



MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 4 | 2022

ISSN 2764-7064 (impresa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 1 | número 4 | 2022

MEDICINA

Ciência e Arte

Editor-chefe

José Galvão-Alves

Co-editor

Leandro Reis Tavares

Secretaria Científica

Bruna Cerbino de Souza

Coordenador Institucional (CREMERJ)

Walter Palis Ventura

Conselho Editorial

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Anna Gabriela Fuks

Antônio Rodrigues Braga Neto

Cláudia Burlá

Daniel Goldberg Tabak

Francisco José Barcellos Sampaio

Henrique Sérgio Moraes Coelho

João Gonçalves Pantoja

José Roberto Ramos

Juliana de Seixas Correa

Luiz José de Souza

Luiz Roberto Fernandes Costa

Marcos Freitas Knibel

Maria Marta Regal de Lima

Maurício Bungerd Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

Mauro Corrêa Filho | Editorarte Projetos de Comunicação e Editora Ltda.

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional
Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Clovis Bersot Munhoz

Primeiro Vice-Presidente

Guilherme Castelliano Nadais

Segunda Vice-Presidente

Célia Regina da Silva

Secretário-Geral

Hélio Fernando de Abreu

Primeiro Secretário

Marcelo Erthal Moreira de Azeredo

Segundo Secretário

Yuri Salles Lutz

Tesoureiro

Luiz Fernando Nunes

Primeiro Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Benjamin Baptista de Almeida

Corregedor

Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre

Vice-Corregedor

Luiz Zamagna

ISSN versão impressa: 2764-7064

ISSN versão online: 2764-7072

Bibliotecária do CREMERJ: **Cintia Baixas**

A revista está também disponível online:

<https://www.cremerj.org.br/revistasmedicina/>

© 2022 CREMERJ. Todos os direitos reservados.

A revista “Medicina – Ciência e Arte” é uma publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), e tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas.

CREMERJ - Praia de Botafogo (228), loja 119b - Botafogo - Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22250-145

06	EDITORIAL/EDITORIAL <i>Clovis Bersot Munhoz</i>
07	ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES História da Medicina: Para que serve. Qual sua finalidade History of Medicine: What is it for. What is your purpose <i>Carlos Alberto Basilio de Oliveira</i>
13	Lúpus Eritematoso Sistêmico: o que o clínico precisa saber Systemic Lupus Erythematosus: what a clinician should know <i>Mirhelen Mendes de Abreu</i>
31	Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos Nephrotoxicity – basic aspects <i>Caroline Azevedo Martins, Mauricio Younes-Ibrahim</i>
45	Mediólise Arterial Segmentar – revisão da literatura e relato de casos Segmental Arterial Mediolysis - literature review and case reports <i>Pedro Guido Sartori, Arno von Ristow, Daniel Leal, Bernardo Massière, Flávia S. Moreira, Paula Vivas, Alberto Vescovi</i>
55	Atualização em Câncer de Mama Breast Cancer - Update <i>Maurício Magalhães Costa</i>
74	Microbioma e doença pulmonar obstrutiva crônica Microbiome and chronic obstructive pulmonary disease <i>Hisbello da Silva Campos</i>
86	CASO CLÍNICO / CASE REPORT Enteropatia induzida por Olmesartana – uma causa pouco conhecida de diarreia crônica Olmesartan-induced enteropathy – a little-known cause of chronic diarrhea <i>José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza</i>
93	INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

Um grande passo para nós

A big step for us

Clovis Bersot Munhoz | Presidente do CREMERJ

É com muita alegria que compartilhamos a última edição de 2022 da nossa revista científica *Medicina, Ciência e Arte*. Este trabalho foi pensado, desde seu início, por nossos médicos com o objetivo de oferecer um conteúdo científico mais abrangente, qualificado e focado no dia a dia profissional.

O fortalecimento da educação médica continuada é um dos compromissos do CREMERJ, e percebemos que poderíamos ofertar mais informação para todos os médicos do estado do Rio de Janeiro. Para garantir a qualidade e a isenção, o Conselho Editorial da revista é composto por renomados professores da Academia Nacional de Medicina (ANM) e de universidades, além de colegas atuantes em atividades públicas e privadas.

Ainda como parte desse nosso comprometimento com a área científica, recentemente o CREMERJ realizou o Prêmio Professor Ricardo Cruz, organizando uma edição mais ampliada, com mais categorias. O Conselho também tem trabalhado em parcerias de cunho científico com outras entidades médicas. Além disso, tem todas as outras programações que o CREMERJ tradicionalmente promove, como eventos científicos presenciais ou em formato de webinar.

O lançamento da nossa revista este ano foi uma ação assertiva e, para nós, um importante passo. Procuramos contemplar diferentes especialidades justamente para oferecer um conteúdo instigante. Nesta edição, nossa publicação abordará os temas: história da medicina; lúpus eritematoso sistêmico; aspectos básicos da nefrotoxicidade; relato de casos sobre mediólise arterial segmentar; atualização em câncer de mama; microbioma e doença pulmonar obstrutiva crônica; e relato de caso sobre enteropatia induzida por Olmesartana.

Encerramos este ano com a felicidade de termos conseguido lançar nossos quatro volumes em 2022. Para o próximo ano, certamente, nossa revista científica continuará forte e completa e já estamos com grande expectativa para o conteúdo que está por vir. Aproveitamos para reiterar os nossos votos de um 2023 repleto de saúde e realizações.

Desejamos a todos uma boa leitura!

História da Medicina: Para que serve. Qual sua finalidade

History of Medicine:

What is it for.

What is your purpose

Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Professor Emérito. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Professor Titular. Anatomia Patológica. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

Correspondência

Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Departamento de Patologia

Disciplina de Anatomia Patológica

Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã

Rio de Janeiro - RJ CEP: 20270-901

E-mail: basiliopatologia@br.inter.net

“Nada sabe de sua arte aquele que lhe desconhece a história.”

Goethe

A História tem suas origens remotas nas cronologias da Mesopotâmia e do Egito, nos relatos da Bíblia e nas Histórias de Heródoto (484-425 a.C.), o "Pai da História". Heródoto foi o primeiro a usar a palavra "história" no sentido de pesquisa e relatório ou exposição dessa pesquisa.

A disciplina História, tratada a princípio como história universal, foi dividida por assuntos, em virtude do acúmulo de conhecimentos. A medicina, por sua importância e interesse, despertou a atenção do próprio Heródoto e de Hipócrates. A História da Medicina é a reconstituição do passado da ciência médica. É tão antiga quanto as artes de Asclépio, deus da Medicina, e de Clio, musa da História. Suas raízes estão no século de Péricles (século V a.C.), que viu nascerem a História de Heródoto e a Medicina de Hipócrates. Da própria Coleção Hipocrática, uma das raras obras científicas do período pré-socrático conservada, consta a primeira obra escrita sobre História da Medicina, intitulada "Da Medicina Antiga", onde afirma: "na arte médica é fundamental o princípio de que as conquistas, que constituem o patrimônio do passado, devem servir de base às investigações do presente".

A seguir, Hipócrates traça a origem e a evolução da medicina a partir da evolução da alimentação humana. O nascimento da medicina se confunde com a descoberta do regime alimentar. É o desenvolvimento sobre o conhecimento dos alimentos adaptado aos diferentes tipos de

doenças que marca o início da medicina propriamente dita. A medicina primitiva seria, portanto, uma espécie de culinária aplicada a cada tipo de condição patológica. Desta forma, em conformidade com o pensamento de Hipócrates, coloca-se a medicina em bases racionais e se atribui aos homens, e não aos deuses, o conhecimento inicial sobre a história natural das doenças.

Durante o período clássico (Grécia Clássica e Império Romano) e por meio de Galeno (130-200), a medicina continuou a se basear em Hipócrates. A autoridade de Hipócrates e a de Galeno durante muitos séculos foram dominantes no âmbito da medicina.

No século XIX, os historiadores adotaram amplamente o conceito de que o desenvolvimento da sociedade sofre influência de seu contexto material e cultural, que dá aos fatos históricos sua base comum, sua continuidade e sua coerência. Cabe ao historiador registrar os fatos e interpretá-los. A História passa a ser definida como o registro dos fatos e as ideias dos historiadores sobre eles e entendida como a ciência dos homens no tempo, sendo importante o presente para a compreensão do passado e vice-versa. O conhecimento do passado é coisa em progresso, que se transforma e se aperfeiçoa. A História, feita de fatos e interpretação destes, é transitória, pois novos fatos são acrescentados e a interpretação muda. Por tal motivo, não existe

a história definitiva. Define-se a História como "um processo contínuo de interação entre o historiador e seus fatos, um diálogo sem fim entre o presente e o passado".

Ao mesmo tempo, o campo dos estudos históricos alargou-se consideravelmente. A História não se limitava apenas ao estudo das disputas dinásticas, das guerras e dos tratados de paz. Ela tornou-se a história da civilização, a história do homem em sua luta para adaptar-se ao mundo.

Na segunda metade do século XIX, a História da Medicina tornou-se uma disciplina crítica, com a colaboração interdisciplinar de historiadores, filologistas, filósofos e médicos. Os problemas médicos passam a ser vistos de forma dinâmica e como resultado das ideias e instituições geradas pela estrutura material e cultural de dado período. Assim, as teorias médicas que norteiam a prática profissional são vistas como aspecto do conhecimento geral de determinado período, como produtos da influência da concepção filosófica predominante. O estudo da gênese e da evolução das doutrinas médicas é, por assim dizer, a filosofia da História da Medicina.

A interpretação das teorias médicas como produto de seu tempo permite compreender: a interpretação da doença como fenômeno sobrenatural e o caráter mágico-religioso da medicina arcaica (Mesopotâmia e Egito) determinados pela concepção mítica do mundo; a interpretação da doença em termos de causas naturais

racionalmente inteligíveis pelos médicos gregos como consequência da abordagem racional do mundo pelos filósofos jônicos; o pensamento teológico dos médicos medievais derivado da filosofia escolástica; a significação do movimento anatômico (Vesalius, Da Vinci) durante a Renascença (1453-1600) como consequência do nascer de novo da arte e da cultura da Grécia Clássica; a medicina baseada nas ciências naturais, que se desenvolve com o nascimento da ciência moderna no século XVII; a medicina classificatória (classificação das doenças a partir dos sintomas) do século XVIII como consequência da forma de organização do conhecimento científico determinada pelo racionalismo cartesiano; e a concepção anatomoclínica (Morgagni, 1682-1771; Bichat, 1771-1802) da medicina moderna consequente ao empirismo e ao positivismo do século XIX. A criação da patologia celular (1855), por Rudolf Virchow (1821-1902) e até mesmo da descoberta dos raios X, em 1895, por Wilhelm Conrad Röntgen (1845 - 1923), que mereceu o Prêmio Nobel de Física (1901).

Sob a influência desta última corrente, ocorreu na primeira metade do século XX, principalmente na Alemanha, com Sudhoff (1853 - 1938), grande avanço nos estudos da História da Medicina. Sudhoff criou a Cátedra de História da Medicina e fundou o primeiro Instituto de História da Medicina, transformando Leipzig no grande centro de estudo desta disciplina.

Este renascimento da ciência da História da Medicina na Alemanha irradiou-se com a criação da disciplina nas universidades da Europa e da América. Em nosso meio sobressaem os nomes de Ivolino de Vasconcellos (1917-1995), Pedro Salles (1904-1998), Lycurgo Santos Filho (1910 - 1998), Carlos da Silva Lacaz (1915-2002) e Joffre Marcondes de Rezende (1921 - 2015) e continua com a provocação de Sebastião Gusmão sobre a influência de necessário conhecimento da História da Medicina para constituir disciplina fundamental à cultura e completa formação da mentalidade médica.

Estas considerações sobre a História seriam aplicáveis também à História da Medicina. Esta é, antes de tudo, medicina, uma disciplina da História. Mas seria um erro pensar que ela é de interesse apenas para historiadores, e não para médicos. História da Medicina é também medicina, uma forma de abordagem para compreender melhor a própria medicina. É do conhecimento comum que um dos melhores métodos de expor um assunto é o método histórico. Abordar uma questão a partir do momento em que ela nasce, compreendendo as circunstâncias que a originaram, seguir sua evolução, conhecer os fatos e as razões que apoiam ou contradizem as diversas teorias, que sobre ela foram emitidas, é uma ótima maneira de compreender a questão. Como afirmou Aristóteles (384-322 a.C.), entendem-se

melhor as coisas e os conceitos quando se tem uma visão clara de como se formaram.

Afirmar a importância da História da Medicina é afirmar a importância da própria medicina. A imagem que o médico tem do passado de sua profissão influencia seu pensamento e, portanto, sua ação. Um médico sem nenhum conhecimento de História da Medicina pode tratar com sucesso seu paciente. Entretanto, quando sua ação é dirigida a um grupo de indivíduos, ou quando esta ação deve ultrapassar a simples interferência técnica na biologia de um indivíduo, ele necessitará de conhecimentos históricos. O sucesso de sua ação poderá depender da correta apreciação dos fatores sociais, econômicos, religiosos e filosóficos que determinam a situação. Esta apreciação pode ser adquirida somente como resultado de análise histórica. Ver a história das epidemias que ocorreram nos séculos passados e as que nos atormentam em dias atuais.

A História da Medicina mostra como o conceito de uma enfermidade, sua etiologia e seu tratamento, prevalentes em um momento dado, podem ser substituídos por outros melhores. Esta noção da transitoriedade da verdade científica educará o médico no espírito independente e crítico, tornando-o preparado para assimilar as mudanças, as novas verdades que na medicina ou na sociedade se desenvolvem.

A História da Medicina, em sua tríade conceitual – histórica, filosófica e ética –

está repleta de situações e decisões que marcaram nossa história. Uma delas, que envolve questão clínico-cirúrgica, com fundamental princípio fisiopatológico, pode ser retratada como legítimo exemplo de acontecimento real que passou para a História da Medicina.

A partida para se discorrer sobre a história do hiperparatireoidismo foi a primeira cirurgia com sucesso para excisão de um tumor de paratireoide realizada por Felix Mandl, no dia 30 de julho de 1925, em Viena, na clínica do professor Anton von Eiselsberg, famoso discípulo de Billroth. Nesta época ainda prevalecia o conceito de que a doença descrita por von Recklinghausen, a conhecida osteíte fibrosa cística, levaria ao aumento da paratireoide, sendo considerado fenômeno compensatório, necessário para manter a homeostase metabólica.

Albert, condutor de bonde, com 38 anos de idade, paciente de Mandl, teria participado do exército austríaco durante a Primeira Guerra Mundial, se não tivesse sido dispensado por contrair tuberculose. Em 1921 foi internado por dores nos pés e nas pernas. Um exame radiológico, feito em 1923, mostrou que seus ossos estavam transparentes e com vários cistos que se faziam acompanhar de acentuada fibrose. O diagnóstico, então, ficou fechado – doença óssea de von Recklinghausen. Estabeleceu-se neste momento a necessidade de uma decisão: o que tratar primeiro – a doença óssea ou o tumor cervical que seria

o adenoma de paratireoide, considerado, à época, decorrência funcional.

Em 1924, Albert teve fratura do osso da perna. Foi notado também que sua urina continha um forte precipitado brancacento. O cirurgião vienense permanecia fiel ao conceito de que a doença óssea seria a condição primária e a neoplasia da paratireoide traduziria reflexo da condição patológica do esqueleto. Mandl chegou ao extremo de transplantar para Albert quatro glândulas paratireoides removidas de um homem que havia morrido de acidente automobilístico, ocorrido em Viena, com parada cardíaca comprovada.

Algum tempo depois, as condições clínicas do paciente tornaram-se mais críticas. Antes do final de julho daquele ano, Felix Mandl estava decidido a retirar o tumor da paratireoide. Submetido à cirurgia da lesão adenomatosa, os resultados foram extraordinários e inacreditáveis. Em uma semana, os precipitados urinários não mais existiam, com o desaparecimento das dores ósseas. Dentro de três meses o paciente voltou a caminhar e o exame radiológico mostrou alguma evidência de recalcificação do esqueleto. O enigma fisiopatológico havia sido resolvido. Ironicamente, o estado geral de Albert não favorecia a plena recuperação clínica pela extensão e gravidade do desequilíbrio metabólico. A lesão óssea avançada e a litíase renal eram muito intensas. Chegou-se a realizar em 1932

uma segunda exploração cirúrgica do lado oposto do pescoço, que nada acrescentou de importante.

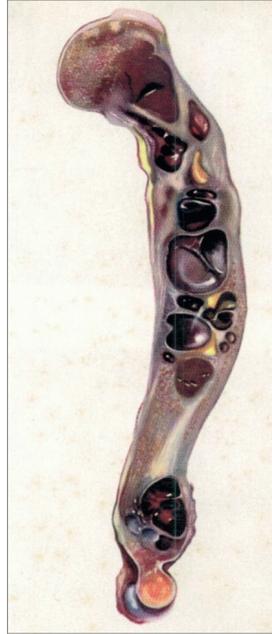
Deve-se destacar a atividade desenvolvida por Felix Mandl, no campo da pesquisa clínica e, principalmente, cirúrgica, quando diante da afirmativa de von Recklinghausen (1885) como professor catedrático de Anatomia Patológica, da Universidade de Viena, em uma época que pouco ou nada se modificava diante do célebre aforisma “Magister dixit” anunciada por eminente figura no campo da Patologia. Este fato remonta, em termos, para a epopeia bíblica da vitória de David sobre Goliath. Deixou um legado, com o compromisso de honrar a pesquisa científica, ao encerrar brilhante capítulo nas páginas da cirurgia endócrina.

Estamos diante, portanto, de fato histórico, de condição verídica, empregada pelo sentido de vida, por meio de façanha médica heroica, ao fazer considerar a necessidade de maior observação clínica, sem conclusões tão imediatas, de fácil definição anatomoclínica. Essa situação no contexto médico mostra que devemos exigir maior rigor científico ao firmar uma sentença patológica e sua consequente programação fisiopatológica, embora se reconheça que o período do conhecimento médico na ocasião estava mais voltado para a valorização das manifestações ósseas, no universo das condições patológicas do esqueleto.

HISTÓRIA DO HIPERPARATIREOIDISMO



Alterações ósseas no Hiperparatireoidismo Primário. Esta ilustração foi apresentada no trabalho original de von Recklinghausen em 1891. As ilustrações esqueléticas mostram múltiplas deformidades de fraturas, as expansões císticas dos ossos das extremidades e da coluna vertebral, ao lado de deformidades torácicas (ilustração colhida do Oxford Loose-Leaf Medicine 4:502, 30-11, Oxford, 1950).



Observa-se em corte sagital do úmero direito de paciente com hiperparatireoidismo primário, osso grandemente deformado. Sofreu várias fraturas. O parênquima mostra-se substituído em grande parte por várias expansões císticas. Os cistos são ocupados por fluido acastanhado ou por material gelatinoso rico em osteoclastos. Presença de tumor marrom de células gigantes são descritos. (Hunter, D., e Turnbull H. M.: Hyperparathyroidism, Brit. J. Surg. 19:203, 1931).

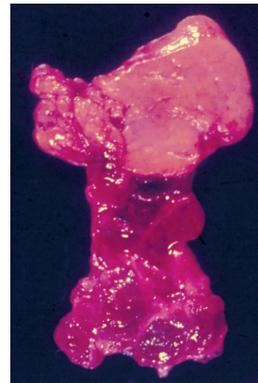
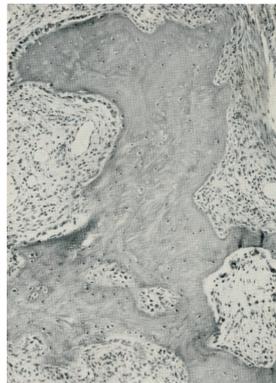


Friedrich Daniel von Recklinghausen. Nasceu em dezembro de 1833 em Westfalen. Descreveu, além da osteíte fibrosa cística, a clássica hemocromatose. Explicou o método de impregnação pela prata. Faleceu em agosto de 1910 em Strasbourg.



Felix Mandl (1898 – 1957) Fez a primeira paratireoidectomia documentada em 1925. Foi professor de cirurgia geral e endócrina no Departamento de Cirurgia no Frenz-Joseph-Spital, Viena, na Áustria.

Estudo microscópico do parênquima ósseo em área muito próxima de um tumor marrom. Mostra quadro morfológico com proliferação de fibroblastos nos espaços medulares, ao substituir o tecido hematopoiético, ao lado de plena atividade osteolítica e osteoblástica com disposição em paliçada. Observa-se nítida camada de osteoblastos em torno de lacunas císticas que abrigam vários osteoclastos, que aceleram a destruição das traves ósseas (H.E. x 100). A calcitonina, ao contrário, promove a absorção do cálcio pelo sistema esquelético e inibe a reabsorção do osso pelos osteoclastos.



Adenoma de células principais da paratireoide. A retirada cirúrgica da lesão se faz acompanhar de parênquima tireoideo aderido, conforme clássico procedimento cirúrgico, pela possibilidade de haver penetração de tecido tumoral no território da tireoide, além de permitir ao patologista verificar a hiperplasia difusa de células “C” produtora de calcitonina, em resposta ao aumento de cálcio na circulação pelo excesso de paratormônio circulante produzido por neoplasia da paratireoide.

Lúpus Eritematoso Sistêmico: o que o clínico precisa saber

Systemic Lupus Erythematosus: what a clinician should know

Mirhelen Mendes de Abreu, M.D., Ph.D.

Professora de Reumatologia – UFRJ

Mestre e Doutora pela UNIFESP

Pós-doutorado em Reumatologia pela Universidade de Harvard

Pesquisadora Visitante do Departamento de Reumatologia do Brigham and Women's Hospital. Escola de Medicina da Universidade de Harvard

Correspondência

Mirhelen Mendes de Abreu

Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Laboratório MAPeAr (Métodos e Análises para Pesquisas em Agravos Reumatológicos)

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255/7º andar
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21941-617

E-mail: mirhelen@hucff.ufrj.br

RESUMO

Lúpus eritematoso sistêmico (lúpus) é uma doença crônica, autoimune, sistêmica, caracterizada pela sua heterogeneidade clínica, curso imprevisível e períodos de agudização. Novos critérios de classificação elaborados pela associação entre a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foram publicados em 2019 e permitem a sua detecção precoce e mais precisa. Vários endótipos da doença têm sido reconhecidos ao longo dos anos. Há progressiva identificação de casos leves na sua apresentação, mas quase 50% destes progride para formas mais graves. As metas de tratamento incluem a sobrevivência do paciente a longo prazo, prevenção de agudização e da instalação de danos crônicos irreversíveis, além de otimização de qualidade de vida relacionada à saúde. O tratamento se caracteriza pela terapia imunossupressora de alta intensidade para controlar a atividade da doença, seguido por um período mais longo de terapia menos intensiva para consolidar a resposta e evitar recaídas. O manejo das morbidades associadas, especialmente infecções e aterosclerose, é de suma importância. Novos agentes imunossupressores sintéticos ou biológicos – utilizados isoladamente ou em combinação, ou sequencialmente, melhoraram as chances de se alcançar as metas terapêuticas tanto a curto prazo quanto a longo prazo, incluindo minimização de uso de glicocorticoide.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; critérios de classificação; desfechos; autoanticorpos

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (lupus) is a chronic, autoimmune, systemic disease characterized by its clinical heterogeneity, unpredictable course and periods of sharpness. New classification criteria drawn up by the association between the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) were published in 2019 and allow for early and more accurate detection. Several endotypes of the disease have been recognized over the years. There is progressive identification of mild cases in their presentation, but almost half of these progress estheless to more severe forms. Treatment goals include long-term patient survival, prevention of acute and irreversible chronic damage, and health-related quality of life optimization. Treatment is characterized by high-intensity immunosuppressive therapy to control disease activity, followed by a longer period of less intensive therapy to consolidate response and prevent relapses. The management of associated morbidities, especially infections and atherosclerosis, is of paramount importance.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; clinical practice; classification criteria; current treatment

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: O FASCÍNIO E O DESAFIO NA PRÁTICA CLÍNICA

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica, clinicamente heterogênea, com níveis variados de gravidade e curso crônico com períodos de agudização e

remissão¹. Em sua etiopatogenia, tanto a imunidade inata quanto a adquirida estão envolvidas. A interação de genes com fatores ambientais leva a inúmeras alterações imunológicas que culminam em persistentes respostas imunes contra ácidos nucleicos autólogos. Danos teciduais — causados por autoanticorpos ou depósitos de complexos imunes — ocorrem em diversos órgão, como rins, coração, vasos, sistema nervoso central, pele, pulmões, músculos e articulações, acarretando significativa morbidade e aumento da mortalidade.⁽¹⁾

Um fascínio histórico

O fascínio provocado pelo desafio clínico é histórico. Hipócrates (460-375 a.C.) foi o primeiro a descrever úlceras cutâneas orais como “herpes estiomene”.⁽²⁾ Pelo que podemos dizer, Herbernus von Tours foi o primeiro a aplicar o termo lúpus a uma doença de pele, em 916 a.C. Depois disso, uma série de termos incluindo “lúpus” e “herpes estiomene” foi usada para descrever úlceras cutâneas. Willan (1757-1812) ampliou a classificação de doenças de pele utilizando o termo “herpes” para doenças vesiculares e “lúpus” para doenças destrutivas e ulcerativas da face. A primeira descrição clara do lúpus eritematoso foi relatada por Bielt e citada por seu aluno Cazenave sob o termo “eritema centrífugo” em 1833. Em 1872, Kaposi subdividiu lúpus nas formas discoides e sistêmicas e introduziu o conceito de doença sistêmica com um desfecho potencialmente fatal.⁽³⁾

Os principais marcos da história do lúpus incluem a descrição da célula lúpus eritematoso (célula LE); a compreensão da relevância de sua agregação familiar; o reconhecimento da falta de um padrão típico de doença e a necessidade de considerar um panorama geral para a sua classificação; e a descoberta do modelo de camundongos neozelandeses (lúpus branco). Em 1954, o lúpus induzido pela hidralazina foi descrito e em 1982 os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (Critério ACR 1982) foram publicados. Durante 1964-1990, o tratamento de formas graves da doença com altas doses de glicocorticoides e imunossuppressores/citotóxicos foi induzido.⁽³⁾

Neste artigo de atualização, procura-se fornecer uma abordagem prática para o raciocínio clínico e terapêutico frente ao manejo do paciente com lúpus. Conceitos em evolução acerca do lúpus eritematoso sistêmico incluem uma revisão da epidemiologia e suas contribuições para a compreensão etiopatológica, a diversidade e prevalência das principais formas de apresentação clínica, os índices clinimétricos para o manejo clínico, bem como os alvos terapêuticos. Por fim, apontam-se potenciais perspectivas propedêuticas e terapêuticas relacionadas à doença e ao paciente.

