

Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution

Expansão mediada por *Notch* de células progenitoras de sangue de cordão umbilical humano possibilitando rápida recuperação mieloide

Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL, Bernstein ID

Nat Med. 2010;16(2):232-6.

Comentado por: Nelson Hamerschlak*

* Coordenador do Programa de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Nessa publicação, um grupo de pesquisadores do *Fred Hutchinson Cancer Center*, Seattle, Washington, Estados Unidos, descreveu o aumento da expressão do gene *Notch*, relacionado à expressão das células-tronco hematopoiéticas (CD34+ CD38-), por meio do *Notch ligant*. Esse procedimento possibilitou, inicialmente, o enriquecimento *in vitro* de cultura de células CD34 da ordem de 100 vezes. A utilização dessas células, manipuladas em cultura com *Notch ligant* em camundongos SCID, mostrou, em comparação à cultura com citocinas usuais, uma enxertia com diferença de sete dias para menos. O estudo fase I em humanos mostrou, em 10 indivíduos, ausência de efeitos adversos importantes e enxertia em 16 dias, comparado à enxertia com duplo cordão de 26 dias em controles históricos.

O transplante de medula óssea tem marcos interessantes. O primeiro foi o do grupo de Donall Thomas, também de Seattle, que nos anos 60 mostrou a possibilidade de uso do transplante para cura das leucemias. Esses trabalhos renderam ao Dr. Thomas o Prêmio Nobel em 1990.

Nos anos 1980, demonstrou-se a possibilidade de mobilização e coleta das células-tronco no sangue periférico, com o uso de quimioterapia e fatores de crescimento de medula óssea, tornando possível enxertias mais rápidas e consistentes. Essa é a base dos transplantes autólogos realizados até hoje e de muitos transplantes alogeneicos.

Em 1989, foi realizado o primeiro transplante de células de cordão umbilical em uma operação incrível, em que células coletadas nos Estados Unidos foram transferidas junto com um paciente a ser transplantado por anemia de Fanconi, em Paris, pela equipe da Professora Gluckman. Esse paciente está vivo até hoje.

Infelizmente, as células do cordão umbilical – que apresentam vantagens, pois não precisam de compati-

bilidade completa e o material é facilmente obtido em partos usuais – possuem um limitado número de células. Sabe-se que o maior número de células nucleadas e de CD34 são responsáveis pela mais rápida enxertia. Portanto, as células de cordão criam situações com enxertia de neutrófilos tardia, mesmo em crianças, sendo que sua utilização em adultos é limitada. Os métodos em cultura utilizados até o momento não foram suficientemente efetivos e o único real avanço para a utilização em adultos foram os transplantes de duplo cordão.

Creio que o trabalho de Delaney et al. – possibilitando expansão de células-tronco em culturas mediadas por *Notch* (se devidamente confirmado por outros autores) – será um novo marco na área de transplantes de medula óssea.

Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events

Telmisartan, ramipril ou ambos em pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C

N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59.

Comentado por: Décio Mion Junior¹, Katia Coelho Ortega²

¹ Livre Docente; Professor da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

² Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

Está estabelecido que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) reduzem a mortalidade e a morbidade cardiovascular em pacientes de alto risco com doença vascular ou diabetes, sem insuficiência cardíaca. Mas o papel dos bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA II) nesses pacientes é desconhecido. No estudo “*ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”, prospectivo, multicêntrico internacional, duplo-cego, grupo paralelo, foi avaliado se o BRA II telmisartan não é inferior ao IECA ramipril e, ainda, se a combinação dos dois medicamentos é superior ao ramipril para a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco com doença cardiovascular ou *diabetes mellitus*, mas sem insuficiência cardíaca.

Após 3 semanas de período simples cego, 25.620 pacientes de 40 países, acima de 55 anos, com doença cardiovascular (85%), hipertensão (69%) e/ou diabetes

(38%), foram submetidos à randomização estratificada por centro, recebendo de maneira duplo-cega ramipril 10mg/dia (n = 8.576), ou telmisartan 80mg/dia (n = 8.542), ou ambos (n = 8.502). O total de 25.577 pacientes (99,8%) foi acompanhado até a ocorrência de um evento primário ou até o final do estudo (mediana, 56 meses). O desfecho composto primário foi morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários foram diabetes, fibrilação atrial, demência ou piora da disfunção cognitiva, nefropatia, revascularização, morte por qualquer causa, angina, acidente isquêmico transitório, desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, complicações microvasculares do diabetes, variações da pressão arterial, variações do índice tornozelo-braquial da pressão arterial e neoplasia.

