrágicos, uso de anticoagulantes, entre outras condições no pré-operatório; • Ocluir o orifício cortical após o procedimento (polimetilmetacrilato, cera óssea ou esponja hemostática); • Se houver demanda para o uso de torniquete, remova-o antes de realizar a hemostasia definitiva; • Se necessário, use um dreno ao longo e próximo à incisão da pele (~1 cm).

Fonte: Traduzido e adaptado a partir de Campanacci M. The wrong approach to tumors of the musculoskeletal system: what should not be done. *Chir Organi Mov* 1999;84(1):1-17.

ressecção mais ampla dos tecidos moles no momento da cirurgia definitiva.

A biópsia excisional é uma forma especial de biópsia aberta; dependendo da localização e do tamanho da lesão, a ressecção marginal ou mesmo ampla é alcançada. As biópsias excisionais são indicadas quando as características clínicas ou de imagem – tumores pequenos, com aparência e comportamento biológico inequivocamente benignos – e a topografia da lesão – por exemplo, fora do trajeto do feixe neurovascular – a ser biopsiada permitem sua ampla ressecção em um único tempo e com segurança.

A biópsia líquida consiste na coleta de amostras de sangue ou outros fluidos corporais dos quais

são extraídas células tumorais circulantes, ácidos nucleicos livres de células, exossomas e metabólitos para análise de quaisquer alterações genômicas, moleculares e metabolômicas. A coleta é minimamente invasiva e contorna muitas das limitações da biópsia convencional. Pode ser realizada a qualquer momento durante a terapia do câncer, permitindo o monitoramento dinâmico das alterações moleculares no tumor, em vez de depender de um ponto estático no tempo. A biópsia líquida tem sido introduzida na rotina de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com sarcomas ósseos e de tecidos moles, estabelecendo-se como ferramenta promissora no manejo dessas neoplasias.



RESUMO DE ARTIGO

Ascaridíase Biliar e Desfechos Bacterianos Graves: Relato de Três Casos em um Hospital Pediátrico do Brasil

*Biliary Ascariasis and Severe Bacterial Outcomes: Report of
Three Cases from a Paediatric Hospital in Brazil*

Mateus Santana do Rosário^{1*}

¹Serviço de Clínica Médica, Residência Médica, Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Ascaridíase biliar é uma complicação rara, mas grave, da infecção por *Ascaris lumbricoides*, especialmente em crianças de regiões endêmicas. Este estudo relata três casos pediátricos em Salvador (BA) com evolução para infecções bacterianas severas, como peritonite, abscesso hepático e sepse. A dor abdominal, febre e icterícia foram sinais comuns. O diagnóstico foi realizado por ultrassonografia e confirmado clinicamente. Os tratamentos variaram entre antiparasitários, antibióticos e intervenções cirúrgicas ou intensivas. Os casos reforçam a importância do diagnóstico precoce e da inclusão da ascaridíase biliar como hipótese em crianças com colangite. Condições sociais vulneráveis ampliam o risco e a gravidade do quadro.

Palavras-chave: Ascaridíase Biliar; Tratamentos; Diagnóstico.

Biliary ascariasis is a rare yet serious complication of *Ascaris lumbricoides* infection, particularly in children from endemic regions. This report presents three pediatric cases in Salvador, Brazil, all progressing to severe bacterial complications, including peritonitis, liver abscess, and sepsis. Recurrent symptoms included abdominal pain, fever, and jaundice. Ultrasonography facilitated early detection of the parasite in the biliary tract. Treatment involved antiparasitics, antibiotics, and, in some cases, surgical intervention or intensive care. These findings emphasize the need to consider biliary ascariasis in children with cholangitis and highlight the role of social vulnerability in its occurrence, underscoring the necessity of preventive public health measures in neglected tropical disease settings.

Keywords: Biliary Ascariasis; Treatments; Diagnostic.