Epidemiologia e Etiopatogenia

Lúpus tem uma predominância feminina impressionante, com quase 10 mulheres

para cada homem afetado pela doença. A incidência varia entre 0,3 e 31,5 casos por 100.000 indivíduos por ano e tem aumentado nos últimos 40 anos, provavelmente em razão do reconhecimento de casos mais leves. A taxa de prevalência ajustada em todo o mundo varia entre 50-100 casos por 100.000 adultos.⁽⁴⁾

Registros populacionais evidenciam que cerca de 50% dos casos têm manifestações leves em sua apresentação. Em contrapartida, nos centros de referência terciários a maioria dos casos tem doença moderada ou grave. Quanto à progressão da doença, embora a maioria dos pacientes com lúpus inicialmente apresente formas leves, uma proporção pode progredir em gravidade, de modo que casos leves, moderados e graves são divididos igualmente ao longo do tempo para 1/3 em cada categoria. A qualidade de vida relacionada à saúde é muito comprometida. O custo direto anual (referente à saúde) está altamente relacionado à gravidade da doença e aos órgãos envolvidos e é estimado em pelo menos US\$ 3.000 a US\$ 12.000 nos EUA e € 2500 a € 5000 na Europa para pacientes com moderada para doenças graves.⁽⁵⁾

Fatores ambientais, herança e segregação concomitante com outras doenças autoimunes

Radiação ultravioleta, tabagismo e fármacos são fatores ambientais bem estabelecidos por sua associação com a

patogênese do lúpus. Pelo menos 118 fármacos têm sido associados ao lúpus induzido, particularmente procainamida e hidrazina; associação entre inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) e lúpus tem sido atribuída à produção de anticorpos anti-DNA. Entre todos os autoanticorpos relacionados ao lúpus, anticorpos antifosfolipídios (aPL) e anti-DNA foram associados ao tabagismo.⁽⁶⁾

Em geral, um modelo aditivo poligênico com agregação familiar de casos de lúpus e, também, com outras doenças autoimunes tem sido observado.⁽⁷⁾ Em um estudo nacional de Taiwan, os riscos relativos (RRs) para lúpus foram de 315,9 para gêmeos monozigóticos de pacientes com lúpus, 23,7 para irmãos, 11,4 para pais, 14,4 para filhos e 4,4 para cônjuges sem similaridade genética. A concordância de lúpus em gêmeos monozigóticos foi estimada ser em torno de 25%. Herança geneticamente determinada foi calculada em 43,9%, enquanto fatores ambientais compartilhados e não compartilhados representaram 25,8% e 30,3% da suscetibilidade ao lúpus, respectivamente. Riscos relativos em indivíduos com um parente de primeiro grau com lúpus para várias doenças autoimunes variam de 5,87 para síndrome de Sjögren (SS) primário, 5,40 para esclerose sistêmica, 2,95 para miastenia grave, 2,77 para miosite inflamatória, 2,66 para artrite reumatoide (AR), 2,58 para esclerose múltipla, 1,68 para *diabetes mellitus* tipo 1, 1,39 para doenças

intestinais inflamatórias (DII) e 0,86 para vasculite. Esses dados são relevantes para subsidiar aconselhamento genético para familiares de doenças autoimunes. A agregação familiar de síndrome de Sjögren, artrite reumatoide e lúpus foi delineada pelo uso de sequenciamento de exoma completo em 31 famílias com doenças autoimunes reumáticas. Adicionalmente, variações genéticas raras no receptor de células T parecem ser o denominador comum para esta agregação.⁽⁷⁾

Principais fenótipos clínicos

Diagnóstico de lúpus e a confusão com critério de classificação versus diagnóstico: “escolhendo sabiamente”

O diagnóstico pode ser desafiador em: (1) estágios iniciais da doença, quando um número limitado de características pode estar presente; (2) casos negativos de anticorpo antinuclear (ANA) e (3) apresentações raras, que podem, no entanto, ser graves e exigir tratamento imediato. De acordo com a literatura, olhar de não reumatologistas é menos consistente para avaliar artrite e para interpretar características da doença que não estão presentes simultaneamente. Um teste de ANA negativo não pode descartar o diagnóstico de lúpus, porque até 20% dos pacientes podem ser negativos (verdadeiros ou falsos negativos) em vários estágios da doença, embora tipicamente a taxa de lúpus ANA negativo seja muito menor.⁽⁸⁾

Outras “escolhas imprudentes” incluem (a) repetição do teste de ANA (se um dia positivo), (b) teste frequente de sorologia em pacientes com doenças cada vez melhores ou inativas e (c) omitir urinálise da verificação laboratorial de rotina. Semelhantemente para outras doenças crônicas, é importante descartar causas não relacionadas ao lúpus ao tentar explicar determinados sintomas do paciente. Dentre as mais frequentes imitações de lúpus, as infecções virais ou as infecções parasitárias, como leishmaniose e malignidades linfoides, precisam ser consideradas e excluídas.⁽⁸⁾

O diagnóstico de lúpus é clínico, apoiado por investigação laboratorial indicativa de reatividade imunológica ou inflamação em vários órgãos. A combinação de três conjuntos de critérios de classificação (ACR-1997, SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019) garante a captura de grupos não sobrepostos de pacientes (embora em detrimento da especificidade reduzida). ANA ou outra positividade imunológica (autoanticorpos ou hipocomplementenemia) é necessária para classificação de lúpus, de acordo com o SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019, mas não com os critérios ACR, 1997.⁽⁹⁾

O cumprimento dos critérios de classificação não é necessário para o diagnóstico de lúpus (Figura 1 e Figura 2).⁽⁸⁻¹³⁾ Em pacientes com doença precoce, o SLICC e o EULAR/ACR são mais sensíveis que o ACR, enquanto o EULAR/ACR tem especificidade superior. Apesar desse excelente desempenho, o óbito de alguns pacientes

com doença potencialmente grave ainda é um risco. Modificação dos critérios de classificação pode melhorar sua sensibilidade,

permitindo diagnóstico precoce e tratamento de mais pacientes com alta carga de doença.⁽¹⁰⁻¹³⁾

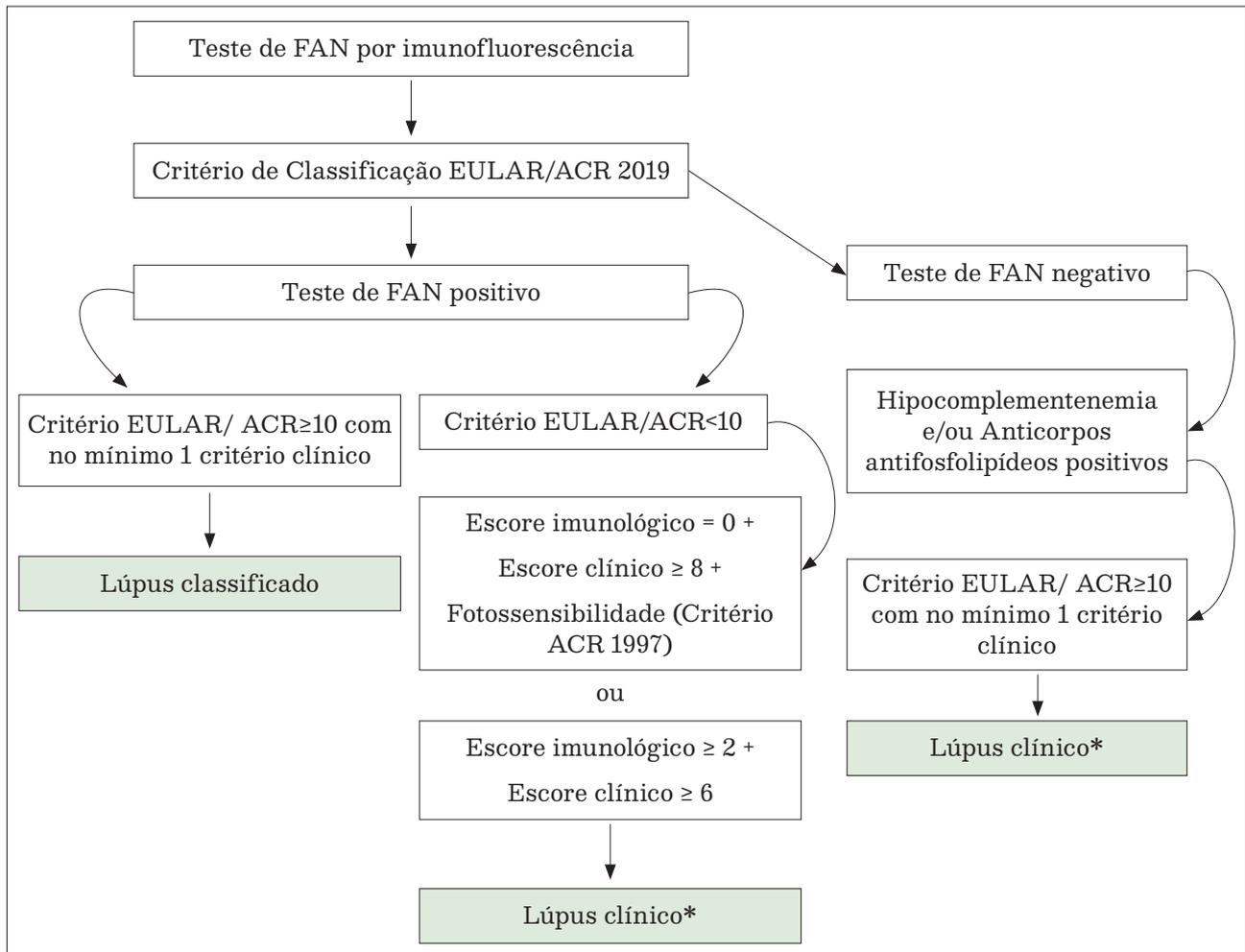


Figura 1

Abordagem diagnóstica para paciente com suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e uso de critérios de classificação para auxiliar o diagnóstico clínico.⁽¹⁸⁾ O diagnóstico de LES é clínico, apoiado por alterações laboratoriais, incluindo ensaios sorológicos. Os critérios de classificação não são feitos para o diagnóstico de lúpus. Entre os critérios de classificação, o EULAR/ACR-2019 tem a melhor combinação de sensibilidade e especificidade, mas requerem FAN positivo como critério de entrada. No entanto, para o diagnóstico, alguns pacientes podem ser negativos para FAN. Nesses casos, níveis séricos de complemento baixos e/ou anticorpos antifosfolípídeos positivos poderiam ser usados como critério de entrada alternativo no algoritmo de classificação. Para pacientes que estão ao limiar de classificação (ou seja, escore EULAR/ACR <10), a inclusão de fotossensibilidade (definida como nos critérios ACR-1997) ou uma combinação de características imunológicas e clínicas ainda podem ser utilizadas para o diagnóstico da doença.⁽¹³⁾

Em cada domínio, somente a maior pontuação do critério é considerada

Domínio clínico	Peso		Peso
<i>Constitucional</i>		<i>Serosite</i>	
Febre	2	Derrame pleural ou derrame pericárdico	5
<i>Hematológico</i>		Pericardite aguda	6
Leucopenia	3	<i>Musculoesquelético</i>	
Trombocitopenia	4	Envolvimento articular	6
Hemólise autoimune	4	<i>Renal</i>	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		Proteinúria >0,5g/24h	4
Delírio	2	Biópsia renal LN classe III ou V	8
Psicose	3	Biópsia renal LN classe II ou IV	10
Crise convulsiva	5		
<i>Mucocutâneo</i>		Pontuação do domínio clínico: 0 - 39	
Alopecia não cicatrizante	2		
Úlceras orais	2		
Lesões subagudas ou discoides	4		
Lesões agudas	6		
Domínio imunológico	Peso		Peso
<i>Proteínas do sistema complemento</i>		<i>Anticorpos antifosfolípeos</i>	
C3 ou C4	3	Anticorpos anticardiolipinas OU anticoagulante lúpico OU anticorpos antibeta 2 glicoproteína I	2
C3 e C4	3		
<i>Anticorpos específicos para o lúpus</i>		Pontuação do domínio imunológico: 0 - 12	
Anti-DNA dupla hélice ou anticorpo anti-Sm	6		

Figura 2

Escala de Pontuação pelo Critério de Classificação EULAR/ ACR 2019. Total de Pontuação do Critério EULAR/ ACR 2019: 0 (mínimo) – 51 (máximo).⁽¹³⁾

Endótipos e órgãos dominantes no lúpus

Entre os vários endótipos, lúpus de início infantil (cLES); lúpus dominante em órgãos (dermatológica, musculoesquelética, renal, neurológico, hematológico); lúpus com síndrome antifosfolípide (SAF) e lúpus com síndrome de Sjögren (SS) receberam mais atenção devido a diferenças no prognóstico e tratamento.⁽¹¹⁾ Lúpus infantil tem atividade mais intensa na apresentação e

é mais provável que seja grave, exigindo tratamento agressivo e intenso acúmulo de danos. A presença de SAF aumenta o risco de manifestações neuropsiquiátricas do lúpus, de eventos trombóticos e de complicações obstétricas. Da mesma forma, pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, serosite, SAF ou SS têm risco aumentado de desenvolver lúpus em comparação com controles pareados.

Curso clínico, padrões de atividade e fatores de mau prognóstico

Em uma grande coorte canadense, aproximadamente 70% dos pacientes com lúpus seguiram um curso de remissão.^(12,13) O restante, 30%, se dividiu igualmente entre remissão prolongada e doença persistentemente ativa. Taxas mais altas de remissão foram relatadas na Itália, com 37% dos pacientes alcançando remissão prolongada; vasculite, glomerulonefrite e doença hematológica foram associadas a uma incessante atividade da doença.

A remissão por pelo menos dois anos consecutivos está associada à interrupção do acúmulo de danos. Lúpus infantil, pacientes do sexo masculino, pacientes com baixos níveis de complemento, anticorpos anti-DNA ou antifosfolipídeos positivos, pacientes com elevada assinatura de interferon (IFN) e pacientes com índices de atividade moderada a alta são mais propensos a desenvolver lúpus grave. Esses pacientes devem ser encaminhados idealmente para centros de referência onde é oferecido atendimento multidisciplinar e especializado.

Índices clinimétricos de atividade e de cronicidade da doença – objetivando a gestão do cuidado

Devido ao envolvimento multissistêmico, há a necessidade de uso tanto de índices globais quanto de específicos para monitorar a atividade da doença, orientar a terapia e servir como resultado para

ensaios clínicos. Três são os instrumentos validados e mais utilizados: (1) Índice de Atividade de Doença (SLEDAI);⁽¹³⁾ (2) Índice British Isles Lupus Activity Group (BILAG)⁽¹⁴⁾ e (3) Segurança de Estrogênios na Avaliação Nacional do Lúpus para Atividade de Doença (SELENA)-SLEDAI. Tem-se, ainda, o índice Avaliação Global de Doença pelo Paciente (PGA).⁽¹⁵⁾ Cada índice pontua sinais e sintomas gerais de atividade da doença em diversos órgãos, incluindo dimensões com componentes clínicos e laboratoriais/ imunológicos. O SLEDAI é uma média ponderada, enquanto o BILAG fornece um conjunto abrangente de definições para atividade leve, moderada e grave em múltiplos órgãos e de acordo com o conceito de intenção de tratamento (por exemplo, BILAG A requer o uso de alta dose de glicocorticoides e/ou imunossupressores). PGA deve complementar índices de atividade objetiva, porque este último pode perder alguns itens da atividade da doença ou não ter sensibilidade para mudanças ao longo do tempo (Tabela 1).

Índice de dano crônico – Índice de Dano SLICC/ACR (IDS) (Tabela 1) está associado a desfechos clínicos adversos e à morte. Embora alguns itens do IDS sejam obscuramente definidos, ele atualmente representa uma ferramenta clínica única, validada e fácil de usar para monitorar complicações ou disfunções em uma ampla gama de órgãos devido ao lúpus ativo, aos medicamentos administrados (especialmente glicocorticoides) ou comorbidades

associadas. Com uma pontuação máxima de 46, qualquer incremento no IDS é clinicamente e prognosticamente significativo, refletindo a carga da doença. O uso de índices de atividade e danos validados

tem sido incluído nas diretrizes da EULAR para o manejo do lúpus, que recomenda avaliação de pelo menos um índice de atividade em cada visita e de IDS uma vez por ano.

Tabela 1

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
<ul style="list-style-type: none">SLEDAI-2K	<p>Características</p> <ul style="list-style-type: none">Pontua a atividade de 24 apresentações clínicas dentro de um período de 28 diasO envolvimento do órgão é ponderado de 1 a 8 (faixa 0-105) <p>Classificação de gravidade</p> <ul style="list-style-type: none">Remissão SLEDAI=0SLEDAI=1-4 Baixa atividadeAtividade moderada SLEDAI=5-10Atividade SLEDAI >10High <p>Mudanças clinicamente importantes</p> <ul style="list-style-type: none">Aumento >3 = SinalizaçãoDiminuição <3 = MelhoriaAlterar ± 3 = Atividade persistente	<ul style="list-style-type: none">Combine SLEDAI com uma Avaliação Global do Paciente (PGA) (classificado de 0 a 3 em uma linha reta de 10cm de comprimento)Avalie o PGA antes de calcular o SLEDAI, para evitar viés em avaliação médicaItens são incluídos somente se atribuídos com confiabilidade. <p>Armadilhas:</p> <ul style="list-style-type: none">Piúria devido à UTI ou bacteriúria assintomática; alopecia ou leucopenia devido ao efeito colateral da droga; derrame devido a aterosclerose; outras manifestações neuropsiquiátricas devido a anormalidades metabólicas, efeitos colaterais de medicamentos ou infecções do SNC. Esses itens pontuam somente se os sintomas forem reversíveis. <p>Armadilhas:</p> <ul style="list-style-type: none">alopecia cicatrizante;proteinúria fixa. <p>Tempo necessário para completar: 5-10min</p>

Tabela 1 (continuação)

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
<ul style="list-style-type: none">SELENA-SLEDAI Índice de Atividade	<p>Atividade definida por:</p> <ul style="list-style-type: none">alterações na pontuação do SLEDAI e/ou manifestações individuais e/ou mudanças no tratamento e/ou necessidade de hospitalização e/ou mudanças em PGA <p>Atividade leve/ moderada</p> <ul style="list-style-type: none">Alteração na pontuação do instrumento SELENA-SLEDAI de 3 pontos ou mais (mas não >12)Aumento da prednisona, mas não para >0,5mg/kg/diaAdição de NSAID ou hidroxicloroquina para atividade do lúpusaumento $\geq 1,0$ na pontuação do PGA, mas não para >2,5 <p>Atividade acentuada (grave)</p> <ul style="list-style-type: none">Mudança na pontuação do instrumento SELENA-SLEDAI para >12 pontosAumento da prednisona para >0,5mg/kg/diaNova adição de ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato ou biológicos para atividade lúpicaHospitalização pelo lúpusAumento da pontuação do PGA para >2,5	<ul style="list-style-type: none">Pacientes classificam para sinalização se ≥ 1 critério para sinalização está presenteAs mudanças de tratamento se qualificam para um sinalizador, mesmo em caso de persistente atividade em vez de exacerbaçãoUma mudança de tratamento nem sempre se correlaciona com o médicoAvaliação da atividade da doençaUm 'grande clarão' pode resultar de pequenos aumentos na atividade da doença em diferentes domíniosNão há discriminação entre sinalizadores leves <i>versus</i> moderadosTanto o número quanto a gravidade das sinalizações foram associados a acréscimo irreversível de danos (aumento de IDS) <p>Tempo necessário para completar: 10-20min</p>

Tabela 1 (continuação)

Características, ressalvas e armadilhas dos principais índices utilizados no seguimento de pacientes com lúpus: o SLEDAI-2K, o Índice de Atividade SELENA-SLEDAI e o Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)

Índice	Características e relevância clínica	Como usar, ressalvas e armadilhas
<ul style="list-style-type: none">Índice de Dano SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SDI)	<p>Características</p> <ul style="list-style-type: none">Pontua o acúmulo de danos irreversíveis em 12 sistemas de órgãosDanos causados por doenças ou efeitos colaterais de medicamentos (por exemplo, glicocorticoides ou ciclofosfamida) <p>Classificação de danos</p> <ul style="list-style-type: none">IDS 0 Sem danosIDS ≥ 1 Dano irreversível presenteIDS ≥ 3 Danos graves presentesRelevância clínicaQualquer incremento no IDS é prognosticamente significativo, associado a acréscimo de danos adicionais e mortalidade	<ul style="list-style-type: none">A pontuação do dano só é válida quando incluída após o diagnóstico de lúpusOs itens dos escores devem estar presentes por pelo menos 6 meses (cuidado com manifestações potencialmente reversíveis, por exemplo, proteinúria, alopecia)Como os itens de dano são irreversíveis, o IDS só pode aumentar sobre o tempo.Itens individuais recebem a mesma pontuação se presentes, independentemente da extensão de dano e impacto na vida do paciente.Exemplos: AVC com sequelas neurológicas mínimas <i>versus</i> déficit neurológico grave; fibrose pulmonar limitada <i>vs</i> extensaTempo necessário para completar: 10-20min

Referência 18. Fanouriakis A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 14 - 25.

Tratamento e cuidado

Os princípios e metas terapêuticas que norteiam o cuidado do lúpus incluem sobrevivência de pacientes de longo prazo, prevenção de danos aos órgãos e otimização da qualidade de vida relacionada à saúde. A terapia deve mirar em remissão ou pelo menos baixa atividade da doença e prevenção de atividade.⁽¹⁶⁾

Todos os pacientes com lúpus devem receber hidroxicloroquina, em uma dose não superior a 5mg/kg de peso corporal.

Durante o tratamento de manutenção crônica, glicocorticoides devem ser minimizados para menos de 7,5mg/dia (equivalente à prednisona) e, quando possível, retirado. Iniciação apropriada de agentes imunomodulatórios (metotrexato, azatioprina, micofenolato) pode agilizar a descontinuação de glicocorticoides. Em doença persistentemente ativa ou em atividade, adicionar outro imunossupressor ou mesmo algum biológico apropriado para o lúpus, como belimumabe, rituximabe ou ciclofosfamida,

pode ser considerado, sobretudo em doença refratária com acometimento de órgãos, ameaçadores à vida. A seguir, uma breve explanação sobre aspectos específicos do tratamento será fornecida. Esta abordagem também inclui a avaliação do estado global de saúde e do risco para eventos infecciosos, cardiovasculares, tendo em vista estratégias preventivas a serem ajustadas no seguimento desses pacientes.

Considerações especiais

1. Nefrite Lúpica

A nefrite lúpica (NL) é uma das principais causas de morbidade, de custo direto e de mortalidade em pacientes com lúpus. O risco ao longo da vida para NL grave é aproximadamente 20%, embora relatos mais antigos possam ter superestimado essas taxas. Pacientes mais jovens, especialmente masculinos, aqueles com sorologia ativa ou com atividade de doença não renal de moderada a grave estão sob maior risco de desenvolver envolvimento renal.⁽¹⁷⁾

Em referência a achados histológicos, fortes preditores para progressão de doença renal para doença renal crônica (DRC) incluem a presença de extensa fibrose intersticial, atrofia tubular e crescentes. A taxa de sobrevivência da DRC aumentou de 80% para 90% nos últimos 20 anos, fato atribuído principalmente a biópsias seriadas de acordo com a indicação clínica e à pronta intervenção com terapia imunossupressora apropriada.

Em linhas gerais, metas terapêuticas para o cuidado da nefrite lúpica incluem a redução da proteinúria em $\geq 25\%$ com taxa de filtração glomerular estável (TFG; $\pm 10\%$ do valor da linha de base) nos primeiros 3 meses após iniciação do tratamento; redução em $\geq 50\%$ da proteinúria em 6 meses; e $< 0,5$ a $0,7\text{g}$ da proteinúria de 24 horas entre 12 a 24 meses (todos mantendo TFG estável). A combinação de micofenolato com inibidores da calcineurina ou ciclofosfamida de alta dose é um regime alternativo para pacientes com proteinúria em níveis nefróticos e com fatores prognósticos adversos, respectivamente.

É recomendado manutenção subsequente à fase de indução por longo prazo com micofenolato ou azatioprina. A necessidade de minimizar a exposição do paciente a glicocorticoides tem recebido mais atenção; seguindo a pulsoterapia parenteral com metilprednisolona, recomenda-se manter dose de prednisona entre $0,3\text{mg}$ a $0,5\text{mg}/\text{dia}$, com descontinuação progressiva para $\leq 7,5\text{mg}/\text{dia}$ por 3 a 6 meses. Tratamento em crianças segue os mesmos princípios da doença adulta.⁽¹⁸⁾

2. Lúpus neuropsiquiátrico: mecanismo trombótico ou inflamatório?

Eventos neuropsiquiátricos são diversos e ocorrem mais frequentemente por ocasião do diagnóstico da doença.⁽¹⁸⁾ Entre eles, convulsões, eventos cerebrovasculares e disfunção cognitiva são os

mais frequentes. O risco de evento cerebral isquêmico é mais do que duas vezes comparado com o da população geral, com risco relativo mais elevado no primeiro ano após o diagnóstico de lúpus. Tal informação salienta o alerta para que a busca por fatores de risco se faça de modo ativo e intervenções precoces sejam instituídas. É importante ressaltar que aproximadamente 60% dos derrames ocorrem na presença de atividade sistêmica da doença, o que tem implicações em seu manejo clínico-terapêutico. Embora a maioria dos eventos se resolvam, eles estão associados à redução da qualidade de vida relacionada à saúde como também associados ao incremento na taxa de mortalidade.

Disfunção cognitiva é um problema significativo entre pacientes com lúpus, a despeito de anormalidades observadas pela ressonância magnética. Um estudo desenvolvido por Barraclough et al. avaliou alterações da ressonância magnética para identificar comprometimento de função cognitiva em pacientes com lúpus. Os resultados mostraram que os pacientes com lúpus têm pior desempenho em uma tarefa de atenção sustentada e respostas cerebrais alteradas, particularmente quando o comprometimento ocorre em regiões do núcleo caudato. O estudo destacou que pacientes com lúpus são propensos a empregar mecanismos compensatórios para manter o desempenho cognitivo e podem pontuar da mesma forma que os pacientes saudáveis pareados em grupo controle. No

entanto, os pacientes apresentaram maior propensão à fadiga.

Atribuição de manifestações neuropsiquiátricas relacionadas ao lúpus (o chamado “lúpus neuropsiquiátrico primário”) é complexa e requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar para descartar imitações (infecções, malignidade, comorbidades e outros), considerando: (a) fatores de risco (“favorável”), como tipo e tempo de manifestação, presença de atividade generalizada e não neurológica da doença, neuroimagem anormal e análise de fluido cefalorraquidiano e positividade para anticorpos antifosfolípidios; e (b) fatores de confusão que favorecem diagnósticos alternativos. Novas técnicas de ressonância magnética podem ajudar a diferenciar lúpus neuropsiquiátrico primário de eventos neuropsiquiátricos não relacionados ao lúpus. O primeiro é caracterizado por hipoperfusão em áreas brancas que à ressonância magnética convencional normal não tem alterações.

O tratamento recomendado exige imunossupressão, quando a natureza dos eventos é inflamatória; anticoagulação ou antiplaquetoterapia para manifestações presumidamente trombóticas ou embólicas, e sua combinação se ambos os mecanismos são considerados possíveis. Um grande estudo de autópsia que incluiu ambos os pacientes com lúpus neuropsiquiátrico (70% dos quais tiveram acidentes cerebrovasculares, principalmente no contexto da atividade generalizada de lúpus) mostrou

que eventos microtrombóticos foram encontrados exclusivamente em lúpus neuropsiquiátrico e foram associados a depósitos de complemento do tipo C4d e C5b-9. Esses achados sugerem que a deposição complementar pode ser um fator-chave na interação entre autoanticorpos circulantes e lesões tromboisquêmicas observadas em pacientes com LES. Esses dados indiretos suportam a recomendação da EULAR para um baixo limiar de imunossupressão em pacientes com lúpus diante de evento isquêmico, especialmente nas situações em que se observa concomitância com atividade de doença generalizada e ausência de anticorpos antifosfolípidios e fatores de risco ateroscleróticos.⁽¹⁹⁾

3. Doença hematológica e fenótipos hematológicos emergentes

Citopenias autoimunes são comuns em pacientes com lúpus.^(18,19) Manifestações hematológicas que necessitam de tratamento imunossupressor nesses pacientes incluem trombocitopenia imunológica e anemia hemolítica. A presença de trombocitopenia exige avaliação de esfregaço periférico para excluir anemia hemolítica microangiopática (AHMA) e microangiopatia trombótica (MAT). Anemia hemolítica microangiopática é hemólise não imune resultante de fragmentação intravascular de glóbulos vermelhos. MAT é uma síndrome diversificada que inclui, entre outros, a clássica púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e é caracterizada pela presença de AHMA e

danos em órgãos-alvos devido à trombose arteriolar e capilar, com parede endotelial patológica característica e anormalidades de vasos sanguíneos que levam à trombose microvascular. Nem toda AHMA é causada por MAT, mas praticamente todas as MATs cursam com AHMA e trombocitopenia. Em determinadas situações, AHMA pode ser uma manifestação de SAF catastrófica.

