



INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC

ed.36

JUNHO/2024





INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC

ed.36

JUNHO/2024



**INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca da EDITORA INTEGRALIZE, (SC) Brasil

International Integralize Scientific. 36ª ed. Junho/2024. Florianópolis - SC

Periodicidade Mensal

Texto predominantemente em português, parcialmente em inglês e espanhol

ISSN/2675-5203

1 - Ciências da Administração

2 - Ciências Biológicas

3 - Ciências da Saúde

7 - Linguística, Letras e Arte

8 – Ciências Jurídicas

4 - Ciências Exatas e da Terra

5 - Ciências Humanas/ Educação

6 - Ciências Sociais Aplicadas

9 – Tecnologia

10 – Ciências da Religião /Teologia



**INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC**

**Dados Internacionais de
Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da Editora Integralize - SC – Brasil**

Revista Científica da EDITORA INTEGRALIZE- 36ª ed. Junho/2024
Florianópolis-SC

PERIODICIDADE MENSAL

Texto predominantemente em Português,
parcialmente em inglês e espanhol.
ISSN/2675-5203

1. Ciências da Administração
2. Ciências Biológicas
3. Ciências da Saúde
4. Ciências Exatas e da Terra
5. Ciências Humanas / Educação
6. Ciências Sociais Aplicadas
7. Ciências Jurídicas
8. Linguística, Letras e Arte
9. Tecnologia
10. Ciências da Religião / Teologia



**INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC**

EXPEDIENTE

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC

ISSN/2675-5203

É uma publicação mensal, editada pela
EDITORIA NTEGRALIZE | Florianópolis - SC

Florianópolis-SC

Rodovia SC 401, Bairro Saco Grande, CEP 88032-005.

Contato: (48) 99175-3510

<https://www.integralize.online>

Diretor Geral

Luan Trindade

Diretor Financeiro

Bruno Garcia Gonçalves

Diretora Administrativa

Vanessa Sales

Diagramação

Balbino Júnior

Conselho Editorial

Marcos Ferreira

Editora-Chefe

Dra. Vanessa Sales

Editores

Prof. PhD Hélio Sales Rios

Prof. Dr. Rafael Ferreira da Silva

Prof. Dr. Francisco Rogério Gomes da
Silva

Prof. Dr. Fábio Terra Gomes Júnior

Prof. Dr. Daniel Laiber Bonadiman



**INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC**

**INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC
ISSN / 2675-5203**

É uma publicação mensal editada pela
EDITORA INTEGRALIZE.
Florianópolis – SC
Rodovia SC 401, 4150, bairro Saco Grande, CEP 88032-005
Contato (48) 4042 1042
<https://www.integralize.online/acervodigital>

EDITORA-CHEFE

Dra. Vanessa Sales

Os conceitos emitidos nos artigos são de
responsabilidade exclusiva de seus Autores.



INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC

ed.36

JUNHO/2024



**CIÊNCIAS
DA SAÚDE**

HEALTH
SCIENCES

integralize.online

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC - ISSN/2675-520

CIÊNCIAS DA SAÚDE

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES PULMONARES EM ARTRITE REUMATOIDE ATRAVÉS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR.....09

Autores: **Robertson Rodrigues Pereira Júnior** - **Contato:** robertson.j@bol.com.br
Lívia Regina Theilacker - **Contato:** limed_2008@yahoo.com.br
Fabiola Sampaio Brandão - **Contato:** fabiola_sb@hotmail.com

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

PULMONARY CHANGES PREVALENCE STUDY IN RHEUMATOID ARTHRITIS THROUGH COMPUTED TOMOGRAPHY AND PULMONARY FUNCTION TEST

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE ALTERACIONES PULMONES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y PRUEBA DE FUNCIÓN PULMONAR

NEFRITE LÚPICA: CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO.....22

Autores: **Robertson Rodrigues Pereira Júnior** - **Contato:** robertson.j@bol.com.br
Lívia Regina Theilacker - **Contato:** limed_2008@yahoo.com.br
Gregory Theilacker - **Contato:** gregorytheilacker@hotmail.com

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

LUPUS NEPHRITIS: CLASSIFICATION AND TREATMENT

NEFRITIS LUPUS: CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DO PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PSORÍASE EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM ACOMPANHAMENTO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE.....35

Autores: **Robertson Rodrigues Pereira Júnior** - **Contato:** robertson.j@bol.com.br
Lívia Regina Theilacker - **Contato:** limed_2008@yahoo.com.br
Maria Cecília da Fonseca Salgado - **Contato:** cecilsagado@yahoo.com.br

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

EVALUATION OF THE PREVALENCE AND CLINICAL AND LABORATORY PROFILE OF PSORIASIS IN HIV POSITIVE PATIENTS UNDER FOLLOW-UP AT GAFFRÉE E GUINLE UNIVERSITY HOSPITAL

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA Y DEL PERFIL CLÍNICO Y DE LABORATORIO DE LA PSORIASIS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO GAFFRÉE Y GUINLE

TENDÊNCIAS ATUAIS EM DISTÚRBIOS RENAI GENÉTICOS RAROS: AVANÇOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....56

Autores: **Robertson Rodrigues Pereira Júnior** - **Contato:** robertson.j@bol.com.br
Gregory Theilacker - **Contato:** gregorytheilacker@hotmail.com
Lívia Regina Theilacker - **Contato:** limed_2008@yahoo.com.br

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

CURRENT TRENDS IN RARE GENETIC KIDNEY DISORDERS: ADVANCES, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

TENDENCIAS ACTUALES EN TRASTORNOS RENAI GENÉTICOS RAROS: AVANCES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

USO DA TERMOGRAFIA COMO UM INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA DOR E DA INFLAMAÇÃO NA PRÁTICA FISIOTERÁPICA.....69

Autor: **Mauro Luís Melo Pinto**
Contato: maurophysio@yahoo.com.br

USE OF THERMOGRAPHY AS AN INSTRUMENT FOR ASSESSING PAIN AND INFLAMMATION IN PHYSIOTHERAPY PRACTICE.

USO DE LA TERMOGRAFÍA COMO INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN EN LA PRÁCTICA DE FISIOTERAPIA.

OZONIOTERAPIA E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: QUAIS OS EFEITOS EM PACIENTES COM ALZHEIMER?.....79

Autor: Mauro Luís Melo Pinto

Contato: maurophysio@yahoo.com.br

[OZONE THERAPY AND NEURODEGENERATIVE DISEASES: WHAT ARE THE EFFECTS ON PATIENTS WITH ALZHEIMER?](#)

[OZONOTERAPIA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS EN LOS PACIENTES CON ALZHEIMER?](#)

TERAPIA ORTOMOLECULAR E FISIOTERAPIA: COMO O PROFISSIONAL PODE UTILIZAR ESTA TERAPIA COMO ALIADA87

Autor: Mauro Luís Melo Pinto

Contato: maurophysio@yahoo.com.br

[ORTHOMOLECULAR THERAPY AND PHYSIOTHERAPY: HOW PROFESSIONALS CAN USE THIS THERAPY AS AN ALLY](#)

[TERAPIA ORTOMOLECULAR Y FISIOTERAPIA: CÓMO LOS PROFESIONALES PUEDEN USAR ESTA TERAPIA COMO ALIADO](#)

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES PULMONARES EM ARTRITE REUMATÓIDE ATRAVÉS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

PULMONARY CHANGES PREVALENCE STUDY IN RHEUMATOID ARTHRITIS THROUGH COMPUTED TOMOGRAPHY AND PULMONARY FUNCTION TEST
ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE ALTERACIONES PULMONES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y PRUEBA DE FUNCIÓN PULMONAR

Robertson Rodrigues Pereira Júnior

robertson.j@bol.com.br

Lívia Regina Theilacker

limes_2008@yahoo.com.br

Fabíola Sampaio Brandão

fabiola_sb@hotmail.com

JUNIOR, Robertson Rodrigues Pereira. THEILACKER, Lívia Regina. BRANDÃO, Fabíola Sampaio. **Estudo da Prevalência de Alterações Pulmonares em Artrite Reumatóide através de Tomografia Computadorizada e Prova de Função Pulmonar.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 09 – 21, Junho/2024. ISSN/2675 – 5203.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

RESUMO

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune sistêmica de predomínio articular, porém o pulmão é frequentemente acometido. Objetivo: Observar a prevalência de alterações pulmonares na AR, através de TCAR de Tórax e Prova de Função Pulmonar (PFP). Métodos: Estudo prospectivo no período de 2011 a 2012, realizado no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNIRIO). Resultados: Foram 55 pacientes, 90,9% femininos; média de idade $52,4 \pm 9,6$ anos e mediana do tempo de doença de 9 anos. Eram 38 soropositivos para o fator reumatóide. Sintomas respiratórios em 12/55 (21,8%): dispneia em 9 (75,0%) e tosse em 8 (61,5%). A TCAR de tórax apresentou alterações em 48 (87,3%). PFP alterada em 26: padrão restritivo em 11; obstrutivo:15. Entre aqueles com TCAR normal (7), 2 tinham padrão restritivo e 1 obstrutivo na PFP. As alterações tomográficas mais frequentes foram: bandas parenquimatosas 68,7%, nódulos aleatórios: 47,9%, bronquiectasias: 43,7%, atenuação em vidro fosco: 37,5%, espessamento septal: 35,4% nódulos subpleurais: 33,3%, enfisema:12,5%, consolidação: 8,3%, espessamento subpleural: 6,2%, faveolamento: 4,2%, massa, nódulos centrolobulares e derrame pleural em 2,1%. Conclusão: Encontramos alta prevalência de alterações tomográficas pulmonares em pacientes com AR (87,3%), acima dos valores encontrados na literatura, possibilitando diagnóstico e intervenções terapêuticas precoces.

Palavras-Chave: Artrite Reumatoide; Lesão Pulmonar; Tomografia

SUMMARY

Introduction : Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease of joint predominance, but the lung is frequently affected. Objective: To observe the prevalence of pulmonary involvement in RA , through chest high resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function test (PFT). Methods : Prospective study in the period of 2011-2012, performed in the Rheumatology ambulatory, Gaffrée e Guinle Federal University hospital(UNIRIO). Results: It were 55 patients: 90.9 % female, mean age 52.4 ± 9.6 years and median disease duration of 9 years. They were 38 seropositive for rheumatoid factor. Respiratory symptoms in 12 /55 (21.8%): dyspnea in 9 (75.0%) and cough in 8 (61.5 %). The HRCT scan showed changes in 48 (87.3%). PFT changed in 26 : restrictive pattern in 11, obstructive in 15. Among those with normal HRCT (7), 2 had restrictive and 1 obstructive pattern in PFT. The most frequent tomographic abnormalities were: parenchymal bands: 68.7% , random nodules: 47.9 % , bronchiectasis: 43.7 % , ground-glass attenuation: 37.5%, septal thickening: 35.4 % , subpleural nodules: 33,3%, emphysema: 12.5%, consolidation: 8.3%, subpleural thickening: 6.2%, honeycombing: 4.2% , mass, centrilobular nodules and pleural effusion in 2.1%. Conclusion : We found a high prevalence of changes in the chest computed tomography in patients with RA (87.3 %), above the values found in the literature, enabling diagnosis and early therapeutic interventions.

Keywords: Arthritis, Rheumatoid; Lung Injury; Tomography.

RESUMEN

Introducción: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica predominantemente articular, pero frecuentemente afecta al pulmón. Objetivo: Observar la prevalencia de cambios pulmonares en la AR, mediante TCAR de tórax y Prueba de Función Pulmonar (PFP). Métodos: Estudio prospectivo de 2011 a 2012, realizado en el ambulatorio de Reumatología del Hospital Universitario Gaffrée y Guinle (UNIRIO). Resultados: Hubo 55 pacientes, 90,9% mujeres; edad media $52,4 \pm 9,6$ años y duración media de la enfermedad de 9 años. Hubo 38 seropositivos para factor reumatoide. Síntomas respiratorios en 12/55 (21,8%): disnea en 9 (75,0%) y tos en 8 (61,5%). A TCAR de tórax apresentou alterações em 48 (87,3%). PFP alterada em 26: padrão restritivo em 11; obstrutivo:15. Entre aqueles com TCAR normal (7), 2 tinham padrão restritivo e 1 obstrutivo na PFP. Los cambios tomográficos más frecuentes fueron: bandas parenquimatosas 68,7%, nódulos aleatorios: 47,9%, bronquiectasias: 43,7%, atenuación en vidrio deslustrado: 37,5%, engrosamiento septal: 35,4% nódulos subpleurales: 33,3%, enfisema: 12,5%, consolidación: 8,3%, engrosamiento subpleural: 6,2%, panal: 4,2%, masa, nódulos centrolobulillares y derrame pleural en 2,1%. Conclusión: Encontramos una alta prevalencia de cambios tomográficos pulmonares en pacientes con AR (87,3%), por encima de los valores encontrados en la literatura, lo que permite un diagnóstico precoz e intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: Artritis Reumatoide; Lesión Pulmonar;

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica cuja característica principal é a inflamação articular persistente com comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas, resultando em lesões nestas articulações e perda de função.

A prevalência de AR é estimada em 0,5%-1% da população, com predomínio em mulheres e maior incidência na faixa etária de 30-50 anos (ALAMANOS, ET AL., (2006); MARQUES, ET AL.,(1993).

Em estudos de coorte recentes, quase 40% dos pacientes com AR apresentam algum tipo de manifestação extra articular (CARMONA, ET AL., (2003); CIMMINO, ET AL., (2000). O envolvimento pulmonar pela doença de base é muito frequente e pode ser a segunda causa de morbimortalidade, sendo a primeira causa as infecções.

Segundo Bilgici, et al., (2005) podem ocorrer vários tipos de lesões, que incluem infiltrados pulmonares intersticiais, comprometimento pleural, nódulos pulmonares únicos ou múltiplos, distúrbios de vias aéreas centrais e periféricas, acometimento vascular, toxicidade por drogas utilizadas no tratamento e infecções secundárias (OZERKIS-ANTIM, ET AL., (2010); GABBAY, ET AL., (1997)). Contudo, infiltrados pulmonares podem ser a primeira manifestação da doença em até 20% dos casos OZERKIS-ANTIM, ET AL., (2010).

Em relação ao acometimento histopatológico, Yousem et al, (1995) descreveram vários padrões em pulmões de pacientes com AR: nódulos reumatoides, pneumonia intersticial usual, pneumonia em organização, hiperplasia linfóide e pneumonia intersticial não específica.

O que se sabe sobre o comprometimento pulmonar na doença foi constatado principalmente depois do advento de técnicas radiológicas mais sofisticadas, como a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, obtida em aparelhos com tecnologia avançada. Estudos empregando essa técnica indicam a presença de infiltrados pulmonares variando entre 20 e 63% dos pacientes estudados. Esses achados radiológicos podem inclusive ser encontrados em pacientes assintomáticos do ponto de vista respiratório e naqueles com AR recém diagnosticada.

Para Metafratzi et al., (2007) nesta última situação, predominam as alterações do tipo “vidro fosco” e espessamentos septais subpleurais, geralmente de pequena extensão.

O objetivo deste estudo foi avaliar as variáveis clínicas, laboratoriais, de prova de função pulmonar (PFP) e alterações pulmonares visualizadas na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax em pacientes com AR.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo em que foram avaliados pacientes com diagnóstico de AR, de acordo com os critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR) e *Annual European Congress of Rheumatology* (EULAR) 2010, sendo incluídos, todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), que tivessem realizado os exames de PFP (espirometria com prova broncodilatadora) e TCAR de tórax, no período de março de 2011 a novembro de 2012.

As variáveis analisadas após coleta de dados nos prontuários dos pacientes foram: gênero, idade, data do início dos sintomas da doença, exposição ao fumo (tabagistas, não tabagistas e ex- tabagistas, com no mínimo 6 meses de abstinência ao hábito), medicações em uso no momento da realização da TCAR de tórax, principais sintomas respiratórios, presença do autoanticorpo FR, e resultados da PFP e TCAR de tórax. Foram excluídas pacientes grávidas, com tuberculose, com processos infecciosos agudos como, pneumonia, história de cirurgias pulmonares prévias e exposição à radiação na caixa torácica.

Todos os pacientes foram submetidos a TCAR, em decúbito dorsal, utilizando-se os tomógrafos *Siemens Somatom Spirit T 2* canais e *GE Healthcare LightSpeed Pro.16*. Utilizou-se a seguinte técnica: os cortes axiais foram obtidos em inspiração máxima com cortes de espessura de 1 a 2 mm, intervalo de tempo de 500ms 1,5 segundo, incremento de 10 mm, reconstrução da imagem com matriz de alta resolução (512x512), nível médio da janela de – 700 a – 1000 HU para avaliação do parênquima pulmonar, com largura de janela de 1000 HU. Não foi utilizado meio de contraste em nenhuma fase do exame. As TCAR de tórax foram avaliadas por especialistas em avaliação de imagens tomográficas torácicas (pneumologistas e radiologistas) do HUGG, os quais não estavam cientes das informações relacionadas aos pacientes.

Os achados tomográficos foram classificados em: 1. Lesão intersticial (consolidações, massas, espessamento peribrônquico, espessamento septal, banda parenquimatosa, vidro fosco e faveolamento); 2. Lesão de vias aéreas (bronquiectasias); 3. Nódulos (perilinfáticos, centrolobulares, aleatórios, brotamento, escavados); 4. Doença pleural (nódulo pleural e espessamento pleural); e 5. Áreas de Enfisema pulmonar.

Na análise estatística descritiva foram determinados os valores de frequência, média e desvio padrão para variáveis com distribuição normal (teste de Kolmogorov Smirnov) e mediana com faixa de variação (valores mínimo e máximo) para variáveis quantitativas que não apresentavam distribuição normal. Na análise bivariada, foi utilizado o teste Qui-quadrado (X^2) com correção de Yates, teste *t* de Student não pareado e análise de variância de fator único. Um valor de $P < 0,05$ (teste bicaudal) foi considerado estatisticamente significativo. Para análise estatística foi utilizado o programa MedCalc for Windows, versão 7.6.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

Dos 55 pacientes estudados, 50 (90,9%) eram do gênero feminino e 5 (9,1%) do masculino, a média de idade foi de $52,4 \pm 9,6$ anos e a mediana do tempo de diagnóstico de doença foi de 9 anos (2-36 anos). Em relação ao hábito tabágico, 10/55 (18,2%) eram tabagistas, 34/55 (61,8%) não tabagistas e 11/55 (20%) ex -tabagistas. Na amostra estudada 12/55 (21,8%) apresentavam sintomas, sendo dispneia em 9 (75,0%), tosse em 8 (61,5%), e dispneia e tosse ao mesmo tempo em 5 (38,5%) indivíduos. Com relação aos sintomas respiratórios na amostra de pacientes com AR não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando comparados os indivíduos assintomáticos e sintomáticos (Tabela 1).

Com relação à detecção do FR, 38 (69%) eram positivos e 17 (31%) negativos, correspondendo a 70% (35/50) nas mulheres e 60% (3/5) nos homens. Com relação à detecção do FR na amostra de pacientes com AR não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando comparados os indivíduos negativos e positivos (Tabela 2).

No que se refere a PFP: 29/55 (52,7%) apresentaram resultado normal, sendo encontrado padrão restritivo em 11/55 (20%) e padrão obstrutivo em 15/55 (27,3%). TCAR de tórax normal foi observada em 7 pacientes (12,7%) e alterada em 48 (87,3%). Dos 7 pacientes com TCAR normal, 1/7 (14,3%) apresentava como sintoma a dispneia; em relação a PFP, 57,1% (4/7) apresentavam PFP normal, 28,6% (2/7) padrão restritivo e 14,3% (1/7) padrão obstrutivo. Dos 48 pacientes com TCAR alterada, 12 (25%) tinham sintomas respiratórios, sendo 9 (75%) dispneia, 8 (66,6%) tosse, dispneia e tosse concomitantemente 5 (41,6%); 35 (63,6%) apresentavam FR positivo. Apenas o histórico de tabagismo se mostrou estatisticamente significativo quando comparados os subgrupos estratificados de acordo com os resultados da prova funcional pulmonar (Tabela 3).