A ascaridíase biliar representa uma complicação grave e pouco frequente da infecção por *Ascaris lumbricoides*, parasitose ainda altamente prevalente em populações pediátricas de países tropicais em desenvolvimento.¹ A migração do helminto para a árvore biliar pode desencadear obstrução mecânica e reações inflamatórias intensas, favorecendo infecções bacterianas secundárias com potencial risco de desfechos desfavoráveis.²⁻⁴ Apesar da

Artigo Original: de Almeida BL, Silva DV, do Rosário MS, Gonçalves BSD, Nunes MG, Ney ALCM, Silvany C, de Siqueira IC. Biliary ascariasis and severe bacterial outcomes: Report of three cases from a paediatric hospital in Brazil. Int J Infect Dis. 2020 Jun;95:115-117. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.045. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240824.

Correspondence addresses:

Dr. Mateus Santana do Rosário
msrosario@uneb.br

Received: December 21, 2024

Revised: January 28, 2025

Accepted: February 20, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

magnitude da carga parasitária no Brasil, os relatos clínicos de complicações graves em crianças hospitalizadas por ascaridíase biliar ainda são escassos na literatura. Este estudo apresenta três casos pediátricos atendidos em um hospital terciário da cidade de Salvador, Bahia, cujos quadros clínicos evoluíram com peritonite, abscesso hepático e sepse, exigindo manejo multidisciplinar intensivo.⁵

Relatos de Caso

Os três pacientes, do sexo masculino, tinham entre 1,5 e 7 anos de idade e residiam em área urbana periférica. O primeiro caso, uma criança do sexo masculino com diagnóstico prévio de infecção por HIV, evoluiu com dor abdominal, febre e distensão, sendo submetido a laparotomia exploradora após piora clínica aguda. A intervenção cirúrgica revelou perfuração do ducto hepático por nematódeo, com peritonite biliar e necessidade de inserção de dreno de Kehr. O paciente apresentou sepse no pós-operatório e requereu ventilação mecânica e suporte vasoativo em unidade de terapia intensiva pediátrica. Teve alta após 47 dias de internamento hospitalar com referência para serviço de HIV/AIDS.

O segundo paciente do sexo masculino, de três anos, apresentou febre, icterícia e dor abdominal. A ultrassonografia evidenciou estrutura tubular móvel na vesícula biliar e via biliar intra-hepática. A tomografia identificou processo expansivo sugestivo de abscesso hepático no lobo direito. O exame parasitológico mostrou ovos de *Ascaris lumbricoides*. A abordagem

foi conservadora, com antibióticos de amplo espectro (ceftriaxona e metronidazol) por quatro semanas, antiparasitários e acompanhamento por imagem até resolução completa, quando fora liberado de alta após 40 dias de internamento.

O terceiro caso, uma criança do sexo masculino de sete anos, apresentou sinais clínicos de colangite e evoluiu com trombocitopenia, insuficiência renal aguda e sepse. A ultrassonografia mostrou vermes nos ductos hepáticos. Parasitológico de fezes mostrava ovos de *A. lumbricoides*. O tratamento envolveu antibioticoterapia, antiparasitários, suporte intensivo com transfusões e correção de distúrbios hidroeletrólíticos. Após melhora clínica progressiva e evidência de resolução da obstrução nos exames de ultrassonografia, foi liberado da UTI e recebeu alta após 20 dias.

Discussão

A evolução para infecções bacterianas graves na ascaridíase biliar é um fenômeno potencialmente subestimado. A literatura descreve a colonização da árvore biliar por *Ascaris* como fator de risco para infecção secundária por enterobactérias, o que explica a ocorrência de colangite, abscessos hepáticos e sepse, como observados nos casos relatados.⁶ O caso com perfuração do ducto hepático é particularmente raro e reforça o potencial lesivo da migração ativa do parasita.⁷

A ultrassonografia foi essencial para o diagnóstico nos três casos (Figura 1), e é um exame com boa acurácia na detecção do helminto nas vias

Figura 1. Ultrassonografia dos três casos relatados.



Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais de três pacientes com ascaridíase biliar em Salvador, Brasil.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Idade (anos)	1,5	3	7
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Histórico médico prévio	HIV	Nenhum	Nenhum
Resultados laboratoriais			
Hemoglobina (g/dl)	5,9	10,8	7,0
Hematócrito (%)	23	32	26
Contagem de leucócitos (células/mm ³)	16.100	9.900	15.400
Neutrófilos segmentados (%)	77	52	58
Neutrófilos bastonetes (%)	7	0	18
Linfócitos (%)	16	46	22
Eosinófilos (%)	1	2	2
Plaquetas (células/mm ³)	328.000	-	27.000
AST (UI/l)	51	-	360
ALT (UI/l)	52	-	450
Ureia (mg/dl)	33	-	174
Creatinina (mg/dl)	0,4	-	5,8
Quadro clínico	Obstrução intestinal/perfuração de ducto hepático	Colecistite/colangite	Colecistite/colangite
Imagem abdominal	Raio-X: alças intestinais dilatadas com níveis hidroaéreos múltiplos	USG: imagem sugestiva de nematódeo na vesícula biliar e via biliar intra-hepática TC: abscesso hepático	USG: imagem sugestiva de nematódeo no colédoco com extensão até o ducto cístico
Complicações	Peritonite/choque séptico	Abscesso hepático	Lesão renal aguda/sepsis
Intervenção cirúrgica	Sim	Não	Não
Internação em UTI pediátrica	Sim	Não	Sim
Dias até a alta hospitalar	47	40	20

Abreviações: USG: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; UTI: unidade de terapia intensiva.

biliares.⁸ Em casos selecionados, a tomografia adiciona informações anatômicas relevantes, especialmente em suspeita de abscesso.⁴ A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pode ser utilizada para identificação dos vermes no interior da árvore biliar, assim como para a remoção dos mesmos.⁹ O tratamento deve ser individualizado, e o manejo conservador pode ser eficaz mesmo em casos com complicações, desde que associado a vigilância clínica rigorosa, uma vez que o tratamento cirúrgico é o usualmente indicado, principalmente em casos de abscessos hepáticos.²

Conclusão

A ascaridíase biliar deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças com dor abdominal, icterícia e febre em regiões endêmicas. A presença do parasita na via biliar exige atenção não apenas pelos sintomas obstrutivos, mas sobretudo pelo risco de infecções bacterianas graves associadas. O reconhecimento precoce e o tratamento multidisciplinar oportuno são fundamentais para evitar desfechos desfavoráveis. Este relato reforça a importância de estratégias preventivas em saúde pública, incluindo saneamento básico, educação sanitária e programas de desparasitação periódica.

Referências

1. de Lima Corvino DF, Horrall S. Ascariasis. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2025 Mar 24]; Available from: <http://europepmc.org/books/NBK430796>
2. Uysal E, Dokur M. The Helminths Causing Surgical or Endoscopic Abdominal Intervention: A Review Article. Iran J Parasitol [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 24];12(2):156. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5527025/>
3. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN, Koul P, Khan BA, Dar MY, et al. Ascaris-induced acute pancreatitis. British Journal of Surgery. 1992;79(12):1335–8.
4. de Souza Rocha M, Costa NSS, Costa JCG, de Castro Lessa Ângelo MT, Lessa Ângelo JR, Sonoda L, et al. CT identification of ascaris in the biliary tract. Abdom Imaging [Internet]. 1995 Jul [cited 2025 Mar 24];20(4):317–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00203362>
5. Das AK. Hepatic and biliary ascariasis. J Glob Infect Dis [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 24];6(2):65–72. Available from: https://journals.lww.com/jgid/fulltext/2014/06020/hepatic_and_biliary_ascariasis.3.aspx
6. Sanai FM, Al-Karawi MA. Biliary ascariasis: Report of a complicated case and literature review. Saudi Journal of Gastroenterology. 2007 Jan 1;13(1):25–32.
7. Witcombe JB. Ascaris perforation of the common bile duct demonstrated by intravenous cholangiography. Pediatr Radiol. 1978 Jun;7(2):124–5.
8. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R, Bhat RL, Javid G. Sonographic appearances in biliary ascariasis. Gastroenterology. 1987 Aug 1;93(2):267–72.
9. Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. World J Gastroenterol. 2016 Sep 7;22(33):7507–17.