A maioria dos especialistas concorda que PTT e lúpus são síndromes clínicas distintas. Pacientes com lúpus podem ter níveis reduzidos da metaloproteinase ADAMTS 13, um clássico achado em PTT, que pode decorrer da presença de autoanticorpos contra a proteína; isso pode representar dificuldades na distinção entre lúpus e PTT e características sobrepostas, como envolvimento grave do sistema nervoso central, o que pode tornar a PTT indistinguível da exacerbação do lúpus; nesses casos, o uso de plasmaférese ou rituximabe pode ser considerado. No entanto, na maioria dos casos a AHMA em pacientes com lúpus responde à terapia imunossupressora e não requer plasmaférese. A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação rara, mas potencialmente fatal do lúpus, apresentando citopenia febril com erupções cutâneas que mimetizam o lúpus. Importante destacar que a SAM pode coincidir ou se seguir ao diagnóstico de lúpus e pode haver recaída em até 10% dos pacientes. Glicocorticoides de alta dose é a terapêutica de primeira linha, seja isoladamente ou em associação

com imunoglobulina IV; ciclofosfamida ou rituximabe também podem ser usados, com eficácia variada entre os estudos.^(18,19)

4. Hipertensão pulmonar e envolvimento do coração

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação pouco frequente, porém grave dentre os pacientes com lúpus. Dados recentes sugerem dois fenótipos distintos, o vasculopático com baixa atividade de doença (“HAP pura”) e o chamado “vasculítico” com elevada atividade de doença, que pode ser mais responsiva ao tratamento imunossupressor.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Pacientes com lúpus também podem desenvolver hipertensão pulmonar através de outros mecanismos: hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico resultante de oclusão não resolutiva da vasculatura pulmonar ou, menos frequentemente, hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar intersticial que causa hipoxemia.

Embora a pericardite seja a manifestação cardíaca mais frequente, doença valvular e, menos frequentemente, miocardite podem ser detectadas. Tanto pelo lúpus quanto pela presença de anticorpos antifosfolipídeos, o risco para doença cardíaca valvular é aumentado nesta população de pacientes. A miocardite é rara, mas cada vez mais reconhecida, principalmente após o advento da ressonância magnética cardíaca e uso de testes de troponina altamente sensíveis.

Cardiomiopatia induzida por antimalárico é uma complicação rara, provavelmente subdiagnosticada, que pode ser atribuída ao tratamento antimalárico prolongado. Apresenta-se como uma cardiomiopatia hipertrófica e restritiva com ou sem condução de anormalidades.⁽²⁰⁾

5. Saúde da mulher, fertilidade e gravidez em pacientes com lúpus

O risco de displasia cervical de alto grau e câncer cervical é 1,5 vez maior em mulheres com lúpus quando comparado ao da população em geral.^(18,19) Nesse caso, vacinação contra papiloma vírus humano (HPV) deve ser recomendada em toda mulher com lúpus. A sexualidade e a decisão por ter filhos pode ser impactada em pacientes com lúpus. A maioria das mulheres pode ter gravidez e medidas bem-sucedidas podem ser tomadas para reduzir os riscos de complicações obstétricas e desfechos fetais adversos. Fatores de risco para desfechos adversos da gravidez incluem gravidez na fase ativa da doença; nefrite lúpica (independentemente da atividade de doença); hipertensão arterial sistêmica ou proteinúria superior a 1g/dia; presença de atividade sorológica ou positividade para anticorpos antifosfolipídeos; morbidade vascular e gestação anterior; e uso crônico de corticoide. Por outro lado, existem benefícios do uso de hidroxicloquina e agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. Aumento de C5b-9 — no início da gravidez — é fortemente preditivo

de complicações obstétricas, sustentando o racional para o papel da ativação da via alternativa do complemento na etiopatogenia da doença.

Baixas doses de uso de aspirina e alta prevalência de fatores de risco pré-eclâmpsia em gestantes em uma coorte multinacional de gestantes com lúpus foram recentemente descritas, apontando para uma grande lacuna entre as práticas e as recomendações atuais para o cuidado de mulheres grávidas com lúpus. Bloqueio atrioventricular congênito (BAVc) pode se desenvolver em cerca de 1% de fetos de mulheres anti-Ro/SSA-positivas, incluindo lúpus. Em um registro nacional, indivíduos com BAVc apresentavam um risco significativamente aumentado para: (a) comorbidade cardiovascular manifestada como cardiomiopatia e/ou insuficiência cardíaca e infarto cerebral; (b) um distúrbio do tecido conjuntivo sistêmico e (c) desenvolvimento de alguma condição de autoimunidade ao longo da vida.^(18,19)

Comorbidades

1. Infecções

O risco de infecção em pacientes com lúpus está associado tanto aos fatores relacionados à doença quanto ao seu tratamento. Os pacientes devem receber vacinação de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Imunização contra gripe sazonal e pneumocócica (tanto Pnv13 quanto Pnv23) é administrada

preferencialmente durante a doença estável. Vacinação contra herpes-zóster deve ser realizada em fase de doença inativa e antes de iniciar imunossupressão. Vacinação contra COVID-19 é encorajada.

Pacientes com lúpus podem ter um estado variável de imunossupressão, portanto a infecção deve ser tratada quando em dúvida. Uma proteína C-reativa elevada torna uma infecção bacteriana mais provável do que atividade de doença.

Se a imunossupressão já tiver sido instituída, recomenda-se suspender a medicação por 2 semanas antes da vacina ser administrada e aguardar por mais 2 semanas para o seu retorno. Essa estratégia visa garantir a eficácia da imunização, que pode ser coibida pela medicação imunossupressora.

2. Doença cardiovascular

Lúpus é fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), atribuído tanto a fatores de risco tradicionais e relacionados à doença, como persistente atividade da doença, NL, presença de anticorpos antifosfolipídeos e uso de glicocorticoides.⁽²⁰⁻²²⁾ O uso de estatinas deve ser considerado com base nos níveis lipídicos e na presença de outros fatores de risco tradicionais. Recomenda-se o cálculo do risco de DCV de 10 anos utilizando, por exemplo, a Avaliação Sistemática de Risco Coronariano (SCORE), embora o risco real seja subestimado em pacientes com lúpus.

Manter a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg pode reduzir eventos vasculares, portanto isso deve ser considerado um alvo geral de seguimento.⁽²¹⁾ No entanto, pacientes que apresentem dois ou mais fatores de risco para evento cardiovascular devem ter suas metas consideradas abaixo de 130/80 mmHg. Além disso, pacientes com doença renal se beneficiam de menores níveis de pressão arterial, ou seja, abaixo de 120/80 mmHg, e o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona mostra-se especialmente benéfico para este grupo de pacientes.

Em um estudo populacional de sistemas de dados administrativos de Taiwan, lúpus foi identificado como um preditor independente da mortalidade hospitalar após angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP). Esse achado foi independentemente associado à mortalidade geral, revascularização repetida e grandes eventos cardiovasculares adversos. O estudo demonstra os riscos inerentes ao lúpus e destaca a necessidade de serem otimizadas as estratégias de prevenção para esses pacientes de alto risco.

3. Malignidades

Taxas de malignidades diferem em pacientes com lúpus em comparação com a população geral. Há um risco aumentado de desenvolvimento de câncer hematológico, pulmonar, tireoidiano, hepático, cervical e vulvovaginal, porém um risco

reduzido de câncer de mama e de próstata. O risco para linfoma é aumentado aproximadamente três vezes e tem sido ligado ao aumento da atividade de citocinas inflamatórias múltiplas, bem como possíveis causas virais.^(18,19)

4. Sobrevida e mortalidade

As taxas de mortalidade padronizadas por todas as causas diminuíram significativamente ao longo do tempo, provavelmente refletindo os avanços no manejo do lúpus e suas morbidades associadas.⁽²¹⁾ No entanto, as taxas de mortalidade são particularmente elevadas em pacientes com menos de 40 anos. Os desfechos não são satisfatórios quando avaliado o quadro global para lúpus. Em países de alta renda, a sobrevivência em cinco anos excede 95% tanto em adultos quanto em crianças. Em países de baixa renda, a sobrevivência em cinco anos e dez anos foi menor entre crianças do que adulto.

PERSPECTIVAS FUTURAS PARA O CUIDADO DO PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lúpus continua a ser uma doença desafiadora e incapacitante, mas há agora uma melhor compreensão de suas causas, reconhecimento precoce de seus sinais e sintomas, e oportunidades de tratamento com fármacos mais eficazes e menos tóxicos. Estes incluem, porém não se limitam a anticorpos direcionados a células B ou células

T ou sua interação, células dendríticas, IFN e outras citocinas e, finalmente, baixa dose de IL-2 para impulsionar a regulação da função de célula T. Tratamento global da doença e do paciente ainda é limitado.

Indicadores que incluam a perspectiva do paciente quanto ao progresso do cuidado da sua doença também podem favorecer o desenvolvimento de medicamentos para diferentes subtipos da doença.^(18,23)

REFERÊNCIAS

1. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603-11.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:1-14.
3. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J* 2007; 100:896-8.
4. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a southern European population: data from the community-based lupus Registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1992-2000.
5. Nikolopoulos DS, Kostopoulou M, Pieta A, et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: implications for the management of early disease. *Lupus Sci Med* 2020; 7.
6. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12:605-20.
7. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1518.
8. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:687-94.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
10. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-86.
11. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:2117-22.
12. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019; 28:114-22.
13. Adamichou C, Nikolopoulos D, Genitsaridi I, et al. In an early SLE cohort the ACR1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:232-41.
14. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:104-10.
15. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:183.

16. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
 17. Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. Derivation and validation of the SLE disease activity score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:365-71.
 18. Fanouriakis A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80:14-25.
 19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:736-45.
 20. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18:549-65.
 21. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Impact of the newherpes esthiomenos. American College of Cardiology/ American heart association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:612-7.
 22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-248.
 23. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:2009-16.
-

Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos

Nephrotoxicity – basic aspects

Caroline Azevedo Martins

Profa. Adjunta de Nefrologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Mauricio Younes-Ibrahim

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Prof. Titular de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ
Coordenador do Curso de Nefrologia da PUC-Rio

Correspondência

Mauricio Younes-Ibrahim

Faculdade de Ciências Médicas
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ CEP: 20551-030
E-mail: myounes.trp@terra.com.br

RESUMO

A lesão renal induzida por fármacos é um evento adverso frequente que contribui para a morbimortalidade e aumenta a necessidade de cuidados de saúde. A prevalência real da nefrotoxicidade na prática clínica é desconhecida visto não haver consenso na sua definição, sendo variados os conceitos empregados para descrever lesão renal nefrotóxica. A adoção de critério clínico baseado em fenótipos pode ajudar tanto no diagnóstico como na detecção precoces. A doença renal induzida por medicamentos tem patogênese que varia em função da estrutura do fármaco, das diferentes porções do néfron afetadas e da existência de comorbidades em múltiplos grupos de risco. Pesquisas na busca de biomarcadores de nefrotoxicidade visam detectar precocemente as lesões renais bem como a existência de predisposição genética para estes eventos, o que será útil para detectar precocemente, identificar os indivíduos suscetíveis e, provavelmente, reduzir os riscos para o uso dos fármacos.

Palavras-chave: Doença renal induzida por fármacos; Diagnóstico clínico e fenotípico; Ações preventivas

ABSTRACT

Drug-induced kidney injury is a frequent adverse event that contributes to morbidity and mortality and increases the need for health care. The real prevalence of nephrotoxicity in clinical practice is unknown because there is no consensus on its definition, and the concepts used to describe renal nephrotoxic injury vary. The adoption of a clinic criteria based on phenotypes can help both in diagnosis and in early detection. Drug-induced kidney disease has a pathogenesis that varies depending on the structure of the drug, the different portions affected in the nephron, and the existence of comorbidities in multiple risk groups. Researches in the search for biomarkers of nephrotoxicity aim to detect renal lesions early, as well as the existence of a genetic predisposition for these events, which will be useful for early detection, identifying susceptible individuals and, probably, reducing the risks for the use of drugs.

Keywords: Drug-induced kidney disease; Clinical and phenotypic diagnosis; Preventive actions

INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é mais reconhecida por ser um fator determinante de injúria renal aguda (IRA) e de doença renal crônica (DRC).⁽¹⁾ A citotoxicidade renal medicamentosa tem amplo espectro fisiopatológico, como resultado de danos celulares em diferentes porções e segmentos dos néfrons, causados mediante diferentes mecanismos, relacionados a variados tipos de medicamentos. As prescrições médicas devem levar em consideração as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

dos medicamentos.⁽¹⁾ A Farmacocinética pode ser resumida como “o que o organismo faz com a droga administrada” e a Farmacodinâmica, “o que a droga administrada faz com o organismo”. Estes dois aspectos envolvem múltiplas etapas metabólicas entre a administração, absorção e a excreção dos medicamentos. Os rins participam ativamente da farmacocinética por serem a via final de excreção dos fármacos e/ou de seus respectivos metabólitos.⁽²⁾ Os medicamentos de baixo peso molecular são filtrados livremente no glomérulo e podem sofrer secreção e reabsorção ativas ou difusão passiva no tecido renal. A depuração renal de um fármaco é função da filtração da sua fração livre no plasma e depende da taxa de filtração glomerular somada à sua secreção tubular, descontada uma eventual reabsorção.⁽²⁾

O tecido renal é peculiarmente vulnerável à citotoxicidade porque: 1) recebe 25% do débito cardíaco; 2) O elevado fluxo plasmático renal expõe as diferentes células a grandes quantidades de fármacos; 3) a taxa de circulação dos medicamentos no rim é muito maior que a dos demais tecidos; 4) os fármacos ligados às proteínas são liberadas nos rins, atingindo concentrações 100 a 1000 vezes maiores na luz tubular do que no plasma; 5) a maior pressão hidrostática capilar favorece a deposição de antígenos circulantes e a formação de imunocomplexos *in situ*.⁽³⁾

O rim tem um repertório limitado de respostas aos insultos nefrotóxicos e,

portanto, não é fácil identificar a causa específica da nefrotoxicidade, sobretudo na vigência de polifarmácia. A presença de comorbidades comprometendo o órgão também acrescenta fatores teciduais que podem concorrer para ampliar os fenômenos de nefrotoxicidade.⁽³⁾ A prevenção da nefrotoxicidade requer o conhecimento dos mecanismos tóxicos, dos fatores de risco relacionados ao paciente e dos fatores de risco relacionados a cada medicamento, para definição da implantação de medidas preventivas e de vigilância e para a efetiva precocidade de eventuais intervenções. Os mecanismos de toxicidade renal por medicamentos descritos são: 1) comprometimento da hemodinâmica renal; 2) necrose tubular aguda; 3) nefrite intersticial aguda; 4) obstrução tubular; toxicidade induzida por pigmentos; 5) aneigite por hipersensibilidade e 6) microangiopatia trombótica/síndrome hemolítico-urêmica.⁽³⁾

Uma questão limitante na prática clínica é que não existe um padrão de definições para caracterização da doença renal induzida por drogas (DRID). Isto gera desafios no seu reconhecimento e notificações, além de comprometer a avaliação da incidência, da gravidade e de suas consequências a longo prazo.⁽⁴⁾

DEFINIÇÃO

Como atualmente não existe uma definição padronizada para DRID, a incidência de nefrotoxicidade varia de acordo

com as definições empregadas e com as características cinéticas dos próprios medicamentos. As classes de medicamentos mais comumente relacionadas à nefrotoxicidade são antibióticos, medicamentos imunossupressores antirrejeição, agentes antivirais, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, contrastes radiológicos e quimioterápicos.⁽⁴⁾

A maioria dos estudos identifica a nefrotoxicidade através do aumento sérico da creatinina em um período de 24 a 72 horas de exposição ao medicamento e considera tanto o aumento absoluto de 0,5mg/dL ou de elevação de 50% da creatinina basal. O diagnóstico de nefrotoxicidade baseado apenas na creatinina apresenta muitas limitações, pois não contempla as especificidades da DRID. Em um cenário de função renal flutuante ou naqueles pacientes que recebem terapias de substituição renal, é mais difícil reconhecer a DRID. Um exemplo comum é a IRA associada a sepse, diante da dificuldade em reconhecer se um antibiótico está causando lesão adicional a um rim suscetível já submetido a outras lesões. O reconhecimento da DRID também é complicado pelo fato do mecanismo de lesão renal e o período inicial de estabelecimento da lesão variarem de acordo com o medicamento em uso, além de alguns fármacos poderem causar lesões celulares por mais de um mecanismo. Por exemplo, anti-inflamatórios não hormonais podem promover IRA tanto por alterações

hemodinâmicas como por nefrite intersticial aguda (NIA), ou ainda causar proteinúria na faixa nefrótica, esta última decorrente de lesão glomerular.⁽⁵⁻⁸⁾

Definições de DRID foram propostas baseadas em quatro fenótipos: 1) lesão renal aguda; 2) distúrbio glomerular; 3) distúrbio tubular e 4) nefrolitíase/cristalúria (Tabela 1). Para cada um dos fenótipos, alguns elementos críticos dos critérios causais devem ser atendidos:

- a) A exposição ao fármaco deve ocorrer pelo menos 24 horas antes do evento.
- b) Deve haver plausibilidade biológica para o fármaco causal, com base no mecanismo conhecido dos efeitos do fármaco, do seu metabolismo e da sua imunogenicidade.

Dados completos (incluindo comorbidades, exposições nefrotóxicas adicionais, exposição a agentes de contraste, procedimentos cirúrgicos, pressão arterial, produção de urina) em torno do período de exposição ao medicamento são necessários para contabilizar riscos concomitantes e exposições a outros agentes nefrotóxicos. A força da relação entre o fármaco supostamente causador da nefrotoxicidade e o fenótipo apresentado deve ser baseada na duração da exposição ao fármaco, nos critérios de nefrotoxicidade atendidos e no tempo de evolução da lesão.⁽⁹⁾

Tabela 1

Critérios Primários e Secundários para Fenótipos Individuais na Doença Renal Induzida por Drogas (DRID)

Fenótipo	Lesão Renal Aguda	Lesão Glomerular	Nefrolitíase	Disfunção Tubular
Características	Lesão Renal Aguda Nefrite intersticial aguda (NIA) Nefrite osmótica	Hematúria Proteinúria	Cristalúria Nefrolitíase Achados ultrassonográficos de cálculo com ou sem obstrução	Acidose Tubular Renal Síndrome de Fanconi SIADH2 <i>Diabetes insipidus</i> Fosfatúria
Critérios Primários	↑ creatinina que se apresenta ou progride para o Estágio 2 (KDIGO) 2-↑2,9 ou mais × creatinina referência ↓ de pelo menos 50% do pico de creatinina ao longo de 7 dias em relação à mudança no ajuste da dosagem do medicamento ou sua descontinuação dentro de 2 semanas	Doença glomerular induzida por medicamento comprovada por biópsia (em até 4 semanas após a interrupção do medicamento) Proteinúria acima de 1 grama Hematúria glomerular	Deve iniciar após a exposição ao medicamento sem história prévia de nefrolitíase Nenhuma evidência de etiologia congênita para nefrolitíase Se obstrutivo, ↑ da creatinina que se apresenta ou progride para o Estágio 2 (KDIGO) ou mais Se não obstrutivo, então: Urinálise com cristais Ultrassom com cálculo	Tubular: Hipofosfatemia OU glicosúria sem diabetes OU Acidose metabólica hiperclorêmica e Hipocalemia ou hipercalemia <i>Diabetes insipidus</i> : Hipernatremia > 155 mEq/L em múltiplas ocasiões Poliúria > 3L/dia
Critérios secundários	Oligúria <500mL/dia ou <0,5mL/kg/h por 12 horas (KDIGO Estágio 2) Achados de urinálise: cilindros granulares consistentes com NTA, eosinófilos urinários, proteinúria FeNa > 1% Achados ultrassonográficos negativos Cintilografia com gálio positiva para NIA Sintomas clínicos de NIA: febre, erupção cutânea, dores nas articulações	Leucocitúria com cultura negativa Cilindros hemáticos e granulados Ausência de doença secundária que pode causar GN: DM, lúpus pós-infecciosa, hepatite etc. Alterações microangiopáticas Síndrome nefrítica, nefrótica ou mista	Eletrólitos da urina Análise bioquímica do cálculo	Fosfatúria FePO ₄ > 5% Excreção urinária de PO ₄ > 100 mg/dia Hipomagnesemia Mg sérico < 1,2 mg/dL Hipouricemia Ácido úrico sérico < 2 mg/dL Proteinúria tubular < 1 grama de proteína <i>Diabetes insipidus</i> Osmolaridade sérica > 300 mOsm/kg Osmolaridade da urina < 100 mOsm/kg Sódio na urina < 10 mEq/L

Adaptado de Mehta RL et al.⁽⁵⁾

Na cronologia da DRID, é importante considerar as definições de consenso utilizadas para IRA, doença renal aguda e DRC (Doença Renal Crônica):⁽¹⁰⁾ A IRA se desenvolve em 7 dias ou menos; a doença renal aguda cursa além de 7 dias, mas menos de 90 dias, e a DRC, além de 90 dias. Pelas definições do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), o desenvolvimento de DRID pode ser dividido de forma semelhante em aguda (1 a 7 dias), subaguda (8 a 90 dias) e crônica (> 90 dias) após a exposição ao medicamento. Esta abordagem possibilita a classificação e o rastreamento de lesões pela duração e pelos resultados. Com base nesse modelo conceitual podem ser estabelecidos limites para detectar DRID, definindo a sua gravidade e verificando a sua recuperação, para cada fenótipo^(9,10)

A creatinina sérica é universalmente utilizada como um biomarcador empregado para a estimativa da função renal, e os seus valores basais, que refletem a capacidade de função renal de cada paciente, são utilizados como critério de DRID. Valor prévio de creatinina sérica (CrS) mais próximo possível dos eventos iniciais deve ser utilizado como valor basal, mas nem sempre ele está disponível. Nesses casos, utiliza-se a creatinina sérica mensurada em até 90 dias antes do evento.^(9,10)

A descrição dos fenótipos de DRID tem relevância e deve ser divulgada, inclusive para incentivar o desenvolvimento de ferramentas de triagem e rastreamento para DRID,

que auxiliam na decisão de recorrer ao nefrologista. Neste contexto, programas de farmacovigilância podem ser desenvolvidos para identificar precocemente os pacientes que foram expostos a medicamentos nefrotóxicos e desenvolveram IRA. A identificação de tais pacientes pode exigir intervenções como monitoramento intensificado da creatinina sérica e dos níveis circulantes dos medicamentos.

O monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM) tem emprego na prática clínica para dosagem de medicamentos específicos, em intervalos designados, visando melhorar a assistência terapêutica pelo ajuste individual nas doses de medicamentos administrados.^(11,12) O MTM é usado principalmente para monitorar: 1) medicamentos com faixas terapêuticas estreitas; 2) medicamentos com variabilidade farmacocinética acentuada; 3) medicamentos para os quais as concentrações-alvo são difíceis de monitorar e 4) medicamentos com potencial de causar tanto efeitos terapêuticos como adversos. A utilização do MTM baseia-se na farmacocinética e na farmacodinâmica específicas para cada medicamento e na suposição de que existe uma relação definível entre a dose administrada e a concentração plasmática ou sanguínea do medicamento e desta com os efeitos terapêuticos e os indesejáveis. O objetivo do MTM é usar concentrações apropriadas de medicamentos para otimizar os resultados clínicos e evitar os efeitos indesejáveis, dentre eles a nefrotoxicidade, em situações clínicas variadas.⁽¹¹⁻¹⁵⁾

EPIDEMIOLOGIA

O conhecimento da epidemiologia da nefrotoxicidade concentra-se predominantemente na IRA induzida por fármacos. Alguns estudos prospectivos de coorte documentaram a frequência de nefrotoxicidade induzida por medicamentos em aproximadamente 14% a 26% em populações adultas.^(16,17) Em 2011, um estudo retrospectivo de caso-controle em pacientes pediátricos hospitalizados não críticos, com idade de 1 dia a 18 anos, demonstrou que 16% dos eventos hospitalares de IRA eram atribuíveis a um único medicamento nefrotóxico e que quanto maior o número de fármacos nefrotóxicos, maior o risco de desenvolver IRA.⁽¹⁸⁾

A epidemiologia dos diferentes distúrbios tubulares não é clara, pois faltam padrões de definição, e a maioria dos trabalhos publicados documentam apenas a IRA como disfunção tubular. A verdadeira incidência de nefrotoxicidade causando distúrbios tubulares é subestimada, uma vez que estes não são devidamente investigados e apenas os casos que culminam com grandes alterações funcionais, indicados pela elevação da creatinina sérica (CrS), são identificados.⁽⁴⁾

Condições específicas, como o uso frequente de tenofovir, despertam maior atenção para as lesões tubulares e foram observadas com frequências de 12% a 22% dos indivíduos tratados.^(19,20) Lesão glomerular é uma forma incomum de nefrotoxicidade e a maior parte das descrições de literatura

se limita a relatos de casos ou pequenas séries de casos. No entanto, o emprego de novos agentes quimioterápicos mostra que eles estão cada vez mais associados à nefrotoxicidade.⁽⁴⁾

FATORES DE RISCO

A determinação do risco de nefrotoxicidade é aplicada potencialmente a cada medicamento, com base na farmacologia conhecida. A partir da estimativa, o risco previsível precisa ser individualizado para cada paciente.

Os eventos adversos induzidos por medicamentos são classificados em duas categorias: 1) Dose-dependentes e 2) Reações idiossincráticas.⁽²¹⁾ Na DRID essa categorização é relevante, pois os mecanismos de toxicidade são diferentes.

As reações dependentes de dose são previsíveis a partir da farmacologia conhecida do medicamento. Por exemplo, o risco de nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos aumenta com doses mais altas e com a maior duração do tratamento.⁽¹⁵⁻²²⁾ A nefrite intersticial causada (p.ex., por inibidores da bomba de prótons)⁽²³⁻²⁵⁾ é uma reação idiossincrática imprevisível, que provavelmente não pode ser evitada ou minimizada diante do emprego do medicamento.

O risco conhecido de DRID para diferentes fármacos é computado através de estudos retrospectivos, relatórios de eventos adversos dos ensaios clínicos ou

da vigilância pós-comercialização. São poucos os estudos prospectivos elaborados para determinação da incidência de DRID. (4,11,15-17) A grande maioria é composta de séries retrospectivas e concentra-se principalmente em fármacos já com nefrotoxicidade previsível e com monitoramento terapêutico (MTM). A determinação da incidência de reações idiossincráticas é uma tarefa difícil quando os dados se limitam a relatos de casos. Nos casos de IRA, os dados mostram que a incidência de IRA por fármacos é variável entre as

coortes e eventualmente exagerada. Como a definição de DRID ainda não foi padronizada, em muitos casos torna-se difícil a interpretação da epidemiologia específica para os diferentes fenótipos.

O risco para DRID inclui fatores específicos do paciente, fatores específicos da doença em questão e fatores relacionados ao processo terapêutico (Tabela 2). Os fatores de risco comuns incluem idade, dose única e/ou cumulativa do medicamento causal, DRC subjacente e exposições concomitantes para diferentes nefrotoxinas.