As alterações tomográficas mais frequentes foram: bandas parenquimatosas observadas em 33/48 (68,7%) pacientes, nódulos aleatórios (47,9%), bronquiectasias (43,7%), atenuação em vidro fosco (37,5%), espessamento septal (35,4%), nódulos subpleurais (33,3%),

enfisema (12,5%), consolidação (8,3%), espessamento subpleural (6,2%), faveolamento (4,2%), massa, nódulos centrolobulares e derrame pleural (2,1%). Nódulos perilinfáticos, nódulos em brotamento, nódulos escavados e espessamento peribrônquico não foram encontrados. Com relação aos achados da TCAR na amostra de pacientes com AR não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando comparados a os indivíduos com resultados normais e aqueles com alterações (Tabela 4).

O tratamento utilizado para AR incluiu antimaláricos em 9/55 (16,3%), metotrexato em 34/55 (61,8%), leflunomida em 5/55 (9%), anti-TNF α em 11/55 (20%), rituximabe em 1/55 (1,8%), abatacepte em 1/55 (1,8%) e tocilizumabe em 1/55 (1,8%). Com relação à frequência de uso de medicamentos quando comparados aos indivíduos com resultados normais e com alterações não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 5).

Tabela 1. Características da amostra de pacientes com artrite reumatoide ($n = 55$) em relação à positividade para o fator reumatoide

	Fator Reumatoide		Valor de <i>P</i>
	Negativo ($n = 17$)	Positivo ($n = 38$)	

Sexo, <i>n</i> (%):			
Fem	15 (88,2)	35 (92,1)	0,6445
Masc	2 (11,8)	3 (7,9)	
Idade (anos): Média ± DP	55,4 ± 12,2	57,6 ± 8,3	0,4302
Tabagismo, <i>n</i> (%):			0,0777
Sim	6 (35,3)	4 (10,5)	
Não	9 (52,9)	25 (65,8)	
Ex-tabagista	2 (11,8)	9 (23,7)	
Tempo de doença (anos):			0,4929
Mediana	8	10	
Variação	2-25	2-36	
Sintomas, <i>n</i> (%)*:			0,8826
Ausentes	14 (82,3)	29 (76,3)	
Presentes	3 (17,7)	9 (23,7)	
PFP, <i>n</i> (%):			0,4553
Normal	11 (64,8)	18 (47,4)	
Restritivo	3 (17,6)	8 (21,0)	
Obstrutivo	3 (17,6)	12 (31,6)	
TCAR de tórax, <i>n</i> (%):			0,8861
Normal	2 (11,8)	5 (13,2)	
Achados anormais	15 (88,2)	33 (86,8)	

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

*Dispneia, tosse ou ambos.

DP, desvio-padrão; PFP, prova de função pulmonar; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 2. Características da amostra de pacientes com artrite reumatoide (*n* = 55) em relação aos sintomas respiratórios

	Amostra (<i>n</i> = 55)	Assintomáticos (<i>n</i> = 43)	Sintomáticos* (<i>n</i> = 12)	Valor de <i>P</i>
--	-----------------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------------

Sexo, <i>n</i> (%):				
Fem	50 (90,9)	41 (95,3)	9 (75,0)	0,1095
Masc	5 (9,1)	2 (4,7)	3 (25,0)	
Idade (anos): Média ± DP	52,4 ±9,6	57,3 ± 10,0	55,5 ± 8,3	0,5573
Tabagismo, <i>n</i> (%):				
Sim	10 (18,2)	9 (20,9)	1 (8,3)	0,3307
Não	34 (61,8)	27 (62,8)	7 (58)	
Ex-tabagista	11 (20,0)	7 (16,3)	4 (33,3)	
Tempo de doença (anos):				
Mediana	9	10	7,5	0,0861
Variação	2-36	2-36	4-20	
FR, <i>n</i> (%):				
Negativo	17 (31,0)	14 (32,6)	3 (25,0)	0,8826
Positivo	38 (69,0)	29 (67,4)	9 (75,0)	
PFP, <i>n</i> (%):				
Normal	29 (52,7)	25 (58,1)	4 (33,3)	0,2637
Restritivo	11 (20,0)	7 (16,3)	4 (33,3)	
Obstrutivo	15 (27,3)	11 (25,6)	4 (33,3)	
TCAR de tórax, <i>n</i> (%):				
Normal	7 (12,7)	6 (13,9)	1 (8,3)	0,9787
Achados anormais	48 (83,3)	37 (86,0)	11 (91,7)	

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

*Dispneia, tosse ou ambos.

DP, desvio-padrão; FR, fator reumatoide; PFP, prova de função pulmonar; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 3. P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo

	PFP	
--	-----	--

	Normal (n = 29)	Restritivo (n = 11)	Obstrutivo (n = 15)	Valor de P
Sexo, n (%):				
Fem	26 (89,6)	11 (100,0)	13 (86,7)	0,4767
Masc	3 (10,4)	0 (0,0)	2 (13,3)	
Idade (anos): Média ± DP	56,0 ± 8,6	56,5 ± 14,2	59,1 ± 7,5	0,5949
Tabagismo, n (%):				
Não	18 (62,1)	7 (63,6)	9 (60,0)	0,0391
Sim	5 (17,2)	3 (27,3)	2 (13,3)	
Ex-tabagista	6 (20,7)	1 (9,1)	4 (26,7)	
Tempo de doença (anos):				
Mediana	10	9	9	0,9458
Varição	2-27	4-36	2-22	
Sintomas, n (%)*:				
Ausentes	25 (86,2)	7 (63,6)	11 (73,3)	0,2637
Presentes	4 (13,8)	4 (36,4)	4 (26,7)	
FR, n (%):				
Negativo	11 (37,9)	3 (27,3)	3 (20,0)	0,4553
Positivo	18 (62,1)	8 (72,3)	12 (80,0)	
TCAR de tórax, n (%):				
Normal	4 (13,8)	2 (18,2)	1 (6,7)	0,6635
Achados anormais	25 (86,2)	9 (81,8)	14 (93,3)	

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

* Dispneia, tosse ou ambos.

DP, desvio-padrão; PFP, prova de função pulmonar; FR, fator reumatoide; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

Tabela 4. Características da amostra de pacientes com artrite reumatoide (n = 55) em relação aos achados da tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

	TCAR de tórax
--	---------------

	Normal (<i>n</i> = 7)	Achados anormais (<i>n</i> = 48)	Valor de <i>P</i>
Sexo, <i>n</i> (%):			
Fem	5 (71,4)	45 (93,7)	0,2242
Masc	2 (28,6)	3 (6,3)	
Idade (anos): Média ± DP	54,8 ± 7,1	57,2 ± 9,9	0,5415
Tabagismo, <i>n</i> (%):			
Sim	3 (42,8)	7 (14,6)	0,1154
Não	4 (57,2)	30 (62,5)	
Ex-tabagista	0 (0,0)	11 (22,9)	
Tempo de doença (anos):			
Mediana	9	9,5	0,6223
Varição	925	236	
Sintomas, <i>n</i> (%)*:			
Ausentes	6 (85,7)	37 (77,1)	0,9787
Presentes	1 (14,3)	11 (22,9)	
FR, <i>n</i> (%):			
Negativo	2 (28,6)	15 (31,2)	0,8861
Positivo	5 (71,4)	33 (68,8)	
PFP, <i>n</i> (%):			
Normal	4 (57,2)	25 (52,1)	0,6635
Restritivo	2 (28,6)	9 (18,7)	
Obstrutivo	1 (14,2)	14 (29,2)	

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

*Dispneia, tosse ou ambos.

DP, desvio-padrão; PFP, prova de função pulmonar; FR, fator reumatoide; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

$P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 5. Frequência de uso de medicamentos na amostra de pacientes com artrite reumatoide ($n = 55$) em relação aos achados da tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

	TCAR de tórax	
	Normal (n = 7)	Achados anormais (n = 48)
Medicamento, n (%)	0 (0,0)	9 (18,7)
Antimaláricos	6 (85,7)	8 (16,7)
Metotrexato	1 (14,3)	4 (8,3)
Leflunomida	3 (42,9)	8 (16,7)
AntiTNF α	0 (0,0)	1 (2,1)
Rituximabe	0 (0,0)	1 (2,1)
Abatacepe	0 (0,0)	1 (2,1)
Tocilizumabe	0 (0,0)	1 (2,1)

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

DISCUSSÃO

A AR é considerada uma doença que envolve principalmente as articulações, todavia, calcula-se que até 40-50% dos pacientes têm algum tipo de manifestação extra articular, incluindo: serosites, pneumonites, neurite periférica, nódulos, esclerite, episclerite, etc NANNINI, ET AL., (2008).

Em um artigo de revisão, Lioté et al., (1996) verificaram que a prevalência de envolvimento pulmonar na AR aumentou em dez vezes após a introdução de TCAR como método de imagem revelando uma heterogeneidade de apresentações clínicas.

Estudos de alterações pulmonares por TCAR de tórax têm causado bastante interesse, não só como uma ferramenta de diagnóstico, como também fonte de informação em relação ao tratamento e prognóstico AKIRA, ET AL., (1999); LEE, ET AL., (1992).

Em nossa série de pacientes com AR, a TCAR de tórax evidenciou alterações em (48/55) 87,27% dos pacientes. Em estudos anteriores houve grande variação em relação ao percentual de alterações observadas na TCAR de tórax. Esta alta prevalência de achados também pode ser confirmada por outros autores, como Cortet, et al., (1997) que encontrou alterações em 80,8% dos 68 pacientes avaliados e McDonagh et al., (1994) em 75% dos pacientes. Skare et al. (2011) avaliaram a prevalência das alterações pulmonares à TCAR em pacientes com AR acompanhados em um centro de reumatologia do Sul do Brasil e encontraram alterações em 55% dos pacientes.

Este estudo também analisou sua associação com variáveis demográficas, clínicas, sorológicas e terapêuticas, porém apenas a duração de doença foi maior em pacientes com nódulos pulmonares e lesões reticulares (vidro fosco). Terasaki et al., (2004), estudaram pacientes com AR e sintomas respiratórios, encontrando alterações tomográficas em 90% deles,

já em nosso trabalho encontramos 91,7%.

Anormalidades específicas por TCAR de tórax variam entre os estudos, embora alterações intersticiais sejam o achado mais comum na maioria dos estudos (Tabela 6). As alterações tomográficas mais prevalentes em nosso estudo foram as bandas parenquimatosas (68,75%), que representam um tipo de lesão intersticial seguidas pelos nódulos aleatórios encontrados em 47,9% dos pacientes com alterações a TCAR. Descreve-se que a doença intersticial pulmonar tende a ser mais comum em pacientes do sexo masculino, naqueles com presença de FR em altos títulos e naqueles com doença articular mais grave e deformante GABBAY, ET AL., (1997); MORI, ET AL., (2008).

Em nosso estudo, 3/5 (60%) dos homens com AR tinham TCAR alteradas, sendo lesão intersticial (bandas parenquimatosas) e FR positivo encontrados em todos eles. O FR foi positivo na maioria das mulheres (70%) e dos homens estudados (60%), sendo que 35/45 (77,7%) pacientes do gênero feminino com alterações na TCAR tinham FR positivo; já no gênero masculino, os 3 pacientes com FR positivo apresentavam alterações na TCAR, perfazendo o total de 100%. Uma possível associação entre lesão pulmonar, FR e sexo masculino seria mais bem avaliada em amostras de maior tamanho. No entanto, a série estudada por Bilgicki et al., (2005) não demonstrou associação entre lesão pulmonar e sexo masculino.

Um grande estudo de coorte observacional japonês mostrou que a presença de doença intersticial é um dos fatores associados ao aumento da morbimortalidade em pacientes com AR NAKAJIMA, ET AL., (2010).

Tabela 6. Comparação de resultados de TCAR de tórax em pacientes com artrite reumatoide publicados em estudos prévios

	Rémy-Jardin et al., (1994) (n = 77)	Gabbay et al., (1997) (n = 36)	Cortet et al., (1997) (n =68)	Dawson et al., (2001) (n =150)	Zrour et al., (2005) (n =75)	Presente estudo (n = 48)
Origem do estudo	França (1994)	Reino Unido (1997)	França (1997)	EUA (2001)	Tunísia (2005)	Brasil (2013)
Bronquiectasias	30%	12%	30,5%	9,5%	18,7%	43,75%
Consolidação	6%	3%	-	-	12%	8,33%
Enfisema	5%	14%	25%	15%	13,3%	12,5%
Envolvimento nodular	9%	-	28%	5%	4%	27,7%
Envolvimento pleural	16%	-	1,5%	3,5%	9,3%	2,08%

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução; EUA, Estados Unidos da América;

NR, não reportado.

Alguns estudos publicados avaliaram associações entre resultados da PFP e TCAR de tórax. Entre 30 e 45% dos pacientes assintomáticos com AR podem ter alterações na PFP CORTET, ET AL., (1995). Já McDonagh et al., (1994) relataram que os resultados da PFP eram geralmente pobres preditores de alterações na TCAR. Em nosso estudo, apesar de 87,3% dos pacientes cursarem com alterações pulmonares na TCAR, mais da metade (52,7%) apresentavam PFP normal e os demais, padrão restritivo 11/55 (20%) e padrão obstrutivo 15/55 (27,3%). Independentemente das lesões tomográficas demonstradas em cada paciente, na maioria das vezes, a PFP foi considerada normal.

Já a associação entre doença pulmonar relacionada a AR e tabagismo é controversa. O tabagismo tem sido identificado como fator predisponente para doença pulmonar na AR pelos autores, Turesson; Jacobsson (2004), mas outros já demonstraram uma falta de associação entre estas duas variáveis BILGICI, ET AL., (2005).

Dos 10 pacientes que fumavam, 7/10 (70%) pacientes apresentavam alterações pulmonares na TCAR. O tabagismo em pacientes com AR aumenta a atividade da doença e reduz a resposta clínica e funcional ao longo do tempo. Entretanto, não há evidências suficientes de sua influência na progressão radiológica.

Neste estudo, não foi estudada a associação de medicamentos com a presença de alterações tomográficas, porém sabemos que o metotrexato é, atualmente, a droga modificadora de doença mais utilizada no tratamento da AR e tem sido associada à toxicidade pulmonar. COTIN ET AL., (1996) também demonstraram haver uma deterioração da função pulmonar em pacientes usuários deste fármaco. Outros não observaram alterações em prova de função ou achados tomográficos em pacientes com AR submetidos a diferentes tipos de tratamento (BILGICI, ET AL., (2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença pulmonar na AR é frequentemente assintomática e progressiva, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade.

Contudo, sintomas pulmonares na AR são por vezes associados com eventos infecciosos, toxicidade de drogas, ou fibrose pulmonar em estágios mais avançados da doença.

No entanto, a elevada prevalência de alterações pulmonares na TCAR de tórax e PFP em pacientes assintomáticos fornece uma oportunidade para se adotar medidas preventivas ou de controle mais precocemente nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIRA M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr.* 23(6):941–8. 1999.
- ALAMANOS Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum;* 36(3):182–8. 2006.
- BILGICI A, Ulusoy H, Kuru O, Çelenk Ç, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 25(6):429–435. 2005.
- CARMONA L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí MP, Zikou AK et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 36(5):338–44. 2007.
- CIMMINO MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 19:213–7. 2000.
- CORTET B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Rémy J, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 54(10):815–9. 1995.
- CORTET B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 56 (10):596–600. 1997.
- COTTIN V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard J. Pulmonary function in patients receiving long term low dose methotrexate. *Chest .* 109(4):933–8. 1996.
- DAWSON JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Thorax.* 56(8):622–7. 2001.
- GABBAY E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 156(2 Pt 1):528–35. 1997.
- LEE JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high Resolution CT. *Radiology.* 184(2):451–4. 1992.
- LIOTÉ H, Lioté F, Le Bail-Darné J-L, Guérin Cl. Le poumon dans la polyarthrite rhumatoïde. *Actual Rhum.* 3:65–82. 1996.
- MARQUES-NETO JF, Goncalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Estudo Multicêntrico da prevalência de artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 33(5):169–73. 1993.
- MCDONAGH J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol.* 33 (2):118–22. 1994.
- METAFRATZI ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, Alamanos Y, Vassiliou R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 62 (9):897–900. 2003.
- MORI S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 35 (8):1513–21. 2008.
- NAKAJIMA A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol.* 39(5):360–7. 2010.
- NANNINI C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 20(3):340–6. 2008.
- OZERKIS-ANTIN D, Evans J, Rubinowitz A, Horner RJ, Matthey RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 31 (3):451–78. 2010.
- REMY-JARDIN M, Rémy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis. *Radiology.* 193(2):375–82. 1994.
- SKARE TL, Nakano I, Escuissiato DL, Batistetti R, Rodrigues TO, Silva MB. Alterações de tomografia pulmonar de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêuticas. *Rev Bras Reumatol.* 51 (4):325–37. 2011.
- TERASAKI H, Fujimoto K, Hayabuchi N, Ogoh, Fukuda T. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation between high resolution CT findings and functional impairment. *Rad Med* 22(3):179–85. 2004.
- TURESSON C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 33(2):65–72.
- TURESSON C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722–7.
- YOUSEM SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(5):770–777.
- ZROUR SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, Younes M, Tabka Z, Bergaoui N. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine.* 72 (1):41–7. 2005.

NEFRITE LÚPICA: CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO
LUPUS NEPHRITIS: CLASSIFICATION AND TREATMENT
NEFRITIS LUPUS: CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Robertson Rodrigues Pereira Junior
robertson.j@bol.com.br
Lívia Regina Theilacker
limed_2008@yahoo.com.br
Gregory Theilacker
gregorytheilacker@hotmail.com

JUNIOR, Robertson Rodrigues Pereira. THEILACKER, Lívia Regina. THEILACKER, Gregory. **Nefrite Lúpica: Classificação e Tratamento**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 22 – 34, Junho/2024. ISSN/2675 – 5203.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

RESUMO

Esse estudo mostrou que o lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune multissistêmica que implica diretamente nos rins e nefrite é um conjunto de doenças causadoras de inflamação nos glomérulos. A nefrite lúpica surge como um distúrbio do lúpus eritematoso sistêmico, que acomete grande parte de indivíduos, inclusive sem apresentar manifestações clínicas de doença renal. É importante que haja uma avaliação da função renal nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico para que com a identificação da doença e o tratamento precoce, o prognóstico da nefrite lúpica, pode ser melhorado e mais eficaz. O tratamento da nefrite lúpica depende do histórico das lesões, tendo como principal objetivo normalizar a função renal, tentando impedir que o rim se deteriore. Este trabalho tem como objetivos, apresentar a nefrite lúpica contemplando as manifestações clínicas, diagnóstico e o tratamento da mesma, saber como ocorre o acometimento renal na doença lúpica e o contexto da doença. A abordagem do tema foi objetiva e clara. A metodologia utilizada na pesquisa, foi uma revisão bibliográfica, buscando artigos e revisões de literatura, que abordassem o tema. As bases de dados foram retiradas em sites confiáveis como Google Acadêmico, SciELO, PubMed, entre outros. Conclui-se com este trabalho que a glomerulonefrite lúpica possui classes de desenvolvimento, variando de I a VI que seguem a característica da lesão renal.

Palavras-chave: Nefrite lúpica. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Doença Autoimune. Doença renal.

SUMMARY

This study showed that systemic lupus erythematosus is a multisystem autoimmune disease that directly affects the kidneys and nephritis is a set of diseases that cause inflammation in the glomeruli. Lupus nephritis appears as a disorder of systemic lupus erythematosus, which affects a large proportion of individuals, even without clinical manifestations of kidney disease. It is important that there is an assessment of renal function in individuals with systemic lupus erythematosus so that with the identification of the disease and early treatment, the prognosis of lupus nephritis can be improved and more effective. The treatment of lupus nephritis depends on the history of the lesions, with the main objective of normalizing renal function, trying to prevent the kidney from deteriorating. This work aims to present lupus nephritis, including its clinical manifestations, diagnosis and treatment, to find out how renal involvement occurs in lupus disease and the context of the disease. Tem's approach was objective and clear. The methodology used in the research was a bibliographic review, searching for articles and literature reviews that addressed the topic. The databases were taken from reliable websites such as Google Scholar, SciELO, PubMed, among others. It is concluded from this work that lupus glomerulonephritis has development classes, ranging from I to VI, which follow the characteristics of kidney damage.