Instruções para Autores

Os autores devem encaminhar o manuscrito em Português com abstract em Inglês, salvo artigos originais que devem ser encaminhados tanto em Português como em Inglês. O manuscrito deve conter uma carta de apresentação para o Editor-Chefe da revista, com todos os dados do autor correspondente, como filiação (e coautores), endereço, número de telefone e e-mail. Os artigos devem ser submetidos pelo autor correspondente através de e-mail rchsi@santacasaba.org.br ou do site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br. Juntamente com a carta de apresentação, o autor correspondente deverá encaminhar uma declaração assinada, confirmando que o conteúdo do manuscrito representa a opinião dele e dos coautores, assim como não há conflito de interesses, além da informação de que o manuscrito não foi nem está sendo submetido ou sobreposto/duplicado em outra revista. Os manuscritos que obrigatoriamente necessitaram de uma aprovação do Comitê de Ética, deve apresentar o ofício e o número; assim como, manuscritos que obtiveram fundos de financiamento, devem indicá-los.

Os manuscritos podem ser submetidos nas seguintes categorias:

- Investigação básica ou clínica original (artigos originais sobre temas de amplo interesse no campo da medicina). Congratulamo-nos com trabalhos que discutem aspectos epidemiológicos da saúde, ensaios clínicos e relatórios de investigações de laboratório.

- Apresentação e discussão de casos (os relatos de caso devem ser cuidadosamente documentados e devem ser importantes porque ilustram ou descrevem características incomuns ou têm implicações práticas importantes).
- Briefs de novos métodos ou observações.
- Resumos de artigos (artigos já publicados, sumarizados, com uma nova abordagem crítica).
- Atualização de tema ou revisões de última geração (revisões sobre tópicos importantes para leitores em diferentes áreas geográficas).
- Artigos multiprofissionais (artigos que apresentem a importância da interdisciplinaridade na área de saúde).
- Cartas ao editor ou editoriais referentes a publicações anteriores ou contendo breves relatos de descobertas incomuns ou preliminares.
- Estado de arte, contendo ideias, hipóteses e comentários (artigos que avançam para hipóteses ou representam uma opinião relacionada a um tópico de interesse atual).

Os autores devem fazer o checklist do manuscrito antes de enviá-lo à Revista.

Os suplementos da Revista incluem artigos sob um tema unificador, como aqueles que resumem apresentações de simpósios ou se concentram em um assunto específico. Estes serão adicionados à publicação periódica e serão revisados da mesma maneira que os manuscritos submetidos.

Política Editorial

Os editores da Revista reservam o direito de editar os manuscritos submetidos em relação à clareza, gramática e estilo. Os autores terão a oportunidade de revisar essas alterações na prova final, antes da impressão do manuscrito. Alterações e revisões no conteúdo apenas serão aceitas para impressão após as provas finais serem assinadas pelo autor, com anuência dos coautores.

A Revista Científica Hospital Santa Izabel não aceita artigos duplicados, sobrepostos ou que estejam sendo submetidos em outro Jornal.

Processo de Revisão por Pares

Todos os manuscritos originais serão encaminhados a um Editor Associado pelo

Editor-Chefe, ou enviados a especialistas *ad hoc* para revisão por pares. Entretanto, é o Editor-Chefe que toma a decisão final de aceitar, rejeitar ou solicitar revisão do manuscrito. Um pedido de revisão não garante a aceitação do manuscrito revisado.