Tabela 2

Resumo do Risco de Nefrotoxicidade por fármaco causal

Droga/Fenótipo	Risco específico	Condições clínicas	Propedêutica associada	Prevalência presumida
Aminoglicosídeo IRA	Idade	Diabetes/ Hipovolemia/Sepsis /Insuficiência hepática/DRC/ Hipocalemia/ Hipomagnesemia	Duração da terapia/ tipo de fármaco/ frequência das doses/ Concentração sérica > 2mcg/mL / administração conjunta de drogas nefrotóxicas/ administração de contraste venoso	12,2% para gentamicina em neonatos 11,5% a 60% para aminoglicosídeos em adultos
Aciclovir IRA/ Nefrolitíase	Crianças/ Obesidade	Depleção de volume/ DRC	Administração intravenosa rápida Dose dependente Terapias mais longas Internações prolongadas Medicações nefrotóxicas concomitantes	12% a 48% de nefropatia por cristais com administração intravenosa rápida em bólus/ 0,27% AKI de aciclovir oral / 3,1% a 10,3% LRA em crianças no uso IV
Inibidores das calcineurinas IRA/ Glomerular	Variações genéticas em CYP3A4, MDR1, ACE, TGF- β e CCR5			42% em aloenxertos não renais
Cisplatina IRA/tubular	Idade Afro-americanos	DRC	Medicações nefrotóxicas concomitantes	58% em pediatria 43,5% em adultos

Tabela 2 (continuação)

Resumo do Risco de Nefrotoxicidade por fármaco causal

Droga/Fenótipo	Risco específico	Condições clínicas	Propedêutica associada	Prevalência presumida
Ifosfamida IRA/Tubular	Idade	Nefrectomia/ Infiltração neoplásica renal/ DRC	Dose cumulativa Método de administração Nefrotoxinas concomitantes (cisplatina, carboplatina)	50% em paciente pediátrico com câncer
Lítio Tubular/ glomerular		DRC	Duração da terapia	11,6% a 15% desenvolvem AKI 26,1% desenvolvem defeito de concentração
Atazanavir/ indinazir Nefrolitíase/ IRA				Cristalúria assintomática em 20% a 67% Nefrolitíase em 3%
Inibidor de bomba de próton IRA	Idade acima de 60 anos		Usuários atuais têm maior risco em comparação com usuários anteriores//Nefrotoxinas concomitantes (antibióticos ou diuréticos)	8-32 casos por 100.000 usuários/ano
Sulfametoxazol- trimetoprim IRA		DM/HAS/ DRC	Nefrotoxinas concomitantes/Contraste	11% a 22% LRA
Tenofovir Tubular				12% a 22% com lesão tubular proximal 0,3% apresentam insuficiência renal 0,3% a 2% síndrome de Fanconi
Vancomicina IRA	Idade/Obesidade	Sepsis/ Hipotensão/ DRC/Neoplasia	Concentrações mínimas > 15ng/mL/Doses superiores a 4g/dia/Duração da terapia/ Nefrotoxinas concomitantes (IECA, aciclovir, aminoglicosídeos, anfotericina, colistina, piperacilina/tazobactam, uso de vasopressores)	5% a 43%

Adaptada de Awdishu L e Mehta RL⁽⁴⁾

A estimativa ou a avaliação da função renal (taxa de filtração glomerular) de cada paciente é fundamental para a prescrição da dosagem dos medicamentos e a mitigação da DRID. Um dos fatores de confusão para o risco específico do paciente é um valor baixo da creatinina sérica (CrS) que ocorre devido à redução da sua massa muscular ou pode estar relacionada à idade e à doença de base.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Por vezes, a nefrotoxicidade por fármacos ocorre de forma indireta, como nas interações medicamentosas que levam ao aumento das concentrações de medicamentos anti-hipertensivos, resultando em hipotensão prolongada e subsequente IRA.⁽³⁾

A identificação de fatores de risco gerais para DRID é relevante para o desenvolvimento de escores de risco clínico e para a previsão e minimização dos riscos apresentados. Como exemplo, a identificação de fatores de risco para nefropatia induzida por radiocontrastes levou ao desenvolvimento de escores de risco e implementação de medidas preventivas.⁽²⁹⁻³⁵⁾

FARMACOLOGIA

O conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos é fundamental para a determinação das doses terapêuticas e seus riscos de toxicidade. Eles levam em consideração a biodisponibilidade, o efeito de primeira passagem, o volume de distribuição, a eliminação, os clearances corporal, hepático, renal e dialítico e a meia-vida biológica.

A farmacogenética e a farmacogenômica foram recentemente incorporadas à prática clínica e trouxeram o conhecimento das bases genéticas das variabilidades individuais nas oscilações do efeito de um determinado fármaco.⁽²⁾ O genoma humano contém 3 bilhões de pares de bases, com 99,99% de identidade entre todos os indivíduos. As diferenças no genoma que ocorrem em menos de 1% da população são denominadas mutações, enquanto as frequências de mutações que ocorrem em mais de 1% são denominadas polimorfismos.⁽³⁶⁻³⁸⁾

Os polimorfismos que acometem enzimas do metabolismo de fármacos conferem peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas aos medicamentos e aos xenobióticos. Os polimorfismos de citocromos P 450 são os mais comuns e interferem na fase I do metabolismo dos medicamentos. Estas novas ferramentas tecnológicas identificam as singularidades metabólicas dos indivíduos e resgatam a prática das prescrições personalizadas, de maneira que muito em breve as receitas médicas serão não mais para tratar doenças, mas sim para tratar o indivíduo portador de determinada doença.⁽³⁶⁻³⁸⁾

TRATAMENTO

O tratamento da nefrotoxicidade considera o fenótipo manifestado, a gravidade da lesão e a condição subjacente para a qual o medicamento foi prescrito. A decisão de parar ou reduzir a dose do medicamento agressor requer também uma atenção cuidadosa

ponderando risco *versus* benefício. Em algumas condições, a redução da dose pode ser suficiente para mitigar a lesão (p. ex., vancomicina ou gentamicina). No entanto, se a nefrotoxicidade produz estágio 2 da IRA, geralmente justifica a descontinuação do medicamento. A agressão medicamentosa idiossincrásica exigirá a descontinuação do medicamento e observação cuidadosa, pois lesões graves geralmente requerem períodos mais longos para recuperação e podem não ser completamente resolvidas.^(4,5,9)

Quando a DRID for identificada, o paciente deve ser acompanhado cuidadosamente, com anamnese e exame físico cuidadosos visando a identificação de medicamentos utilizados, incluindo avaliação diária da creatinina sérica e do débito urinário. Fatores de risco simultâneos para lesão renal devem ser corrigidos, quando possível, entre eles hipotensão, hiperglicemia, anemia, minimização de nefrotoxinas ou interações medicamentosas, que podem contribuir para a lesão. Ajustes de dose individualizada para a função renal devem ser feitos para todas as medicações que o paciente esteja recebendo. Deve-se, sobretudo, evitar lesões adicionais pelas combinações de fármacos nefrotóxicos.^(6,7) A documentação de um evento de nefrotoxicidade é imperativa para evitar lesões futuras por exposições subsequentes. Os pacientes devem ser informados sobre os eventos para capacitá-los a informar outros profissionais de saúde sobre sua suscetibilidade medicamentosa (Figura 1).



Figura 1

Farmacodermia concomitante ao desenvolvimento de nefrite intersticial aguda por nefrotoxicidade, ambas decorrentes do uso de antibiótico

Vários estudos demonstraram a importância das biópsias renais para classificar o tipo de lesão e estabelecer o fármaco causal no quadro de nefrotoxicidade. Zaidan et al. publicaram uma série com biópsias renais de pacientes infectados pelo HIV, em que a tubulopatia e a nefrite intersticial foram atribuídas ao tenofovir.⁽³⁹⁾ A lesão renal

por clindamicina, evento adverso até então desconhecido, também foi definida por biópsia renal.⁽⁴⁰⁾ As informações da biópsia renal, além da cuidadosa relação temporal e causal com os fármacos, podem fornecer um diagnóstico mais preciso de DRID. Como a DRID é frequentemente causada por polifarmácia, pode ser difícil determinar a causalidade, mesmo com dados da biópsia renal.

A decisão de iniciar a terapia renal substitutiva é complexa e geralmente reservada para lesões graves ou casos em que a toxicidade do fármaco pode ser atenuada pela remoção por diálise (p. ex., vancomicina, aminoglicosídeos).⁽⁴¹⁾ A remoção de fármacos por diálise depende da característica do fármaco, incluindo peso molecular, ligação a proteínas, volume de distribuição e características operacionais do tratamento dialítico, incluindo tipo de membrana, taxas de fluxo de sangue e dialisato e duração da terapia.

DISCUSSÃO

O conhecimento da epidemiologia da DRID é limitado. A falta de consenso nas definições leva a uma grande variabilidade na incidência das séries relatadas de DRID. Fatores de risco para DRID variam com o tipo de medicamento, mas há fatores de risco comuns em populações vulneráveis, como idade avançada, diabetes e história de DRC. Estabelecer causalidade é um desafio em DRID e requer atribuição de risco não apenas para o fármaco suspeito,

mas também para a contribuição relativa de cada fator de risco concomitante que esteja presente.

Frequentemente não ocorre confirmação histopatológica da nefrotoxicidade por fármaco. A decisão de biopsiar um paciente requer uma avaliação de risco/benefício e a questão central é saber se uma biópsia mudará a conduta para o tratamento do paciente. Na maioria das vezes, a opção é apenas por descontinuar o medicamento. Dada a falta de ferramentas validadas para identificar a relação de causalidade, as informações de biópsia feita em séries de casos de nefrotoxicidade por medicamentos podem contribuir significativamente para o tema. À medida que o conhecimento aumenta, calculadoras de pontuação de risco, dados de avaliação de causalidade juntamente com informações sobre protocolos de DRID podem levar ao desenvolvimento de ferramentas preditivas que possam identificar precocemente os indivíduos e seus riscos de nefrotoxicidade medicamentosa. Estudos populacionais fornecendo grandes amostras ajudam a identificar eventos raros ou não reconhecidos anteriormente, como IRA associada a antipsicóticos⁽⁴²⁾ ou interações medicamentosas que levam à toxicidade medicamentosa e IRA.⁽⁴³⁾

Modelos translacionais de pesquisa de nefrotoxicidade induzida por medicamentos identificando parâmetros farmacocinéticos, transportadores celulares de fármacos e biomarcadores de lesão renal foram desenvolvidos, mas ainda não estão plenamente

validados. A caracterização molecular da toxicidade de fármacos usando proteômica e *microarrays* delineará ainda mais os mecanismos de lesão renal e as vias de reparo tecidual. Pesquisas em andamento na área de biomarcadores visam detectar precocemente os danos da nefrotoxicidade por medicamentos e facilitarão a prevenção, o diagnóstico precoce e as consequentes alterações funcionais.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾

Diretrizes consensuais sobre a prescrição de fármacos em IRA fornecem

recomendações práticas e devem ser consideradas para a dosagem de outros medicamentos concomitantes que o paciente esteja tomando durante uma lesão nefrotóxica. No entanto, a pesquisa sobre a dosagem sérica de fármacos em IRA ainda é limitada. Mais informações serão necessárias sobre as fórmulas para estimativa da taxa de filtração glomerular na IRA, o impacto da função tubular, o metabolismo dos medicamentos e as respectivas alterações farmacocinéticas na IRA.

REFERÊNCIAS

1. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, et al. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Safety*. 2016; 39:847–857. DOI: 10.1007/s40264-016-0444-7
2. Roden DA, McLeod H, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019; 394(10197): 521–532. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
3. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury *CJASN* August 2022, 17 (8) 1220-1233; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11290821>
4. Awdishu L and Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 124. Published online 2017 Apr 3. DOI: 10.1186/s12882-017-0536-3.
5. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-21. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
7. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
8. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J American Soc Nephrol*. 2011;6(4):856-63. DOI: 10.2215/CJN.08110910.
9. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. DOI: 10.1038/ki.2015.115
10. Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter*. 2012;2:1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
11. Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents *Therapeutic Drug Monitoring Data 2020*. eBook ISBN: 9780128158500
12. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in Biotechnology*, 2020;38(11): 1262-1277. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001

13. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systemic review. *Ther Drug Monit.* 2005; 27:10–17 DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004
14. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
15. Yılmaz Ç and Özcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochemical pharmacology*, 2017;1;133:43-62. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.10.005
16. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813–8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
17. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
18. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J American Soc Nephrol.* 2011;6(4):856–63. DOI: 10.2215/CJN.08110910.
19. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1165–73. PMID: 18240857.
20. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *Aids.* 2009;23(6):689–96. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283262a64.
21. Uetrechet J, Naibitt JD. Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. *Pharmacol Rev.* 2013 Apr; 65(2): 779–808. DOI: 10.1124/pr.113.007450.
22. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):721–6. DOI: 10.1128/AAC.21.5.721.
23. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013; 14:150(1-7). DOI: 10.1186/1471-2369-14-150.
24. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2): E166–71. DOI: 10.9778/cmajo.20140074.
25. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44. DOI: 10.1038/ki.2014.74.
26. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(7):604–12. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x.
27. Levey AS, Titan SM, Powe NR, et al. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1203-1212. doi: 10.2215/CJN.12791019.
28. Smythe M, Hoffman J, Kizy K, Dmuchowski C. Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(2):198–204. PMID: 8160670.
29. Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2013;64(3):188-94. DOI: 10.1177/0003319712467224.
30. Gao YM, Li D, Cheng H, Chen YP. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol.* 2014;8(6):892-8. DOI: 10.1007/s10157-014-0942-9
31. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068

32. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1487-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.02.004
33. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol.* 2013;163(1):46-55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.079.
34. Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, et al. Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):491-8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955310.
35. Wi J, Ko YG, Shin DH, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the mehran risk score. *Clin Cardiol.* 2013;36(1):46-53. DOI: 10.1002/clc.22060.
36. INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM - Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001. DOI: 10.1038/35057062.
37. INTERNATIONAL SNP MAP WORKING GROUP - A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409: 928-33, 2001. DOI: 10.1038/35057149.
38. Cargill, M. et al. - Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genet* 22: 231-8, 1999. DOI: 10.1038/10290
39. Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J American Soc Nephrol.* 2013;8(6):930-8. DOI: 10.2215/CJN.10051012
40. Xie H, Chen H, Hu Y, et al. Clindamycin-induced acute kidney injury: large biopsy case series. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):179-83. DOI: 10.1159/000354088.
41. Bunchman TE, Valentini RP, Gardner J, et al. Treatment of vancomycin overdose using high-efficiency dialysis membranes. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):773-4. DOI: 10.1007/s004670050697.
42. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):242-8. DOI: 10.7326/M13-2796.
43. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA.* 2013;310(23):2544-53. DOI: 10.1001/jama.2013.282426.
44. Beger RD, Sun J, Schnackenberg LK. Metabolomics approaches for discovering biomarkers of drug-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;243(2):154-66. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.019.
45. Betton GR, Kenne K, Somers R, Marr A. Protein biomarkers of nephrotoxicity; a review and findings with cyclosporin A, a signal transduction kinase inhibitor and N-phenylanthranilic acid. *Cancer biomark.* 2005;1(1):59-67. DOI: 10.3233/CBM-2005-1107.
46. Boudonck KJ, Mitchell MW, Nemet L, et al. Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2009;37(3):280-92. DOI: 10.1177/0192623309332992.
47. Davis JW, Kramer JA. Genomic-based biomarkers of drug-induced nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006;2(1):95-101. DOI: 10.1517/17425255.2.1.95

Mediólise Arterial Segmentar – revisão da literatura e relato de casos

Segmental Arterial Mediolytic - literature review and case reports

Pedro Guido Sartori¹, Arno von Ristow², Daniel Leal³, Bernardo Massière⁴, Flávia S. Moreira⁵, Paula Vivas⁵, Alberto Vescovi⁶

¹ Cirurgião Vascular. Pós-Graduado em Cirurgia Vascular pela PUC-RJ e Pós-Graduado em Cirurgia e Endovascular pelo Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (iDOr), Rio de Janeiro, RJ.

² PhD. Cirurgião Vascular. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Professor de Cirurgia Vascular e Endovascular da PUC-Rio e de Cirurgia Endovascular do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (iDOr). Diretor científico do Centervasc – Rio. Rio de Janeiro, RJ.

³ Cirurgião Vascular. Professor Instrutor do Curso de Pós-Graduação de Cirurgia Vascular da PUC-Rio e de Cirurgia Endovascular do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (iDOr). Cirurgião do Centervasc – Rio. Rio de Janeiro, RJ.

⁴ PhD. Professor Associado do Curso de Pós-Graduação de Cirurgia Vascular da PUC-RJ e de Cirurgia Endovascular do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (iDOr). Diretor do Centervasc – Rio. Rio de Janeiro, RJ.

⁵ Cirurgiã Vascular do Centervasc – Rio.

⁶ Cirurgião Vascular. Professor Assistente do Curso de Pós-Graduação de Cirurgia Vascular da PUC-Rio e de Cirurgia Endovascular do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (iDOr). Cirurgião do Centervasc – Rio. Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência

Arno von Ristow

Rua Sorocaba, 464 - sala 308 - Botafogo

Rio de Janeiro, RJ CEP: 22271-110

E-mail: drarno@centervasc.com.br

RESUMO

A mediólise arterial segmentar é uma arteriopatia de grandes e médios vasos, rara, não hereditária, não inflamatória e não aterosclerótica. Ocorre vacuolização e lise da túnica média dos vasos. Essa degeneração leva ao desenvolvimento de dissecções, aneurismas e até ruptura arterial. A comorbidade mais prevalente é a hipertensão arterial sistêmica. A apresentação pode ser dor abdominal inespecífica, vômitos, distensão abdominal, choque hipovolêmico, mas também pode se manifestar com hematúria com dor lombar, sintomas neurológicos e até ser assintomática. O diagnóstico é firmado por angiotomografia computadorizada. O quadro de apresentação inicial guiará também a abordagem diagnóstica e terapêutica. Para os casos candidatos ao tratamento clínico, controle rigoroso da pressão arterial, antiagregação e anticoagulação, embora não haja dados robustos para embasar esta conduta. Dissecções complicadas com isquemia mesentérica e roturas requerem intervenção emergencial, na fase aguda. O tratamento endovascular tem alta taxa de sucesso técnico, com baixa mortalidade; a cirurgia convencional tem mortalidade relatada de 9%. Passado o manejo inicial, pacientes que evoluem com complicações como progressão da dissecção, sofrimento de órgão-alvo e dor de difícil controle são candidatos ao tratamento intervencionista, geralmente endovascular, assim como aqueles com dilatações aneurismáticas importantes. Neste trabalho são apresentados quatro casos típicos desta rara enfermidade.

Palavras-chave: Aneurismas viscerais; dissecção arterial visceral; isquemia visceral; hemorragia intra-abdominal.

ABSTRACT

Segmental arterial mediolysis is a disease of medium and large size arteries, non-hereditary, non-inflammatory and non-atherosclerotic. Vacuolization and lysis of the medial vascular layer is the main pathological finding. This degeneration leads to the development of dissections, aneurysms, and even to arterial rupture. Systemic arterial hypertension is the most prevalent comorbidity. Presentation can be nonspecific abdominal pain, vomiting, abdominal distension, hypovolemic shock, but some cases present with lumbar pain, nonspecific neurological symptoms and can even be asymptomatic. The initial presentation guides the diagnostic and therapeutic approach. Non complicated cases are usually treated conservatively initially, with rigorous hypertension control, platelet antiaggregation and/or anticoagulation, although there are no robust data to endorse this conduct. Dissections complicated with mesenteric ischemia or ruptures require emergency intervention, in the acute phase. Endovascular treatment has a high technical success rate, with low mortality; open, conventional surgery, has a reported mortality of 9%. After the initial management, patients with complications as dissections, target-organ suffering or sustained pain are candidates to intervention, usually endovascular, as well as those with important or saccular aneurysms. In this paper, four typical cases of this rare disorder are presented.

Keywords: Visceral aneurysms; visceral arterial dissection; visceral ischemia. Intra-abdominal hemorrhage.

INTRODUÇÃO

A mediólise arterial segmentar (MAS) é uma arteriopatia de grandes e médios vasos, considerada rara, não hereditária, não inflamatória

e não aterosclerótica, de etiologia ainda só parcialmente compreendida. Observada inicialmente em autópsias e descrita por Slavin e Gonzalez-Vitale como uma arterite mediolítica segmentar acometendo artérias viscerais, posteriormente foi renomeada como MAS pelo próprio Slavin, em razão da ausência de alterações inflamatórias.^(1,2)

Os achados histopatológicos consistem da vacuolização e lise da túnica média dos vasos a partir da porção externa. Essa degeneração leva ao desenvolvimento de dissecções, aneurismas e até rotura arterial. Classicamente, o achado de dissecções segmentares envolvendo tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artérias renais caracteriza fortemente a MAS.⁽³⁾

É frequente a história recente de choque, hipóxia, fenômeno de Raynaud ou crise hipertensiva. Portanto, a principal teoria fisiopatológica sugere que tal labilidade pressórica cursando com vasoconstrição repetitiva da circulação esplâncnica desencadeia o quadro.^(3,4) Já foi estudada a possibilidade de se tratar de um sub-tipo de displasia fibromuscular (DFM) mais propenso a dissecções.⁽⁵⁾ Todavia, enquanto a DFM acomete principalmente mulheres jovens e tem raro envolvimento dos vasos mesentéricos, a MAS aparece a partir da 5^a ou 6^a década de vida, sem diferença entre os sexos. A comorbidade mais prevalente é a hipertensão arterial, em 20% a 43% dos casos.⁽⁵⁻⁸⁾ A primeira manifestação depende do acometimento: dor abdominal inespecífica; vômitos, dor

e distensão abdominal, choque hipovolêmico, mas também pode se manifestar com hematúria com dor lombar, sintomas neurológicos e até ser assintomática.^(5,9,10)

O diagnóstico padrão ouro continua sendo o anatomopatológico, mas em razão do desenvolvimento do tratamento endovascular foram propostos e validados critérios diagnósticos não invasivos, conforme a Tabela 1, uma vez que com este método não se efetua a remoção de espécimes para análise.⁽⁹⁾ Por estudos de angiotomografia, geralmente mais de um vaso é acometido (57%), sendo o achado de dissecções o mais prevalente (71% a 86%), seguido de aneurismas isolados (43% a 57%), imagem em colares de conta ou redes (*webbing* – 15% a 28%), oclusão segmentar (19% a 22%) ou apenas espessamento parietal (14% a 15%). Há rotura e hemorragia em 8,5% e infarto visceral em 34% a 41%.⁽⁸⁻¹¹⁾

Tendo em vista o longo período em que o diagnóstico era firmado apenas em autópsia, é considerada uma entidade com alta mortalidade, com a literatura variando de 4% a 40%, 60% destes óbitos ocorrendo antes de qualquer intervenção. O tratamento endovascular (TE) dos vasos afetados tem alta taxa de sucesso técnico (84% a 88%), com baixa mortalidade, ao passo que tratamento por cirurgia convencional, seja primário ou após um TE, tem mortalidade relatada de 9%.⁽¹⁰⁾

O quadro de apresentação inicial guiará também a abordagem terapêutica. Na fase aguda, dissecções complicadas com isquemia mesentérica e roturas requerem

intervenção emergencial. Para os casos candidatos ao tratamento clínico, alguns autores defendem um controle rigoroso da pressão arterial, antiagregação e anticoagulação, embora não haja dados robustos para embasar esta conduta.^(4,8,10-12) O fato é que, assim como nas dissecções viscerais ditas espontâneas, muitos casos de dissecção cursam com boa resposta ao tratamento conservador. O uso de antiagregantes e anticoagulantes visa prevenir oclusão trombótica da luz verdadeira, enquanto o controle pressórico reduz o estresse parietal e previne a evolução da lesão.^(8,13) Corticosteroides não são recomendados, tendo em vista a natureza não inflamatória da doença.⁽¹⁰⁾

Passado o manejo inicial, pacientes que evoluem com complicações como progressão da dissecção, sofrimento de órgão-alvo e dor de difícil controle são candidatos ao tratamento intervencionista, assim como aqueles com dilatações aneurismáticas importantes. As diretrizes de 2020 da Society of Vascular Surgery recomendam reparo de todos os aneurismas viscerais sintomáticos; aneurismas renais e esplênicos em mulheres de idade fértil ou maiores de 3cm de diâmetro; hepáticos, celiacos e de ramos jejunoileais maiores que 2cm e todos aqueles acometendo a artéria mesentérica superior, gástricas, gastromental, pancreatoduodenal, gastroduodenal ou cólicas.⁽¹⁴⁾

Apenas 20% a 28% apresentam progressão das lesões ou o aparecimento de novas dissecções, dilatação do falso lúmen

preexistente ou mesmo novos aneurismas, passada a apresentação inicial. Os demais pacientes cursam com estabilidade (43% a 44%), um misto de estabilidade e regressão (18%) ou até resolução completa das lesões ao longo do acompanhamento (18% a 22%).⁽⁸⁾

Os critérios diagnósticos não invasivos propostos por Kalva et al. estão apresentados na Tabela 1:⁽⁹⁾

Tabela 1

Critérios diagnósticos clínico-radiológicos.⁽⁹⁾

Critérios Clínicos
Ausência de predisposição congênita para dissecções (Ehlers-Danlos, Marfan, Loeys-Dietz etc.)
Ausência de diagnósticos mais comuns como displasia fibromuscular, vasculites, desordens do colágeno
Apresentação aguda como dor abdominal, dor torácica, hipotensão, hematúria, acidente vascular cerebral
Apresentação crônica como dor abdominal, hipertensão, hematúria ou até sem sintomas
Critérios de Imagem
Presença de dissecção arterial, aneurisma fusiforme, oclusão, colar de contas ou espessamento da parede de artérias viscerais, com ou sem infarto do órgão
Ausência de dissecção aórtica contígua ou aterosclerose
Critério Sorológico
Ausência de marcadores inflamatórios como anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), fator antinuclear (FAN), C3, C4

RELATO DE CASOS

Ao longo dos últimos anos, passamos a atentar para situações clínicas que deveriam ser incluídas nesta nova entidade, a MAS, e observamos quatro casos que se encaixam nos critérios propostos por Kalva. Certamente vivenciamos outros casos no passado, em nossa experiência com o tratamento de mais de duas centenas de aneurismas e dissecções de artérias viscerais. Estes casos serão relatados a seguir.

Caso 1. Mulher de 70 anos, hipertensão arterial sistêmica (HAS) em tratamento, ansiosa, síndrome de Guillan-Barré recente. PCR normal. Angiotomografia computadorizada (ATC) solicitada por

gastroenterologista por apresentar sopro sistólico abdominal, detectando seis lesões concomitantes em artérias viscerais: dissecção e aneurisma do tronco celíaco (TC) e da artéria mesentérica superior (AMS), dissecção da artéria hepática própria, de ambas as artérias ilíacas externas e aneurisma da renal direita e de ramo segmentar da artéria jejunal (Figura 1A a 1D). Tratamento endovascular de todas as lesões, híbrido (pequeno acesso axilar e percutâneo femoral comum), em uma única intervenção. Resultado satisfatório e duradouro: controle por ATC dois anos após mostra lesões excluídas e ausência de novas áreas afetadas (Figura 2).