Keywords: Lupus nephritis. Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmune Disease. Kidney disease.

RESUMEN

Este estudio demostró que el lúpus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multissistémica que afecta directamente a los riñones y la nefritis es un conjunto de enfermedades que provocan inflamación en los glomérulos. La nefritis lúpica aparece como un trastorno del lúpus eritematoso sistémico, que afecta a un gran número de individuos, incluso sin manifestaciones clínicas de enfermedad renal. Es importante que exista una evaluación de la función renal en personas con lúpus eritematoso sistémico para que, con la identificación de la enfermedad y el tratamiento temprano, el pronóstico de la nefritis lúpica pueda mejorar y ser más efectivo. El

tratamiento de la nefritis lúpica depende de la historia de las lesiones, teniendo como objetivo principal normalizar la función renal, intentando evitar que el riñón se deteriore. Este trabajo tiene como objetivo presentar la nefritis lúpica, incluyendo sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, para conocer cómo se produce la afectación renal en la enfermedad lúpica y el contexto de la enfermedad. El enfoque del tema fue objetivo y claro. La metodología utilizada en la investigación fue la revisión bibliográfica, búsqueda de artículos y revisiones de literatura que abordaran el tema. Las bases de datos fueron tomadas de sitios web confiables como Google Scholar, SciELO, PubMed, entre otros. De este trabajo se concluye que la glomerulonefritis lúpica tiene clases de desarrollo, que van del I al VI, que siguen las características del daño renal.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Autoinmune. Nefropatía

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, reumatológica, que consiste na inflamação e disfunção em múltiplos órgãos, classificada colagenose.

Para Parikh et al., (2020), a glomerulonefrite (GN) lúpica é uma doença que causa inflamação em uma determinada região do rim, conhecida como glomérulo. Os primeiros sintomas clínicos observados em paciente com glomérulo nefrite lúpica (NL) são edema de membros inferiores, edema de face hipertensão arterial, assim como, ganho de peso, urina espumosa, distúrbios da coagulação, propensão à infecções, hematúria e lesão renal aguda dialítica. A NL pode ser diagnosticada através da presença de hematúria dismórfica associada a cilindúria celular no exame do sedimento urinário juntamente com o exame de proteinúria.

Na maior parte dos casos de NL existe a presença de anticorpo antinúcleo positivo. Com a evolução da doença, a creatinina pode ser elevada, resultando na insuficiência renal, pois a NL destrói néfrons e prejudica a capacidade do sistema renal de realizar adequadamente suas funções. O tratamento tem por objetivo tentar impedir e retardar o avanço da doença renal (ALMAANI; et al.,2017).

Segundo Soares et al., (2015), no Brasil a incidência do (LES), é em torno de 8,7/100.000/ano, já na Europa estima-se 200/100.000/ano. Sendo mais prevalente em negros e em mulheres. Aproximadamente 60% dos pacientes com lúpus, desenvolvem acometimento renal, que determina a morbimortalidade e o prognóstico.

O tratamento da glomerulonefrite deve ser com altas doses de corticoterapia e imunossupressão, sendo às vezes necessária a internação hospitalar do paciente.

O estudo anatomopatológico dessa doença torna-se ainda mais estimulante, devido a heterogeneidade morfológica e clínica do quadro renal, juntamente com a perspectiva de evoluir de um padrão de lesão a outro, a conexão entre os resultados de microscopia óptica, assim como os resultados clínicos e laboratoriais.

Este trabalho justifica-se por ser um tema ainda desconhecido para muitos, que buscam respostas para entender como acontece, por que e como tratar. Tem por objetivo descrever o conceito de nefrite lúpica, assim como mostrar suas causas, tratamentos e consequências. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura, buscando autores renomados e artigos com relevância ao tema.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Apresentar a nefrite lúpica contemplando as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Saber como ocorre o acometimento renal na doença lúpica e o contexto da doença; abordar a fisiopatologia da nefrite lúpica; sistematizar a atuação clínica diagnóstica e terapêutica da doença.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão de literatura sistematizada, composta de conceitos, juntamente com as definições e teorias existentes, publicadas nos livros que a integram, considerando os materiais disponíveis nas bases de dados bibliográficos: Google Acadêmico, livros, revistas científicas e artigos que abordam o assunto em questão.

A revisão sistematizada da literatura foi realizada entre os meses de agosto a novembro do ano de 2023, abrangendo um período de publicação dos artigos dos últimos 15 anos.

Para a análise e síntese do material, foram observados os seguintes procedimentos: leitura informativa dos resumos a fim de se descobrir se o artigo selecionado tratava do objeto de estudo; leitura do artigo na íntegra, conclusão da leitura e a quantidade de artigos pesquisados.

O referencial teórico descrito na bibliografia básica serviu para estruturar os estudos e a pesquisa desenvolvida, buscando um melhor entendimento sobre o diagnóstico da nefrite lúpica, causas e tratamento da patologia.

As consultas às fontes bibliográficas foram na língua portuguesa e/ou estrangeira de forma clara e objetiva, baseadas em autores como Alarcón, Andrew, Hanly, Rodrigues, entre outros.

ENTENDENDO O QUE É NEFRITE

Dornelles, et al., (2016), descrevem a nefrite como uma inflamação que dificulta a filtração dos resíduos tóxicos e o líquido em excesso do rim. Os sinais da nefrite são variáveis dependendo de ser da forma aguda ou crônica, assim como de acordo com a sua causa. Esses sintomas podem ser: fadiga, náusea e vômito, câibras musculares, hipertensão arterial, urinar menos do que o habitual e Hematúria, diminuição da urina, urina avermelhada pela presença de sangue, inchaço nos olhos e pernas. A prevalência da nefrite é maior em meninos do que em meninas e ocorre, principalmente, por volta dos sete anos de idade.

Figura 01: Sintomas da nefrite



Fonte: Renan (2019)

A glomerulonefrite ou nefrite está relacionada ao conjunto de doenças que provocam uma inflamação dos glomérulos ou em outra parte dos rins (DORNELLES; et al., 2016).

De acordo com Hanly et al., (2016), a nefrite é proveniente de doenças autoimunes que podem atingir diversos órgãos, causando o acúmulo de líquido no corpo e a eliminação de proteína na urina em excesso. Essa condição pode afetar pessoas de várias idades, com diferentes fatores de risco. Em crianças, geralmente é causada por infecções originadas pela bactéria estreptococo, já em adultos pode ser resultado de hepatite ou vasculite.

Alarcón et al., (2016) afirmam que:

Alguns fatores de risco estão associados à maior prevalência de nefrite em pacientes com LES. O grupo de estudo PROFILE comparou 229 pacientes com NL e 570 sem NL e identificou como principais fatores risco para o envolvimento renal: sexo masculino, etnia afro-americana, menor escolaridade, maior número de critérios diagnósticos, maior tempo de duração do LES e hipertensão (ALARCÓN et al., 2006).

Para Fernandes, (2017) dentre os tipos de nefrite os principais são: a nefrite bacteriana, ou seja, a Glomerulonefrite pós-estreptocócica, que pode se originar após a recuperação de uma infecção estreptocócica na garganta ou de pele causada por uma bactéria estreptocócica, conhecida como impetigo. E a endocardite bacteriana, que é a infecção do revestimento interno das válvulas e câmaras do coração. O autor ressalta ainda a dúvida sobre a inflamação nos rins ser uma consequência somente da atividade do sistema imunológico ou se existem outros fatores envolventes.

Ainda de acordo com Fernandes (2017), as infecções renais virais como as hepatites B e C provocam inflamação dos glomérulos, podendo atingir também outros tecidos renais. A infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), também pode provocar nefrite, gerando danos progressivos aos rins, mesmo antes do início da Aids. O tratamento da nefrite depende do tipo, quando aguda, pode se fazer repouso absoluto, controlar a pressão arterial e reduzir o consumo de sal. No entanto, se for nefrite aguda proveniente de alguma infecção, o médico deverá prescrever para o tratamento, antibióticos.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus é uma doença inflamatória crônica, decorrente da perda da autotolerância aos antígenos próprios, cujo o nome científico é Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) que pode afetar muitas partes do corpo, incluindo pele, articulações, rins, cérebro, células sanguíneas, coração e pulmões (MATOS et al. (2016).

Segundo Costa, Coimbra (2014), os sintomas mais corriqueiros são: febre, perda de peso, fraqueza, manchas avermelhadas na pele, queda de cabelo, dores nas articulações, alterações pulmonares, convulsões, anemia, podendo haver também, alterações de humor.

Figura 2: Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lesão cutânea



Fonte: Caldeira (2009)

Segundo Cicogna (2018) essa doença pode acometer tanto a pele, especialmente as partes que estão mais expostas ao sol, quanto os órgãos internos que é o caso dos rins. Assim o médico afirma que, qualquer pessoa, seja do sexo masculino, feminino, negro ou branco, pode contrair o lúpus. No entanto, a maior incidência ocorre em mulheres com idades entre 15 a 45 anos. Nos homens a doença apresenta diretamente nos rins.

Conforme Zanotti, et al., (2013), o diagnóstico do lúpus é feito em duas etapas: pela percepção dos sintomas e nas alterações identificadas em exames especiais, seguindo os critérios de classificação da doença baseando na presença de pelo menos quatro dos onze critérios. O paciente diagnosticado com essa doença, deve tomar cuidados específicos como: a alimentação, evitar estresse, gorduras, bebida alcoólica e tabagismo, fazer repouso adequado, praticar exercícios regularmente, usar filtro solar e ter uma atenção específica com medidas de higiene, para evitar novas infecções.

NEFRITE LÚPICA

Segundo Pinheiro et al, (2018) Nefrite Lúpica (NL), trata-se de um sinal preocupante do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), protótipo de doença autoimune, em que autoanticorpos marcam os próprios tecidos, e fazem com que uma resposta inflamatória se forme contra os próprios órgãos, incluindo os rins, podendo afetar mais de 60% dos pacientes com este diagnóstico, sendo mais frequente e grave em pacientes jovens, em comparação aos adultos, gerando um aumento significativo na taxa de mortalidade de e mobilidade.

Neder, et al., (2017), afirmam que o tratamento para lúpus implica em uma série de medicamentos, abrangendo desde anti-inflamatórios comuns, baixas doses de corticoides e medicamentos antimaláricos, até as drogas que comprometem as defesas do organismo.

Bennett & Brunner (2013) explicam que na nefrite lúpica (NL), as regiões dos nefrons mais afetados são os glomérulos. Geralmente acontecem modificações na capacidade de passagem da membrana de ultrafiltração, que identificam proteinúria em diferentes graus, e inflamação local, responsável por hematúria glomerular e redução da filtração glomerular.

Para Flores-Mendoza, et al., (2018), a NL é causada pelas variadas manifestações clínicas do LES nos rins, sendo uma das mais graves doenças. As lesões glomerulares podem se apresentar focais ou difusas.

Em pacientes pediátricos ou adolescentes, o quadro clínico da NL, demonstram diversas variações, desde quadros benignos e de progressão lenta até rapidamente progressivos, podendo esses pacientes manifestar hematúria assintomática, proteinúria discreta, síndrome nefrótica, síndrome nefrítica aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, lesão renal aguda ou ainda doença renal crônica (VACHVANICHSANONG & MCNEIL, 2013).

Yo, et al., (2019) afirmam que apesar de ser grande a manifestação clínica da NL, nem sempre os sintomas são compatíveis com a sua gravidade. Além disso, os achados clínicos também não prognosticam a doença. Dessa forma, o autor descreve que:

A biópsia renal torna-se essencial para avaliação do comprometimento histológico, classificação da NL e abordagem terapêutica. A detecção precoce da NL é fundamental, uma vez que a presença de acometimento renal pode reduzir em 88% as chances de sobrevida em 10 anos após o diagnóstico (YO, et al. 2019, online).

Em 2012, o grupo The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), revelou que a NL pode ser percebida tanto em pacientes com o diagnóstico de LES, quanto em pacientes com NL isolada.

Lima, et al., (2008) ressaltam que o prognóstico da NL não é favorável a ocorrência de lesões proliferativas e fibrose à biópsia renal, sendo a presença de níveis elevados de creatinina associado ao prognóstico.

Appenzeller; et al., (2008) relatam através de protocolos do National Institutes of Health (NIH), que o uso de ciclofosfamida endovenosa no tratamento da NL, aumenta a sobrevida do paciente, reduzindo a periodicidade de alguns efeitos colaterais, como a cistite.

Conforme Giannico; et al., (2013), além do componente vascular que geralmente aparece ligado à síndrome do anticorpo antifosfolípideo o glomérulo e a região túbulo-intersticial, precisam ser avaliados com descrições de atividade e cronicidade. Para ser considerada apropriada, uma amostra deve, além de apresentar mais de oito glomérulos, necessita-se imunofluorescência ou imuno-histoquímica para a identificação de depósitos de imunoglobulinas e complemento. Ainda a microscopia eletrônica pode auxiliar na avaliação de lesões proliferativas e membranosas.

Islabão; et al., (2020), descreve que:

Na maioria dos casos de NL, a clínica, a sorologia e os testes laboratoriais não conseguem predizer, de forma precisa, os achados histológicos e nem diferenciar outras possíveis causas de doença renal. Por outro lado, esse conjunto de dados pode ser muito útil no acompanhamento clínico da nefrite e, em especial, pode auxiliar no diagnóstico de atividade renal (ISLABÃO, et al., 2020, online).

Para a caracterização do glomerulonefrite em atividade, segundo Ronald; et al., (2021) o sedimento urinário ativo, definido pela existência de hematúria leucocitúria e cilindrúria

celular, é um dos parâmetros mais importantes. A maior gravidade e o pior prognóstico, estão relacionados a diminuição da filtração glomerular, a proteinúria nefrótica e a presença de hipertensão arterial sistêmica.

Crow; et al., (2008) revelam que a doença clínica renal, geralmente está presente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) terá evidência clínica de doença podendo apresentar uma urinálise anormal, em algum ponto do curso de sua doença. A nefrite lúpica (NL) geralmente se desenvolve no início da doença, enquanto a doença renal clinicamente evidente ocorre em até metade dos pacientes com LES, sendo que cerca de 10% dos pacientes com NL desenvolverão doença renal em estágio terminal.

Flores-Mendoza, et al., (2018), disserta que em pacientes negros com LES, pacientes hispânicos e pacientes asiáticos, a incidência da evolução da doença para NL é superior a quantidade encontrada em pacientes brancos. E cita ainda que os pacientes negros e hispânicos podem apresentar histopatologia subjacente mais aguda, creatinina sérica mais elevada e mais proteinúria.

Conforme relato de Kraut (2015) é através de urinálise anormal, independentemente do nível de concentração de creatinina plasmática que a doença renal é detectada em pacientes com LES. Já em pacientes com NL a anomalia mais presenciada é a proteinúria.

A patogênese da NF se apresenta complicada, apesar de muitas vezes ser considerada uma forma clássica de glomerulonefrite de imunocomplexo. Ela está vinculada à constituição de complexos imunes, interligados a anticorpos contra DNA, nucleossomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina e ribossomos (ANDREW, ET AL., 2021).

Ainda de acordo com Andrew, et al., (2021) alguns pacientes podem apresentar ocasionalmente uma nefrite lúpica silenciosa, em que anomalias expressivas são observadas na biópsia renal, não apresentando nenhum sinal clínico de envolvimento renal. Estudos realizados com biópsia renal em pacientes sem nenhum indício clínico de doença renal, apresentaram glomerulonefrite mesangial, focal ou proliferativa difusa em alguns deles. O autor explica que a doença renal em pacientes com nefrite lúpica silenciosa, permanece constantemente dessa maneira, estando relacionada a um resultado renal benigno, podendo às vezes, em alguns pacientes evoluir para nefrite evidente.

Assim o autor disserta que:

A biópsia renal deve ser realizada na maioria dos pacientes com LES que têm evidências clínicas ou laboratoriais de envolvimento renal (por exemplo, proteinúria anormal, sedimento urinário ativo, creatinina sérica elevada e/ou taxa de filtração glomerular diminuída) para estabelecer o diagnóstico correto e determinar o subtipo histológico da nefrite lúpica. No entanto, como com qualquer outro procedimento invasivo, uma avaliação individualizada de risco-benefício é necessária antes de realizar o procedimento (ANDREW, 2021, online).

Para Rodrigues; et al., (2017), a biópsia renal é mais especificamente realizada em pacientes com algumas manifestações clínicas como, excreção de proteínas na urina superior a 500 mg/dia; um sedimento urinário ativo com hematúria persistente, e/ou cilindros celulares; e aumento da creatinina sérica não atribuível a outro mecanismo.

CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LÚPICA

Para uma escolha correta do tratamento imunossupressor, assim como para a avaliação de prognóstico renal, é importante que haja uma classificação histopatológica das lesões capaz de fornecer informações. Essa classificação é dividida em: (1) sem evidência histológica de envolvimento renal, (2) glomerulite lúpica, (3) glomerulonefrite (GN) lúpica ativa, e (4) GN lúpica membranosa. (PETRI et al., 2012).

Soares; et al., (2017) afirmam que baseando nas correlações clínico-patológicas e histopatológicas provenientes de biópsia renal, desenvolveu-se um sistema de classificação de nefrite lúpica, dividindo os distúrbios glomerulares associados ao LES em seis classes diferentes, sendo elas:

- Classe I: nefrite lúpica apresenta pequena alteração mesangial, com presença de complexos imunes no mesângio, perceptíveis pelo exame de imunofluorescência ou microscopia eletrônica, onde não há alterações no exame de urina ou função renal.
- Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial, determinada por hiper celularidade mesangial ou expansão da matriz mesangial. Clinicamente, revelada por hematúria e/ou proteinúria microscópica.
- Classe III: nefrite lúpica proliferativa focal, caracterizada por proliferação endocapilar e extracapilar acometendo menos de 50% dos glomérulos à microscopia óptica. Clinicamente, apresenta-se por hematúria, proteinúria e/ou alteração de função renal.
- Classe IV: nefrite lúpica proliferativa difusa, é a forma mais grave da nefrite, as lesões histológicas se assemelham às da classe III, porém com acometimento de mais de 50% dos glomérulos. Clinicamente, apresenta-se como hematúria, proteinúria e insuficiência renal.
- Classe V: nefrite lúpica membranosa, há o espessamento da membrana basal glomerular, que ocorre em função da presença de depósitos subepiteliais, além de alterações mesangiais. Essa forma de nefrite corresponde a aproximadamente 20% dos casos de nefrite lúpica e sua expressão clínica é a de síndrome nefrótica.
- Classe VI: nefrite lúpica com esclerose avançada, manifestada por esclerose global de mais de 90% dos glomérulos. São pacientes com lesões crônicas cicatriciais que receberam tratamento conservador de doença renal crônica. (SOARES, et al. 2017).

Figura 3: Classificação da nefrite lúpica



Fonte: Weening *et al.*, (2004)

TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA

Segundo Klumb; et al., (2015), o tratamento da NL é realizado de acordo com a classificação das evidências morfológicas identificadas na biópsia renal. A terapia imunossupressora é usada para tratar as nefrites das classes III, IV ou V, (proliferativa focal, difusa ou membranosa), não sendo utilizada para o tratamento as classes I, II e VI (mesangial mínima, proliferativa mesangial e esclerose avançada).

Nas NL focal ou difusa o tratamento apresenta dois principais componentes: terapia inicial com agentes anti-inflamatórios e imunossupressores para controlar a inflamação e interromper a lesão renal, e a terapia imunossupressora subsequente de longo prazo para controlar os processos autoimunes crônicos do lúpus eritematoso sistêmico.

