

Incidência de hematomas subdurais espontâneos em casos de pacientes com hipertensão arterial pulmonar: análise de um registro de cinco anos

Incidence of spontaneous subdural hematoma in incident cases of pulmonary arterial hypertension: a registry of cases occurring over a five-year period

Luis Felipe Lopes Prada, Francisca Gavilanes, Rogério Souza

Ao Editor,

Imatinibe, um inibidor da tirosina quinase, foi recentemente testado para determinar sua segurança e eficácia para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP), especificamente em um estudo intitulado *Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized, Efficacy Study* (IMPRES).⁽¹⁾ Dados experimentais sugerem que o imatinibe desempenhe um papel no controle de remodelamento vascular pulmonar, e esta hipótese fora previamente testada em relatos de casos isolados.⁽²⁾ No entanto, os resultados do IMPRES, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo utilizando mesilato de imatinibe como terapia adjuvante na HAP, demonstraram claramente um aumento na ocorrência de um grave efeito colateral – hematoma subdural espontâneo.⁽¹⁾ Os autores relataram oito casos distintos de desenvolvimento de hematoma subdural espontâneo: dois durante o estudo em si (no qual 103 pacientes foram incluídos no grupo de tratamento) e seis durante o estudo aberto de extensão de longo prazo (no qual 144 pacientes optaram pelo tratamento com imatinibe). Todos os pacientes estavam em uso de anticoagulantes orais em níveis-alvo.

Em pacientes com leucemia mieloide crônica, o primeiro estudo a investigar a eficácia de imatinibe não demonstrou nenhum caso de hematoma subdural espontâneo; entretanto, trombocitopenia foi identificada em 4-24% dos pacientes, dependendo da dosagem.⁽³⁾ Depois que o uso de imatinibe tornou-se difundido, houve alguns relatos de hemorragia espontânea e (mais raramente) de hematoma subdural espontâneo.⁽⁴⁾

Uma revisão recente de dois ensaios clínicos randomizados de terapias-alvo em HAP, envolvendo coletivamente 564 pacientes, relatou a ocorrência de dois eventos de hematoma subdural espontâneo nesses pacientes, o que representa

uma incidência de 0,3% (IC95%: 0,1-1,3).⁽⁵⁾ Em ambos os casos, os pacientes estavam em uso de anticoagulantes orais. O risco de sangramento em pacientes com HAP também foi avaliado em um estudo envolvendo 218 pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, HAP associada à doença do tecido conjuntivo ou HAP idiopática.⁽⁶⁾ Todos os pacientes avaliados naquele estudo estavam recebendo antagonistas da vitamina K. Os autores descobriram que a incidência de sangramento foi mais elevada nos pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo, embora o sangramento no sistema nervoso central ocorresse em apenas um caso (0,4%).

Criamos recentemente um registro de casos incidentes de HAP tratados em um grande centro de referência no Brasil ao longo de um período de cinco anos (2008-2013).^(7,8) Durante esse período, 178 novos casos diagnosticados foram incluídos no registro. Durante o seguimento, dois pacientes apresentaram hematoma subdural espontâneo, o que corresponde a uma incidência de 1,1% (IC95%: 0,3-4,0): uma paciente com HAP idiopática (pressão da artéria pulmonar média basal de 50 mmHg; débito cardíaco de 4,3 L/min) que utilizava bosentana, e um paciente com HAP associada à esquistossomose (pressão da artéria pulmonar média basal de 55 mmHg; débito cardíaco de 2,71 L/min) que utilizava sildenafil. Nenhum desses pacientes estava em uso de anticoagulantes orais.

Nosso registro fornece os primeiros dados coletados prospectivamente sobre a incidência de hematoma subdural espontâneo em pacientes com HAP em tratamento em um centro de referência terciária. Nossos resultados confirmam a afirmação de que os acontecimentos relatados no IMPRES não são triviais e verdadeiramente representam

uma das principais causas de preocupação quanto à segurança do uso de imatinibe na HAP.

Luis Felipe Lopes Prada
Pneumologista, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Francisca Gavilanes
Pneumologista, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Rogério Souza
Professor Livre-Docente em
Pneumologia, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, São Paulo,
SP, Brasil

Referências

1. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, et al. Imatinib Mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765>
2. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2006;61(8):736. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.064097>
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>
4. Song KW, Rifkind J, Al-Beirouti B, Yee K, McCrae J, Messner HA, et al. Subdural hematomas during CML therapy with imatinib mesylate. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(8):1633-6. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190310001615666>
5. Simonneau G, Hwang LJ, Teal S, Galie N. Incidence of subdural hematoma in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in two randomized controlled clinical trials. *Eur Respir J*. 2012;40(suppl 56):941.
6. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(4):872-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00039212>
7. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2014 Oct 9. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1036>
8. Gavilanes F, Alves JL Jr, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2014;40(6):609-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000600004>