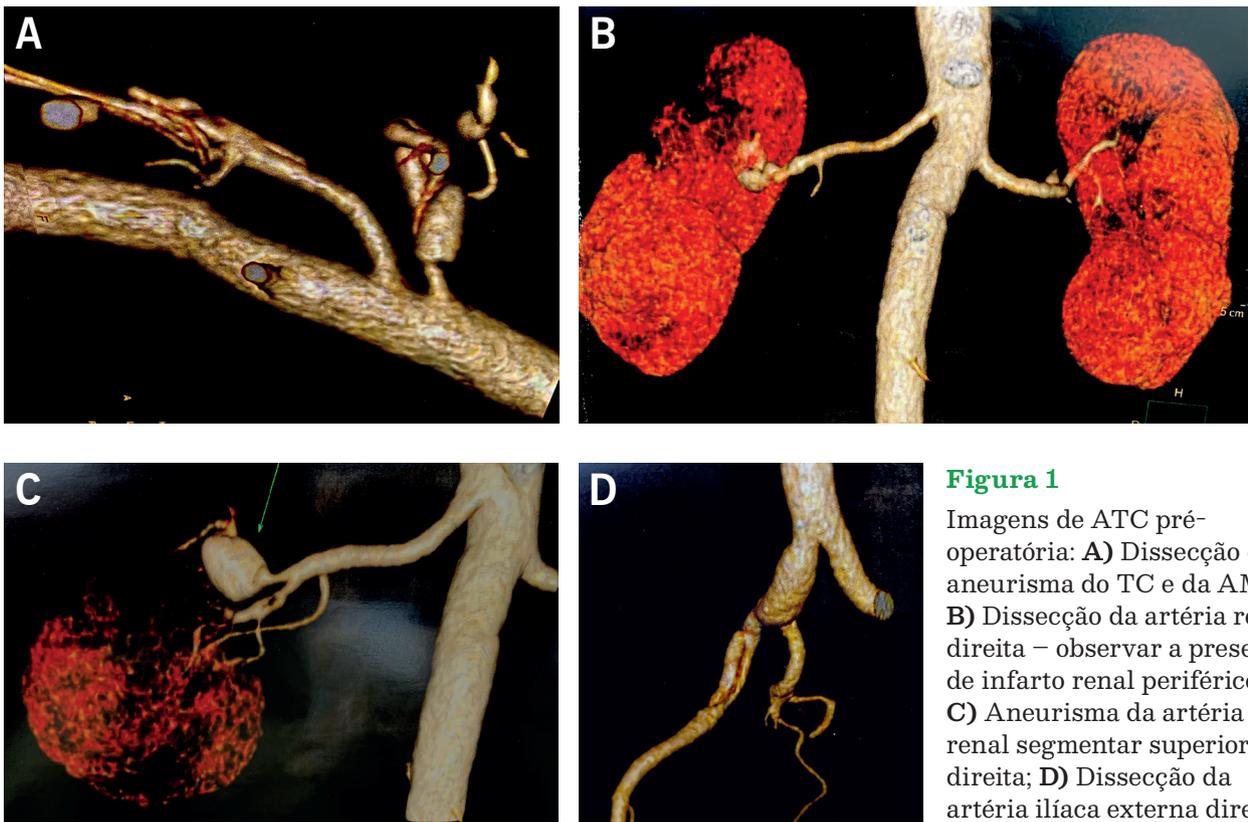


Figura 1

Imagens de ATC pré-operatória: **A)** Dissecção e aneurisma do TC e da AMS; **B)** Dissecção da artéria renal direita – observar a presença de infarto renal periférico; **C)** Aneurisma da artéria renal segmentar superior direita; **D)** Dissecção da artéria ilíaca externa direita.



Figura 2

Imagem volumétrica da ATC pós-operatória do caso 1 – São evidentes as endopróteses modificadoras de fluxo no TC e AMS, as molas de embolização na renal direita e na jejunal e os stents nas ilíacas externas.

Caso 2. Mulher de 47 anos, HAS em tratamento, enxaquecas frequentes, Covid-19, 15 dias antes, benigna. Admissão em crise hipertensiva. Leucocitose (14.700), sem desvio. PCR normal. Solicitada ATC para avaliar hipertensão renovascular e diagnosticados infartos renais (30% à direita e 20% à esquerda) e seis lesões concomitantes em artérias viscerais: dissecções e oclusões segmentares da AMS, aneurismas sequenciais da artéria gastroepiploica, dissecções das artérias renais e de ambas as ilíacas externas (Figura 3A a 3G). Havia evidências de displasia fibromuscular em algumas das artérias acometidas. Tratamento endovascular, por pequeno acesso axilar esquerdo (origem angulada das artérias viscerais), em uma única intervenção (Figura 2). Resultado satisfatório e duradouro: controle por ATC um ano após mostra lesões excluídas e ausência de novas áreas afetadas.

Caso 3. Homem de 64 anos, HAS e arritmia cardíaca. Achado incidental de aneurisma da artéria esplênica em investigação de arritmia. ATC evidenciou três lesões concomitantes em artérias viscerais: dois aneurismas da artéria esplênica e um da artéria renal esquerda, com indicação de tratamento. O tratamento foi realizado pelo método endovascular percutâneo em uma única intervenção. O resultado foi satisfatório e é duradouro: controle por ATC um ano após mostra lesões excluídas e ausência de novas áreas afetadas.

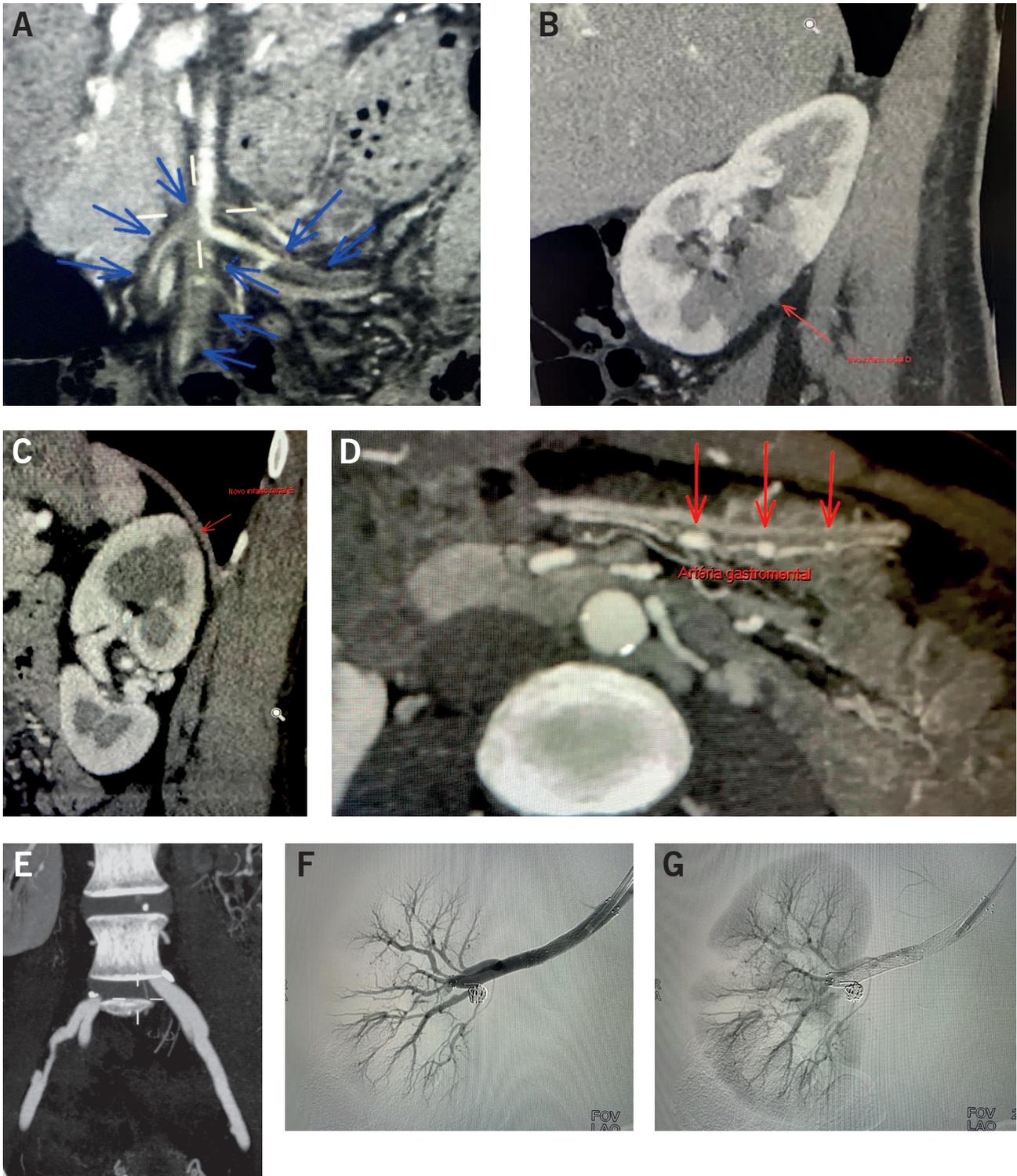


Figura 3

A) Dissecção de múltiplos ramos da AMS e trombozes segmentares; B) Infarto renal direito; C) Infarto renal esquerdo; D) Displasia fibromuscular com aneurismas da artéria gastroduodenal; E) Dissecção de ambas as ilíacas externas; F) Arteriografia renal após tratamento – fase precoce e G) Fase tardia.

Caso 4. Homem de 67 anos, HAS e ansiedade. Dor epigástrica levou à investigação diagnóstica em 2019, sendo diagnosticadas três lesões concomitantes em artérias viscerais: dissecções do TC, da artéria esplênica e da AMS, com aneurismas do primeiro (diâmetro 16mm) e da AMS (12mm de diâmetro). Iniciado tratamento farmacológico com antiagregantes e acompanhamento vigiado. Após dois anos, degeneração aneurismática do TC (aneurisma sacular com 22mm de diâmetro), demandando intervenção. Tratamento realizado pelo método endovascular, percutâneo do TC e da artéria esplênica. A AMS não apresentou alterações evolutivas, não sendo tratada neste momento. Resultado satisfatório e duradouro: controle por ATC dois anos após mostra lesões excluídas e ausência de novas áreas afetadas.

Independentemente de terem sido tratados por intervenção ou que se encontrem em observação vigiada, todos os pacientes devem receber o melhor tratamento médico disponível no momento. Antiagregação é padrão, geralmente dupla, pois a maioria dos casos demanda implante de múltiplos stents e/ou endoprótese; anticoagulantes são indicados nos casos de dissecção com trombose e compressão do lúmen verdadeiro ou que sofreram infartos viscerais. Hipotensores, sobretudo betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou outros, devem manter os níveis tensionais sob controle. O uso de estatinas é discutível, pois não se trata de aterotrombose.^(5,8,10,11)

DISCUSSÃO

O grupo de arteriopatas que acomete vasos de médio e grande calibre é diverso, todavia em sua maioria essas doenças cursam com alterações inflamatórias, ateroscleróticas ou genéticas, que direcionam o diagnóstico. Ocasionalmente nos deparamos com um paciente portador de lesões arteriais sem causa aparente, por vezes multifocais, que não se enquadra em qualquer doença amplamente conhecida como a DFM, as vasculites e as colagenoses.^(16,17)

A diferenciação entre MAS e DFM é particularmente delicada. Recentemente, o primeiro consenso internacional para o diagnóstico e tratamento da DFM definiu a doença como uma afecção idiopática, segmentar, não aterosclerótica e não inflamatória da musculatura da parede arterial que leva a estenoses de pequenos e médios vasos.⁽¹⁵⁾ Por essa definição fica difícil distanciar as entidades clínicas. Não há lesões patognomônicas: a lesão típica da DFM em collar de contas pode ser vista em até 28% dos pacientes com MAS, já as dissecções arteriais podem estar presentes em 19,7% dos pacientes com DFM.⁽⁸⁾

Alguns autores consideram a análise anatomopatológica a única forma definitiva de diferenciação, mas admitem que os achados de imagem e a epidemiologia podem direcionar o diagnóstico. Enquanto a DFM acomete tipicamente mulheres jovens, com envolvimento de artérias renais e carótidas, raramente evoluindo para dilatação e rotura, a MAS acomete adultos de

idades variadas com pico de incidência a partir da 5ª década de vida, sem predileção entre os sexos ou com leve tendência para o sexo masculino, com envolvimento também de vasos do TC e mesentéricos, podendo apresentar ruptura.⁽⁶⁻⁸⁾

Na presença de dissecções, aneurismas e estenoses de artérias viscerais, ilíacas e cervicais, quando não há outro diagnóstico mais provável, a hipótese de MAS deve ser levantada. Seja de apresentação aguda e sintomática ou por achado em exames de imagem. Com a qualidade e agilidade dos exames disponíveis hoje, é possível caracterizar com precisão mesmo lesões pontuais e pequenos *flaps* de dissecção.^(5,9) Por vezes pacientes diagnosticados com dissecções espontâneas ou idiopáticas são fortes candidatos ao diagnóstico de MAS.⁽¹⁰⁾

Dentre os nossos casos, houve pacientes de ambos os sexos, idades diversas e com acometimento de todos os vasos mais associados à MAS. A relação com hipertensão arterial foi observada nos quatro pacientes. Após a hipertensão, o tabagismo também é citado com frequência entre as revisões sobre a MAS, mesmo na ausência de doença aterosclerótica, e recomenda-se cessação do tabagismo, assim como evitar o uso de drogas vasoconstritoras como cocaína e o abuso de pseudoefedrina.⁽¹⁰⁾

A baixa suspeita associada ao diagnóstico tradicional da doença apenas por achado anatomopatológico pode ter levado ao dado histórico de que a MAS seria uma patologia de prognóstico reservado,

afinal apenas os casos mais severos eram relatados inicialmente. Os estudos mais recentes e abrangentes consideram que, com manejo adequado, a maior parte dos casos tem evolução benigna após o tratamento inicial.^(5,8,9)

Não existem diretrizes específicas para o tratamento da MAS. Kalva et al. citam recear que a manipulação de vasos propensos a dissecção com cateteres e fios-guia pudesse provocar novas lesões, reservando a abordagem endovascular para pacientes com lesões complicadas por isquemia orgânica ou rotura.⁽⁹⁾ No entanto, já foi demonstrado que o TE é uma opção segura no manejo da MAS, com baixa mortalidade e alta taxa de sucesso técnico.^(5,8,10)

O TE, quando indicado, inclui o controle de roturas, exclusão de aneurismas, angioplastia de estenoses e reparo de dissecções com recanalização da luz verdadeira quando necessário. É ampla a gama de opções a serem utilizadas de acordo com a lesão e o quadro clínico observados. Séries de casos mencionam embolização com molas como o tratamento mais frequentemente empregado na MAS.^(8,10,12) Nas nossas séries, além do uso de molas para exclusão de aneurismas, utilizamos stents de malha aberta ou stents moduladores de fluxo quando o objetivo era exclusão da falsa luz e preservação da perfusão dos órgãos-alvo. Obtivemos sucesso técnico no tratamento de todas as lesões.^(16,18-20)

Resolvido o quadro agudo, é importante que o paciente esteja ciente de que

a maioria dos portadores da MAS não apresentam novos episódios, todavia o risco de novas lesões existe e as alterações observadas no primeiro momento devem ser monitoradas, havendo ou não necessidade de intervenção. Torna-se essencial, portanto, vigilância regular.

O acompanhamento por imagem varia individualmente. Em geral, os pacientes tratados por TE têm um controle de imagem, geralmente ATC dentro de 30 dias, e anualmente após. Já os pacientes em acompanhamento vigiado devem ter exames realizados se surgirem sintomas ou eletivamente após três meses do episódio agudo, e anualmente após. Pacientes com novos achados durante o acompanhamento são diagnosticados geralmente dentro dos primeiros dois anos.⁽¹⁰⁾ Se for possível

controle com ecoDoppler a cores (eDc) (TC, artérias mesentérica superior proximal, renais e ilíacas), acreditamos que este espaço de tempo possa ser diminuído no primeiro ano.^(16,18-20)

CONCLUSÕES

A MAS é uma enfermidade com prevalência subestimada, mas que tem seu diagnóstico cada vez mais constatado por estudos de imagem. Seu maior risco existe na fase aguda, com importante mortalidade. Uma vez passada esta fase, até 80% apresentam curso benigno. O tratamento endovascular é seguro e aplicável de forma ampla. Todos os pacientes, tratados ou não, devem ter acompanhamento regular por exames de imagem e tratados, se surgirem complicações ou evolução que demande abordagem.

REFERÊNCIAS

1. Slavin RE, Gonzalez-Vitale JC. Segmental mediolytic arteritis: a clinical pathologic study. *Lab Invest.* 1976;35:23-29.
2. Slavin RE, Saeki K, Bhagavan B, Maas AE. Segmental arterial mediolysis: a precursor to fibromuscular dysplasia? *Mod Pathol.* 1995;8:287-94.
3. Slavin RE (2009). Segmental arterial mediolysis: course, sequelae, prognosis, and pathologic-radiologic correlation. *Cardiovasc Pathol.* 2009; 18:352-360.
4. Shenouda M, Riga C, Naji Y, Renton S. Segmental arterial mediolysis: a systematic review of 85 cases. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:269-77.
5. Naidu SG, Menias CO, Oklu R, Hines RS, Alhalabi K, Makar G, Shamoun FE, Henkin S, McBane RD. Segmental Arterial Mediolytic: Abdominal Imaging of and Disease Course in 111 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:899-905.
6. Ko M, Kamimura K, Sakamaki A, Niwa Y, Tominaga K, Mizuno K, Terai S. Rare Mesenteric Arterial Diseases: A Case Report of Fibromuscular Dysplasia and Segmental Arterial Mediolytic and Literature Review. *Internal Medicine.* 2019;58:3393-3400.
7. Hall ET, Gibson BA, Hennemeyer CT, Devis P, Black S, & Larsen BT. Segmental arterial mediolysis and fibromuscular dysplasia: what comes first, the chicken or the egg? *Cardiovascular Pathology.* 2016; 25: 113-115.

8. Skeik N, Olson SL, Hari G, Pavia ML. Segmental arterial mediolysis (SAM): Systematic review and analysis of 143 cases. *Vasc Med*. 2019;24:549-563.
 9. Kalva SP, Somarouthu B, Jaff MR, Wicky S. Segmental arterial mediolysis: clinical and imaging features at presentation and during follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1380-7.
 10. Peng KX, Davila VJ, Stone WM, Shamoun FE, Naidu SG, McBane RD, Money SR. Natural history and management outcomes of segmental arterial mediolysis. *J Vasc Surg*. 2019;70:1877-1886.
 11. Pillai AK, Iqbal SI, Liu RW, Rachamreddy N, Kalva SP. Segmental arterial mediolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:604-12.
 12. Chao C. Segmental Arterial Mediolysis. *Seminars in Interventional Radiology*. 2009; 26: 224-232.
 13. Takach TJ, Madjarov JM, Holleman JH, Robicsek F, Roush TS. Spontaneous splanchnic dissection: application and timing of therapeutic options. *J Vasc Surg*. 2009 Sep;50(3):557-63.
 14. Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM, Eslami MH, Kashyap VS, Rockman C, Murad MH. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J Vasc Surg*. 2020 Jul;72(1S):3S-39S.
 15. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med* 2019; 24: 164-189.
 16. Ristow Av, Peixoto CC, Martin HS, Vescovi A, Cury JM, Massiere BV, Gress MHT, Pedron C, Medina AL. Visceral Artery Aneurysms: Embolization, Stent Grafts or Open Surgery. What Treatment for Which Lesion? In Becquemin JP et al (Eds): *Controversies and Updates in Vascular Surgery 2010*, Torino - Italia: Edizione Minerva Medica, 2010, p. 65-71.
 17. Sachdev U, Baril DT, Ellozy SH et al. Management of aneurysms involving branches of the celiac and mesenteric arteries: a comparison of surgical and endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2006;44:718-724.
 18. Cardoso Neto J, Ristow Av, Massiere BV et al. Dissecção aguda das artérias viscerais: O que fazer na falência do tratamento conservador? *Rev Angiol Cir Vasc RJ*. 2013;11:1-15.
 19. Ristow Av, Vescovi A, Ristow BD, Cardozo-Neto J. Aneurismas das Artérias Viscerais. In Brito CJ et al. (Eds): *Cirurgia Vascular*, Rio de Janeiro, Revinter, 2019, pg 919-938.
 20. Ristow Av, Massiere B, Leal D. Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais. In Galvão-Alves (Ed), *Temas de Atualização em Gastroenterologia 2020*. Rio de Janeiro, Alves Ed, 2020. p. 337-351.
-

Atualização em Câncer de Mama

Breast Cancer - Update

Maurício Magalhães Costa

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Mestre e Doutor em Ginecologia pela UFRJ
Ex-Presidente da Senologic International Society (2019-2021)
e da Federação Latino-americana de Mastologia (2011-2013)
Membro do Grupo de trabalho da Global Breast Cancer
Initiative – OMS

Correspondência

Maurício Magalhães Costa
Centro Médico Sorocaba
Rua Sorocaba 464 sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ CEP: 22271-110
E-mail: mamcosta@yahoo.com

RESUMO

As mamas representam o símbolo maior da sexualidade e feminilidade. Qualquer ameaça a sua integridade exerce sobre as mulheres grande impacto emocional e psíquico, assim como situações de tensão e depressão também podem dar origem a sintomas mamários ou se manifestar através deles. Os esclarecimentos sobre o desenvolvimento e funcionamento mamário são extremamente importantes para as mulheres e permitem que elas adotem hábitos mais saudáveis que beneficiarão todo o organismo. Certamente, uma população instruída saberá usar de forma adequada o que a medicina moderna desenvolveu para promover uma vida com mais qualidade. O câncer de mama é uma grande ameaça para as mulheres, porém houve uma enorme evolução no diagnóstico e tratamento nos últimos anos. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado possibilitam significativas chances de cura. Este artigo tem o objetivo de transmitir os conhecimentos científicos e promover uma atualização para os médicos não especialistas. Nele abordamos desde as causas, os métodos diagnósticos e as opções terapêuticas.

Palavras-chave: Câncer de mama; diagnóstico; tratamento; fatores de risco

ABSTRACT

The breast represents the greatest symbol of sexuality and femininity. Any threat to their integrity exerts a great emotional and psychological impact on women, as well as situations of tension and depression, can also originate or manifest themselves through breast symptoms. Information about breast development and functioning is extremely important for women and allows them to adopt healthier habits that will benefit the entire body. Certainly, an educated population will know how to properly use what modern medicine has developed to promote a better quality of life. Breast Cancer is a major threat to women and there has been tremendous progress in diagnosis and treatment in recent years. Early diagnosis and proper treatment allow high chances of cure. This article aims to transmit scientific knowledge and provide an update for non-specialist physicians. In it we approach from the causes, diagnostic methods and therapeutic options.

Keywords: Breast cancer; risk factors; diagnosis; treatment

INTRODUÇÃO

Verifica-se um aumento global da incidência de câncer de mama. Doença que foi sempre mais comum em países desenvolvidos, passou a ser frequentemente diagnosticada nos países latinos, asiáticos e, mesmo, africanos. Estima-se que serão diagnosticados, este ano, 2.100.000 novos casos no mundo, sendo 50% nos países de baixa e média renda; e que de cada quatro mortes por câncer de mama, três serão nestes países, caracterizando o impacto da qualidade de assistência nos resultados.⁽¹⁾

Câncer de mama é uma doença de origem multifatorial. Estão envolvidos a predisposição genética, estilo de vida e fatores ambientais. A grande maioria dos casos (75%) não tem histórico familiar, são chamados de esporádicos. Em 5% das pacientes há mutações dos genes que conferem, a estas famílias, um risco bem elevado de desenvolvimento de novos casos.⁽²⁾

A grande arma de que dispomos para combater esta ameaça à mulher é a prevenção, o diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento adequado. A prevenção requer um estilo de vida saudável com dieta balanceada, controle de peso e prática de exercícios físicos regulares.⁽³⁾

A mamografia anual a partir dos 40 anos, ultrassonografia e, em casos selecionados, ressonância magnética, possibilitam diagnósticos cada vez mais precoces, determinando tratamentos conservadores com preservação da mama, cirurgias plásticas e, conseqüentemente, melhores resultados estéticos e com maiores chances de cura. O diagnóstico tardio do câncer de mama leva a tratamentos mutiladores, onerosos e com resultados precários, levando muitas mulheres à morte precoce evitável, deixando em suas famílias um vazio irreparável.⁽⁴⁾

O tratamento do câncer de mama teve grande progresso nos últimos anos e a incorporação da oncogenética e da medicina de precisão permite terapias mais eficazes e mais bem toleradas.

Assinatura gênica é um exame realizado no tecido tumoral, que avalia o benefício de cada paciente aos tratamentos e o risco de recorrência da doença, quando em estágios iniciais. Objetiva auxiliar na seleção do melhor tratamento para tumores de mama invasivos, de forma totalmente individualizada.

A terapia-alvo, também chamada tratamento de precisão, corresponde a um tratamento personalizado, de acordo com o tipo de câncer da paciente, agindo sobre alvos moleculares específicos do tumor. Essa recente alternativa apresenta maior eficácia e menos efeitos colaterais, pois age especificamente na proteína e atinge as células cancerosas, causando danos menores nas células saudáveis, em comparação com medicamentos convencionais.

Mundialmente, recomenda-se que mulheres com patologias mamárias sejam tratadas em Centros de mama, onde seus casos serão decididos e acompanhados, em todas as etapas do tratamento, por equipes multiprofissionais. Verificou-se que determinam maior agilidade, adesão ao tratamento e satisfação e produzem melhores resultados, com redução da mortalidade.⁽⁵⁾

Uma linha de cuidado é um time de profissionais de saúde que se organiza em torno de necessidades específicas de pacientes em cada condição médica. Eles têm de operar de forma coordenada para que os melhores resultados sejam gerados. O resultado de uma linha se mede pela qualidade dos resultados que produz, não por aquilo que

seus profissionais fazem individualmente. Não basta “juntar competências”, tem que “coordenar competências”. Isso se faz gerenciando processos e recursos tecnológicos.

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

Fator de risco é qualquer situação que aumente a probabilidade de ocorrência de uma doença ou agravamento à saúde. Mulheres com fatores de risco para câncer de mama não necessariamente virão a ter câncer, assim como a ausência de fatores de risco não elimina o risco de tê-lo. Quanto mais fatores de risco um indivíduo possui, maiores são as possibilidades de desenvolver determinada doença.

Cerca de 70% das mulheres acometidas com câncer de mama não apresentam um fator de risco claramente identificável. Porém, quando comparamos mulheres com fatores de risco e mulheres sem fatores de risco, a incidência de câncer é claramente maior no primeiro grupo.⁽⁶⁾

História familiar/fatores genéticos

Ter um parente de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco de tê-lo em 1,8 vezes. Ter dois parentes de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco em 2,9 vezes. Se você tem um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama antes dos 40 anos, então seu risco de também tê-lo antes dos 40 aumenta em 5,7 vezes.

Entretanto, apesar destes dados, apenas 15% das mulheres com câncer de mama apresentam história familiar positiva. Os outros 85% dos casos ocorrem em mulheres sem história familiar.

A história familiar também é importante na identificação de algumas mutações genéticas que favorecem o surgimento do câncer de mama. Quando vários familiares apresentam a doença, provavelmente estamos lidando com uma família que possui mutações germinativas. Mulheres com estes genes alterados apresentam 65% de risco de virem a ter câncer de mama até os 70 anos. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por algo em torno de 5% dos casos de câncer de mama.⁽⁷⁾

Apesar de aproximadamente 10% a 30% de todos os casos de câncer de mama serem atribuídos a fatores hereditários, somente de 5% a 10% dos casos são correlacionados com um fator hereditário de alta penetrância (porcentagem de indivíduos com determinado genótipo que expressa o fenótipo correspondente), ao passo que somente uma pequena fração destes casos (4% a 5%) pode ser explicada por mutações em genes transmitidos de forma autossômica dominante.

Mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco para o câncer de mama hereditário. As prevalências estimadas para portadores de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população

geral e entre 12,8% e 16% em famílias de alto risco, com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário.⁽⁴¹⁾

Avanços tecnológicos recentes na área de sequenciamento paralelo em larga escala identificaram que os restantes 50% dos casos de câncer de mama se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância. Atualmente, dentre os casos diagnosticados como hereditários, somente 5% a 7% são reconhecidos em genes específicos com mutações de hereditariedade (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *LKB1*, *MSH*, *PALB2*, entre outros) e podem ser descobertos em testes e exames. Vários destes genes já foram previamente identificados e associados a outras neoplasias.

Os testes genéticos são mais úteis para os seguintes grupos: mulher com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos ou bilateral; mulheres que tenham tido pelo menos dois parentes próximos com câncer de mama e/ou ovário, um deles diagnosticado antes dos 50 anos – parentes próximos são irmãs, mãe, filhas, avós ou tias; homem com câncer de mama.

Anticoncepcionais hormonais

A relação entre as pílulas anticoncepcionais e a incidência de câncer de mama perdeu força nos últimos anos com a redução da quantidade de hormônios presentes

no medicamento. O risco foi maior em quem usava o anticoncepcional há mais de dez anos e estava acima dos 40. Além da pílula, o dispositivo intrauterino (DIU) com progesterona também foi vinculado a riscos. A ameaça ligada aos métodos contraceptivos citados é pequena, e temos que avaliar se a pílula traz mais riscos do que benefícios.