Figura 4: Tratamento da Nefrite Lúpica

GLOMERULONEFRITE DIFUSA AGUDA NO ADULTO	
TRATAMENTO	
1.	Repouso nas fases iniciais
2.	Medidas Dietéticas: restrição de sal e líquidos
3.	Tratamento Medicamentoso: Antibiótico, Diuréticos Hipotensores (quando necessário)
4.	Insuficiência renal grave ou congestão circulatória refratária ao tratamento conservador : Diálise. - GN Crescêntica: Tratamento controverso, não há forte evidência na literatura com relação ao tratamento ideal.

Fonte: <https://www.google.com/search?q=glomerulonefrite+tratamento> (2017)

Klumb; et al. (2015) ressaltam que:

O objetivo da terapia imunossupressora é a resolução da atividade inflamatória e imunológica, com obtenção de uma resposta completa. Não há uma definição consensual de resposta completa em pacientes com nefrite lúpica focal ou difusa que são tratados com terapia imunossupressora. A maioria das definições de resposta completa incorporou os seguintes elementos: redução substancial na excreção de proteínas, melhoria ou estabilização da creatinina sérica e melhoria do sedimento urinário (KLUMB; *et al.* 2015, online).

Tamirou & Houssiau (2020), afirmam que estudos mostraram que repetidas biópsias apresentaram divergência entre a atividade clínica e histológica da doença, tornando necessária a realização rotineira de biópsias renais em pacientes tratados para nefrite lúpica, porém a maioria dos pacientes tratados para nefrite lúpica não são submetidos a biópsias renais repetidas para determinar os efeitos histológicos da terapia. Geralmente são monitorados por medidas clínicas, como creatinina sérica, excreção de proteínas na urina e microscopia de urina.

Para Ronald; et al. (2021), a biópsia renal se faz necessária no caso de suspeita de NL, sendo para que o diagnóstico de NL isolada, a biópsia renal deve ser compatível com NL em presença de títulos elevados de anticorpos antinucleares. A NL se diferencia por diversas formas de acometimento renal e possui uma das mais relevantes manifestações clínicas da doença. A NL se faz mais frequente e mais grave nos pacientes pediátricos, podendo causar morbidade e mortalidade.

O tratamento da nefrite lúpica tem como principal objetivo normalizar a função renal e, impedir a sua deterioração seja progressiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para Dornelles, et al., (2016), sendo a glomerulonefrite ou nefrite uma inflamação relacionada ao conjunto de doenças que provocam uma inflamação nos glomérulos ou em outra parte dos rins, que dificulta a filtração dos resíduos tóxicos e o líquido em excesso do rim, seus sinais são variáveis podendo ser da forma aguda ou crônica. Hanly et al., (2016), afirmam que a nefrite é proveniente de doenças autoimunes que podem atingir diversos órgãos, causando o acúmulo de líquido no corpo e a eliminação de proteína na urina em excesso podendo afetar pessoas de várias idades. Alarcón et al., (2016) afirmam que a maior incidência de nefrite em pacientes com LES, está relacionada a fatores de risco. Já Fernandes, (2017) destaca a nefrite bacteriana e a endocardite bacteriana, como principais tipos de nefrite. E afirma que as infecções renais virais como as hepatites B e C provocam inflamação dos glomérulos, e que a infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), também pode provocar nefrite.

Matos, et al., (2016) descrevem o Lúpus, como uma doença inflamatória crônica, que decorre da perda da autotolerância aos antígenos próprios, denominada Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) que pode afetar diversas partes do corpo. Costa, Coimbra (2014), aponta os sintomas mais corriqueiros da doença destacando a febre, perda de peso, fraqueza, manchas avermelhadas na pele, entre outros. No entanto, Cicogna (2018) atesta que essa doença pode acometer tanto a pele, quanto os órgãos internos que é o caso dos rins. Quanto ao diagnóstico do lúpus, segundo Zanotti, et al., (2013), é feito pela percepção dos sintomas e das alterações identificadas em exames especiais, seguindo os critérios de classificação da doença. O paciente diagnosticado com essa doença, deve tomar cuidados específicos com a alimentação, prática de exercícios regularmente, uso de filtro solar e boa higiene.

Pinheiro et al, (2018) apontam a Nefrite Lúpica (NL), como um sinal preocupante do LES, sendo mais frequente e grave em pacientes jovens, quando comparado com adultos, gerando um aumento significativo na taxa de mortalidade de e mobilidade. Para Bennett & Brunner (2013) na NL, as regiões dos néfrons mais afetados são os glomérulos. Enquanto

Flores-Mendoza, et al., (2018), afirma que a NL é causada pelas variadas manifestações clínicas do LES nos rins, tornando-se tornando uma das mais graves doenças.

Vachvanichsanong & Mcneil, (2013), descrevem que em pacientes pediátricos ou adolescentes, o quadro clínico da NL, apresenta diversas variações desde quadros benignos e de progressão lenta até rapidamente progressivos. Lima, et al., (2008) ressaltaram que o prognóstico da NL não é favorável à ocorrência de lesões proliferativas e fibrose à biópsia renal.

Para o tratamento do Lúpus, Neder, et al., (2017), ressaltam que implica em uma série de medicamentos, abrangendo desde anti-inflamatórios comuns, até as drogas que comprometem as defesas do organismo. Enquanto para Appenzeller; et al., (2008) o uso de ciclofosfamida endovenosa no tratamento da NL, aumenta a sobrevida do paciente, reduzindo a periodicidade de alguns efeitos colaterais, como a cistite.

Crow; et al., (2008) revelam que a nefrite lúpica (NL) geralmente se desenvolve no início da doença, enquanto a doença renal clinicamente evidente ocorre em até metade dos pacientes com LES. Para Andrew, et al., (2021) a patogênese da NF se apresenta complicada, apesar de ser considerada uma forma clássica de glomerulonefrite de imunocomplexo, ela está vinculada à constituição de complexos imunes, interligados a anticorpos. Alguns pacientes podem apresentar uma nefrite lúpica silenciosa, em que anomalias expressivas são observadas na biópsia renal, não apresentando nenhum sinal clínico de envolvimento renal. Enquanto Rodrigues, et al., (2017), afirmam que a biópsia renal é mais especificamente realizada em pacientes com algumas manifestações clínicas.

Petri, et al., (2012) classifica a NL em quatro tipos, sendo, sem evidência histológica de envolvimento renal; glomerulite lúpica; glomerulonefrite, lúpica ativa, e lúpica membranosa. Já Soares, et al., (2017) afirmam que a classificação de nefrite lúpica, divide os distúrbios glomerulares associados ao LES em seis classes diferentes, sendo essas, nefrite lúpica; nefrite lúpica proliferativa mesangial; nefrite lúpica proliferativa focal; nefrite lúpica proliferativa difusa; nefrite lúpica membranosa; e nefrite lúpica com esclerose avançada.

Segundo Klumb; et al., (2015), o tratamento da NL é realizado de acordo com a classificação das evidências morfológicas identificadas na biópsia renal. A terapia imunossupressora é usada para tratar as nefrites proliferativa focal, difusa ou membranosa, já nas NL focal ou difusa o tratamento é terapia inicial com agentes anti-inflamatórios e imunossupressores e a terapia imunossupressora subsequente de longo prazo. O tratamento da nefrite lúpica tem como principal objetivo normalizar da função renal e, impedir que a sua deterioração seja progressiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desse trabalho, ficou entendido que Nefrite lúpica é a glomerulonefrite causada por lúpus eritematoso sistêmico e conclui-se que existe a possibilidade de verificar e entender os processos envolvidos na fisiopatologia e inteirar-se do aspecto clínico da nefrite lúpica. E que a glomerulonefrite lúpica possui 6 classes de desenvolvimento, que seguem as características da lesão renal.

Geralmente, o diagnóstico da nefrite lúpica baseia-se em biópsia renal e é diagnosticada em 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, se desenvolvendo e tipicamente desenvolve-se no 1º ano do diagnóstico.

Pôde-se descrever sobre o prognóstico da nefrite lúpica, conhecendo seu diagnóstico e tratamento. Onde foi apresentado que o diagnóstico laboratorial é feito através da medida de proteína e presença de cilindros celulares, e o tratamento pode ser efetuado através de corticoterapia em altas doses e imunossupressão.

O tratamento feito com imunossupressores, é orientado pela classificação histológica da nefrite lúpica, pelo grau de atividade e cronicidade da doença, e pela presença de doenças renais concomitantes. A terapia imunossupressora tem como objetivo a resolução da atividade inflamatória e imunológica, com obtenção de uma resposta completa. Apesar dos elevados e significativos avanços no tratamento da NL, grande parte dos pacientes com a doença, não reagem aos fármacos imunossupressores iniciais ou sofrem exacerbações da doença após ter sido alcançada a remissão inicial.

Conclui-se com esse trabalho que mesmo tendo a fisiopatologia e tratamento da NL evoluído significativamente nos últimos anos, ainda existem pontos de interesse que podem ser aprofundados gerando vantagens para os indivíduos com NL. Podendo no futuro a fisiopatologia da NL, traduzir-se no desenvolvimento de terapêuticas mais direcionadas a alvos específicos, proporcionando menor potencial de efeitos adversos relativamente às terapêuticas convencionais.

Essa pesquisa mostrou que esse é um tema que precisa ser mais abordado e discutido, levando-se em consideração as complicações e relevância da doença que acomete tantas pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALARCÓN, G. S. et al. Time to Renal Disease and End-Stage Renal Disease in PROFILE: A Multiethnic Lupus Cohort. *PLoS Medicine*, v. 3, n. 10, p. e396, 31 out. 2016.
- ALMAANI, Salem; MEARA, Alexa; ROVIN, Brad H. Update on lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, v. 12, n. 5, p. 825, 2017.
- ANDREW S BOMBACK, MD, MPH; GERALD B APPEL, MD. Lupus nephritis: Diagnosis and classification: UpToDate. 2021.
- APPENZELLER, S.; MARINI, R.; COSTALLAT, L.T.L. Curva de Sobrevida e atores. Prognósticos no Lúpus Eritematoso Sistêmico Infante Juvenil. *Rev Bras Reumatol*, v.45, n.4, p. 195-200, 2008.
- BENNETT M, BRUNNER HI. Biomarkers and updates on pediatric lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39:833-53. 2013.
- CICOGNA P. Nefrite: a inflamação causada nos rins. 2018. Disponível em: <https://www.prorim.org.br/blog-artigos/nefrite-a-inflamacao-causada-nos-rins/> Acesso em nov. 2023.
- COSTA, L. M. DA; COIMBRA, C. C. B. E. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Incidência E Systemic Lupus Erythematosus: Incidence and Treatment in Women. *Uningá*, v. 20, n. 1, p. 81-86, out/dez. 2014.
- CROW MK. Systemic lupus erythematosus. In: Goldman e Ausiello. *Cecil Medicine*. 23. ed. ed. Saunders – Elsevier; 2008.
- DORNELLES, P. P., et al., Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SASMS n 100, 2016.
- FERNANDES, M. I. et al. Remissão parcial e simultânea da nefrite e da anemia hemolítica autoimune em paciente com lúpus após terapia com agente biológico: relato de caso. *Revista da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - USP*, v. 50, n.1, p. 53-57, 2017.
- FLORES-MENDOZA G, SANSÓN SP, RODRÍGUEZ-CASTRO S, CRISPÍN JC, ROSETTI F. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends Mol Med*; 24:364-78. 2018.
- GIANNICO G, FOGO AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*.8(1):138-45. 2013.
- HANLY, J. G. et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*, v. 55, n. 2, p. 252-262, fev. 2016.

- ISLABÃO, Aline G. et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: A multicenter study with 1519 patients. *Autoimmunity Reviews*, [S. l.], v. 19, n. 12. DOI: 10.1016.10269. 2020.
- KLUMB, E. M.; SILVA, C. A. A.; LANNA, C. C. D.; SATO, E. I.; BORBA, E. F.; BRENOL, J. C. T.; et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 55(1):1–213. 2015.
- KRAUT JA, KURTZ I. Metabolic Acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 45:978-93. 2015.
- LIMA, G. G.; HISSA, M. N.; LIMA, M. G.; FIGUEIREDO, A. A. F.; Nefropatia Lúpica. *Revista Eletrônica Pesquisa Médica*. Ceará, v.2, n.3, 2008.
- MATOS, M. B. P. et al. Alterações eritrocitárias em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Medicina*. Ribeirão Preto, v. 49, n. 1, p. 45–51, 2016.
- NEDER, P. R. B.; FERREIRA, E. A. P.; CARNEIRO, J. R. Adesão ao tratamento do Lúpus: efeitos de três condições de intervenção. *Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde - SPPS*, v. 18, n. 1, p. 203–220, 2017.
- PARIKH, SAMIR V. et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *American Journal of Kidney Dis* Disponível Diseases, v. 76, n. 2, p. 2020.
- PETRI, M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, 2012.
- PINHEIRO, Sérgio Veloso Brant et al. Nefrite lúpica em pediatria. *Brazilian Journal of Dis* Disponível Nephrology, v. 41, p. 2018.
- RODRIGUES, D. D. et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, n. 2, p. 15-20, jun. 2017.
- RONALD J FALK, MDMARIA DALL'ERA, MDGERALD B APPEL, MD. Lúpus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis: UpToDate. 2021.
- SOARES, M. F.; TELLES, J. E. Q.; MOURA, L. A. Classificações da nefrite lúpica: metanálise e proposta atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal / Classifications of lupus nephritis: metanalysis and the ISN/RPS proposal. *J Bras Nefrol*. Curitiba, v. 27, n. 3, p. 157 162, 2017.
- TAMIROU, Farah; HOUSSIAU, Frédéric A. Management of lupus nephritis. *Journal of clinical medicine*, v. 10, n. 4, p. 670, 2020.
- VACHVANICHSANONG P, MCNEIL E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus*. 22:545-53. 2013.
- YO, J. H.; BARBOUR, T. D.; NICHOLLS, K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. *Open access rheumatology: research and reviews*, v. 11, p. 179, 2019.
- ZANOTTI, S. V. et al. Conceptions attributed by the women to the disease process for concepções atribuídos por mujeres al proceso de la enfermedad. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 18, n. 2, p. 223–233, abr./jun. 2013.

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DO PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PSORÍASE EM PACIENTES HIV POSITIVOS EM ACOMPANHAMENTO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

EVALUATION OF THE PREVALENCE AND CLINICAL AND LABORATORY PROFILE OF PSORIASIS IN HIV POSITIVE PATIENTS UNDER FOLLOW-UP AT GAFFRÉE E GUINLE UNIVERSITY HOSPITAL

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA Y DEL PERFIL CLÍNICO Y DE LABORATORIO DE LA PSORIASIS EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO GAFFRÉE Y GUINLE

Robertson Rodrigues Pereira Junior

robertson.j@bol.com.br

Lívia Regina Theilacker

limes_2008@yahoo.com.br

Maria Cecília da Fonseca Salgado

cecilsagado@yahoo.com.br

JUNIOR, Robertson Rodrigues Pereira. THEILACKER, Lívia Regina. SALGADO, Maria Cecília da Fonseca. **Avaliação da Prevalência e do Perfil Clínico e Laboratorial de Psoríase em Pacientes Hiv Positivos em Acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle**. Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 35 – 55, Junho/2024. ISSN/2675 – 5203.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência, o perfil clínico e laboratorial da psoríase em pacientes soropositivos para HIV acompanhados no ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Métodos: Estudo prospectivo com coleta de dados dos prontuários de pacientes HIV positivos em acompanhamento no ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no período de agosto de 2013 até dezembro de 2014. Resultados: Dos 1882 pacientes analisados, observamos lesões de psoríase em 14 pacientes (0,74%), confirmadas por exame histopatológico; destes, 13 (92%) eram do sexo masculino e 1 (8%) do sexo feminino; a média de idade dos pacientes foi de 50,1 anos (variação:32-70 anos); em 3 pacientes (21,4%) a psoríase foi diagnosticada antes do HIV; em 8 (57,2%) a psoríase foi diagnosticada ao longo da evolução da doença e em 3 pacientes (21,4%), o diagnóstico da psoríase e do HIV foi efetuado na mesma época. As formas da psoríase observadas foram: psoríase em placas em 7 pacientes (50%); a forma invertida em 2 pacientes (14,3%), e formas menos observadas em nosso trabalho como gutata, ungueal, ostrácea, eritrodérmica e a combinação gutata/vulgar, perfazendo cerca de 7,14% cada e totalizando 35,7%. A contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 cel/mm³ foi encontrada em 78,5% dos pacientes. Em relação à forma de psoríase mais encontrada, que foi em placas, 62,5% deles apresentaram contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 cel/mm³. Na maioria dos pacientes (78,6%) houve melhora das lesões com o tratamento tópico e com a terapia antirretroviral; cinco pacientes (35,7%) necessitavam de imunossupressor, principalmente o metotrexato e acitretina. Um paciente apenas apresentou artrite (7,14%). Três pacientes (21,4%) evoluíram para óbito durante o estudo. Conclusão: Deduzimos que a psoríase não é tão prevalente em pacientes HIV positivos, possivelmente em razão do advento dos antirretrovirais. É de extrema importância incluir na anamnese e no exame físico a pesquisa de possíveis lesões psoriásicas, já que se trata de lesões cutâneas observadas em pacientes HIV positivos, tendendo a ser graves, como relata a literatura.

Palavras-chave: HIV. Prevalência. Psoríase.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the prevalence, clinical and laboratory profile of psoriasis in HIV seropositive patients followed at Immunology clinic Gaffrée and Guinle University Hospital. **Methods:** A prospective study with data collection from medical records of HIV seropositive patients followed up in Immunology clinic of Gaffrée and Guinle University Hospital from August 2013 to December 2014. **Results:** Of 1882 patients analyzed, we observed psoriasis lesions in 14 patients (0.74%), confirmed by histopathology; of these, 13 (92%) were males and 1 (8%) were female; the average age of patients was 50.1 years (range: 32-70 years); in 3 patients (21.4%) psoriasis was diagnosed before HIV; in 8 (57.2%) psoriasis was diagnosed over the course of the disease and in 3 patients (21.4%), the diagnosis of psoriasis and HIV was performed at the same time. The forms of psoriasis were observed: plaque psoriasis in 7 patients (50%); the inverted in 2 patients (14.3%), and forms less observed in our work as guttate, nail, ostraceous, erythrodermic, and guttate / common combination, accounting for about 7.14% each and totaling 35.7%. The CD4 lymphocyte count below 200 cells / mm³ in 78.5% of patients. Regarding the most frequent form of psoriasis, which was in plates, 62.5% of them showed CD4 cell count below 200 cells / mm³. In most patients (78.6%) showed improvement of lesions with the topical treatment and antiretroviral therapy; Five patients (35.7%) required immunosuppressive, especially methotrexate and acitretin. One patient had only arthritis (7.14%). Three patients (21.4%) died during the study. **Conclusion:** We conclude that psoriasis is not as prevalent in HIV seropositive patients, possibly due to the advent of antiretrovirals. It is of utmost importance to include the history and physical examination to search for potential psoriatic lesions, since it is of skin lesions observed in HIV seropositive patients tend to be serious, as reported in the literature.