Os manuscritos também podem ser enviados para revisão estatística ou revisores *ad hoc*. O tempo médio da submissão até a primeira decisão é de três semanas.

Revisões

Manuscritos devem ser reenviados pelos autores após a revisão, quando necessária, até quinze dias após a solicitação. O texto revisado deve incluir resposta ponto a ponto e deve indicar quaisquer alterações adicionais feitas pelo autor. Qualquer alteração na autoria, incluindo uma mudança na ordem dos autores, deve ser acordada por todos os autores, e uma declaração assinada por todos deve ser submetida à redação.

Estilo

Os manuscritos podem ser submetidos em formato eletrônico pelo site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.com.br. Cada manuscrito terá um número de registro. O arquivo deve ser enviado em Word ou no arquivo de formato de documento RTF para textos e JPG (300dpi) para figuras.

Os autores devem ser indicados em uma carta de apresentação com endereço, número de telefone e e-mail do autor correspondente. O autor correspondente será convidado a fazer uma declaração confirmando que o conteúdo do manuscrito representa a opinião dos coautores e que nem o autor correspondente nem os coautores têm manuscritos submetidos/sobrepostos ou duplicados em outros jornais.

Os textos dos manuscritos devem conter: título, resumo, corpo do texto (com subtópicos, como Introdução, Objetivo, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão; ou outros

subtópicos que não de artigos originais), agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas. O running title não deve ultrapassar 40 caracteres e devem estar no topo de cada página, assim como a paginação. As referências devem seguir o “Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas” ou “Estilo de Citação Vancouver” (vide American Medical Association Manual of Style: a guide for authors and editors). Títulos de periódicos não listados no Index Medicus devem ser escritos por extenso.

Aprovação do Comitê de Ética

Artigos que necessitem de aprovação em Comitê de Ética devem encaminhar ofício de aprovação com número específico (número de protocolo e / ou certificação de aprovação deve ser enviada após as referências). O número do protocolo deve ser incluído no final da seção Introdução do artigo.

Ética

Falsificação ou fabricação de dados, plágio, incluindo publicação duplicada do trabalho dos próprios autores sem a devida citação e apropriação indébita do trabalho são práticas inaceitáveis. Quaisquer casos de má conduta ética serão tratados com rigor de acordo com as leis vigentes.

Conflitos de Interesse

No momento da submissão, cada autor deve revelar qualquer interesse financeiro ou afim, direta ou indiretamente, ou outras situações que possam levantar a questão do viés no trabalho apresentado ou as conclusões, implicações ou opiniões declaradas - incluindo fontes pertinentes comerciais ou outras de financiamento para o(s) autor(es) individual(is) ou para o(s) departamento (s) ou organização(ões) associada(s) e relações pessoais. Existe um potencial conflito de interesses quando alguém envolvido no

processo de publicação possui interesse financeiro ou de outra ordem nos produtos ou conceitos mencionados em um manuscrito submetido ou em produtos concorrentes que possam influenciar seu julgamento.

Isenção de Responsabilidade Material

As opiniões expressas na Revista são as dos autores e colaboradores e não necessariamente reflete aquelas da Revista, dos editores,

revisores ou do conselho editorial da Revista, isentando-a de responsabilidades cíveis e criminais.

Declaração de Privacidade

Os nomes e endereços de e-mail inseridos nesta Revista serão utilizados para o propósito deste periódico e não serão disponibilizados para qualquer outra finalidade ou qualquer outra parte.