O risco relativo geral de câncer de mama invasivo entre mulheres que eram ou permaneceram usuárias de qualquer contracepção hormonal é de 1,20 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,14–1,26). O risco relativo aumentou com a duração do uso, variando de 1,09 (IC 95%, 0,96–1,23) para menos de 1 ano de uso a 1,38 (IC 95%, 1,26–1,51) para uso por mais de 10 anos. Em geral, o risco foi semelhante entre as diferentes formulações ou preparações de contraceptivos orais combinados. Os resultados entre os métodos somente de progestágenos foram inconsistentes, sem aumento estatisticamente significativo de risco, mas apresentou um risco aumentado com outros, incluindo levonorgestrel oral (que não é comercializado para contracepção nos Estados Unidos). Entre as mulheres que usaram o dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG), o risco relativo de câncer de mama foi de 1,21 (IC 95%, 1,11–1,33), em comparação com as que nunca usaram contracepção hormonal, mas o risco não aumentou com a duração de uso.⁽⁸⁾

Terapia de reposição hormonal (TRH)

Os sintomas da menopausa podem ser graves em muitas mulheres. A TRH alivia esses sintomas e pode melhorar a qualidade de vida. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer analisou os efeitos a longo prazo da TRH, considerando a idade na primeira utilização e a duração do uso e o tempo decorrido desde a última utilização. Por sua vez, comparou o estrogênio isolado *versus* a não utilização e a terapia combinada (estrogênio e progesterona) *versus* a não utilização. Os dados mostraram que, comparando com não usuárias, as mulheres que iniciaram TRH logo após a menopausa tiveram risco significativamente aumentado de câncer da mama invasor. Os riscos relativos foram maiores para as usuárias de terapia combinada, *versus* não usuárias, do que para as usuárias de estrogênio isolado. Não houve aumento no risco de câncer de mama para TRH tomado por menos de um ano. Os riscos aumentaram com a duração do tratamento de TRH e foram visivelmente maiores se tomados por mais de cinco anos. Mas os riscos diminuíram quando o TRH foi interrompido. Em ex-usuárias de TRH, os riscos relativos foram mais baixos do que em usuárias atuais.^(9,10)

Obesidade

Quanto maior o tecido gorduroso, maior o risco de câncer de mama. Mulheres com índice de massa corporal (IMC) acima de 33kg/m² apresentam 27% mais risco que

mulheres com IMC normal. Este risco é ainda maior em mulheres após a menopausa.⁽¹¹⁾

Além da inflamação crônica, os especialistas destacam outros processos biológicos que explicam a relação:

- a) Desregulação da morte das células. Depois de algum tempo, as células se programam para morrer. O processo é natural e conhecido como apoptose celular. Estudos mostram, no entanto, que a obesidade pode desregular esse processo – o que contribui para que células disfuncionais permaneçam no organismo.
- b) Obesidade. Contribui para a secreção de substâncias pró-inflamatórias. Essas substâncias promovem o crescimento de células com perfil mais cancerígeno.
- c) Aumento de vasos sanguíneos. A obesidade favorece a formação de vasos sanguíneos, num processo conhecido como angiogênese. Os tumores acabam usando esses novos vasos sanguíneos para sua nutrição.
- d) Excesso de gordura abdominal. Um dos fatores que contribuem para o câncer é o excesso de gordura na região abdominal. A gordura nessa região se transforma em um órgão endócrino, capaz de produzir hormônios e estimular a multiplicação celular.
- e) Mudança na microbiota intestinal. Estudos também mostram que a obesidade contribui para uma mudança no perfil das bactérias que compõem o trato

intestinal, característica que também favorece uma maior inflamação.

- f) Maior secreção de insulina. A insulina, hormônio que contribui para que a glicose seja aproveitada pelas células, também está envolvida no processo de inflamação iniciado pela obesidade.
- g) Níveis elevados de hormônios sexuais. A obesidade contribui para maior produção de hormônios sexuais e isso é particularmente importante no aumento da produção do estrogênio, um hormônio feminino.

Consumo de álcool

O consumo de álcool aumenta o risco de câncer de mama. Quanto maior o consumo, maior o risco. Demonstrou-se uma tendência entre o aumento no risco de desenvolver câncer de mama e maior consumo de álcool, sendo observados aumentos de 32% para o consumo de 35 a 44 gramas de álcool por dia, e de 46% para o consumo maior ou igual a 45 gramas de álcool por dia, em comparação aos abstêmios. No entanto, não foram observadas diferenças no risco baseadas nos tipos de bebida alcoólica consumida (vinho, cerveja ou destilados). Um vinho com 12,5% vol. contém 12,5mL de álcool/100mL de vinho $\times 0,8\text{g/mL} = 10\text{g}$ de álcool/100mL de vinho.

Ausência de atividade física

Exercícios físicos diminuem o risco de câncer de mama, independente do seu efeito

na redução de peso. Cerca de 40 minutos de caminhada três vezes por semana já é suficiente para reduzir o risco. Mulheres que praticam exercícios mais intensos, como até 10 horas semanais de caminhada ou três horas semanais de corrida, chegam a ter até 40% menos risco de desenvolver câncer de mama.

Um estudo recente publicado na *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* verificou que o exercício regular moderado está associado a um menor risco de câncer de mama invasivo entre as mulheres pós-menopáusicas. Aquelas que se envolveram em pelo menos quatro horas de caminhada por semana, durante quatro anos tiveram um risco 10% menor da doença em comparação com aquelas que se exercitavam menos frequentemente no mesmo período de tempo. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda 45 minutos diários de exercícios, por pelo menos cinco dias por semana.

Agrotóxicos e agentes poluentes

Os agrotóxicos podem atuar como iniciadores, promotores e aceleradores de mutações que originam um tumor. Isso porque substâncias tóxicas ambientais (xenobióticos) são capazes de induzir a mutações no DNA. Estudos epidemiológicos têm documentado a associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer, em diferentes localizações anatômicas e faixas etárias, sobretudo em

populações agrícolas diretamente expostas, mas também pela contaminação dos alimentos nas populações urbanas.⁽¹²⁾

ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA

As estratégias para redução do risco de câncer de mama têm sido cada vez mais estudadas, principalmente para o grupo de mulheres consideradas de alto risco.

As principais estratégias são rastreamento, mudanças de estilo de vida, quimioprevenção e cirurgia redutora de risco.

A realização de exercícios físicos e a mudança na dieta são os fatores mais explorados nos estudos. Nas grandes metrópoles, tem-se observado maior sedentarismo e alimentação inadequada.

A prática de exercícios diária, uma alimentação de baixa caloria, rica em verduras, frutas e vegetais, não fumar, não ingerir bebida alcoólica em excesso, manter-se dentro do peso ideal para sua idade, dormir bem, relaxamento e meditação são medidas simples que podem fazer toda a diferença.

Quimioprevenção é a utilização de medicamentos (agentes químicos naturais ou sintéticos) na reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento do câncer em determinados grupos de risco.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos como tamoxifeno e raloxifeno (SERMs: *Selective Estrogen receptor Modulators*) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrógeno e atuam como

agonistas estrogênicos em determinados tecidos (p.ex., tecido ósseo) e como antagonistas do estrógeno em outros (útero e mamas). Pelo fato de antagonizarem o efeito estrogênico na mama, os SERMs tornaram-se excelentes candidatos para serem utilizados na quimioprevenção de câncer de mama.^(13,14)

Inibidores da aromatase (IAs) potencialmente suprimem a conversão de androgênio para estrogênio e bloqueiam a produção de estrogênio, não somente nos tecidos normais, como também nas células neoplásicas. Devido ao seu diferente mecanismo de ação são mais bem tolerados que o tamoxifeno e apresentam menos risco cardiovascular e endometrial. O perfil de segurança dos IAs é superior ao do tamoxifeno, com exceção do potencial aumento de osteoporose, resultante da depleção de estrogênio.

A cirurgia profilática ou redutora de risco é um dos recursos que podem ser usados pelas mulheres que apresentam alto risco de desenvolver câncer de mama. Os recursos cirúrgicos são mastectomia profilática ou adenectomia. A técnica baseia-se na retirada do tecido glandular mamário, com preservação total da pele e imediata reconstrução, com prótese de silicone ou preenchimento da mama com tecido gorduroso intra-abdominal ou com retalho de pele e gordura da parede abdominal ou dorso.^(15,16)

Vale ressaltar que nenhuma técnica de mastectomia pode garantir a remoção total da glândula mamária em razão da

impossibilidade de se definir os seus reais limites, visto que ela apresenta muita intimidade com a pele e prolonga-se para a axila. Estima-se que a cirurgia proporcione uma redução de 90% do risco, portanto quanto mais radical a cirurgia maior a proteção.

Deve ser feita uma avaliação por equipe multidisciplinar – mastologista, oncologista, cirurgião plástico, psicólogo e geneticista – para definir se há indicação para a cirurgia, saber se a paciente está preparada para um eventual resultado estético insatisfatório, definir a melhor técnica cirúrgica e melhor opção de reconstrução. É fundamental a seleção individualizada da paciente.

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama diagnosticado precocemente, quando ainda está em estágio inicial e não se disseminou, é mais fácil de ser tratado com sucesso. Fazer os exames de rastreamento regularmente é a maneira mais confiável de diagnosticar o câncer de mama precocemente.

Rastreamento é o conjunto de métodos aplicados para o diagnóstico precoce do câncer ou de lesões pré-cancerosas em determinada população que não apresenta sinais ou sintomas de câncer. A aplicação dos métodos de rastreamento só está indicada quando a incidência de câncer é alta. O método empregado é sensível, específico, barato, seguro e o desconforto provocado é aceitável.

Mamografia

A mamografia digital é obtida por detectores digitais utilizados em substituição à tela de filme. A imagem digital é processada e exibida como uma imagem em escala de cinza. A imagem digital pode ser processada pelo computador e exibida em vários formatos. O sinal digital pode ser enviado eletronicamente para a estação de visualização e exibido em monitores de alta resolução ou impressos também em alta resolução. A mamografia digital tem muitas vantagens sobre a mamografia de tela de filme (analógica).⁽¹⁷⁾

Tomossíntese mamária é uma tecnologia de última geração 3D que permite observar o tecido mamário em cortes transversais a partir de 0,5mm de espessura. Sua varredura produz uma série de imagens sob diversos ângulos que reconstroem a imagem mamária num formato tridimensional. A mamografia 3D é um método bem tolerado para grande parte das mulheres e a compressão da mama é similar à da mamografia.

Dados acerca da eficácia e impacto da ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama demonstram que não deve ser utilizada como método principal. Deve ser utilizada como exame adicional à mamografia e em mulheres com mamas densas.

Não existem evidências para utilização da ressonância no rastreamento de pacientes consideradas de baixo risco. Segundo o Colégio Americano de Radiologia, a ressonância deve ser utilizada associada à

mamografia em rastreamento de mulheres de alto risco.

As recomendações para rastreamento são:

- Mulheres de baixo risco
 - Mulheres de baixo risco não têm histórico pessoal ou familiar de câncer de mama ou lesões precursoras (hiperplasias atípicas), sem mutação genética conhecida, e não fizeram radioterapia prévia na região do tórax antes dos 30 anos.
 - Rastreamento anual entre 40 e 74 anos de idade, se possível, com mamografia com técnica digital. Acima de 75 anos, deve-se considerar a expectativa de vida. Ultrassonografia e ressonância devem ser exames complementares à mamografia.
- Mulheres de alto risco
 - Mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1* ou *BRCA2* têm parente de primeiro grau (pai, irmão, irmã) com uma mutação do gene *BRCA1* ou *BRCA2*, fizeram radioterapia prévia na região do tórax entre 10 e 30 anos de idade, têm síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou parentes de primeiro grau com uma dessas síndromes.
 - Iniciar mamografia, se possível digital, aos 30 anos, repetindo anualmente. Intercalar a cada 6 meses com ressonância magnética. Recomenda-se associar à ultrassonografia.

▪ Situações especiais

- Mulheres de baixo risco abaixo de 40 anos

Não existe recomendação para rastreamento em mulheres de baixo risco. Primeiramente pelo risco extremamente baixo de se diagnosticar câncer de mama nesta faixa etária. Associa-se a isso a baixa acurácia deste exame em mulheres jovens, o que determina um número elevado de imagens adicionais e exames complementares.

- Mulheres de baixo risco acima de 75 anos

Não existe consenso entre o limite da idade de rastreamento, nem o intervalo ideal, porém sabe-se que a idade é o principal fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama, apresentando um crescimento exponencial após os 60 anos. Ao se determinar a indicação de rastreamento, deve-se considerar a expectativa de vida, as doenças associadas e os riscos de óbito pelo câncer.

TIPOS DE BIÓPSIAS PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Existem vários tipos de biópsias, como biópsia de aspiração por agulha fina, biópsia por agulha grossa e biópsia cirúrgica, cada uma com seus prós e contras. A escolha do tipo de biópsia depende de cada

situação específica. Alguns dos fatores que o médico irá considerar incluem tipo de lesão, tamanho, localização, quantidade de tumores e outras situações clínicas.

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

A expressão das proteínas reflete a atividade genética das células. No exame da imunistoquímica as proteínas das células são analisadas, bem como sua quantidade e características. Isso é essencial para determinar a estratégia de tratamento.

Através da análise dos marcadores de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, oncoproteína HER-2 / c-erbB-2 e antígeno Ki-67 é possível definir um dos quatro perfis moleculares do carcinoma de mama: luminal A, luminal B, HER-2 ou basal/triplo negativo. Esta definição tem valor preditivo, uma vez que auxilia na escolha do tratamento mais adequado.⁽¹⁸⁾

Esses subgrupos tumorais apresentam similaridades e diferenças, tanto em expressão de genes como em ritmo de crescimento, vias de sinalização, composição celular, prognóstico e sensibilidade à terapêutica.

Luminal A

É a forma tumoral com origem em células epiteliais diferenciadas dos lumens ducto-lobulares, tipicamente com presença de RE (receptor de estrogênio) e RP (receptor de progesterona) em grande quantidade de células, e ausência de HER-2. Corresponde

a cerca de 30% a 40% dos casos. A avaliação de Ki-67 evidencia baixa taxa de proliferação (<14%). São tumores bastante sensíveis à hormonioterapia.

Luminal B

Também se originam em células epiteliais luminais ricas em RE. Os RP, por seu lado, podem estar presentes tanto em alta como em baixa proporção de células. A proteína do oncogene HER-2 pode ser detectada e o ritmo de proliferação avaliado pelo Ki-67 é mais elevado (>14%). Este tumor também é sensível à hormonioterapia e o trastuzumabe pode ser empregado com sucesso, se for HER-2 positivo. O subtipo luminal B corresponde a cerca de 20% a 30% dos carcinomas de mama.

Superexpressor de HER-2

Em média são, deste subtipo, de 15% a 20% dos casos. O oncogene HER-2 está superexpresso por amplificação gênica. Em sua evolução natural classicamente está associado a prognóstico ruim, panorama que foi mudado com a introdução da terapia-alvo anti-HER-2, pelo trastuzumabe ou pertuzumabe combinados com quimioterapia. Na maioria, estes tumores são RE negativos.

Basaloide

Estima-se, também, que de 15% a 20% dos carcinomas de mama sejam basaloides. São lesões pouco diferenciadas ou indiferenciadas (geralmente GIII), com alta taxa

de proliferação. Na maior parte (80%), são tumores triplo negativos por reação imunoistoquímica, com negatividade de RE, RP e HER-2; entretanto, definitivamente, os termos basaloide e triplo negativo não são sinônimos: o primeiro é definido por expressão gênica em *microarray* de DNA, e o segundo, por critério imunoistoquímico. O painel de marcadores proposto para a classificação do tipo basal seria a ausência de expressão de RE, RP e HER-2, expressão de citoqueratinas de alto peso molecular/basais, CK5/6, 14 ou 17, e expressão de EGFR (HER-1).

TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA

Após o diagnóstico da doença, a equipe multidisciplinar e a paciente discutirão as opções de tratamento, que dependerão do tipo e estadiamento do tumor, localização, perfil prognóstico, avaliação oncogenética e estado de saúde geral do paciente.

Os principais tipos de tratamentos contra o câncer são a cirurgia oncológica, o tratamento quimioterápico, a radioterapia, a hormonioterapia, a terapia-alvo e a imunoterapia.

A *cirurgia oncológica* é o mais antigo tipo de terapia contra o câncer e o principal tratamento utilizado para vários tipos de câncer; pode ser curativo, quando a doença é diagnosticada em estágio inicial. A cirurgia também pode ser realizada com o objetivo de diagnóstico, como na biópsia cirúrgica,

alívio de sintomas como a dor, e em alguns casos de remoção de metástases.⁽¹⁹⁾

O *tratamento quimioterápico* utiliza medicamentos antineoplásicos para destruir as células tumorais. Por ser um tratamento sistêmico, atinge não somente as células cancerosas, como também as células sadias do organismo. De forma geral, a quimioterapia é administrada por via venosa, embora alguns quimioterápicos possam ser administrados por via oral e geralmente um esquema de poliquimioterapia (vários fármacos). A quimioterapia, de acordo com seu objetivo, pode ser curativa (quando usada com o objetivo de obter o controle completo do tumor), adjuvante (quando realizada após a cirurgia, com objetivo de eliminar as células cancerígenas remanescentes, diminuindo a incidência de recidiva e metástases à distância), neoadjuvante (quando realizada para reduzir o tamanho do tumor, visando que o tratamento cirúrgico possa ter maior sucesso) e paliativa (sem finalidade curativa, é utilizada para melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente).

A *radioterapia* é sempre cuidadosamente planejada de modo a preservar o tecido saudável, tanto quanto possível. No entanto, sempre haverá tecido saudável, que será afetado pelo tratamento, provocando possíveis efeitos colaterais. Existem vários tipos de radioterapia e cada um deles tem uma indicação específica, dependendo do tipo de tumor e estadiamento da doença: radioterapia externa, radioterapia conformacional 3D, radioterapia de intensidade

modulada (IMRT), radiocirurgia estereotaxica (*Gamma Knife*) e braquiterapia. A radioterapia pode ser utilizada como o tratamento principal do câncer, como tratamento adjuvante (após o tratamento cirúrgico), como tratamento neoadjuvante (antes do tratamento cirúrgico), como tratamento paliativo, para alívio de sintomas da doença, como dor ou sangramento, e para o tratamento de metástases.

A *hormonioterapia* é uma forma de tratamento sistêmico que leva à diminuição do nível de hormônios ou bloqueia a ação desses hormônios, nas células tumorais, com o objetivo de tratar os tumores malignos dependentes do estímulo hormonal. A hormonioterapia pode ser usada de forma isolada ou em combinação com outras formas terapêuticas.

A *terapia-alvo* é o tipo de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos-alvo moleculares que atacam especificamente, ou ao menos preferencialmente, determinados elementos encontrados na superfície ou no interior das células cancerosas. Cada tipo de terapia-alvo funciona de uma maneira diferente, mas todos alteram a forma como uma célula cancerígena cresce, se divide, se autorrepara, ou como interage com outras células. Os medicamentos-alvo moleculares podem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com outras formas terapêuticas.

A *imunoterapia* é o tratamento biológico cujo objetivo é potencializar o sistema imunológico, utilizando anticorpos produzidos

pelo próprio paciente ou em laboratório. Atuando no bloqueio de determinados fatores, a imunoterapia provoca o aumento da resposta imune, estimulando a ação das células de defesa do organismo, fazendo com que essas células reconheçam o tumor como um agente agressor.

Atualmente existem algoritmos ou diretrizes internacionais, permanentemente sendo atualizadas, que orientam todos os passos. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é uma rede de centros de excelência e disponibiliza, na internet, todas as recomendações terapêuticas (www.nccn.org). Este é o padrão ouro de tratamento e é totalmente baseado em evidências científicas.

A decisão terapêutica inicial depende da forma de apresentação da doença. Podemos classificar como câncer de mama inicial, localmente avançado e metastático.

Em geral, as pacientes com câncer de mama em estágio inicial (até 2cm) são submetidas à cirurgia primária (cirurgia conservadora ou mastectomia com reconstrução) e avaliadas quanto ao linfonodo sentinela da axila, com ou sem radioterapia (RT).

Após tratamento local, a terapia sistêmica adjuvante é indicada com base nas características primárias do tumor, como tamanho do tumor, grau, número de linfonodos envolvidos, status dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e expressão do HER-2. No entanto, algumas pacientes com câncer de mama em estágio

inicial (particularmente aquelas com doença HER-2 positivo ou triplo negativo) podem ser tratadas com terapia neoadjuvante primeiro, seguida de cirurgia.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia do câncer de mama tem por objetivo a retirada do tumor primário, avaliação do comprometimento axilar, através do estudo do linfonodo sentinela e, eventualmente, dissecação dos linfonodos axilares, quando isso se faz necessário. O objetivo da cirurgia é que as margens de ressecção estejam livres de doença. Dessa forma, a extensão da cirurgia vai depender da região afetada e do tamanho do tumor a ser retirado, e do volume das mamas. A cirurgia conservadora ou quadrantectomia retira apenas as partes da mama em que há presença de tumor, preservando boa parte dos tecidos saudáveis, e a cirurgia de mastectomia radical modificada consiste na retirada total do seio.

Em tumores iniciais faz-se a análise do linfonodo mais próximo do tumor, denominado linfonodo sentinela. Caso ele esteja livre da doença, provavelmente os outros gânglios axilares também estarão.

No pré-operatório injeta-se um corante e/ou uma substância radioativa, que permitirá a localização deste primeiro linfonodo de drenagem da mama. Este gânglio é examinado pelo patologista, e caso esteja livre de neoplasia dispensa-se a dissecação dos outros gânglios axilares.

Pacientes com um ou dois linfonodos sentinela comprometidos não precisam de dissecação completa da axila. No entanto, se três ou mais linfonodos sentinela forem positivos, deve-se submeter a uma dissecação dos linfonodos axilares. Precisa-se levar em consideração todos os outros fatores de risco tumoral e o status de desempenho e comorbidades do paciente.

Quando há indicação para realização de mastectomia, que é a retirada total da mama em que se localiza o câncer, é possível a reconstrução mamária com implantes ou tecidos orgânicos (rotação de retalhos) para preservar a estética da mama à mulher.⁽²⁰⁾

Procuramos, preferencialmente, fazer o tratamento com uma única cirurgia, e para isto necessitamos usar recursos como estudos por imagem, biópsia guiada por imagem, técnicas de localização, técnicas intraoperatórias, patologista na sala de cirurgia e técnicas de reconstrução.

FATORES PREDITIVOS E PROGNÓSTICOS DE CÂNCER DE MAMA

O fator é considerado preditivo quando fornece informações úteis na seleção de pacientes suscetíveis a determinada terapêutica específica. O protótipo do marcador preditivo são os receptores hormonais, que medeiam a resposta à terapêutica hormonal adjuvante e o HER-2 na terapia-alvo.

Fator prognóstico é qualquer característica do paciente ou do tumor que pode

ser usada para se prever a história natural da neoplasia, resposta a um tratamento ou tempo de sobrevida global. Os fatores prognósticos mais considerados são o tamanho do tumor, grau de diferenciação, estado menopausal, comprometimento linfonodo axilar, receptores hormonais, HER-2 e índice de proliferação Ki-67.

A proposta da terapia adjuvante para o câncer mamário baseia-se no estadiamento clínico e no perfil molecular do tumor, associado em alguns casos a umas das assinaturas genéticas disponíveis, estabelecendo então o melhor tratamento. A indicação da terapia citotóxica e dos medicamentos-alvo moleculares no carcinoma de mama inicial pode também ser auxiliada por modelos matemáticos validados, como *Predict Breast Cancer* <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

A programação da adjuvância sistêmica é direcionada de acordo com o perfil molecular dos tumores mamários, segundo a classificação, representada na Tabela 1.

Os tumores “Luminais A” têm baixa resposta ao tratamento quimioterápico, devido à baixa proliferação, não sendo, portanto, candidatos a tratamento quimioterápico adjuvante na doença inicial, e nestes casos a manipulação hormonal é o tratamento adjuvante de escolha. As opções são o tamoxifeno ou os inibidores da aromatase (exclusivamente para mulheres na pós-menopausa), por 5 a 10 anos.

Os tumores “Luminais B” apresentam proliferação intermediária, sendo responsivos tanto pela terapia citotóxica como pela hormonal. A diferenciação dos tumores luminais, embasada na determinação imunistoquímica (IHQ) do índice proliferativo Ki-67, não se apresenta de forma segura, devido ao pleomorfismo tumoral. A utilização das assinaturas genéticas, como Oncotype Dx®1, Mammaprint®, Endopredict®, entre outras, tornou-se padrão para a escolha da terapia adjuvante; baixo risco, apenas hormonioterapia; alto risco, quimioterapia seguida da manipulação hormonal.

Tabela 1

Perfil molecular dos tumores mamários

	Receptores hormonais	HER-2	Ki-67
LUMINAL A	Estrogênio e progesterona positivos	Negativo	< 14
LUMINAL B	Estrogênio positivo, progesterona positivo ou negativo	Negativo	>= 14
HER	Positivo / negativo	Positivo (superexpresso)	N/A
TRIPLO NEGATIVO (basal-like)	Negativo	Negativo	N/A

Nos tumores de alto risco de recorrência é definida a indicação da quimioterapia adjuvante. A escolha do melhor esquema se baseia no perfil molecular e no potencial risco de cada paciente. Outro ponto de grande relevância está relacionado ao prazo de início da quimioterapia adjuvante; vários estudos sugerem que o atraso no início leva à redução do intervalo livre de recidiva e da sobrevida global. Recomenda-se que tratamento quimioterápico adjuvante deve iniciar até quatro semanas após a cirurgia.

Para pacientes com doença RE / RP e HER-2 negativa (câncer de mama triplo negativo), administra-se quimioterapia adjuvante se o tamanho do tumor for $\geq 0,5\text{cm}$. Como esses pacientes não são candidatos à terapia endócrina ou ao tratamento com agentes direcionados ao HER-2, a quimioterapia é sua única opção para tratamento adjuvante, após ou antes da radioterapia. Pacientes com câncer de mama triplo negativo com tamanho $< 0,5\text{cm}$ não são candidatas à quimioterapia. As perspectivas futuras caminham para o desenvolvimento de medicamentos-alvo moleculares nos tumores triplo negativos, ainda um desafio na oncologia mamária. Nos tumores portadores de mutação do gene *BRCA* os inibidores da enzima *poly ADP ribose polymerase* (PARP) e da *antiprogrammed death receptor-1* (PD-L1) surgem como esperança nesse subtipo molecular, de acordo com estudos realizados na doença metastática.

Pacientes com câncer de mama positivo para HER-2 com tamanho de tumor maior

que 1cm devem receber uma combinação de quimioterapia e terapia direcionada a HER-2. Atualmente recomenda-se o duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe. O tratamento de pequenos cânceres de mama HER-2 positivos ($\leq 1\text{cm}$) é controverso. Nas pacientes com tumores entre $0,6\text{cm}$ e 1cm (T1b) com linfonodos negativos a utilização da quimioterapia adjuvante pode ser considerada, embora dados sejam ainda conflitantes, mas estudos recentes demonstram vantagem, tanto na recidiva local como à distância.

Após a quimioterapia, os pacientes com doença RE positiva também devem receber terapia endócrina adjuvante.

RADIOTERAPIA

Nos últimos anos, têm sido estudadas novas técnicas de radioterapia com menor exposição à radiação, sem reduzir chances de cura ao tumor. As três principais estratégias empregadas para redução de toxicidade cardíaca são: reduzir dose de radiação, reduzir campo e volume de radiação e usar as novas formas de aplicação da radioterapia.

Novas técnicas incluem radioterapia de intensidade modulada (IMRT), em que são utilizadas imagens tomográficas de três dimensões acopladas a uma programação computadorizada que controla o sistema dinâmico de radioterapia. Esta estratégia propicia que as doses de radioterapia sejam “esculpidas” em três dimensões usando de forma exata o desenho de áreas a serem tratadas e protegidas.

Outra técnica é a radioterapia guiada por imagem (IGRT), que surgiu da necessidade de localizar de forma mais precisa o tumor ou os órgãos internos, acometidos pela doença, no momento do tratamento, de modo que ocorra uma melhor correlação com as imagens de referência.