Keywords: HIV. Prevalence. Psoriasis.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la prevalencia, el perfil clínico y de laboratorio del psoriasis en pacientes VIH positivos seguidos en el ambulatorio de Inmunología del Hospital Universitario Gaffrée y Guinle. **Métodos:** Estudio prospectivo que recopiló datos de las historias clínicas de pacientes VIH positivos en seguimiento en el ambulatorio de Inmunología del Hospital Universitario Gaffrée e Guinle de agosto de 2013 a diciembre de 2014. **Resultados:** De los 1.882 pacientes analizados, observamos lesiones de psoriasis en 14 pacientes (0,74%), confirmado por examen histopatológico; de ellos, 13 (92%) eran hombres y 1 (8%) mujeres; la edad media de los pacientes fue 50,1 años (rango: 32-70 años); en 3 pacientes (21,4%) la psoriasis fue diagnosticada antes que el VIH; en 8 (57,2%) la psoriasis fue diagnosticada durante el curso de la enfermedad y en 3 pacientes (21,4%), el diagnóstico de psoriasis y VIH se realizó al mismo tiempo. Las formas de psoriasis observadas fueron: psoriasis en placas en 7 pacientes (50%); la forma invertida en 2 pacientes (14,3%), y formas menos observadas en nuestro trabajo como gutta, ungueal, ostracea, eritrodérmica y la combinación gutta/vulgar, representando alrededor del 7,14% cada una y totalizando el 35,7%. Se encontraron recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ en el 78,5% de los pacientes. Respecto a la forma más común de psoriasis, que era la psoriasis en placas, el 62,5% de ellos tenía un recuento de linfocitos T CD4 inferior a 200 células/mm³. En la mayoría de los pacientes (78,6%) hubo mejoría de las lesiones con tratamiento tópico y terapia antirretroviral; cinco pacientes (35,7%) requirieron inmunosupresores, principalmente metotrexato y acitretina. Un paciente sólo presentó artritis (7,14%). Tres pacientes (21,4%) fallecieron durante el estudio. **Conclusión:** Deducimos que la psoriasis no es tan prevalente en pacientes VIH positivos, posiblemente debido a la llegada de los fármacos antirretrovirales. Es de suma importancia incluir en la anamnesis y el examen físico la búsqueda de posibles lesiones psoriásicas, ya que se trata de lesiones cutáneas observadas en pacientes VIH positivos, que tienden a ser graves, según lo reportado en la literatura.

Palabras clave: VIH. Predominio. Soriasis.

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência humana adquirida (AIDS) é uma doença altamente letal que cursa com depleção persistente de células imunes, disfunção do sistema imunológico e inflamação, favorecendo a ocorrência de várias doenças sendo muitas delas infecções oportunistas (DOUEK, et al.; SILVESTRI, et al., 2003). O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-

1) é o agente etiológico da AIDS (VICENZI, et al., (2013). O surgimento de infecções oportunistas e outras doenças é típico da fase AIDS, definida dessa forma quando a contagem de células TCD4+ está abaixo de 200 células/mm³ de sangue (GENOVESE, et al., (2013). A AIDS foi reconhecida pela primeira vez pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos em 1981 WOROBEY, et al., (2008). Os primeiros casos de AIDS descritos foram associados com SK e pneumonia por *Pneumocystis carinii* em homem jovem homossexual (JING & ISMAIL, (1999). A pesquisa genética indica que o HIV teve origem na África centro-ocidental durante o século XIX e início do século XX (GAO, et al., (1999). Acredita-se que a infecção chegou ao Brasil por volta de 1980-82 (PINTO et al., (2007).

No curso natural da infecção pelo HIV, indivíduos infectados são caracterizados por sintomas pseudogripais, diminuição rápida de células TCD4+, e alta carga viral (fase aguda de infecção, com duração de 2-6 semanas), seguido por estabilização do número de células TCD4+ e carga viral (fase crônica da infecção, com duração de anos). Entretanto, durante a fase crônica, uma diminuição lenta, mas constante do número de células TCD4+ e aumento da carga viral pode ocorrer. Esses eventos são complicados por ativação crônica do sistema imune, e resposta inflamatória, favorecendo a ocorrência de comorbidades. Surgimento de infecções oportunistas e doenças são típicas da AIDS, definida dessa forma quando a contagem de células TCD4+ está abaixo de 200 cel/mm³ de sangue. Além dos indivíduos infectados com HIV acima descritos, definidos como progressores naturais, um grupo restrito de indivíduos controla a infecção naturalmente, na ausência de terapia. Duas populações principais têm sido descritas: os não progressores a longo prazo, os quais são caracterizados por serem infectados por mais de 7 anos e com contagem de células TCD4+ sempre acima de 500 células/ml de sangue e cargas virais estáveis baixas, mas detectáveis, representando aproximadamente 5% do total dos indivíduos cronicamente infectados pelo HIV, e os controladores de elite, que representam mais uma população restrita (Cerca de 3/1000 indivíduos infectados pelo HIV) (DEEKS & WALKER, 2007), e são definidos por estável contagem de células TCD4+ (independentemente de um limiar), virgens de terapia, e com cargas virais persistentemente abaixo de 50 cópias / ml (indetectável) por mais de 12 meses (VICENZI, et al., 2013; LAMBOTTE, et al., 2005; OKULICZ, et al., 2009).

Entre os numerosos aspectos clínicos da doença, as manifestações mucocutâneas permanecem como um dos mais importantes. O paciente HIV positivo ao evoluir para a doença estabelecida AIDS pode cursar com doenças dermatológicas (WONG & SHUMACK; TSCHACHLER, et al., 1996). Desde a descrição da ocorrência de SK nesses pacientes, 56 outros distúrbios cutâneos têm sido associados a HIV-1/AIDS (GENOVESE, et al., 2013; LAMBOTTE, et al., 2005). Embora a introdução da terapia antirretroviral (HAART) tenha diminuído significativamente a ocorrência de infecções oportunistas e SK, a prevalência de condições inflamatórias como, por exemplo, a psoríase, especialmente aquelas ligadas ao HIV-1, mantém-se constante dermatológicas (WONG & SHUMACK; TSCHACHLER, et al., 1996).

A psoríase é uma doença inflamatória crônica de natureza auto-imune, mediada por células T, conduzindo à hiperproliferação dos queratinócitos, que afeta aproximadamente 2 a 3% da população mundial e 1 a 3% da população infectada com o HIV, envolvendo cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra (LAMBOTTE, et al., 2005). De ocorrência universal, a psoríase acomete igualmente homens e mulheres, sendo dermatose frequente na prática clínica. Aspectos ambientais, geográficos e étnicos podem interferir na sua

incidência. A doença pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida, associados a diferentes antígenos de histocompatibilidade. O início antes dos quinze anos correlaciona-se, frequentemente, a casos familiares (RAUT, et al., 2013). Estudos recentes revelam loci de susceptibilidade denominados Psors, localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q e 1q. (Ref. Manifesta-se, na maioria das vezes, por lesões eritemato escamosas, bem delimitadas, ocasionalmente pruriginosas. O tamanho e o número das lesões são variáveis, podendo ocorrer acometimento de toda a pele. Em 50% a 80% dos casos, são identificadas alterações ungueais, especialmente, onicólise e depressões cupuliformes (FINLAY, et al., 2005). Segundo Bata-Csorgo, et al., (1993), as lesões eritemato escamosas são o resultado do aumento na proliferação dos queratinócitos, sendo demonstrado aumento do *turnover* celular da epiderme, conduzindo a um espessamento da epiderme (acantose) e alteração na diferenciação dos queratinócitos. Esta aceleração acentuada do trânsito de queratinócitos para as camadas superiores da epiderme resulta em perturbação do seu programa normal de maturação, produzindo alterações nas proteínas de expressão, redução da camada granulosa e retenção dos núcleos de queratinócitos (paraqueratose). Essas mudanças são acompanhadas por angiogênese, conduzindo a um aumento do complexo sistema vascular subjacente, dando às placas sua coloração vermelha escura. Este aumento da vascularização permite um maior influxo de células inflamatórias na pele, levando à inflamação. As células T e uma miríade de células do sistema imune inato e adaptativo estão presentes de forma precoce nas lesões, formando grupos característicos de leucócitos ativados na derme reticular, com um infiltrado misto de células T CD4 / CD8 + que se infiltram na derme papilar e uma população de células T CD8 + exclusivamente localizada na epiderme. Como tal, a psoríase é atualmente considerada uma doença auto-imune mediada por células T, com uma junção de citocinas Th1 / Th17 (DI CESARE, e al., 2009).

Fatores que estimulam a psoríase incluem os fatores endócrinos, como gravidez, ciclo pré-menstrual, e altas doses de estrogênio; os fatores metabólicos como a hipocalcemia; drogas, como por exemplo, antimaláricos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, progesterona, lítio, indometacina, tetraciclina, betabloqueadores, interferons e retirada de corticóides; injúrias na pele e o fenômeno de Koebner, que é a reprodução isomórfica da lesão de psoríase após trauma no local; fatores psicogênicos como estresse e emoção; álcool, tabagismo, obesidade (RAUT, et al., 2013). Formas clínicas de Psoríase:

1) Psoríase vulgar: É a manifestação mais comum da doença. Ocorre em 80% dos casos. Forma lesões secas, avermelhadas com escamas prateadas ou esbranquiçadas. Essas placas costumam ser pruriginosas e dolorosas, e podem atingir todas as partes do corpo, inclusive genitais e interior da boca (RAUT, et al., 2013).

2) Psoríase ungueal: O acometimento ungueal é frequente na psoríase (em torno de 80% a 90% dos pacientes no decorrer da doença) e é bastante útil no diagnóstico, podendo preceder, ocorrer simultaneamente ou após o aparecimento das lesões cutâneas. Alterações ungueais podem preceder a manifestação na pele por vários anos e podem ser também manifestação isolada da doença (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012; JIARAVUTHISAN, et al., 2007).

3) Psoríase do couro cabeludo: Surgem áreas avermelhadas com escamas espessas branco-prateadas, principalmente após a coçadura. Assemelha-se à caspa.

4) Psoríase gutata: pequenas pápulas eritematoescamosas, predominantes no tronco e raiz dos membros, ocorrem, geralmente, em adolescentes ou adultos jovens, muitas vezes, após quadros infecciosos (RAUT, et al., (2013).

5) Psoríase invertida: lesões localizadas em áreas intertriginosas.

6) Psoríase pustulosa:

- generalizada (von Zumbusch): quadro generalizado de pústulas estéreis, com febre e comprometimento do estado geral. Na maioria das vezes, apresenta-se em doente com psoríase vulgar, após exposição a fatores de piora: hipocalcemia, interrupção de corticoterapia sistêmica, infecção, terapia tópica intempestiva. Dado o comprometimento de vários órgãos, pela liberação de mediadores inflamatórios em grande quantidade, essa apresentação da psoríase pode levar a quadros de choque, septicemia e morte (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012).

- generalizada na gravidez: em gestantes, de novo ou como evolução de psoríase em placa, com ou sem hipocalcemia.

- palmoplantar: quadro crônico, limitado às palmas e/ou plantas, de pústulas estéreis que se manifesta em adultos, mais habitualmente, no sexo feminino.

- outras formas menos frequentes: a psoríase policíclica e a acrodermatite contínua.

7) Psoríase eritrodérmica: acometimento de mais de 90% da superfície corporal, de caráter subagudo ou crônico e comprometimento do estado geral. Pode ocorrer por piora da psoríase vulgar ou pustulosa generalizada e, raramente, como manifestação inicial da doença (RAUT, et al., 2013).

8) Psoríase artropática (ou artrite psoriásica): a artrite soronegativa, encontrada em 10 a 40% dos doentes de psoríase, geralmente afetando as articulações das mãos, pés e, mais raramente, os tornozelos e os joelhos (mono ou oligoartrite assimétrica). Em menor número de casos, a artropatia pode se manifestar como poliartrite simétrica (a artrite reumatoide-símile), a espondiloartrite ou artrite mutilante (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012).

Há uma década foi sugerido que a interação entre citocinas expressas na pele de psoríase, poderia explicar a maioria das características clínicas da doença, como a hiperproliferação dos queratinócitos, neovascularização aumentada e inflamação, e que por determinação de quais citocinas desempenharam um papel central no processo da doença, interessantes alvos terapêuticos podem ser identificados. Principais citocinas envolvidas na doença:

1) Família da Interleucina 1 (IL-1) na psoríase: Moléculas intimamente ligadas à inflamação. A IL-1 é vista como a citocina pró-inflamatória, estudada por suas propriedades febre-indutora e inflamatórias desde a década de 1940 e, como tal, a IL-1 foi a primeira citocina detectada na pele (BALIWAG, et al., 2015; BLUMBERG, et al., 2007).

2 Sub-família da Interleucina 36 (IL-36): especialistas em inflamação epitelial. O papel do sistema de citocina de IL-36 na inflamação da pele tem sido extensivamente demonstrado. Todos os membros da família da IL-36 têm sido mostrados por serem reguladores das lesões de psoríase em humanos, com a IL-36c correlacionando particularmente bem com a gravidade da psoríase. Além disso, a família da IL-36 é ativa em vários experimentos com modelos murinos com inflamação na pele (FOSTER, et al., 2014; TORTOLA, et al., 2012).

3) IL-37: IL-37 RNAm é uma proteína de expressão fortemente diminuída em lesões de pele psoriásicas comparadas com pele sem lesões, coincidindo com alteração na maturação dos

queratinócitos, e perda da camada de células granulosas. Sendo o mais abundante, a isoforma IL-37b é a mais bem caracterizada, expressa em uma variedade de tecidos, incluindo o tecido linfático, células mieloides e epitélios (SHMITH, et al., 2000).

4) IL-13: A IL-13 tem sido categorizada funcionalmente com IL-4 e IL-5 como uma citocina Th2, e enquanto verdadeiras na imunidade central, dirigindo células T em direção à resposta Th2. Na periferia a IL-13 tem efeitos divergentes de um papel típico de Th2.

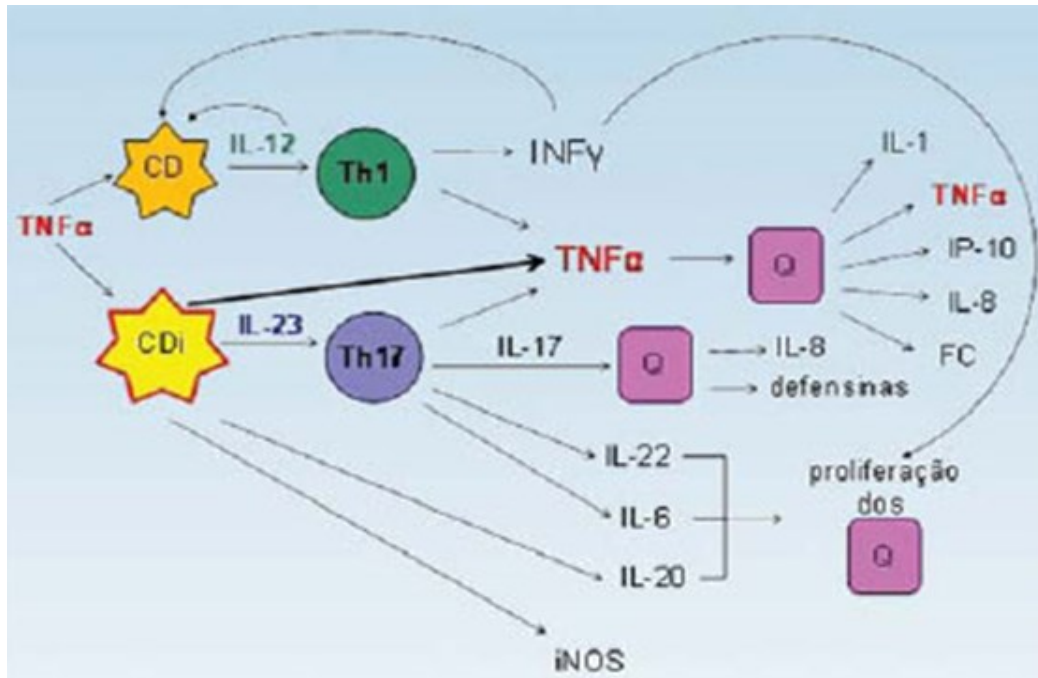
5) IL-17: Desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro contra certos patógenos, incluindo espécies de *Cândida*, através da estimulação da liberação de peptídeos antimicrobianos e de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. O aumento da expressão da IL-17A em locais de inflamação na psoríase (KRYCZEK, et al.; LOWES, et al., 2008), bem como em outras doenças autoimunes tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e doença de crohn, sugere fortemente um papel em promover doença autoimune. Um estudo recente indicou que a IL-17C é mais fortemente expressa que a IL-17A em lesões de psoríase.

6) IL-10: Tem sido caracterizada como uma citocina anti inflamatória, produzida por células T regulatórias (ASADULLAH, et al., 1998).

7) TNF-alfa: É atualmente considerada como uma citocina central no desenvolvimento de várias doenças autoimunes. O seu papel central na patogênese da artrite vem sendo alvo em modelos animais, que proporcionou uma nova abordagem para citocinas em doenças inflamatórias. O TNF-alfa é uma citocina enigmática em relação à patogênese da psoríase; embora seja produzida em sua maior parte por células T ativadas e células APC, ele por si só não evoca respostas significantes a partir de culturas de queratinócitos; entretanto, em combinação com a IL-17A, IL-17C e outras citocinas, que formam fortes sinergismos, amplificando respostas e então como um elemento significativo das várias citocinas no tratamento da psoríase (KEFFER, et al., 1991; CHIRICOZZI, et al., 2011).

A figura 1 mostra as principais citocinas produzidas pelas células dendríticas (CD) e células dendríticas mieloides do tipo inflamatório (CDi), linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1), linfócitos T auxiliares tipo 17 (Th17) e queratinócitos (Q) na psoríase. FC: fatores de crescimento; iNOS: sintetase indutora da produção de óxido nítrico (SANCHEZ, 2010).

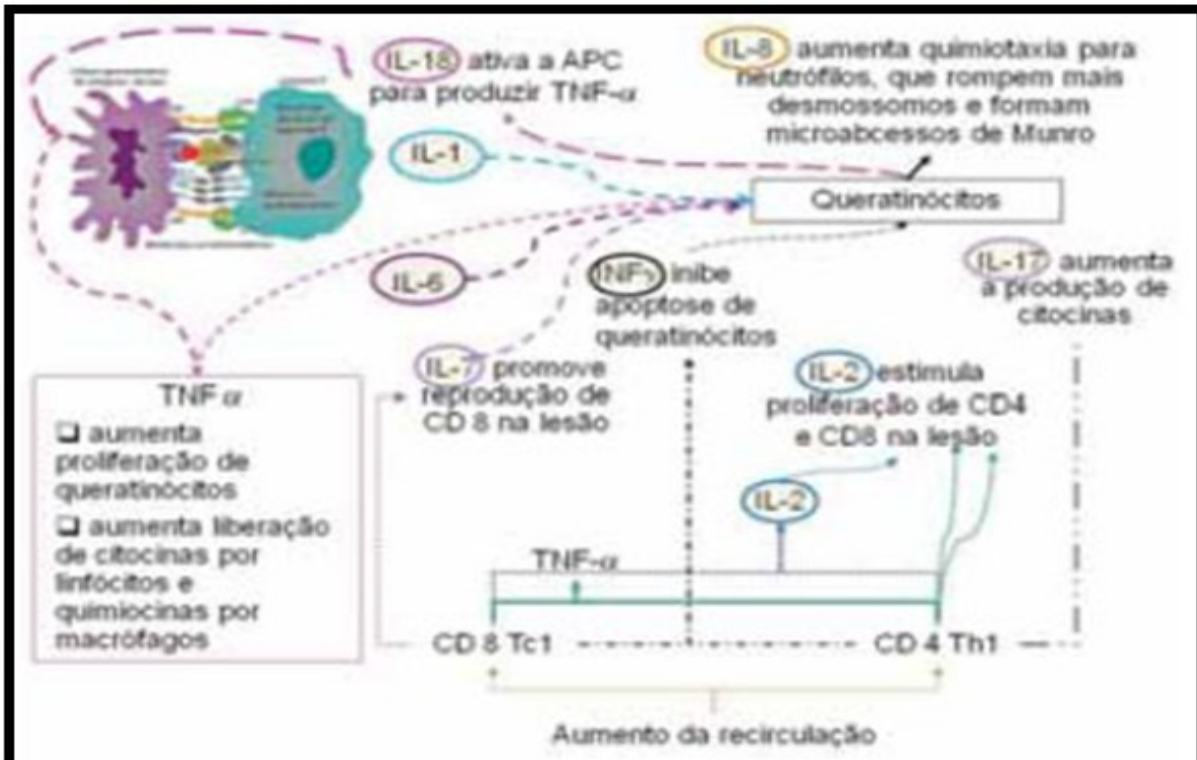
Figura 1: Principais citocinas produzidas pelas células dendríticas (CD) e células dendríticas mieloides do tipo inflamatório (CDi), linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1), linfócitos T auxiliares tipo 17 (Th17) e queratinócitos (Q) na psoríase. FC: fatores de crescimento; iNOS: sintetase indutora da produção de óxido nítrico.