Houve desfecho primário em 1.412 (16,5%) pacientes do grupo ramipril, em 1.423 (16,7%) do grupo telmisartan e em 1.386 (16,3%) do grupo tratamento combinado. O tratamento combinado de IECA com BRA II não foi melhor do que o IECA ramipril isolado (risco relativo (RR) de 0,99; intervalo de confiança (IC) de 95%, de 0,91 a 1,07). Não houve diferenças significantes na ocorrência de desfechos secundários, os quais ocorreram em 871 pacientes (10,2%) do grupo ramipril, em 906 (10,6%) do grupo telmisartan e em 1.148 (13,5%) do grupo tratamento combinado. Quando comparado ao grupo ramipril, o grupo telmisartan apresentou RR semelhante de piora da função renal (1,04), enquanto o grupo tratamento combinado demonstrou aumento do RR (1,33; $p < 0,001$). Comparado ao grupo ramipril, o grupo telmisartan apresentou menor incidência de tosse (1,1 *versus* 4,2%; $p < 0,001$) e angioedema (0,1 *versus* 0,3%; $p = 0,01$) e maior incidência de sintomas de hipotensão (2,6 *versus* 1,7%; $p < 0,001$). A incidência de síncope foi idêntica nos dois grupos (0,2%). No grupo de tratamento combinado, comparado ao grupo ramipril, houve aumento do risco de sintomas hipotensivos (4,8 *versus* 1,7%; $p < 0,001$), síncope (0,3 *versus* 0,2%; $p = 0,03$) e disfunção renal (13,5 *versus* 10,2%; $p < 0,001$).

Esse estudo mostrou que o telmisartan não é inferior ao ramipril na prevenção de desfecho primário composto e que a associação de IECA e BRA II não apresentou nenhum benefício adicional em relação ao uso isolado de ramipril, além de causar um maior número de efeitos colaterais. Isso nos leva a reforçar a recomendação de IECA como primeira escolha nas situações em que ambos (IECA ou BRA II) poderiam ser indicados, considerando-se o uso de BRA II apenas quando houver intolerância ao uso de IECA (tosse persistente ou angioedema). Antes desse estudo, havia a crença na superioridade da associação de IECA e BRA II, comparando-se ao uso isolado de IECA ou BRA II. Mas esse mito foi o resultado de estudos, em sua maio-

ria de curto prazo, com inclusão de pacientes mais jovens, com poucas comorbidades, conhecida exposição prévia a IECA ou BRA II, tolerância prévia comprovada a esses medicamentos, adesão ao tratamento conhecida, função renal próxima ao normal e sem avaliação de desfechos a longo prazo. Essas limitações dos estudos anteriores com a associação de IECA e BRA II colocam em dúvida a extrapolação de seus resultados para a população mais idosa, com déficit da função renal.

Em uma intrigante análise secundária dos resultados do *ONTARGET*, foi verificado que a razão albuminúria/creatininúria aumentou em todos os grupos, mas o aumento foi menor no grupo de tratamento combinado, levando-se intuitivamente ao raciocínio de “nefroproteção” do tratamento combinado. Entretanto, o desfecho composto primário de tratamento dialítico, duplicação de creatinina sérica e morte foi semelhante para o telmisartan (n = 1.147; 13,4%) e o ramipril (n = 1.150; 13,5%), mas significativamente maior com o tratamento combinado (n = 1.233; 14,5%). É possível que os pacientes que apresentaram desfechos renais ficaram mais predispostos à insuficiência renal aguda. Isso foi devido ao bloqueio agressivo do sistema renina angiotensina aldosterona com o tratamento combinado, causando distúrbios agudos da homeostase de volume, uma vez que esses pacientes mostraram diferenças significantes da necessidade de diálise, precisando de mais procedimentos dialíticos agudos do que crônicos. Assim, para pacientes com insuficiência renal crônica avançada e proteinúria significativa, há necessidade de melhor definição da indicação da combinação de IECA/BRA II ou outras combinações que promovam a inibição do sistema renina angiotensina aldosterona.

Bupivacaine injection of the lateral rectus muscle to treat esotropia

Injeção de bupivacaína no músculo reto lateral no tratamento da esotropia

Scott AB, Miller JM, Shieh KR

J AAPOS. 2009;13(2):119-22.

Comentado por: Mauro Plut*

* Mestre em Oftalmologia; Médico Oftalmologista do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Os autores publicaram os resultados de teste piloto de injeção de bupivacaína na musculatura extraocular, com o objetivo de aumentar e fortalecer os músculos para tratar estrabismo.

Foram injetados de 1,0 a 4,5ml de bupivacaína, em concentrações de 0,75 a 3,0%, no músculo reto lateral