O objetivo da IGRT é garantir com a maior precisão possível que o tumor estará dentro do campo de irradiação em todos os dias do tratamento, uma vez que eles podem mudar de posição entre os tratamentos, ou ainda em um mesmo tratamento. Isso pode ocorrer devido aos movimentos respiratórios, ao preenchimento ou esvaziamento de alguns órgãos, ou mesmo por pequenas alterações de posicionamento de um dia para o outro.

A IGRT envolve radioterapia conformada guiada por imagem, como tomografia, ultrassom e raios X, realizados diariamente na sala de tratamento, antes do procedimento radioterápico. A imagem obtida é comparada com a imagem realizada no processo de planejamento e então são feitos os ajustes necessários. Isso permite maior precisão no tratamento, poupando os tecidos normais adjacentes. Em alguns casos, os médicos implantam pequenos marcadores no tumor, ajudando a visualizar a movimentação do tumor ou dos órgãos.⁽²¹⁾

TERAPIA-ALVO

A terapia-alvo, também chamada de tratamento de precisão, corresponde a um

tratamento personalizado, de acordo com o tipo de câncer da paciente, agindo sobre alvos moleculares específicos do tumor. Essa recente alternativa apresenta maior eficácia e menos efeitos colaterais, pois age especificamente na proteína e atinge as células cancerosas, causando danos menores nas células saudáveis, em comparação com medicamentos convencionais. A terapia-alvo age com o objetivo de inibir a ação das células cancerosas e reduzir o crescimento tumoral.

A imunoterapia inclui tratamentos que agem de diferentes formas. Alguns estimulam o sistema imunológico do corpo, de uma forma muito geral, enquanto outros ajudam o sistema imunológico a atacar especificamente as células cancerígenas.⁽²²⁾

As terapias-alvo diferem da quimioterapia padrão em vários pontos:

- Agem em locais moleculares específicos associados ao câncer, ao passo que a quimioterapia age de maneira geral em todas as células (normais e cancerosas) que estão em proliferação acelerada.
- A maior parte das terapias-alvo são citostáticas (isto é, bloqueiam a proliferação tumoral), ao passo que a quimioterapia padrão é citotóxica (isto é, matam as células).
- As terapias-alvo são atualmente o foco do desenvolvimento de medicamentos no combate ao câncer. Elas são a pedra angular da medicina de precisão, uma forma de medicina que usa

informações sobre genes e proteínas de uma pessoa para prevenir, diagnosticar e tratar a doença.

Os principais tipos de imunoterapia usados no tratamento do câncer incluem:

- Anticorpos monoclonais. São versões artificiais das proteínas do sistema imunológico. Os anticorpos são úteis no tratamento do câncer porque podem ser projetados para atacar uma parte muito específica de uma célula cancerosa.
- Inibidores do controle imunológico. Esses medicamentos basicamente eliminam os freios do sistema imunológico, ajudando a reconhecer e atacar as células cancerígenas. São os imunoterápicos mais usados na atualidade, contra diversos tipos de câncer.
- Vacinas. São normalmente produzidas a partir das próprias células tumorais do paciente ou de substâncias coletadas, a partir de células tumorais. As vacinas utilizadas no tratamento do câncer são diferentes daquelas usadas para a prevenção de doenças.

As principais terapias-alvo empregadas no câncer de mama são:

- Everolimo
- Via da ciclina (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe)
- HER-2 (Trastuzumabe, Pertuzumabe,

Lapatinibe, Trastuzumabe deruxtecana e T-DM1)

- Bevacizumabe
- Atezolizumabe
- Olaparibe
- Deruxtecana

SOBREVIDA PARA CÂNCER DE MAMA

As taxas de sobrevida em cinco anos são calculadas com base nas pacientes tratadas pelo menos há cinco anos. Entretanto, recentes melhorias terapêuticas podem resultar em um prognóstico mais favorável para as pacientes que estão sendo agora diagnosticadas com câncer de mama.

A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para mulheres com câncer de mama estágio 0 ou estágio I é perto de 100%.

Para mulheres com câncer de mama estágio II, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos é de 93%.

A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de mama estágio III é de 72%. Mas muitas vezes, as mulheres com esses cânceres de mama podem ser tratadas com sucesso.

Os cânceres de mama metastáticos ou em estágio IV têm uma taxa de sobrevida relativa de 22% em cinco anos. Ainda assim, existem muitas opções de tratamento disponíveis para mulheres com câncer de mama, neste estágio.

REFERÊNCIAS

1. R Sherman, R Firth, M Charlton, et al., eds. *Cancer in North America: 2014-2018. Volume One: Combined Cancer Incidence for the United States, Canada and North America*. North American Association of Central Cancer Registries, Inc; 2021.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Canc*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Informações de saúde: TABNET. Demográficas e socioeconômicas*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2008a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>. Acesso em: 11 set. 2019.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *SIM: Sistema de informações sobre mortalidade*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2008b. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 5 set. 2019.
5. Honma N, Matsuda Y, Mikami T. Carcinogenesis of Triple-Negative Breast Cancer and Sex Steroid Hormones. *Cancers (Basel)*. 2021 May 25;13(11):2588. doi: 10.3390/cancers13112588.
6. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439. eCollection 2022.
7. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, Nava MB, Privitera F, Taher W, Gloria A, Catanuto G. Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes (Basel)*. 2021 Feb 10;12(2):253. doi: 10.3390/genes12020253.
8. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
9. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427. Doi: 10.1016/s0140-6736(03) 14065-2
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.
11. Bhardwaj, Brown KA Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Front Oncol*. 2021 Mar 30;11:638918. doi: 10.3389/fonc.2021.638918. eCollection 2021.
12. Yu P, Guo S, Xu R, Ye T, Li S, Sim MR, Abramson MJ, Guo Y. Cohort studies of long-term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Innovation (N Y)*. 2021 Jul 13;2(3):100143. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100143. eCollection 2021 Aug 28.
13. International Menopause Society. Comment on: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 22]. Disponível em: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/5054afeb9b1bc763032333443f1c0bed.pdf>
14. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2014; 383(9922): 1041-1048.
15. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case Control Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:30, 7491-7496.
16. Valero MG, Moo TA, Muhsen S, Zabor EC, Stempel M, Pusic A, Gemignani ML, Morrow M, Sacchini V Use of bilateral prophylactic nipple-sparing mastectomy in patients with high risk of breast cancer. *Br J Surg*. 2020 Sep;107(10):1307-1312. doi: 10.1002/bjs.11616. Epub 2020 May 20

17. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Jan 2022 Aug 29.
 18. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
 19. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, Corso G. Breast Cancer Surgery: New Issues. *Curr Oncol*. 2021 Oct 11;28(5):4053-4066. doi: 10.3390/curroncol28050344.
 20. Bocian A, Kędzierawski P, Kurczyk K, Jasnowski P, Maliszewski D, Kołacińska A. Prz Menopauzalny. Nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction - early complications and outcomes of the treatment. 2020 Sep;19(3):117-122. doi: 10.5114/pm.2020.99618. Epub 2020 Oct 2.
 21. Piruzan E, Vosoughi N, Mahdavi SR, Khalafi L, Mahani H. Target motion management in breast cancer radiation therapy. *Radiol Oncol*. 2021 Oct 8;55(4):393-408. doi: 10.2478/raon-2021-0040.
 22. Ye Y, Xu C, Chen F, Liu Q, Cheng N. Targeting Innate Immunity in Breast Cancer Therapy: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:771201. doi: 10.3389/fimmu.2021.771201. eCollection 2021.
-

Microbioma e doença pulmonar obstrutiva crônica

Microbiome and chronic obstructive pulmonary disease

Hisbello da Silva Campos

Mestre e Doutor em Medicina - Pneumologia - pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Membro da Academia de Medicina do Rio de Janeiro

Correspondência

Hisbello da Silva Campos

Avenida Rui Barbosa, 40/apto 1802 - Flamengo

Rio de Janeiro - RJ CEP 22250-020

E-mail: hisbello@gmail.com

RESUMO

A interação entre o microbioma e o hospedeiro representa a próxima fronteira na Medicina. Evidências crescentes indicam que disbioses do microbioma intestinal e pulmonar, associados a fatores epigenéticos, têm papel na gênese da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). De uma maneira integrada e coordenada, o microbioma intestinal e o pulmonar interagem e promovem os mecanismos inflamatórios que resultam nas alterações anatomopatológicas da DPOC. Estudos buscam identificar quais disbioses são responsáveis pelo início dos processos patogênicos. A partir daí, poderão ser desenvolvidos biomarcadores diagnósticos da DPOC capazes de identificar o processo de desenvolvimento da doença antes da sua instalação. Isso permitirá interferir de modo preventivo, evitando disfunções, alterações anatômicas, sofrimento e perda da qualidade de vida nas pessoas sujeitas a desenvolver a DPOC.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; DPOC; microbioma.

ABSTRACT

The interaction between the microbiome and the host represents the next frontier in Medicine. Growing evidence indicates that dysbiosis of the gut and lung microbiome, associated with epigenetic factors, play a role in the genesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In an integrated and coordinated manner, the intestinal and pulmonary microbiome interact and promote the inflammatory mechanisms that result in the anatomopathological changes of COPD. Studies seek to identify which dysbiosis are responsible for the initiation of pathogenic processes. From there, diagnostic biomarkers of COPD capable of identifying the process of disease development before its onset can be developed. This will make it possible to intervene in a preventive way, avoiding dysfunctions, anatomical alterations, suffering and loss of quality of life in people subject to developing COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; COPD; microbiome.

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, o desempenho do microbioma humano na homeostasia e nas funções vitais do nosso organismo vem alcançando posição de destaque. Além de seu valor na saúde, o papel do desequilíbrio entre as proporções naturais dos diferentes microrganismos que o compõem na gênese de múltiplas disfunções e doenças vem sendo esclarecido. Como resultado do conhecimento crescente sobre esse tema, novas interpretações dos mecanismos patogênicos envolvidos nos processos de adoecimento estão surgindo, apontando para novos marcadores diagnósticos e de progressão, bem como para

novas estratégias preventivas e terapêuticas. No caso da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o papel do microbioma e da epigenética na sua patogênese vem sendo progressivamente desvendado. A evolução do conhecimento nessa área vem sugerindo que a incorporação de novos elementos nas abordagens terapêuticas da DPOC, como moduladores do microbioma intestinal e de fatores epigenéticos, bem como hábitos saudáveis dietéticos e de estilo de vida será benéfica.

O MICROBIOMA HUMANO

O corpo humano é habitado por um número enorme de microrganismos que formam uma comunidade ecológica complexa e influenciam nossa fisiologia, tanto na vertente da saúde como na da doença. Num relacionamento baseado em coevolução, esses micróbios participam do desenvolvimento e função de todos os sistemas orgânicos, contribuem para o nosso sistema imune e para muitas de nossas funções metabólicas, providenciam nutrientes e energia para nosso organismo e nos protegem contra patógenos.⁽¹⁾

O microbioma é um agregado complexo de comunidades de microrganismos, compreendendo Eucariotas, Archaea, bactérias, vírus e fungos. Essa população está distribuída em proporções diferentes por todo o nosso organismo. Denomina-se *microbioma* o conjunto ecológico que compreende os microrganismos comensais e patogênicos,

seus produtos/metabólitos e os demais elementos locais. *Microbiota* é a denominação da comunidade de microrganismos residentes num determinado ambiente e todos os seus elementos genômicos. Estima-se que a microbiota compreenda mais de 100 trilhões de células microbianas em cada indivíduo.⁽²⁾ Do total de células humanas, aproximadamente 90% estão associados à microbiota e apenas 10% são livres de microrganismos.⁽³⁾ Cada pessoa possui diferentes comunidades microbianas, com composição e função distintas nas diversas áreas do corpo.

A diversidade microbiana varia de acordo com o local anatômico, bem como sua complexidade e funções agregadas, sendo modulada pela situação da saúde/doença do indivíduo, seu genótipo, hábitos de alimentação e de higiene,⁽⁴⁾ uso de antibióticos e outros fármacos,^(5,6) estilo de vida e ocupação.⁽⁷⁾ A composição da microbiota influencia a saúde do hospedeiro através da modulação de sistemas fisiológicos inter-relacionados. Esses sistemas incluem o desenvolvimento e a regulação do sistema imune, os processos metabólicos e neuroendócrinos, a função cerebral e a modificação epigenética do genoma. O processo regulatório se dá através de metabólitos e componentes estruturais da microbiota saudável (ácidos graxos de cadeia curta, metabólitos da tirosina ou triptofano, por exemplo) que se comportam como moléculas biologicamente ativas que interagem com mecanismos fisiológicos do hospedeiro.^(8,9,10)

As microbiotas dos pais têm impacto transgeracional na saúde de seus descendentes.⁽¹⁾ A diversidade genética, o número e a diversidade de células microbianas presentes num determinado microbioma são regulados tanto pelo ambiente local como pela biologia da região em questão.⁽¹¹⁾

A composição do microbioma humano é única em cada indivíduo. Aparentemente, o efeito do genoma microbiano sobre o humano é limitado.⁽¹²⁾ Ainda não há estudos adequadamente desenhados para definir o valor das interações imunes no início da vida sobre a composição do microbioma. De todo modo, alguns estudos de coorte recentes sugerem que a maior parte da variabilidade nas respostas imunes deriva do nosso genoma e que cerca de 10% delas derivam diretamente de interação associadas ao microbioma.⁽¹³⁾ Já foram descritos efeitos epigenéticos da microbiota sobre o genoma do hospedeiro, o que pode explicar parte da herança transgeracional do impacto da microbiota.^(14,15) Parece haver uma janela crítica durante o início do desenvolvimento, incluindo o período uterino, durante o qual fatores ambientais, como a dieta materna e o uso de antibióticos, podem causar modulação epigenética do genoma possivelmente intermediada pela microbiota.⁽¹⁶⁾ Dessa forma, hábitos dietéticos da mãe durante a gravidez podem influenciar a suscetibilidade do filho para doenças através de mecanismos epigenéticos.⁽¹⁷⁾

A implantação do microbioma em nosso organismo é iniciada no momento do parto

a partir da microbiota materna. A composição microbiana é dinâmica e muda constantemente durante os primeiros três anos de vida. Durante esse período, a microbiota é sensível a várias influências que podem impactar em sua composição e causar efeitos a longo prazo em nossa fisiologia.⁽¹⁸⁾ A partir dos três anos, a microbiota fica relativamente estável, embora pequenas mudanças ocorram constantemente durante a infância, a adolescência, a vida adulta e a velhice.⁽¹⁹⁾ Durante o desenvolvimento do corpo humano, o microbioma segue trajetórias específicas em cada local, de modo que cada área desenvolve uma biogeografia específica.⁽²⁰⁾

Espécies microbianas numerosas e vários ecossistemas microbiológicos compõem os diferentes microbiomas presentes em nosso organismo e afetam a fisiologia do organismo humano de forma considerável.⁽²¹⁾ A microbiota intestinal é a mais bem estudada e representa cerca de 90% do total de microrganismos presentes no microbioma humano. Suas principais funções benéficas são a metabólica, a trófica e a protetora.⁽²²⁾ Na primeira, ao ajudar na degradação de carboidratos indigeríveis (grandes polissacarídeos, açúcares, álcool, entre outros), gera produtos importantes para a homeostase do sistema gastrointestinal, aumenta a absorção de nutrientes e de íons como o magnésio, o ferro e o cálcio, e ajuda na síntese de vitaminas. A função trófica inclui o controle da proliferação e diferenciação epitelial, participando da manutenção da

homeostasia intestinal.⁽²³⁾ Em sua função protetora, o microbioma intestinal é a primeira linha de defesa junto com os mecanismos de defesa do hospedeiro para conter invasões e infecções subsequentes por vários patógenos microbianos.⁽²⁴⁾

Alterações na diversidade natural da microbiota são chamadas *disbioses*. Estima-se que os desequilíbrios nas proporções (diversidade) e tamanho das diferentes espécies de microrganismos estão diretamente associados em cerca de 90% das doenças.⁽²⁵⁾

No trato gastrointestinal, apenas a comunidade bacteriana é representada por aproximadamente 10^{14} bactérias divididas em cerca de mil espécies diferentes.⁽²⁶⁾ *Firmicutes* e *Bacteroidetes* representam mais de 90% da comunidade microbiana nos intestinos.⁽²⁷⁾ Estômago, duodeno e íleo têm menor densidade populacional que o jejuno, o ceco e o cólon.⁽²⁸⁾ A microbiota pulmonar também é constituída por *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, principalmente.⁽²⁹⁾ Quando avaliada regionalmente, a microbiota no trato respiratório superior é mais numerosa que a do trato respiratório inferior.⁽³⁰⁾

A microbiota do trato respiratório age como um defensor da saúde respiratória. Ela propicia resistência à colonização por patógenos potenciais e também está associada à maturação e à perpetuação do equilíbrio da fisiologia respiratória e sua imunidade.⁽³¹⁾ O microbioma da faringe desempenha papel vital contra infecções do trato respiratório protegendo a entrada da via aérea contra infecções patogênicas.⁽³²⁾ Alguns

membros da microbiota local, incluindo *Dolosigranulum* spp. e *Corynebacterium*, têm papel importante e benéfico no equilíbrio do ecossistema respiratório ao promover a exclusão de bactérias patogênicas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., e *Legionella* spp.⁽³³⁾ Estudo realizado com pacientes intubados indicou a presença de associação com disbioses nas quais as bactérias mais frequentes no microbioma do trato respiratório foram: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella* spp., *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella* spp.⁽³⁴⁾ Os vírus observados em maiores proporções foram *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Influenza virus*, *Epstein-Barr virus*, vírus do sarampo e as espécies de fungos foram *Aspergillus* spp., *Candida albicans*, *Candida immitis*, *Candida neoformans*.⁽³⁵⁾

A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Classicamente, a DPOC é definida como uma doença frequente, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo resultante de anormalidades dos brônquios e/ou alveolares, causadas pela exposição significativa a partículas tóxicas ou fumaças. Os sintomas respiratórios mais frequentes são

dispneia, tosse e/ou produção de secreção pulmonar. O tabagismo é um importante fator de risco para DPOC, assim como outras exposições ambientais, como aos vapores da queima de biomassa e à poluição aérea. Além dessas exposições, infecções respiratórias e fatores do hospedeiro (alterações genéticas, desenvolvimento anormal dos pulmões e envelhecimento pulmonar) podem predispor para a doença.⁽³⁶⁾ A DPOC está entre as três principais causas de morte em todo o mundo. No ano de 2012, por exemplo, causou a morte de mais de 3 milhões de pessoas, que corresponde a 6% de todas as mortes naquele ano.⁽³⁷⁾ As estimativas são de que suas morbimortalidades irão aumentar nas próximas décadas.⁽³⁸⁾

Como se pode observar na definição tradicional da DPOC apresentada anteriormente, ela era definida como uma doença heterogênea causada pela interação de suscetibilidade genética com influências ambientais. Os principais fatores de risco incluíam tabagismo e exposição a fatores nocivos ambientais, como produtos da queima de biomassa, principalmente. Entretanto, cerca de 50% dos doentes portadores de DPOC não são fumantes e, para esses, os fatores de risco variam geograficamente e incluem: poluentes atmosféricos, exposições ocupacionais, asma mal controlada, exposição ambiental à fumaça do tabaco, doenças infecciosas e situação socioeconômica desfavorável. Os mecanismos etiopatogênicos potenciais incluíam inflamação, estresse oxidativo, remodelamento das vias aéreas

e envelhecimento pulmonar.⁽³⁹⁾ A fundamentação genética de sua patogênese seria a razão da heterogeneidade das alterações anatomopatológicas observadas e da variação do papel defensor do sistema proteases-antiproteases contra o estresse oxidativo e a inflamação.⁽⁴⁰⁾ Como resultado dessa ação multifatorial, resultariam respostas inflamatórias anormais às partículas e gases tóxicos⁽⁴¹⁾ que gerariam as alterações teciduais observadas na bronquite crônica,⁽⁴²⁾ no enfisema⁽⁴³⁾ e na doença das pequenas vias aéreas, ou uma combinação delas, com ou sem manifestações sistêmicas da doença.⁽⁴⁴⁾ Dizia-se, também, que infecções respiratórias contribuiriam para a gênese da DPOC, mas o processo etiopatogênico não estava completamente esclarecido. Hoje, está demonstrado que os mecanismos pelos quais infecções pulmonares estão associadas à DPOC envolvem disbioses. Recentemente, com a identificação do valor do microbioma no funcionamento do organismo humano e com a compreensão de que desequilíbrios na proporção das muitas espécies de microrganismos (disbioses) em diferentes órgãos do corpo estavam associados à patogenicidade de inúmeras disfunções e doenças, a perspectiva com que a etiopatogenia da DPOC era vista vem passando por mudanças.

O MICROBIOMA NA PATOGENESE DA DPOC

As interações entre as microbiotas associadas se dão através de “eixos” constituídos

pela rede vascular sanguínea e linfática. As microbiotas são numerosas e complexas; suas composições têm efeitos variados nos diferentes locais do corpo, desde simbióticos até patogênicos, com uma grande capacidade de impactar sobre nossa fisiologia em termos de saúde e doença.⁽⁴⁵⁾ Devido à sua magnitude e à existência dos *eixos*, através dos quais há um intercâmbio entre os microrganismos e seus produtos de diferentes órgãos, a microbiota intestinal influencia e mantém a homeostasia do organismo regulando as respostas imunes tanto do sistema gastrointestinal como de órgãos distantes. Os possíveis mecanismos envolvidos incluem a regulação de populações de células T extraintestinal, o desenvolvimento de tolerância imune oral através de células T regulatórias (Tregs), a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e a regulação da inflamação sistêmica.⁽⁴⁶⁾ Dessa forma, as células imunes e as citocinas induzidas pela microbiota intestinal e seus metabólitos, como AGCCs, por exemplo, entram na circulação sistêmica através da rede sanguínea e linfática e regulam as respostas imunes e inflamatórias no pulmão, influenciando as condições locais de saúde e de doença.

Outro fator importante envolvido diz respeito às pressões epigenéticas exercidas pelos quase dez milhões de genes identificados na microbiota intestinal que podem levar a alterações genômicas modificando as funções da microbiota pulmonar.⁽⁴⁷⁾ Assim, com as evidências crescentes

sugerindo uma conversa cruzada entre intestinos e pulmões, bem como o valor da composição da microbiota intestinal nas respostas imunes do hospedeiro, disbioses na comunidade microbiana intestinal estão associadas com o desenvolvimento de doenças respiratórias, como asma, DPOC, câncer de pulmão, fibrose cística e infecções respiratórias.⁽⁴⁸⁾

Pode ser que as condições presentes no microecossistema pulmonar influenciem o microbioma pulmonar na gênese da DPOC.⁽⁴⁹⁾ Está demonstrado que a composição da microbiota pulmonar varia com a gravidade da DPOC, ressaltando a importância dos desequilíbrios na diversidade e na quantidade dos microrganismos locais (disbiose) nessa microbiota na patogenia da doença.⁽⁵⁰⁾ As disbioses podem levar a respostas imunes e inflamatórias inadequadas, potencializando as mudanças no microbioma pulmonar e favorecendo a progressão da doença.

Num estudo avaliando pulmões retirados em cirurgias de transplante pulmonar em portadores de formas graves de DPOC e comparando-os a pulmões de doadores saudáveis não usados nos transplantes, foi observado que o declínio na diversidade e riqueza da microbiota estava associado com a maior destruição alveolar e infiltração de células CD4. Nos pulmões com DPOC havia expansão das Protobactérias e Actinobactérias, enquanto *Firmicutes* e *Bacteroidetes* tinham maior representação nos pulmões dos controles.⁽⁵¹⁾

Até o momento, a análise do microbioma na DPOC tem revelado variação significativa entre os diferentes compartimentos biológicos do pulmão. As mudanças no microbioma pulmonar contribuem para as exacerbações da DPOC. Foi demonstrado que o uso de corticosteroide oral durante o tratamento das exacerbações leva ao aumento da diversidade da microbiota, ao passo que o uso de antibióticos reduz a abundância bacteriana.⁽⁴⁹⁾

O MICROBIOMA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR DA DPOC

Sintomas como tosse, dispneia e fadiga são comuns na maior parte das doenças respiratórias crônicas, causas frequentes de sofrimento e mortalidade precoce. Em conjunto, reduzem a qualidade de vida, tornando o diagnóstico precoce e as medidas prognósticas importantes e desejáveis. Até agora, a maioria dos marcadores usados para fenotipagem dos pacientes visando apontar a abordagem terapêutica adequada é baseada em exames de imagem, provas de função pulmonar e do coração direito, ou análise celular de amostras de escarro ou do lavado broncoalveolar.⁽⁵²⁾ Marcadores moleculares ainda são limitados e vêm sendo pesquisados/desenvolvidos para facilitar a detecção de injúria nas células pulmonares ou identificar mecanismos moleculares de doença visando definir tratamentos personalizados.

Na prática, o diagnóstico e a avaliação da gravidade na DPOC são feitos com

métodos de imagem e de medida da função pulmonar. Por esse caminho, o diagnóstico é feito apenas com as lesões/disfunções instaladas, ou seja, tardio. Recentemente, marcadores inflamatórios no sangue periférico ou no ar exalado – contagem de leucócitos, fibrinogênio, PCR, IL-6, IL-8, TNF- α , CC-CCL18, VEGF e NOs – passaram a ser avaliados como preditores de taxas de exacerbação, mortalidade e risco cardiovascular.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ Entretanto, marcadores de inflamação não permitem distinguir o processo de adoecimento ou a estrutura que está sendo afetada.

Possivelmente, o progresso das ciências ômicas – genômica, epigenômica, transcricômica, proteômica, metabolômica – tornando possível desvendar os múltiplos níveis da regulação biológica e sua associação ao progresso da bioinformática e de métodos estatísticos, trará informações suficientes para traduzir informações obtidas em amostras da microbiota em instrumentos úteis que permitirão a prática médica personalizada e intervenções terapêuticas precoces. Com a expansão do conhecimento sobre os mecanismos patogênicos da DPOC envolvendo o microbioma e a aplicação das informações resultantes do emprego das ciências ômicas/bioinformática, é possível que sejam identificadas “*assinaturas microbianas*” (disbioses, metabólitos circulantes, por exemplo) associadas ao início ou à progressão de doenças pulmonares, que poderão ser usadas como biomarcadores diagnósticos e terapêuticos precoces.

O MICROBIOMA NO TRATAMENTO DA DPOC

Até que passássemos a compreender que disbioses estavam associadas à gênese da DPOC, seu tratamento era focado na redução dos sintomas e na prevenção/tratamento das exacerbações.⁽⁵⁷⁾ A escolha da terapia farmacológica inicial da DPOC é baseada no agrupamento dos doentes em quatro grupos: A, B, C e D, de acordo com a frequência/gravidade das exacerbações e a intensidade da dispneia, segundo a proposta do GOLD/OMS,⁽³⁶⁾ seguida pela maioria. A proposta não pode ser seguida de modo estático, mas sob a forma de ciclos de manejo medicamentoso, dada a variação do curso clínico da DPOC e o número potencialmente elevado de comorbidades associadas que afetam a sua morbimortalidade.⁽⁵⁸⁾

A última mudança relevante no tratamento da DPOC foi a inclusão da terapia tripla (broncodilatador beta-2 adrenérgico de longa duração – LABA, broncodilatador anticolinérgico de longa duração – LAMA e corticosteroides inalatórios combinados num único sistema de inalação). Essa modalidade terapêutica está indicada apenas para os pacientes de DPOC com história de exacerbações frequentes/gravas e/ou dispneia apesar do uso da dupla broncodilatação (LABA/LAMA).⁽³⁶⁾

Apesar de a recomendação especificar o público-alvo da terapia tripla, revisão recente indicou que ela é usada por uma proporção significativa de pacientes com DPOC que não estão compreendidos nas

recomendações referentes à história de exacerbações ou insucesso da terapia dupla.⁽⁵⁹⁾

Outro biomarcador recentemente introduzido para definir a indicação do corticosteroide inalatório no esquema medicamentoso é a contagem de eosinófilos sanguíneos. A indicação do corticosteroide inalatório objetiva a prevenção de exacerbações na DPOC. Entretanto, conforme já comentado, uma proporção significativa de doentes com baixo risco de exacerbação é tratada com corticosteroide inalatório. Esse uso indevido pode estar associado ao risco de tuberculose e doenças micobacterianas, diabetes, fraturas, candidíase oral e disfonia, e aumentar o risco para pneumonia em 41%.⁽⁶⁰⁾

De agora em diante, na medida em que os mecanismos patogênicos das disbioses na DPOC forem sendo esclarecidos, possivelmente biomarcadores diagnósticos e procedimentos direcionados para a correção das disbioses e efetivos sobre os fatores epigenéticos serão incorporados às abordagens terapêuticas. Até o momento, entretanto, não está claro se a modulação do microbioma pulmonar pode trazer efeito terapêutico benéfico sobre a DPOC.⁽⁶¹⁾

CONCLUSÕES

A interação entre o microbioma e o hospedeiro representa a próxima fronteira na Medicina. Inegavelmente, desvendar o papel do microbioma pulmonar na DPOC ajudará a esclarecer os mecanismos envolvidos na gênese e na progressão da doença.