Fonte: SÁNCHEZ, 2010

A figura 2 mostra a cascata inflamatória da psoríase envolvendo queratinócitos e os respectivos papéis das citocinas (LIMA & LIMA, 2011).

Figura 2: Cascata inflamatória da psoríase envolvendo queratinócitos e os respectivos papéis das citocinas



Fonte: LIMA & LIMA, 2011

Quanto ao tratamento da psoríase, o objetivo é o controle clínico da doença e a melhora da qualidade de vida do paciente. O tratamento pode ser tópico e sistêmico.

A administração de medicamentos diretamente sobre a lesão cutânea permite minimizar possíveis efeitos colaterais em outros órgãos e na pele não lesada. Nas formas leves a terapêutica tópica, seja em monoterapia, seja combinada, costuma ser suficiente para o controle das lesões. Nas formas moderadas a graves, o tratamento local, quando associado à fototerapia e/ou à terapia sistêmica, propicia maior conforto ao paciente e acelera a melhora. Tópicos ceratolíticos, emolientes ou umectantes deverão sempre ser incluídos em qualquer programa terapêutico, seja como coadjuvante, seja em alternância com os produtos ativos e nas fases assintomáticas. As medicações tópicas mais utilizadas são: corticoides nas formas de creme, pomada ou loção; calcipotriol, calcitriol, coaltar, antralina, tacrolimus e pimecrolimus. Como terapêutica tópica coadjuvante encontramos os ceratolíticos / hidratantes: ácido salicílico 3 a 6%, ureia 5 a 20%, lactato de amônia 12% e também águas termais e óleo mineral (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012).

Casos não responsivos à terapia tópica, que comprometam a qualidade de vida, devem receber outros tratamentos associados: fototerapia localizada, *excimer laser* ou mesmo terapêutica sistêmica.

Cerca de 25% dos doentes requerem fototerapia ou tratamento sistêmico. Este também é indicado quando não há resposta à medicação tópica ou quando a psoríase ocorre em localizações que comprometem a qualidade de vida do doente, como face, mãos e pés. Algumas formas de psoríase, mesmo quando a pele não está afetada de forma generalizada, requerem tratamento sistêmico: a psoríase artropática, a pustulose palmo-plantar e a acrodermatite contínua, estas últimas por não responderem, via de regra, a tratamentos tópicos RAUT, et al., 2013).

Na psoríase gutata, focos infecciosos devem ser investigados e tratados. Fototerapia é o tratamento de eleição. Na psoríase eritrodérmica são indicados o metotrexato, a acitretina ou a ciclosporina. A resposta clínica costuma ser mais rápida com a ciclosporina. Fototerapia, na maioria dos casos, não está indicada de início. Pode ser associada a essas drogas na continuidade do tratamento. Agentes biológicos também podem ser ativos.

O tratamento da psoríase moderada a grave geralmente inicia-se com a fototerapia e não havendo resposta após 20 sessões ou intolerância e ou contra - indicação, pode-se usar o metotrexato ou acitretina, e novamente não havendo êxito no tratamento, podemos fazer uso da ciclosporina. Na ausência de resposta clínica neste último caso, ainda podemos vir a utilizar os medicamentos imunobiológicos como por exemplo: etanercepte, infliximabe, adalimumabe ou efalizumabe (DIAMANTINO, et al., 2011).

A psoríase pode se apresentar como primeira manifestação do HIV ou, menos comumente, aparece em estágios avançados da doença (PATEL & WEINBERG, 2008). Em cerca de 25 a 30% também acomete as articulações e menos frequentemente o esqueleto axial (artrite psoriásica e espondiloartrite respectivamente). Mais recentemente, o papel de células e mediadores inflamatórios na patogênese da doença vem sendo demonstrado e atualmente é definida como uma afecção inflamatória sistêmica de natureza auto-imune, mediada por células T, conduzindo a uma hiperproliferação dos queratinócitos. Tem predisposição genética, como a presença do HLA Cw0602 (CHEN, et al., 2012), agravada por determinados fatores estimulantes como, por exemplo, fatores ambientais, stress, e há relatos que incluem as

infecções virais, principalmente o HIV (SANTOS, et al., 2012). Apesar dos avanços significativos na compreensão da sua patogênese, a etiologia exata da doença permanece desconhecida (PATEL & WEINBERG, 2008; SANTOS, et al., 2012).

Embora a relação fisiopatológica do HIV associado à psoríase não esteja esclarecida, foi proposto que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos na patogênese (SANTOS, et al., 2012). Mallon et al., (1998) descreveram evidência de possível associação imunogenética entre psoríase e sua expressão em pacientes com HIV. Em muitos pacientes, a contagem de células TCD4+ encontra-se abaixo de 100 células por μl (PATEL & WEINBERG, 2008). Foi visto que esse achado é paradoxal, uma vez que a patogênese da psoríase está associada com a ativação de células T e tratamentos que diminuem a contagem de células T melhoram a psoríase (MONTAZERI, et al., 1996). Contribuindo para o paradoxo, a psoríase é caracterizada por células T que produzem citocinas do tipo 1 (interleucinas 12 e 23, interferon gama, TNF alfa) (LIMA & LIMA, 2011; GUPTA, et al., 1990). No entanto, em infecção avançada pelo HIV, as células T são induzidas a secretar citocinas do tipo 2 (interleucinas 4,5 e 10) (LEW, et al., 2004). Na psoríase clássica, o número de células TCD8+ e o subconjunto de memória dessas células aumentam na epiderme e derme da pele lesionada e estão associados com o início e exacerbação da psoríase (KLEIN, et al., 1997). Com a infecção pelo HIV, a contagem de células TCD8+ aumenta mais tardiamente na doença (AUSTIN, et al., 1998). Outra hipótese é a de que, com o desequilíbrio das células T, exista depleção de células T supressoras CD4+, resultando em caminhos pro-inflamatórios conduzindo à psoríase (VISSERS, et al., 2004; BAKER, et al., 1987). As concentrações elevadas de interferon gama são detectadas no soro de pacientes com infecção pelo HIV (ROEDERER, et al., 1995) e expressão elevada é vista na pele de pacientes com psoríase associada ao HIV (FIFE, et al., 2007). Há relato de que a psoríase pode melhorar nos estágios terminais de pacientes com HIV (ARNETT, et al. 1991; FUNCHS, et al., 1989). O HIV pode desencadear diretamente a psoríase como um fator de coestimulação através da apresentação de antígenos ou como uma fonte de superantígenos (SMOLLER, et al., 1990; COLEBUNDERS, et al., 1992).

Diagnóstico diferencial de psoríase em pacientes com HIV: psoríase anular pode ser confundida com micose; raspagem da pele para exame de microscopia para fungos e cultura ajuda a distinguir uma da outra. A microscopia também pode ser útil para excluir sarna crostosa (norueguesa). A apresentação clínica pode mimetizar psoríase, já que as lesões são frequentemente não pruriginosas e apresentam-se como placas escamosas na pele, couro cabeludo, e unhas (GRINSPAN, et al., 1990).

Sífilis secundária papuloescamosa pode lembrar clinicamente e histologicamente a psoríase, e pode ser distinguida de outras formas clínicas de sífilis. A língua geográfica também pode estar associada com psoríase e precisa ser diferenciada de leucoplasia pilosa oral e candidíase em pacientes com HIV. O linfoma de células T da pele também é um diagnóstico diferencial (COLLAMER & BATTAFARANO, 2010).

O tratamento da psoríase no contexto do paciente HIV é geralmente difícil, uma vez que, fármacos que diminuem a atividade da psoríase, como por exemplo, os imunossupressores, podem levar a complicações graves no paciente HIV (PATEL & WEINBERG, 2008).

Desde os primeiros relatos da AIDS, o envolvimento da pele tornou-se um indicador de gravidade para pacientes soropositivos e um desafio para dermatologistas e especialistas em

doenças infecciosas. Manifestações dermatológicas em pacientes com AIDS podem significar progressão da doença, fato que reforça a importância de compreender a sua patogênese.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desta tese é avaliar a prevalência e as várias formas clínicas da psoríase em pacientes soropositivos para HIV acompanhados no ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no período de agosto de 2013 a dezembro de 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Observar o perfil desses pacientes, analisar os aspectos sorológicos dos portadores de HIV, correlacionar esses dados com a forma clínica e a gravidade da psoríase.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo prospectivo com coleta de dados dos prontuários de pacientes portadores de HIV em acompanhamento no serviço de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Foram consultadas para o levantamento dos dados as seguintes fontes:

- 1) Banco de dados dos pacientes HIV positivos do serviço de Imunologia do HUGG;
- 2) Acompanhamento ambulatorial de pacientes no período de agosto de 2013 a dezembro de 2014.

- 3) Coleta de dados a partir de prontuários do arquivo totalizando 1882 pacientes que foram avaliados e estão em acompanhamento. Foram selecionados os pacientes que apresentavam psoríase cutânea ou cutânea e articular, confirmada por diagnóstico histopatológico.

Critérios de inclusão:

- * Pacientes HIV positivos e que apresentaram psoríase com confirmação histopatológica, na forma cutânea ou ungueal, sendo incluídas todas as formas de psoríase já relatadas na introdução, independente da faixa etária e do sexo, que são acompanhados nos ambulatórios de Imunologia do HUGG.

- * Para seleção dos pacientes com psoríase, foi considerada a avaliação clínica feita por dermatologistas.

Critérios de exclusão:

- * Pacientes com prontuários considerados incompletos cujas informações não colaboraram na investigação diagnóstica;

- * Pacientes sem confirmação histopatológica da psoríase.

Foi utilizada a classificação de portador de HIV àqueles pacientes com sorologia positiva detectados pelos métodos de triagem de anticorpos anti-HIV (IgG e IgM) e do antígeno p24 do HIV. A definição de AIDS foi baseada no CDC considerando aqueles pacientes HIV

positivos com contagem de células T CD4 + abaixo de 200 cells/mm³ de sangue ou 14% do total de linfócitos.

Os resultados foram analisados através dos registros dos prontuários dos pacientes no Setor de Imunologia e Dermatologia e foi mantido sigilo em relação aos nomes dos pacientes ou outras informações que pudessem expô-los a qualquer tipo de constrangimento.

RESULTADOS

Durante o período de agosto de 2013 a dezembro de 2014 foi avaliado no Ambulatório de Imunologia da Clínica Médica B um total de 1.882 pacientes HIV+, dos quais 14 (0,74%) apresentaram psoríase.

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes com HIV/Aids e psoríase atendidos no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle ($n = 14$).

Tabela 1. Características dos pacientes com HIV/Aids e Psoríase atendidos no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle ($n = 14$)

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Gênero (%):	
M	13 (92,0)
F	1 (8,0)
Idade (anos):	
Média	50,1
DP	10,2
Valor Mínimo	32,0
Valor Máximo	70,0
CD4+ (células/mm³):	
Média	228,2
DP	328,1
Mediana	165,5
Valor Mínimo	2,0
Valor Máximo	1.255,0
CD8+ (células/mm³):	
Média	1.277,2
DP	1.425,3
Mediana	783,5
Valor Mínimo	215,0
Valor Máximo	5.248,0
Carga Viral – HIV-RNA (cópias/mL):	
Média	126.398,2
DP	342.642,0
Mediana	8.598,0
Valor Mínimo	50,0
Valor Máximo	1.300.000,0
Carga Viral – HIV-RNA (log cópias/mL):	
Média	5,1
DP	5,5
Mediana	3,9
Valor Mínimo	1,6
Valor Máximo	6,1
Forma Clínica (%):	
Placas	7 (50,0)
Invertida	2 (14,3)
Outras*	5 (35,7)

Terapia Antirretroviral (%):	
AZT	7 (50,00)
AZT + 3TC	1 (7,14)
AZT + 3TC + NVP	2 (14,28)
3TC + TDF + ATV	2 (14,28)
3TC + TDF + EFZ	1 (7,14)
HAART	1 (7,14)
Resposta a TARV (%):	
Sim	11 (78,6)
Não	3 (21,4)

Fonte: Elaboração dos autores, 2024

* Gutata, Ungueal, Ostrácea, Eritrodérmica, Gutata/Vulgar.

A média de idade dos 14 pacientes HIV+ com Psoríase foi de 50,1 anos ± 10,2 anos (32 – 70 anos), com predomínio do sexo masculino (13/92%).

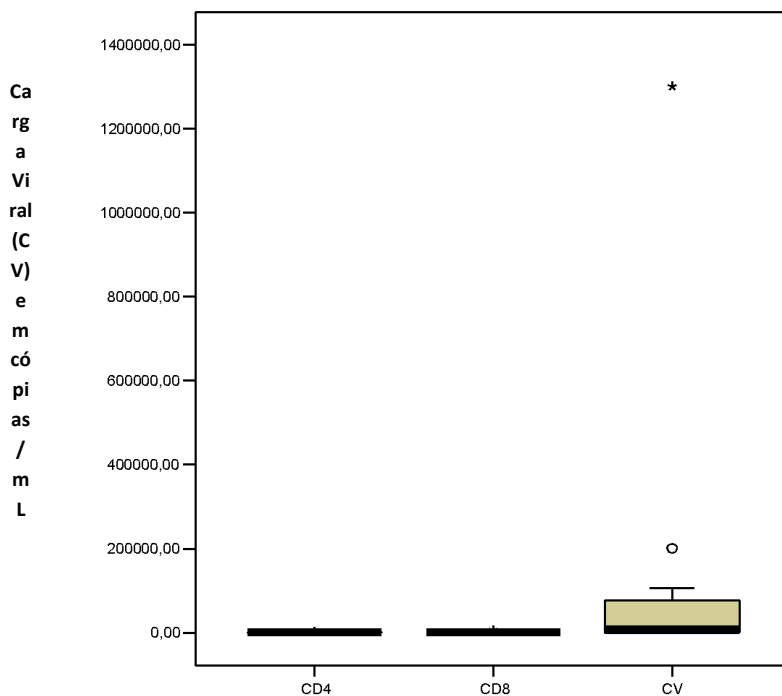
Em relação à contagem de células TCD4+ nos pacientes HIV+ com Psoríase, a média foi de 228,2 ± 328,1 células/mm³ (2,0 -1255,0 células/mm³). Linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³ foram encontrados em 78,5% dos pacientes.

Em relação à contagem de células TCD8+, a média foi de 1277,2 ± 1425,3 células/mm³ (215,0 - 5248,0 células/mm³).

Referente à carga viral, a média foi de 126.398,2 ± 342.642,0 cópias/mL (50,0- 1.300.000,0 cópias/mL).

A Figura 3 representa os valores de células CD4+ (/mm³), CD8+ (/mm³) e carga viral (CV) do HIV (cópias/mL) em pacientes com psoríase.

Figura 3: valores de células CD4+ (/mm³), CD8+ (/mm³) e carga viral (CV) do HIV (cópias/mL) em pacientes com psoríase



Quanto à forma clínica, 7 pacientes (50%) apresentaram psoríase vulgar, 2 pacientes (14,3%) a forma invertida, e o total de 35,7% corresponderam às formas gutata, ungueal, ostrácea, eritrodérmica e gutata/vulgar. Em relação à forma de psoríase mais encontrada, 62,5%

deles tinham contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm³ de sangue.

Em 21,4% dos pacientes a psoríase foi diagnosticada antes do HIV; em 57,2% a psoríase foi diagnosticada ao longo da evolução da doença e em 21,4% dos pacientes, o diagnóstico da psoríase e do HIV foi feito na mesma época.

Quanto à terapia antirretroviral, 7 pacientes (50%) usaram o AZT como monoterapia. Na maioria dos pacientes (78,6%) houve melhora das lesões com a terapia antirretroviral e com o tratamento tópico com clobetasol e creme de betametasona. Dos 14 pacientes, apenas 5 (35,7%) necessitaram de tratamento sistêmico, utilizando o metotrexato.

Dos 14 pacientes, apenas 1 apresentou artrite (7,14%) e 3 pacientes (21,4%) evoluíram para o óbito.

DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença crônica imune mediada que afeta aproximadamente 2 a 3% da população mundial e 1 a 3% da população infectada com o HIV, sendo próximas as prevalências (MENON, et al., 2010; OBUCH, et al., 1992). A frequência ou a prevalência da psoríase em pacientes com infecção pelo HIV/AIDS varia, segundo os poucos relatos. Em São Francisco (EUA), em 2.000 pacientes HIV-positivos (HIV+), a prevalência de psoríase foi de 2,5%, semelhante à observada na população geral (WÖLFER, et al., 1998). Porém, em 700 pacientes HIV+ estudados na Alemanha, a prevalência de psoríase foi de 5%, acima do observado na população geral de referência (MUÑOZ-PÉREZ, et al., 1998). Na Espanha, em uma coorte de 1.161 pacientes HIV+, dos quais 74% eram usuários de drogas ilícitas, acompanhados por 38 meses, a prevalência da psoríase foi de 4%, acima do observado na população espanhola em geral, que é de 1,5% (MARQUEZ, et al., 2010; FINE, et al., 1999). No nosso estudo, de 1882 pacientes HIV+ analisados, tivemos uma prevalência de psoríase inferior à da literatura (0,74%). Há possibilidades para essa prevalência inferior à da literatura, como o fato desse trabalho ter sido feito em uma cidade onde existe uma fototerapia natural; influência do fator emocional nesses pacientes; a inserção do HUGG ao Programa Nacional DST/AIDS, e consequentemente uma maior aderência dos pacientes ao tratamento.

A psoríase tem sido observada em todos os estágios de infecção pelo HIV, e em alguns pacientes pode ser a apresentação inicial da infecção ou, menos comumente, aparece em estágios avançados quando houve progressão para AIDS (PATEL e WEINBERG, 2008). No nosso trabalho, a psoríase foi a manifestação inicial do HIV em 21,4% dos pacientes.

De ocorrência universal, a psoríase acomete igualmente homens e mulheres, sendo dermatose frequente na prática clínica. No presente estudo, a maioria dos pacientes (13) era do sexo masculino (92%). Dos 1882 pacientes, prevaleceu o sexo masculino também. A doença pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida, associados a diferentes antígenos de histocompatibilidade (BALIWAG, et al., 2015). No nosso estudo, a média de idade foi de 50,1 anos, acometendo valor próximo à quinta década.

A gravidade da psoríase em pacientes HIV + geralmente correlaciona com a imunossupressão. Em pacientes com psoríase pré-existente, a exacerbação da doença é comum quando a infecção pelo HIV ocorre (DIAMANTINO, et al., 2011). Há também relatos de agravamento da progressão da psoríase que pode ser observada em pacientes com infecção pelo HIV havendo exacerbação súbita do quadro clínico com início de extensas lesões cutâneas

(figuras 4, 5, 6 e 7), ungueais (figura 8) e palmo-plantares expressivas, além de acometimento articular mais agressivo (CUÉLLAR & ESPINOZA, 2000).

Figuras 4 e 5: Psoríase grave em paciente HIV positivo



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry, 2010

Figura 6. Psoríase grave em paciente HIV positivo



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry, 2010

Figura 7. Psoríase em placas



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry, 2010

Figura 8. Psoríase ungueal em paciente HIV positivo

Figura 9. Lesão de psoríase após início da terapia antirretroviral, acitretina e prednisolona



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry, 2010



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry,

Figura 10: Lesão de psoríase após início da terapia antirretroviral, acitretina e prednisolona



Fonte: Cortesia do Prof. Dr. Fernando Ferry, 2010

Alguns estudos também sugerem uma relação entre a progressão da imunossupressão e gravidade da psoríase, sobretudo com linfócitos T CD4 + abaixo de 400 cells/mm³ (LEAL, et al., 2008; NWAKO-MOHAMADI, et al., 2014). A psoríase no paciente com HIV positivo também pode se apresentar tardiamente no curso da infecção quando a contagem de células TCD4 está menor que 200 cells/mm³ e o paciente não está em terapia antirretroviral (NWAKO-MOHAMADI, et al., 2014). Em nosso estudo, 78,5% do total dos pacientes apresentavam contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 cells/mm³ no momento da psoríase.