Políticas de Estilo (Resumo)

Artigo	Original	Revisão/ Atualização de Tema	Resumo de Artigo	Relato de Caso	Editorial; Carta ao Editor	Multi-profissional	Estado da Arte
Idioma	Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês	Português + Título - Inglês	Português + Título - Inglês	Português + Abstract e Título - Inglês
Fonte (tipo)	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial	Times ou Arial
Número de Palavras – Título	120	90	95	85	70	60	120
Número de Palavras – Cabeçalho	40	40	40	40	40	40	40
Tamanho da Fonte / Título	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14	16/14
Tamanho da Fonte / Espaço Texto	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo	12; espaço duplo
Tamanho da Fonte / Espaço Resumos, Palavras-chave e Abreviaturas	10; espaço simples	10; espaço simples	10; espaço simples	10; espaço simples	-	-	10; espaço simples
Número de Palavras – Resumo/Palavras-chave	300/5	300/5	200/5	250/5	-	-	300/5
Número de Palavras – Texto (com espaço)	5.000	5.500	2.500	1.000	1.000	2.000	2.000
Número de Figuras	8	3	2	4	-	3	2
Número de Tabelas/Gráficos	7	4	2	2	-	3	7
Número de Autores e Coautores	15	10	5	10	3	5	10
Referências (número, tamanho da fonte e espaçamento)	20 10 (espaço simples)	30 10 (espaço simples)	15 10 (espaço simples)	10 10 (espaço simples)	5 10 (espaço simples)	5 10 (espaço simples)	20 10 (espaço simples)

Autor correspondente deve ser identificado com um asterisco sobrescrito.

CHECKLIST

- ☐ Por favor, forneça uma carta de apresentação com o envio do seu artigo, especificando o autor correspondente, bem como endereço, número de telefone e e-mail. Não se esqueça de encaminhar juntamente a declaração de conflito de interesses, número/protocolo do Comitê de Ética (se for o caso), se houve auxílio de instituições de fomento, e de que o artigo está sendo submetido apenas à Revista Científica Santa Izabel.
- ☐ Envie seu artigo usando nosso site www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br ou pelo e-mail rchsi@santacasaba.org.br. Use Word Perfect / Word para Windows, e figuras em JPG (300 dpi).
- ☐ Todo o manuscrito (incluindo tabelas e referências) deve ser digitado de acordo com as diretrizes da Revista (Sistema Vancouver), ou seja, as referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto, de forma sobrescrita. Ex: "Segundo Santo e colaboradores (2019)¹"; ou..... "nos estudos sobre doenças coronarianas.¹ - as referências devem vir após vírgula, ponto, dois pontos e ponto-e-vírgula; entretanto, quando se tratar da referência explicitada de autor ou estudo, deve vir logo em seguida.
- ☐ A ordem de aparição do material em todos os manuscritos deve ser a seguinte: página de título, resumos, texto, agradecimentos, referências, tabelas, legendas de figuras/tabelas/gráficos, figuras/tabelas/gráficos.
- ☐ O título do manuscrito não deve possuir mais do que três linhas impressas, autores com titulação e afiliação completas, nome e endereço completo para o qual as solicitações de correspondência e reimpressão devem ser enviadas, e notas de rodapé indicando as fontes de apoio financeiro e as mudanças de endereço.
- ☐ Agradecimentos a pessoas que ajudaram os autores devem ser incluídos na página anterior às referências.
- ☐ As citações de referência devem seguir o formato estabelecido pelo "Estilo de Citação de Vancouver".
- ☐ Se você citar um trabalho próprio ainda não publicado (ou seja, um artigo "in press") no manuscrito que está enviando, você deve anexar um arquivo do artigo "in press".
- ☐ Se você citar um trabalho da internet, deverá seguir as exigências do Estilo Vancouver. Informar dia de acesso.
- ☐ Se você citar dados não publicados que não é seu, deverá fornecer uma carta de permissão ao autor dessa publicação.
- ☐ Por favor, forneça figuras de alta qualidade (mínimo de 300 dpi: JPG ou TIF). As figuras devem vir em um arquivo separado.
- ☐ Fornecer legenda de figuras/tabelas/gráficos para cada um deles.
- ☐ Se o estudo receber um apoio, o nome dos patrocinadores deve ser incluído no texto, depois das afiliações do autor.