Entretanto, muitos são os obstáculos para os estudos nessa área. Está patente, por exemplo, que os diferentes compartimentos pulmonares têm microbiotas distintas, tanto em termos de abundância como de composição. Dessa forma, a escolha do compartimento de onde será retirada a amostra a ser estudada e como obter a amostra sem contaminá-la nas vias aéreas superiores são aspectos relevantes que podem comprometer a análise. Coletar as amostras por broncoscopia é superior ao escarro, já que previne a passagem/contaminação da amostra no percurso até o frasco de coleta. Entretanto, a coleta das amostras por broncoscopia não pode ser feita com segurança em doentes graves, durante exacerbações graves ou repetidamente em estudos longitudinais.

Outro obstáculo diz respeito às técnicas moleculares de análise do DNA bacteriano que facilitam a quantificação da abundância e dificultam o cultivo, não permitindo discernir entre bactérias viáveis e mortas,

quando as amostras são coletadas em períodos de emprego de intervenções anti-infecciosas. Aumentando a dificuldade da análise, deve-se lembrar que as técnicas de DNA não permitem a identificação das espécies presentes, apenas a concentração de material genético.

Uma das funções da Ciência é superar obstáculos. O progresso no desenvolvimento das ciências ômicas permitindo estudos em grupos de doentes fenotipicamente selecionados com rigor metodológico (randomizados de acordo com a evolução da doença ao longo do tempo, as diferentes estações do ano, se exacerbadores frequentes ou ocasionais, se vacinados ou não, se fumantes ou não, com hábitos de vida e dietéticos, exposições ambientais, uso de fármacos, etc.) poderá trazer as respostas necessárias às perguntas sobre os efeitos do microbioma na patogênese e progressão da DPOC. De posse das respostas, novas abordagens terapêuticas personalizadas poderão ser desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

1. Flandroy L, Pouthaidis T, Berg G et cols. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Science of the total environment* 2018;627:1019-38.
2. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(1):S38-S44.
3. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol* 2012; 7:99-122.
4. Albenberg LG & Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 146, 1564-1572 (2014).
5. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012;129(5):950-960.
6. Modi SR, Collins JJ & Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest* 124, 4212-4218 (2014).
7. Gilbert J, Blaser MJ, Caporaso JG, et cols. Current understanding of the humn microbiome. *Nat Med* 2018;24(4):392-400.

8. Cryan JF, Dinan TG, 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 701-712.
9. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE, 2015. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 577-591.
10. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Gerverse G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al., 2016. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Rep.* 15, 2809-2824.
11. Redinbo MR. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J Mol Biol* 2014;426(23):3877-3891.
12. Goodrich JK et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* 2014;159, 789-799.
13. Schirmer M et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016;167, 1897.
14. Neu, J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin. Fetal Neonatal Med* 2016;21:373-379.
15. Cortese R., Lu L, Yu Y et cols. Epigenome-microbiome crosstalk: a potential new paradigm influencing neonatal susceptibility to disease. *Epigenetics* 2016;11:205-215.
16. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W et cols. 2015. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin. Epigenetics* 2015;7:112.
17. de Assis S, Warri A, Cruz MI et cols. High-fat or ethinylloestradiol intake during pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offspring. *Nat Commu* 2012;3:1053.
18. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW et cols. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148: 1258-1270.
19. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):326-344.
20. Caporaso JG et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011;12, R50.
21. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13(4):260-270.
22. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D et col. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology* 2020;202:2147-67.
23. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL (1994). *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35(4):483-489.
24. Lievin V, Peiffer I, Hudault S et cols. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000;47(5):646-652.
25. Arianna K, DeGruttola BS, Daren L et cols. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1137-1150.
26. P. Gerard. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016;73(1):147-162.
27. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological Reviews* 2017;279(1):90-105.
28. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* 2015; 6:1050.
29. Dickson RP, J. Erb-Downward R, Martinez FJ et col. The microbiome and the respiratory tract. *Annual Review of Physiology* 2016;78(1):481-504.
30. Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans*. Chapter 4: The respiratory system and its indigenous microbiota. Cambridge Univ Press, Cambridge, 2005; pp 128-178.
31. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(5):259-270.

32. Gao Z, Kang Y, Yu J, Ren L. Human pharyngeal microbiome may play a protective role in respiratory tract infections. *Genom Proteom Bioinf* 2014;12(3):144-150.
33. Biesbroek G, Tsvitshivadze E, Sanders EA, Montijn R, Veenhoven RH, Keijser BJ, Bogaert D. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(11):1283-1292.
34. Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, Laughlin A, Fuchs BD, Bushman FD, Collman RG. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome* 2016; 4(1):7.
35. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481-504.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Gold Report 2021.
37. Halpin DMG, Celli BR, Criner GI et cols. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and Middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23(11):1131-41.
38. Mathes CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
39. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022;10(5):497-511.
40. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006 ;7(1):130.
41. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
42. ATS: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. *Am Rev Resp Dis* 1962, 85:762-768.
43. Snider GL, Kleinman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK: The definition of emphysema: a report of the National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Resp Dis* 1985, 132:182-185.
44. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2(4):367-70; discussion 371-2.
45. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(1):69-75.
46. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in Microbiology* 2015;6:1085.
47. Li J, Jia H, Cai X et cols. MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Bio Technol* 2014;32:834-841.
48. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L et cols. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res* 2020;2020:2340670.
49. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016;21:590-9.
50. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the ‘healthy’ smoker and in COPD. *PLoS ONE* 2011; 6: e16384.
51. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S et cols. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012;50:3562-8.
52. Grunig G, Baghdassarian A, Park S-H et cols. Challenges and current efforts in the development of biomarker for chronic inflammatory and remodeling conditions of the lungs. *Biomarker Insights* 2015;10(S4):59-72.
53. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. ECLIPSE Investigators. Serum PARC/ CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1187-92.
54. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483.

55. Yamamoto M, Tochino Y, Chibana K, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):760-8.
56. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest*. 2005;128(5):3191-7.
57. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D et cols. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med* 2020;166:105938.
58. Celli BR, Singh D, Vogelmeier C et col. New Perspectives on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:2127-2136.
59. Bhatt SP, Blauer-Peterson C, Buysman EK et cols. Trends and Characteristics of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines-Discordant Prescribing of Triple Therapy Among Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2022;9(2):135-153.
60. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et cols. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Ver* 2021;30(160):210075.
61. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW et col. The lung microbiome during health and disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:10872.

Enteropatia induzida por Olmesartana – uma causa pouco conhecida de diarreia crônica

Olmesartan-induced enteropathy – a little-known cause of chronic diarrhea

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

A olmesartana é um antagonista do receptor de angiotensina II utilizada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica desde 2002.⁽¹⁾ A partir de sua comercialização, efeitos colaterais leves foram relatados, na vanguarda dos quais estavam cefaleia e vertigem, sendo considerados excepcionais os sintomas gastrointestinais. No entanto, mais recentemente, manifestações digestivas severas associadas ao seu uso foram descritas, com síndrome de má absorção secundária à atrofia de vilosidades, cuja apresentação se assemelha bastante à doença celíaca (DC). Assim, caracterizou-se uma nova condição, a enteropatia induzida pela olmesartana (EIO), a qual se manifesta através de diarreia, perda ponderal e náusea. Apesar da correspondência clínica e patológica com o *sprue* celíaco, a enterite induzida pelo medicamento difere deste em alguns aspectos, como valores normais de transaminases, ausência de autoanticorpos e de resposta à dieta sem glúten, como ilustraremos com o caso a seguir.

Palavras-chave: olmesartana; diarreia; enteropatia; atrofia vilositária; diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Olmesartan is an angiotensin II receptor antagonist used for management of hypertension since 2002. Since its marketing, mild side effects have been reported, in the forefront of which were headache and dizziness, and gastrointestinal symptoms are considered exceptional. However, more recently, severe digestive manifestations associated with its use have been described, with malabsorption syndrome secondary to villous atrophy, whose appearance is very similar to celiac disease (CD). Thus, a new condition was characterized, olmesartan-induced enteropathy (OIE), which manifests itself through diarrhea, weight loss and nausea. Despite the clinical and pathological correspondence with celiac sprue, drug-induced enteritis differs from this in that it does not present an elevation of transaminases, positivity of autoantibodies or response to a gluten-free diet, as we will illustrate with the following case.

Keywords: Olmesartan; diarrhoea; sprue-like enteropathy; villous atrophy; differential diagnosis

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 69 anos, previamente hipertenso, em uso regular de olmesartana 40mg/dia há cerca de 3 anos, relatava três admissões hospitalares prévias relacionadas a quadro diarreico, tendo feito uso de antibioticoterapia (ciprofloxacino + metronidazol), colestiramina e pancreatina nestas ocasiões, sem melhora. Obteve, há cerca de 4 meses, diagnóstico de doença celíaca, e vinha sob dieta isenta de glúten desde então. Admitido pela persistência

de diarreia disabsortiva, 6 episódios ao dia, associada à perda ponderal de 25kg desde o início do quadro, há 9 meses, além de astenia e náuseas eventuais. Ao exame, encontrava-se emagrecido, hipocorado (2+/4+) e desidratado. Sinais vitais estáveis. Ausculta cardíaca e pulmonar normais. Abdome escavado, porém peristáltico e indolor à palpação. Laboratorialmente, exibia anemia normocítica/normocrômica e hipoalbuminemia (Tabela 1).

Trouxe consigo sorologias e exames endoscópicos realizados previamente, cuja análise histopatológica revelou a presença

de duodenite moderada, apresentando atrofia moderada a acentuada, além de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário predominante. Foi descrita ainda a permeação epitelial de linfócitos aumentada, com formação de agregados focais moderada – cerca de 10-15 linfócitos para cada 20 enterócitos. No entanto, nos chamava a atenção o fato das sorologias para DC, colhidas na vigência de dieta com glúten, serem negativas, com dosagem de IgA normal (Tabela 2). Ileocolonoscopia identificou apenas doença diverticular dos cólons, sem sinais inflamatórios.

Tabela 1

Resultados laboratoriais à admissão.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Hemácias	3,57	4,3 – 5,7 x10 ⁶
Hemoglobina	11,6	13,5 – 17,5g/dL
Hematócrito	34	39% – 50%
Leucócitos	8.500	3.500 – 10.500 uL
Plaquetas	197.000	150.000 – 450.000 uL
Creatinina	1,3	0,6 – 1,2mg/dL
Sódio	133	135 – 145 mEq/L
Glicose	95	70 – 99mg/dL
PC-R	0,67	< 0,5mg/dL
Potássio	4,9	3,5 – 5 mEq/L
Ureia	68	21 – 53mg/dL
Albumina	2,6	3,5 – 5,5g/dL
AST	24	17 – 59 U/L
ALT	40	Inf. a 50 U/L
Magnésio	1,5	1,3 – 2,1 mEq/L

PC-R: proteína C-reativa; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase

Tabela 2

Exames complementares na investigação etiológica do quadro diarreico.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Antitransglutaminase IgA	0,80	Não reagente: < 7 U/ml
Antiendomísio IgA	< 1/10	Negativo: < ou = 1/10
Anti-HIV 1 & 2	0,050	Não reagente
IgA sérica	395	83 – 406mg/dL
Calprotectina	26	< 50mg/Kg
Cromogranina A	5,6	< 3 nmol/L
VHS	6	< 20 mm/h
FAN	Reagente (1: 640) Nuclear pont. fino denso	Não reagente

VHS: velocidade de hemossedimentação; FAN: fator antinuclear

Solicitada genotipagem para HLA-DQ2/DQ8, mostrou-se positivo para DQ2. Diante da síndrome consumptiva apresentada pelo paciente, o qual se encontrava muito emagrecido, foram solicitadas tomografias e cápsula endoscópica, a fim de realizar rastreamento para neoplasias, o qual foi negativo. A enteroscopia por cápsula identificou a presença de edema e alteração do padrão vilositário dos segmentos proximais do delgado, além de trânsito acelerado (Figuras 1 a 3). Afastada etiologia infecciosa através de painel molecular (Figura 4). Isto posto, a suspeita de enterite por olmesartana foi cogitada e o paciente teve sua terapia anti-hipertensiva substituída por anlodipino, além de receber aporte

nutricional via parenteral e prednisona 40mg/dia. Logo após a interrupção da medicação, houve a cessação dos episódios diarreicos. Paciente recebeu alta hospitalar com hábito intestinal normal. Ademais a redução gradual do corticoide, nenhuma medicação foi necessária após a resposta clínica obtida com a suspensão da olmesartana. Apresentou durante o seguimento ambulatorial ganho ponderal significativo, retornando à faixa de índice de massa corpórea prévia, compatível com sobrepeso, e realizou nova endoscopia após 6 meses, que comprovou a completa reepitelização da mucosa intestinal (Figuras 5 a 7). O glúten foi gradualmente reintroduzido à sua dieta, sem novas queixas.



Figuras 1-3

Enteroscopia por cápsula: mucosa duodenal de coloração brancacenta, com edema e atrofia de vilosidades.

PAINEL MOLECULAR PARA GASTROENTERITES		
	Resultado	Valores de Referência
Campylobacter spp:	Não detectado	Não detectado
Clostridium difficile (toxina A/B):	Não detectado	Não detectado
Salmonella spp:	Não detectado	Não detectado
Yersinia enterocolítica:	Não detectado	Não detectado
Vibrio spp:	Não detectado	Não detectado
Vibrio cholerae:	Não detectado	Não detectado
E.coli enteroagregativa (EAEC):	Não detectado	Não detectado
E.coli enteropatogênica (EPEC):	Não detectado	Não detectado
E.coli Toxina de Shiga (stx1/stx2):	Não detectado	Não detectado
E.coli 0157:	Não detectado	Não detectado
Shigella/E. coli enteroinvasora (EIEC):	Não detectado	Não detectado
Norovírus GI/GII:	Não detectado	Não detectado
Adenovírus F40/41:	Não detectado	Não detectado
Rotavírus:	Não detectado	Não detectado
Cryptosporidium sp:	Não detectado	Não detectado
Giardia lamblia:	Não detectado	Não detectado
Plesiomonas shigelloides:	Não detectado	Não detectado
E.coli enterotoxigênica (ETEC):	Não detectado	Não detectado
Cyclospora cayetanensis:	Não detectado	Não detectado
Entamoeba histolytica:	Não detectado	Não detectado

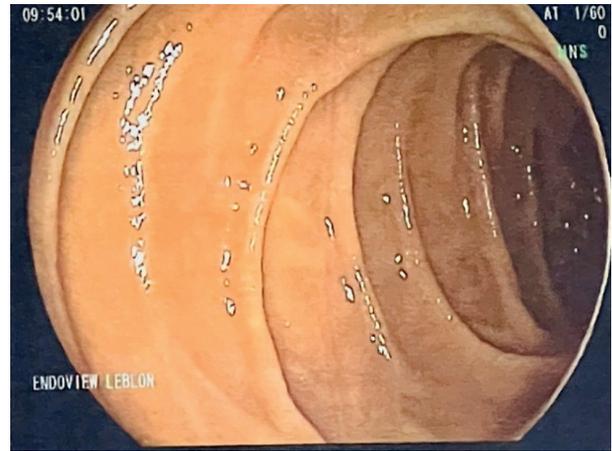
Figura 4

Resultado painel molecular (BioFire FilmArray System®).



Figura 5

Endoscopia digestiva alta de controle: bulbo duodenal exibindo mucosa normal.



Figuras 6-7

Endoscopia digestiva alta de controle: segunda porção duodenal sem alterações.

DISCUSSÃO

Enteropatia associada à atrofia vilositária na ausência de marcadores sorológicos para DC constitui um verdadeiro desafio diagnóstico, com amplo leque de condições clínicas a serem investigadas, como malignidade, infecção, doenças autoimunes, imunodeficiências, enteropatia pós-infecciosa e induzida por medicamentos, sendo os mais comumente envolvidos a azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato e colchicina.

Os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) representam a classe de anti-hipertensivos mais prescrita mundialmente,⁽²⁾ tendo sido comercializados a partir de 1995.⁽³⁾ A losartana foi o primeiro BRA aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), seguida pela irbesartana (1997), candesartana (1998), telmisartana (1998), valsartana (2002), olmesartana (2002) e eprosartana (2006).⁽⁴⁾ Seu mecanismo de

ação consiste na inibição seletiva de receptores AT1 da angiotensina II, resultando em vasodilatação e natriurese.

Em 2012, Rubio-Tapia e colaboradores identificaram, pela primeira vez, 22 pacientes sob uso regular de olmesartana que apresentavam diarreia crônica, perda ponderal e atrofia vilositária associada a inflamação de mucosa à biópsia. Todos os casos exibiam sorologias negativas para DC e não melhoravam com dieta isenta de glúten.⁽⁵⁾ Curiosamente, observou-se a recuperação destes pacientes quando, por razões diversas, especialmente hipotensão associada à desidratação, tinham seu anti-hipertensivo suspenso. A média do tempo de exposição à olmesartana neste grupo foi de 3 anos, sugerindo que o mecanismo do dano infligido à mucosa seja imuno-mediado, em virtude do longo período de latência entre o início da terapêutica e o surgimento dos sintomas.

Logo, em 2013, o FDA enfatizou o risco potencial de enteropatia com o uso prolongado de olmesartana,⁽⁶⁾ caracterizando e validando esta condição, marcada por diarreia aquosa significativa, perda de peso, náusea e vômitos e hipoalbuminemia (Tabela 3). Complicações decorrentes deste quadro podem ocorrer, como desidratação, desbalanços eletrolíticos, desnutrição e lesão renal aguda.

Os achados histológicos se assemelham à DC, podendo ser encontrados graus variáveis de atrofia vilositária, linfocitose intraepitelial, além de inflamação da lâmina própria.

Os escassos dados disponíveis na literatura não apontam para predominância de gênero e demonstram que a faixa etária mais comumente acometida se encontra acima da sexta década de vida. O estudo da Mayo Clinic, liderado por Rubio-Tapia, identificou ainda uma maior prevalência do HLA-DQ2 nos pacientes diagnosticados

com esta condição, sugerindo que talvez este seja um fator predisponente para o dano intestinal induzido pelo medicamento.

Em relação ao tratamento, é imperativa a descontinuação imediata da olmesartana, a qual deverá ser substituída, preferencialmente, por anti-hipertensivo de outra classe, pois, apesar de ainda mais raros, alguns relatos de caso identificaram a ocorrência de enteropatia associada ao uso de outros BRAs (telmisartana, irbesartana e valsartana).⁽⁷⁾

Nenhuma terapia específica é recomendada. No entanto, como nosso paciente encontrava-se consumido e desnutrido, optamos por iniciar nutrição parenteral e prednisona, a fim de aliviar os sintomas. A diarreia tipicamente cessa durante a primeira semana após a suspensão do fármaco.

No *follow-up* destes pacientes, a recuperação da mucosa duodenal é vista em um curto intervalo de tempo (em torno de 6-8 meses), sendo este um dado clínico relevante

Tabela 3

Critérios para caracterização da enteropatia induzida por olmesartana.

1. Sintomas gastrointestinais (diarreia, perda ponderal, náusea e vômitos)
2. Anticorpos (antitransglutaminase e antiendomísio IgA) negativos, diante de IgA normal
3. Transaminases normais ou aumento justificado por outra condição concomitante (p.ex., doença hepática gordurosa não alcoólica)
4. Evidência de enteropatia (atrofia vilositária, linfocitose intraepitelial)
5. Ausência de resposta à dieta sem glúten
6. Exclusão de outras causas de enteropatia
7. Evidência de rápida melhora clínica e histológica após a suspensão da olmesartana

e que corrobora o diagnóstico desta condição, haja vista que a reepitelização do intestino delgado em outras situações, como na doença celíaca, pode levar anos, mesmo sob rigorosa dieta isenta de glúten.^(8,9)

CONCLUSÃO

Médicos e pacientes devem estar cientes de que o uso regular de olmesartana pode provocar uma enteropatia clínica e histologicamente semelhante à doença celíaca, mesmo após anos do início do medicamento. O surgimento de sintomas gastrointestinais deve ser cuidadosamente avaliado e, sugerindo tratar-se de enteropatia com má absorção, a interrupção do medicamento

deve ser proposta, evitando-se assim as complicações associadas a esta condição, além de investigações longas e dispendiosas.

Os estudos pré-comercialização das drogas avaliam cerca de 10.000 pacientes, o que está longe do ideal para identificar a totalidade dos parafenômenos clínicos e mesmo laboratoriais. Logo, este caso clínico exemplifica o risco implícito na administração de novas drogas e o cuidado em nos apoiarmos apenas nas primeiras informações das pesquisas da indústria farmacêutica.

A atualização e uso de novas drogas devem objetivar a melhora e/ ou cura das doenças, porém devemos estar atentos a efeitos colaterais raros ou ainda não descritos.

REFERÊNCIAS

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; 2004. NIH Publication No. 04-5230.
2. Zhao D, Liu H, Dong P. A meta-analysis of antihypertensive effect of telmisartan versus candesartan in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2019;41:75-9.
3. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* 2017;124: 116-25.
4. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16:123-6.
5. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):732-8.
6. United States Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. July 3, 2013.
7. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Jun;7(3):162-167.
8. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412-1420.
9. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459-463.

A revista “Medicina – Ciência e Arte”, publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas. São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria do CREMERJ (Praia de Botafogo, 228 - Loja 119B - Botafogo - 22250-145 - Rio de Janeiro, RJ, e-mail: cienciaearte@crm-rj.gov.br), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa, de revisão/atualização, bem como relatos de casos comuns com evolução atípica ou de casos realmente raros, de relevância, a critério do Conselho Editorial.

Normas para publicação

A revista “Medicina – Ciência e Arte” adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

Cada artigo deverá ser acompanhado de carta de submissão, assinada por todos os autores, indicando a intenção de publicá-lo na revista “Medicina – ciência e arte”. Esta carta deve informar que: a) o artigo não foi publicado previamente e não foi submetido para publicação em outra revista; b) todos os autores contribuíram de forma significativa para a informação ou material submetido para publicação; c) os autores não possuem interesse financeiro, direto ou indireto, associado com a publicação do artigo; d) a fonte de recursos extrainstitucionais, especialmente aquela fornecida por companhias comerciais, está indicada. Uma vez aceitos para publicação, os artigos passarão a ser propriedade da Revista e não poderão ser reproduzidos ou reimpressos total ou parcialmente sem a devida autorização por escrito dos editores.

Conflito de interesses

Qualquer conflito de interesses, principalmente acordo financeiro com companhias cujos produtos são citados no trabalho, deve ser claramente revelado

quando o trabalho for encaminhado para revisão. Se aceito, esta informação será publicada no artigo final.

Revisão por Pares

Todos os originais enviados para publicação na “Medicina – ciência e arte” são submetidos à revisão editorial. Normalmente, cada manuscrito é submetido de forma anônima pelo Editor a 3 Revisores (pelo menos 2). Se o Editor receber revisões conflitantes, o artigo é sempre enviado a 1 ou 2 Revisores adicionais, antes da decisão final do Editor. Se julgado necessário pelo Editor ou pelos Revisores, estudos estatísticos incluídos no manuscrito serão analisados por um especialista da área.

Artigos de revisão, avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico, são, em geral, escritos mediante convite por profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Metanálises estão incluídas nessa categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao conselho editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Os artigos deverão estar escritos em português ou inglês, de acordo com a ortografia oficial.

Os trabalhos deverão ser digitados em espaço duplo, com margens de 3 cm e corpo de letra legível (nº 14, de preferência). Abreviaturas deverão ser evitadas, entretanto, as oficiais poderão ser utilizadas, sendo a primeira menção no texto completa, seguida da abreviatura. Gírias e expressões pouco comuns não são recomendadas. Drogas deverão ser mencionadas pelo nome químico. Na Folha de Rosto de todos os tipos de artigos encaminhados é imprescindível constar o título do artigo em português e inglês, um título curto de até 50 letras, nome dos autores, local de realização do trabalho e até 6 palavras-chave (key words). Um dos autores deve ser designado como Autor Correspondente e ser fornecido o seu endereço completo para correspondência, telefone e e-mail. Se o trabalho for financiado por instituição de pesquisa ou comercial, o nome da instituição deve ser mencionado.

Tipos de Colaboração

Artigos de Revisão e de Atualização

Somente serão aceitos para publicação quando solicitados pelo Corpo Editorial. Artigos de Revisão representam artigos que analisam criticamente os trabalhos mais recentes e de maior importância sobre determinado tópico. Artigos de Atualização representam a experiência e o ponto de vista do autor, reconhecido através de publicações internacionais, como expert em determinado tema. Devem ter Resumo e Palavras-chave.

Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo e Unitermos; 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências.

Figuras/Ilustrações

O número máximo será de 10 (dez) por manuscrito. Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras publicações devem indicar a fonte na legenda, assim como ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para tons de cinza na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Todas as figuras, bem como todas as imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos jpg ou tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida.

Tabelas

Deverão ser numeradas em algarismos arábicos e constar isoladamente em páginas separadas. Cada tabela deverá ter uma legenda. As tabelas deverão ser mencionadas no texto através de algarismos arábicos, e numeradas consecutivamente.

Referências Bibliográficas

Deverão ser numeradas de modo consecutivo, na ordem em que são inicialmente mencionadas no texto. Identificar as referências no texto através de números arábicos entre parênteses. Não deverá ser incluído material não publicado e comunicações pessoais na lista de referências; se for absolutamente necessário, mencione estas citações no corpo do texto. As citações pessoais devem ser restringidas ao mínimo. Para as abreviaturas dos nomes das revistas, refira-se à "List of Journals Indexed in Index Medicus" (www.nlm.nih.gov). Nas referências deverão constar os nomes de todos os autores. Quando existirem mais de 6 autores, liste os 6 primeiros, seguido de et al. Deverão constar a página inicial e a página final de cada artigo e capítulo de livro. Utilizar o estilo de apresentação de acordo com os exemplos a seguir:

Artigos de Periódicos e Revistas

Paterson RF, Lifshitz DA, Kuo RL, Siqueira Jr TM, Lingeman JE: Shock wave lithotripsy monotherapy for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:291-301.

Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rossete J: Does ultrastructural morphology of human detrusor smooth muscle cell characterize acute urinary retention? *J Urol.* 2002; 167:1705-9.

Livros: Sabiston DC: *Textbook of Surgery.* Philadelphia, WB Saunders. 1986; vol. 1, p. 25.

Capítulos de Livros: Penn I: Neoplasias in the Allograft Recipient. In: Milford EL (ed.), *Renal Transplantation.* New York, Churchill Livingstone. 1989; pp. 181-95.

A revista se reserva o direito de não aceitar os originais que não estiverem dentro das normas, assim como propor modificações, de acordo com a análise dos Revisores e do Corpo Editorial.



CREMERJ

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