Em alguns estudos têm sido observadas manifestações mucocutâneas em pacientes HIV em mais de 90% dos casos (TSCHACHLER, et al., 1996). No estudo de Jing e Ismail (1999) em uma análise retrospectiva de 145 casos em uma população chinesa, demonstrou-se que 104 pacientes tinham desordens mucocutâneas (71,7%) e 8,3% apresentavam psoríase. Em nosso estudo, não consideramos o total de pacientes que apresentavam manifestações cutâneas de um modo geral, apenas os que tinham psoríase e encontramos um percentual bem menor (0,74%).

Nos pacientes com HIV, as apresentações clínicas de psoríase geralmente não são as usuais, a doença costuma ser mais grave e as exacerbações são frequentes. Fenótipos clínicos

variam de prevalência (OBUCH, et al., 1992). Em uma série de casos nos EUA de Morar et al., (1999), a psoríase em placas é a mais comum apresentação clínica (39 doentes, 78%). Em uma série de casos na África do Sul (FERNANDES, et al., 2011), a variante eritrodérmica foi o fenótipo mais prevalente (33 pacientes, 23,9%), provavelmente porque os pacientes apresentaram doença avançada mais tardiamente. Em comparação com nosso estudo, assim como o estudo de Morar et al., (1999), encontramos a psoríase em placas como a forma mais prevalente em 50% dos pacientes, seguida da porcentagem de 14,3% na forma invertida e um total de 35,7% nas outras formas (gutata, ungueal, ostrácea, eritrodérmica e gutata/vulgar).

Fernandes et., (2011) caracterizou o espectro clínico da psoríase em 50 pacientes com HIV. Psoríase em placas foi responsável por 92% de todos os tipos clínicos. Desses pacientes, 42% apresentaram psoríase do couro cabeludo, 38% tinham lesões acrais, 36% tiveram o envolvimento das áreas de flexão, 32% tinham acometimento nas unhas e 26% tinham psoríase da genitália. Os dados foram correlacionados com a contagem de células TCD4+ em cada espectro clínico. No nosso trabalho, do total de pacientes, 64,3% deles apresentaram psoríase em membros superiores, 57,1% em couro cabeludo, 35,7% em membros inferiores, 14,3% em face e tronco na mesma porcentagem, 21,4% nas unhas e 7,1% em genitais, sendo que a psoríase em placas também foi a forma mais prevalente.

Diferentes variantes clínicas podem se desenvolver ao longo da doença. Muitas vezes não há história familiar de psoríase. Um terço dos pacientes infectados com o HIV e psoríase relatam uma história familiar (OBUCH, et al., 1992), como também demonstra nosso trabalho em 35,7% dos pacientes.

A clínica da psoríase pode ser agravada na infecção avançada por HIV+ (AIDS) e pode melhorar com o tratamento antirretroviral em paralelo com a diminuição da carga viral, aumento da contagem de células T CD4 + e a redução da relação CD4/CD8. O tratamento da AIDS com HAART (Terapia Anti Retroviral) parcialmente corrige o defeito imune crônico causado pela infecção do HIV (DE SÓCIO, et al., 2006).

Não há estudos randomizados controlados com placebo para avaliar a segurança e a eficácia de tratamentos para HIV associado à psoríase (MUÑHOZ-PÉREZ, et al., 1998). Opções de tratamento para psoríase em indivíduos infectados pelo HIV incluem terapias tópicas convencionais, como os corticosteroides, calcipotrieno, para doença localizada leve. Em nosso estudo, 92,8% dos pacientes foram submetidos ao tratamento tópico com clobetasol e creme de betametasona.

Em casos mais avançados, quando a psoríase é refratária à terapia tópica, a radiação ultravioleta (UVB ou PUVA) pode ser utilizada (MORAR, 1999; BUCHNESS, et al., 1988; MORISSON, 1996). Em nosso trabalho, apenas 14,2% dos pacientes foram submetidos ao tratamento com PUVA. Aumento do risco para câncer de pele e resistência reduzida para infecção são consequências possíveis dos efeitos imunomodulatórios dessas terapias (WOLF, 1990). Os efeitos do tratamento com UVB e PUVA no curso clínico da infecção pelo HIV têm mostrado aumento dos anticorpos p24 e carga viral depois da fototerapia. A radiação não parece ter um efeito deletério na contagem de linfócitos T CD4 ou status clínico em pacientes tratados (LIMA & LIMA, 2011).

Alguns estudos relatam melhora do quadro psoriásico nos pacientes HIV + em tratamento com antirretrovirais, sobretudo com a Zidovudina (AZT) (NAMAZI, 2004). A melhora das lesões de pele com o uso do AZT foi primeiramente reportada no estudo de Duvic

et al., (1994) desde 1987. Entretanto, outro estudo envolvendo 19 pacientes HIV + com psoríase, 90% deles cursaram com melhora parcial ou completa das lesões psoriásicas com o AZT nas doses de 1200mg/dia, porém não foi observada melhora com doses menores (DUVIC, et al., 1987). A Zidovudina é reconhecida pelo seu efeito imune em suprimir a taxa de proliferação da epiderme e conseqüentemente diminuir as lesões psoriásicas, atuando como um corticóide símile (BONNEKOH, et al., 1991; STRICKER, et al., 1996). Outros antirretrovirais, como por exemplo, Zalcitabine e Ritonavir, também demonstraram melhora nas lesões de pele da psoríase (FOTIADES, et al., 1995). Em nosso trabalho, 50% dos pacientes fizeram uso do AZT como monoterapia.

O metotrexato foi reportado por causar leucopenia grave e morte em alguns pacientes com Psoríase e infecção pelo HIV e por isso é usado com grande cautela (BARTKE, et al., 2004). Em nosso estudo, 35,7% dos pacientes usaram o MTX, mas não apresentaram qualquer complicação ou quadro de leucopenia.

A ciclosporina exerce efeito imunomodulatórios por inibir a ativação de linfócitos T CD4 via inibição da calcineurina. Isso deve ser benéfico porque a ativação de células T é necessária para a replicação do HIV (JACOBSON, et al., 1991). Em relação aos anti-TNF-alfa, existem relatos de sua atuação na estimulação da replicação viral in vitro e de contribuição para o desenvolvimento de úlceras aftosas, fadiga, lipodistrofia, febre e demência (LINARDAKI, et al., 2007; HAUGAARD, et al., 2006). Ao contrário, Bartke, et al., 2004) relataram sucesso no tratamento de lesões psoriásicas disseminadas e artrite de joelho e tornozelo com infliximabe em um paciente com infecção pelo HIV (com contagem de linfócitos TCD4 de 68 células/mm³ e carga viral de 1040 cópias/mL). No presente estudo, nenhum dos pacientes usou ciclosporina ou anti-TNF, pela complexidade no tratamento do paciente com psoríase e infecção pelo HIV, principalmente na presença de manifestações articulares, como artrite e/ou espondiloartrite, pela dificuldade em relação à terapia com imunossupressores, pelo risco de infecções oportunistas.

Houve dificuldade nesse estudo na análise dos prontuários devido à falta de informações. Esses prontuários também nem sempre são preenchidos por especialistas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deduzimos que a psoríase não é tão prevalente em pacientes HIV positivos, possivelmente em razão do advento dos antirretrovirais e à melhor aderência desses pacientes ao tratamento.

É de extrema importância incluir na anamnese e no exame físico a pesquisa de possíveis lesões psoriásicas, já que se trata de lesões cutâneas observadas em pacientes HIV positivos, tendendo a ser graves, como relata a literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNETT FC, REVEILLE JD, DUVIC M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 17:59–78. 1991.
- ASADULLAH K, STERRY W, STEPHANEK K, JASULAITIS D, LEUPOLD M, AUDRING H, et al., IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 101:783–94. 1998.
- AUSTIN LM, COVEN TR, BHARDWAJ N, STEINMAN R, KRUEGER JG. Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17(TIA 1)+CD8+CD3+CTLs as determined by phenotypic analysis. *J CutanPathol* 25:79–88. 1998.
- BAKER BS, GRIFFITHS CE, LAMBERT S, et al. The effects of cyclosporine A on T lymphocyte and dendritic cell sub-populations in psoriasis. *Br J Dermatol* 116:503–510. 1987.
- BALIWAG J, BARNES DH, JOHNSTON H. Cytokines in Psoriasis. *Cytokine* 73:342–350. 2015.
- BARTKE U, VENTEN I, KREUTER A, et al. Human Immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol.* 150:784-786. 2004.
- BATA-CSORGO Z, HAMMERBERG C, VOORHEES JJ, COOPER KD. Flow cytometric identification of proliferative subpopulations within normal human epidermis and the localization of the primary hyperproliferative population in psoriasis. *J Exp Med* 178:1271–81. 1993.
- BLUMBERG H, DINH H, TRUEBLOOD ES, PRETORIUS J, KUGLER D, WENG N, et al., Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med* 204:2603–14. 2007.
- BONNEKOH B, WEVERS A, GEISEL J, et al. Antiproliferative potential of Zidovudine in human keratinocyte cultures. *J Am Acad Dermatol.* 25:483-490. 1991.
- BUCHNESS MR, LIM HW, HATCHER VA, et al. Eosinophilic Pustular folliculitis in the acquired immunodeficiency syndrome: treatment with ultraviolet B phototherapy. *N Engl J Med.* 318:1183-1186. 1998.
- CHEN H et al. Psoriasis Patients Are Enriched for Genetic Variants That Protect against HIV-1 Disease. *PLoS Genetics* 2(8):1-12. 2012.
- CHIRICOZZI A, GUTTMAN-YASSKY E, SUAREZ-FARINAS M, NOGRALES KE, CARDINALE I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 131:677–87. 2011.
- COLEBUNDERS R, BLOT K, MERTENS V, DOCKX P. Psoriasis regression interterminal AIDS. *Lancet* 339:1110. 1992.
- COLLAMER AN, BATTAFARANO DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* Dec;40(3):233-40.2010.
- CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE – Guias de Avaliação e Tratamento – Sociedade Brasileira de Dermatologia – segunda Edição. 2012.
- CUÉLLAR ML, ESPINOZA LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 14:579-593. 2000.
- DE SOCIO GVL, SIMONETTI S, STAGNI G. Clinical improvement of psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis.;*38(1):74–5 2006.
- DEEKS SG, WALKER BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 27:406-416. 2007.
- DI CESARE A, DI MEGLIO P, NESTLE FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129:1339–50. 2009.
- DIAMANTINO et al. Perspectivas futuras no tratamento da psoríase. *Acta Med Port.* 24(6):997-1004. 2011.
- DOUEK DC, PICKER LJ, KOUP RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Ann. Rev. Immunol.* 21:265-304. 2003.
- DUVIC M, CRANE MM, CONANT M, et al. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol.* 130:447-451. 1994.
- DUVIC M, JOHNSON TM, RAPINI RP, FREESE T, BREWTON G, RIOS A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and reactive arthritis. *Arch Dermatol* 123:1622–32. 1987.
- DUVIC M, RIOS A, BREWTON GW. Remission of AIDS associated psoriasis with zidovudine [letter]. *Lancet.* 2:627. 1987.
- FERNANDES S, PINTO GM, CARDOSO J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *International Journal of STD & AIDS* 22: 653–654. 2011.
- FIFE DJ, WALLER JM, JEFF ES EW, KOO JY. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles. *Dermatol Online J* 13:4. 2007.
- FINE SM, MAGGIRWAR SB, ELLIOTT PR, et al. Proteasome blockers inhibit TNF-alfa release by lipopolysaccharide stimulated macrophages and microglia: implications for HIV-1 dementia. *J Neuroimmunol.* 95:55-64. 1999.
- FINLAY AY. Current severe psoriasis and the rule of ten. *Br J Dermatol.* 152:861-7. 2005.

- FOSTER AM, BALIWAG J, CHEN CS, GUZMAN AM, STOLL SW, GUDJONSSON JE, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol* 192:6053–61. 2014.
- FOTIADES J, LIM HW, JIANG SB, et al. Efficacy of ultraviolet B phototherapy for psoriasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 11:107-111. 1995.
- FUCHS D, HAUSEN A, REIBNEGGER G, et al. Interferon-gamma concentrations are increased in sera from individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2:158–62. 1989.
- GAO F, BAILES E, ROBERTSON DL, et al. Origin of HIV-1 in the Chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397(6718):436-441. 1999.
- GENOVESE L, NEBULONI M., ALFANO M. Cell-mediated immunity in elite controllers naturally controlling HIV viral load. *Front Immunol* 86(4):1-12. 2013.
- GRINSPAN D, FERNANDEZ BLANCO G, AGUERO S, BIANCHI O, STRINGA S. Ectopic Geographic Tongue And AIDS. *Int J Dermatol* 29:113–116. 1990.
- GUPTA AK, ELLIS CN, NICKOLOFF BJ, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses:a clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 126: 339–50. 1990.
- HAUGAARD SB, ANDERSEN O, PEDERSEN SB, et al. Tumor necrosis factor alfa is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Metabolism*. 55:175-182. 2006.
- HIJNEN D, KNOL EF, GENT YY, GIOVANNONE B, BEIJN SJ, KUPPER TS, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN-gamma, IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol* 133:973–9. 2013.
- JACOBSON SK, CALNE RY, WREGHITT TG. Outcome of HIV infection intransplant patient on cyclosporin. *Lancet* 337:794. 1991.
- JARAVUTHISAN MM, SASSEVILLE D, MURPHY F, MUHN CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 57:1-27. 2007.
- JING W, ISMAIL R. Mucocutaneous manifestations of HIV infectiona retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. *Int J Dermatol* 38:457-463. 1999.
- JING W, ISMAIL R. Mucocutaneous manifestations of HIV infectiona retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. *Int J Dermatol* 38:457-463. 1999.
- JOHNSTON A, XING X, GUZMAN AM, RIBLETT M, LOYD CM, WARD NL, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J Immunol* 186:2613–22. 2011.
- KEFFER J, PROBERT L, CAZLARIS H, GEORGOPOULOS S, KASLARIS E, KIOUSSIS D, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 10:4025–31. 1991.
- KLEIN SA, DOBMEYER JM, DOBMEYER TS, et al. Demonstration of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV-1 infection using cytoplasmic cytokine detection on single cell level by flowcytometry. *AIDS* 11:1111–1118. 1997.
- KRYCZEK I, BRUCE A, GUDJONSSON J, JOHNSTON A, APHALE A, VATAN L, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 181:4733–41. 2008.
- LAMBOTTE O, BOUFASSA F, MADEC Y, NGUYEN A, GOUJARD C, MEYER L, et al. HIV controllersa homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin. Infect. Dis*. 41:1053-1056. 2005.
- LEAL A, RIBERA A, DAUNDÉN B. Psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr*. 99:753-763. 2008.
- LEW W, BOWCOCK AM, KRUEGER JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and “Type 1” inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 25: 295–305. 2004.
- LIMA EA, LIMA MA. Imunopatogênese da Psoríase: revisando conceitos. *An Bras Dermatol*. 86(6):1151-8. 2011.
- LINARDAKI G, KATSAROU O, IOANNIDOU P, KARAFOLIDOU A, BOKI K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 34:1353–1355. 2007.
- LOWES MA, KIKUCHI T, FUENTES-DUCULAN J, CARDINALE I, ZABA LC, HAIDER AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 128:1207–11. 2008.
- LUGER TA, STADLER BM, LUGER BM, MATHIESON BJ, MAGE M, SCHMIDT JA, et al. Murine epidermal cell-derived thymocyte-activating factor resembles murine interleukin 1. *J Immunol* 128:2147–52. 1982.
- MALLON E, YOUNG D, BUNCE M. HLA-Cw*0602 and HIV-associated psoriasis. *Br J Dermatol*. 139:527-533. 1998.
- MARQUES SA, REZENDE MF, BUTTROS RCM, MIOT LDB, MARQUES MEA. Psoríase associada à infecção pelo HIV/AIDS. *Diagn Tratamento*. 15(3):117-21. 2010.
- MENON et al. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis

- Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 62:291-299. 2010.
- MONTAZERI A, KANITAKIS J, BAZEX J. Psoriasis and HIV infection. *IntJ Dermatol.* 35: 475–79. 1996.
- MORAR N, DLOVA N, GUPTA AK, NAIDOO DK, ABOOBAKER JRAMDIAL PK. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 38:895–900. 1999.
- MORAR N, WILLIS-OWEN SA, MAURER T, BUNKER CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis* 10: 470–478. 2010.
- MORRISON WL. PUVA therapy is preferable to UVB phototherapy in the management of HIV-associated dermatoses. *PhotochemPhotobiol.* 64:267-268. 1996.
- MUÑOZ-PÉREZ MA, RODRIGUEZ-PICHARDO A, CAMACHO F, COLMENERO MA. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol.* 139(1):33-9. 1998.
- NAMAZI MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity.* 37(1):67-71. 2004.
- NWAKO-MOHAMADI MK, MADAN V, TANKO MN, VENTO S. Psoriasis in an HIV-Infected Woman on Antiretroviral Therapy. *IMAJ* 16: 262-263. 2014.
- OBUCH ML, MAURER TA, BECKER B, BECKER TG. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 27(5 Pt 1):667-73. 1992.
- OKULICZ JF, MARCONI VC, LANDRUM ML, WEGNER S., WEINTROB A, GANESAN A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis* 200:1714-1723. 2009.
- PATEL RV, WEINBERG JM. Psoriasis in the patient with Human Immunodeficiency Virus, Part 2-Review of treatment. *Cutis.* 82:202-210. 2008.
- PATEL RV, WEINBERG JM. Psoriasis in the Patient With Human Immunodeficiency Virus, Part 1: Review of Pathogenesis. *Cutis.* 82:117-122. 2008.
- PINTO ACS et al. Compreensão da Pandemia da AIDS nos últimos 25 anos. *J bras Doenças Sex Transm* 19(1): 45-50. 2007.
- RAUT AS, PRABHU RH, PATRAVALE VB. Psoriasis Clinical Implications and Treatment: A Review. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* 30(3):183–216. 2013.
- ROEDERER M, DUBS JG, ANDERSON MT, RAJU PA, HERZENBERG LA,HERZENBERG LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest* 95:2061–2066. 1995.
- SANCHEZ APG. Imunopatogênese da Psoríase. *An Bras Dermatol.* 85(5):747-9. 2010.
- SANTOS M, RABELO R, MENDES L, VILASBOAS V, TALHARI C, TALHARI S. Severe cutaneous and arthritic psoriasis in patient with Aids: a good outcome with therapy using etanercept . *An Bras Dermatol.* 87(1):135-8. 2012.
- SILVESTRI G, SODORA DL, KOUP RA, PAIARDINI MO, NEIL SP, MCCLURE HM, et al. Nonpathogenic HIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 18:441-452. 2003.
- SMITH DE, RENSHAW BR, KETCHEM RR, KUBIN M, GARKA KE, SIMS JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem* 275:1169–75. 2000.
- SMOLLER BR, MCNUTT NS, GRAY MH, KRUEGER J, HSU A, GOTTLIEB AB. Detection of the interferon-gamma-induced protein 10 in psoriasiform dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. *ArchDermatol* 126:1457–61. 1990.
- STRICKER RB, GOLDBERG B. Zidovudine and psoriasis. [letter] *J Am Acad Dermatol.* 34:152. 1996.
- TORTOLA L, ROSENWALD E, ABEL B, BLUMBERG H, SCHAFFER M, COYLE AJ, et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J Clin Invest* 2012; 122:3965 –76. 2012.
- TSCHACHLER E, BERGSTRESSER PR, STINGL G, et al. HIV-related skin diseases. *Lancet* 348:659-663. 1996.
- VICENZI E, LI P, POLI G. The Puzzling Role of CXCR4 in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Theranostics* 3(1):18-25. 2013.
- VISSERS WH, ARNDTZ CH, MUYS L, VAN ERP PE, DE JONG EM, VAN DE KERKHOF PC. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic(CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol* 150:852–859. 2004.
- WÖLFER LU, DJEMADJI-OUJIEL N, HILETEWORK M, et al. HIV-assoziert Psoriasis. Klinische und histologische Beobachtungen an 36 Patienten [HIV-associated psoriasis. Clinical and histological observations in 36 patients]. *Hautarzt.* 49(3):197-202. 1998.
- WOLFF K. Side effects of psoralen photochemotherapy (PUVA). *Br J Dermatol.* 122:117-125. 1990.
- WONG D, SHUMACK S. HIV and skin disease. *Med J Aust* 164: 352-356. 1996.
- WOROBAY M, GEMMEL M, TEUWEN DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 455(7213):661-64. 2008.

ZABA LC, SUAREZ-FARINAS M, FUENTES-DUCULAN J, NOGRALES KE, E, CARDINALE I, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol* 124 [1022-10 e1-395]. 2009.

**TENDÊNCIAS ATUAIS EM DISTÚRBIOS RENAI GENÉTICOS RAROS:
AVANÇOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**
CURRENT TRENDS IN RARE GENETIC KIDNEY DISORDERS: ADVANCES,
DIAGNOSIS, AND TREATMENT
TENDENCIAS ACTUALES EN TRASTORNOS RENALES GENÉTICOS
RAROS: AVANCES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Robertson Rodrigues Pereira Junior
robertson.j@bol.com.br
Gregory Theilacker
gregorytheilacker@hotmail.com
Lívia Regina Theilacker
limes_2008@yahoo.com.br

JUNIOR, Robertson Rodrigues Pereira . THEILACKER, Gregory. THEILACKER, Lívia Regina. **Tendências atuais em distúrbios renais genéticos raros: avanços, diagnóstico e tratamento.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 56 – 68, Junho/2024. ISSN/2675 – 5203.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Laiber

RESUMO

As doenças renais genéticas ou hereditárias raras englobam mais de 150 enfermidades. Podendo se classificar de acordo com diagnósticos como patologias do crescimento e estrutura, doenças glomerulares, tubulares e metabólicas. Com o passar dos anos, houve um aumento na acessibilidade dos testes moleculares, através de novas estratégias terapêuticas. O nefrologista se tornou essencial na composição de uma equipe multidisciplinar, para diagnosticar e tratar essas doenças. Esse artigo tem por objetivo mostrar um quadro geral dos últimos progressos das doenças hereditárias raras, assim como seus aspectos genéticos, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e terapêuticas. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura, com uma abordagem clara e objetiva do tema, baseada em livros e artigos de sites confiáveis como Google Acadêmico, SciELO, PubMed, entre outros. Através da pesquisa concluiu-se que várias drogas já foram estudadas e demonstraram sua eficiência em diminuir o tamanho dos cistos, no entanto, faz-se necessário que vez se empenhem nos estudos da doença, buscando aprimorar, os diagnósticos e tratamentos dos pacientes.

Palavras-chave: Doenças Renais Genéticas. Glomerulosclerose Segmentar e Focal. Doença de Fabry.

SUMMARY

Rare genetic or hereditary kidney diseases encompass more than 150 illnesses. It can be classified according to diagnoses such as growth and structure pathologies, glomerular, tubular and metabolic diseases. Over the years, there has been an increase in the accessibility of molecular tests, through new therapeutic strategies. The nephrologist has become essential in the composition of a multidisciplinary team to diagnose and treat these diseases. This article aims to show a general picture of the latest progress in rare hereditary diseases, as well as their genetic aspects, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic approaches. The methodology used was a literature review, with a clear and objective approach to the topic, based on books and articles from reliable websites such as Google Scholar, SciELO, PubMed, among others. Through research it was concluded that several drugs have already been studied and demonstrated their efficiency in reducing the size of cysts, however, it is necessary to commit to studying the disease, seeking to improve diagnoses and treatments for patients.

Keywords: Genetic Kidney Diseases. Segmental and Focal Glomerulosclerosis. Fabry Disease.

RESUMEN

Las enfermedades renales genéticas o hereditarias raras abarcan más de 150 enfermedades. Se puede clasificar según diagnósticos como patologías de crecimiento y estructura, enfermedades glomerulares, tubulares y metabólicas. Con el paso de los años, ha habido un aumento en la accesibilidad de las pruebas moleculares, a través de nuevas estrategias terapéuticas. El nefrólogo se ha vuelto imprescindible en la composición de un equipo multidisciplinar para diagnosticar y tratar estas enfermedades. Este artículo pretende mostrar un panorama general de los últimos avances en las enfermedades hereditarias raras, así como sus aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, abordajes diagnósticos y terapéuticos. La metodología utilizada fue una revisión de la literatura, con un abordaje claro y objetivo del tema, basada en libros y artículos de sitios web confiables como Google Scholar, SciELO, PubMed, entre otros. A través de investigaciones se concluyó que varios medicamentos ya han sido

estudiados y demostraron su eficiencia para reducir el tamaño de los quistes, sin embargo, es necesario comprometerse a estudiar la enfermedad, buscando mejorar los diagnósticos y tratamientos de los pacientes.

Palabras Clave: Enfermedades Renales Genéticas. Glomerulosclerosis Segmentaria y Focal. Enfermedad de Fabry.

INTRODUÇÃO

Doenças renais consideradas genéticas são classificadas como um grupo aglomerado de enfermidades heterogêneas que danificam a estrutura, assim como a função renal. Geralmente as doenças crônicas, graves, têm evolução assintomática.

De acordo com o Ministério da Saúde, existem aproximadamente 850 milhões de pessoas no mundo que sofrem com algum tipo de doença renal, que causa em torno de 2,4 milhões mortes por ano. Estima-se que no Brasil, existam cerca de 10 milhões de indivíduos atingidos pela doença renal.

Segundo Devuyt; et al., (2014), às doenças renais costumam apresentar um desenvolvimento lento, o que possibilita ao organismo se ajustar lentamente à redução da função renal. Motivo pelo qual a doença é assintomática até que aconteça um grave envolvimento dos rins.

A INTERFARMA (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa) (2018), ressalta que há aproximadamente 13 milhões de pessoas afetadas por doenças raras no Brasil. Porém, existem divergências quanto à definição de uma doença rara. Para a Europa e Japão, a doença rara é aquela que afeta menos de uma em 2.000 e uma em 2.500 pessoas. Nos EUA, são as que afetam menos de 200.000 pessoas em todo o país. Já no Brasil, a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), é de que as doenças raras afetam menos de 65 em 100.000 indivíduos.

A maioria das doenças raras, têm características peculiares que desafiam pacientes e médicos e tem origem genética que geralmente afetam a população pediátrica (SCHIEPPATI; et al., 2018).

De acordo com Eurordis (2019), as doenças renais policísticas (DRP) formam um grupo de patologias graves que podem causar a falência renal do indivíduo. Entre elas, o autor destaca a forma autossômica dominante (DRPAD), que é a doença renal congênita mais frequente, que afeta cerca de 400 a 1000 nascimentos e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR).

A doença de Fabry (DF), ou angiokeratoma corporis diffusum universale como o nome correto é Doença de Anderson-Fabry, foi relatada primeiramente por dermatologistas.

Branton; et al., (2012) definem a DF como uma doença de depósito lisossômico, classificada como um engano intrínseco do metabolismo dos glicoesfingolipídeos, proveniente de mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A falta ou diminuição do funcionamento dessa enzima gera o acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de diversos órgãos, atingindo geralmente os rins, coração, olhos e cérebro, como consequência do surgimento da doença.

Essa pesquisa visa mostrar os principais aspectos que cercam as DRP, como epidemiologia, diagnóstico precoce, morbidades frequentes, benefícios e efeitos adversos das novas drogas que tiveram ensaios clínicos concluídos.

O referido trabalho justifica-se pela necessidade de novos esclarecimentos sobre as doenças renais hereditárias que afetam tantas pessoas, não só no Brasil, como no mundo todo,

A metodologia foi baseada em livros e artigos, com as referências de autores renomados como: Branton, Koupepidou, Bernardes, Desnick, entre outros.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Mostrar um quadro geral dos progressos das doenças renais hereditárias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conhecer os aspectos genéticos das doenças renais hereditárias; apresentar as manifestações clínicas; analisar como são feitos os diagnósticos e terapêuticas dessas doenças; e entender como são os tratamentos de cada doença.

METODOLOGIA

A pesquisa sobre doenças renais hereditárias, foi realizada com base em uma revisão estruturada de literatura, entre os meses de julho a novembro, onde se procurou ler nos artigos, abrangendo um período de 15 anos, as patologias, dando destaque as doenças renais policísticas, doença de Fabry e Nefronftise, mostrando a etiologia, fisiopatologia, complicações, prevalência, diagnóstico e tratamento.

A consulta foi feita em livros e sites confiáveis como pubmed, google acadêmico e Scielo, respeitando a leitura informativa dos resumos, no intuito de descobrir se o artigo selecionado tratava do objeto de estudo; leitura do artigo na íntegra, conclusão da leitura e a quantidade de artigos pesquisados.

A bibliografia básica, auxiliou na estruturação dos estudos e na pesquisa desenvolvida, buscando uma linguagem clara e objetiva na língua portuguesa e/ou estrangeira do tema em questão, baseando-se em autores renomados como Koupepidou, Bernardes, Rosenberg, Feltran, entre outros.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doenças renais hereditárias, são as doenças herdadas “de família”, como pedras no rim, que são um exemplo de doença renal. A litíase renal ou pedra nos rins, como todos conhecem, atinge cerca de 5% a 12% dos brasileiros, de todos os sexos. Outro exemplo é o dos rins policísticos, doença renal aparentemente comum, progressiva e hereditária, que se evidencia pela formação de dilatações similares a bolhas em alguma parte do néfron (GIORGI, 2010).

Segundo Giorgi (2010), os principais desencadeadores das Doenças Renais Crônicas (DRCs) são a diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e histórico de doenças renais crônicas na família por causas genéticas.

Para Pecly; et al., (2021) habitualmente as doenças renais demonstram um

desenvolvimento gradual, permitindo ao organismo se adequar aos poucos à redução da função renal. Assim, por diversas vezes, a doença não apresenta sintomas iniciais, sendo diagnosticada apenas quando já existe um comprometimento grave dos rins.

De acordo com Abensur (2021):

As principais causas que levam à doença renal crônica, ou seja, à perda de função renal, são diabetes e hipertensão. São muito comuns à população e estão ligadas à obesidade e ao sedentarismo. Existem outras causas que também podem levar à perda de função renal, como a calculose renal, infecções urinárias que acometem o rim – não aquela cistite simples que só dá a dor para urinar, mas aquela infecção urinária que é acompanhada de febre (ABENSUR, 2021, online).

As doenças renais genéticas são originárias das variações germinativas patogênicas, que vem da monogênica ou poligênica. Grande parte dos pacientes portadores de DRC antes dos 25 anos de idade e até 10% dos adultos em terapia renal substitutiva possuem alterações germinativas associadas à condição. Essas alterações normalmente manifestam-se no início da vida (DEVUYST; et al., 2014).

Segundo Kok (2023), existem várias doenças renais hereditárias que podem causar diversos transtornos ao paciente, incluindo diálise, transplante de rins e até o óbito. Assim, o autor apresenta um quadro com algumas doenças renais hereditárias, com acometimento, principais genes associados e padrão de herança.

Figura 1: Exemplos de doenças renais

Acometimento renal	Doença	Principais genes associados	Padrão de herança
Distúrbios do crescimento e estrutura renal	Doença renal policística	<i>PKD1 e PKD2</i>	Autossômica dominante
		<i>PKHD1</i>	Autossômica recessiva
	Nefronoftise	<i>NPHP1, NPHP3, NPHP4 e NPHP9 (NEK8)</i>	Autossômica recessiva
	Doença cística medular renal tipo 1	<i>MUC1</i>	Autossômica dominante
Doenças metabólicas	Doença de Fabry	<i>GLA</i>	Ligado ao X

Fonte: Mendelics, (2023).

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA

De acordo com Koupepidou; et al., (2012) doença renal policística (DRP) é formada por cistos que substituem o tecido renal saudável, aumentando os rins, impedindo seu funcionamento adequado, podendo levar à insuficiência renal. Os cistos, além dos rins, também podem se desenvolver em outros órgãos, principalmente no fígado. Assim, os autores descrevem que:

A maioria dos casos de doença renal policística tem um padrão de herança autossômica dominante, associada a variantes nos genes PKD1 e PKD2 ou padrão

de herança autossômica recessiva, geralmente associada a variações no gene PKHD1. Nestes casos, a doença começa a manifestar sinais e sintomas na idade adulta, embora os cistos renais estejam frequentemente presentes desde o nascimento ou infância (KOUPEPIDOU; et al., 2012, online).

O diagnóstico da DRP, é feito através de exames de ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, exames de diagnóstico por imagem ou exames genéticos. O médico suspeita de DRP a partir do histórico familiar ou se em algum exame de imagem feito por outro motivo, mostrar alteração no tamanho dos rins e cistos. Os médicos nem sempre recomendam os exames de imagem, mesmo tendo ciência de que a pessoa tem histórico familiar de DRP, se não houver sintomas. Pois não há tratamento eficiente ao paciente antes do início dos sintomas (HUANG; et al., (2011)

Ainda para Huang; et al., (2011) a maioria das pessoas diagnosticada com essa doença, mesmo tratando dos cálculos e infecções renais, acabam necessitando de diálise ou transplante de rim.

Patel; et al., (2013) ressaltam que a doença renal cística se associa ao Teratoma Sacrococcígeno (TSC) em metade dos pacientes, apresentam cistos únicos ou múltiplos. O gene TSC2 é ligado ao gene PKD1 e as distinções dos dois genes, intitulada síndrome de genes distintos, provocam doença renal policística autossômica dominante, levando a hipertensão e disfunção renal.

Segundo Lakshmi; et al., (2014) existem diversas imperfeições genéticas que podem causar a DRP e alguns tipos são provenientes do gene dominante, havendo um tipo raro que é produzido por um gene recessivo. Em tese, a pessoa que tem essa doença, pode ter herdado um gene dominante de um dos progenitores, que pode se manifestar apenas na idade adulta, ou dois genes recessivos, um de cada progenitor, que pode desenvolver a doença grave na infância.

Ryan; et al., (2013) dão ênfase pela grande importância apresentada, as doenças renais hereditárias, Policística Autossômica Dominante (DRPAD) e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR).

De acordo com Chen; et al., (2012), pacientes com DRPAD, apresentem formação de cistos, podendo haver distopia renal, sendo a localização pélvica a mais frequente. Isso pode gerar alterações anatômicas como intestino delgado ectópico, desvio de bexiga, cólon sigmóide reverso, situado no abdome direito e complicações como obstrução ureteral ou intestinal, insuficiência renal aguda e ainda fratura pélvica.

Huang; et al. (2011), afirmam que exames de ultrassom abdominal, ressonância magnética e tomografia computadorizada, devem ser realizados para o diagnóstico de DRPAD, assim como em casos de transplantes renais em que o doador é familiar do paciente em estágio terminal, deve-se proceder com o exame de DNA.

Patel; et al., (2013), caracteriza a doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) como uma mutação que faz com que a proteína fibrocistina se torne defeituosa. Essa proteína compõe a base primária dos cílios das células epiteliais tubulares e alterações em sua disposição levam a desordens de polaridade e aparecimento dos cistos. A DRPAR pode tanto se manifestar em bebês com aumento excessivo do funcionamento renal, insuficiência renal intra-uterina, hipoplasia pulmonar, quanto mais tarde com insuficiência renal juntamente com hipertensão portal e sistêmica.

Bennett (2015), relata que muitos cistos podem-se formar na doença renal policística,

em um ou ambos os rins. À medida que os cistos aumentam, uma parte, ou quase todo tecido normal nos rins é destruído.

Segundo Bleyer et al., (2023), a doença cística medular renal tipo 1 é uma doença tubulointersticial lentamente progressiva, que resulta em falência renal, necessitando de diálise ou até mesmo de transplante renal. A doença é proveniente de um padrão de herança autossômica atuante nos rins, ocasionadas por variantes patogênicas no gene MUC1, onde a proteína se altera e acumula dentro das células renais, causando a morte de células tubulares e a doença renal progressiva. As mutações ocorrem no gene MUC1, por este possuir segmentos repetidos no DNA.

Bennett (2015), afirma que, os cistos manifestam de maneira lenta, tanto em número, quanto em tamanho. Geralmente, os sintomas aparecem no início ou meio da idade adulta, afetando pessoas com vinte e poucos anos. Dependendo dos sintomas a pessoa pode viver anos com a doença, sem saber que a tem devido a leveza dos sintomas.

Os sintomas mais comuns da DRP são o desconforto ou dor do lado (flanco) ou abdominal, sangue na urina, micção frequente e dores intensas em cólica devido a cálculos renais, podendo às vezes ocorrer fadiga e náuseas (BENNETT, 2015).

Quanto ao tratamento, Patel; et al., (2013) descreve que:

O tratamento eficaz das infecções das vias urinárias e pressão sanguínea alta retarda a taxa de destruição do rim. Geralmente, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina são usados para controlar a pressão arterial. Contudo, mais da metade das pessoas com essa doença desenvolvem doença renal crônica com doença terminal do rim (insuficiência renal terminal ou doença renal terminal) em algum momento durante a vida e necessitam de diálise ou transplante renal. Se o cisto causar dor intensa, o médico pode tentar drenar o fluido do cisto (aspiração). A aspiração pode aliviar a dor, mas não afeta o prognóstico a longo prazo da pessoa. Se os sintomas forem muito graves, pode ser necessário remover o rim (PATEL; *et al.*, 2013, online).

Ainda de acordo com Patel; *et al.*, (2013) a evolução do cisto, pode espremer os néfrons normais localizados ao redor, resultando em um baixo funcionamento dos rins. Quando os rins entram em falência, os cistos já estão envoltos por áreas de fibrose contendo túbulos atróficos.

DOENÇA DE FABRY

De acordo com Ortiz (2018), a doença de Fabry (DF) é considerada uma doença hereditária rara e progressiva identificada pela acumulação de glicosíngolipídios, que pode provocar danos irreversíveis no coração, sistema nervoso e os rins. É uma doença originada por mutações no gene GLA e apresenta um padrão de herança ligada ao cromossomo X.

Segundo Bernardes; et al., (2020), nos homens, por possuírem apenas um cromossomo X, é suficiente apenas uma cópia alterada do gene para que a doença seja mais grave, já nas mulheres que têm dois cromossomos X, a presença de uma cópia do gene sem mutação supre parcialmente a outra cópia mutada, fazendo com que os sintomas sejam variáveis, podendo ser mais ou menos graves.

Bernardes; et al., (2020), afirmam que as mutações no gene GLA, encontrado no cromossomo X, geram problemas na síntese e/ou função da alfa-galactosidase A (alfa-gal-A), que é uma enzima lisossômica que metaboliza a globotriaosilceramida, impedindo seu acúmulo.

Laney; et al., (2008) relatam que o acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3), na doença de Fabry, pode ter seu início no período pré-natal, ou no útero, e perdurar por vários anos. O acúmulo lisossômico progressivo de GL-3 devido a idade avançada, pode causar insuficiência renal, levando a morte prematura, habitualmente aos 30 ou 40 anos de vida.

O diagnóstico da DF, pode ser um pouco complicado e demorar mais, porque a doença não costuma apresentar sinais e sintomas muito específicos, podendo ser confundida com outras patologias como, artrite reumatoide juvenil, febre reumática, síndrome de Raynaud, neurose, lúpus, apendicite aguda ou esclerose múltipla (DESNICK, 2014).

Conforme Zarate & Hopkins (2010), alguns sintomas como a perda da função das glândulas sudoríparas, febre recorrente e parâmetros de inflamação no soro aumentados e transtornos digestivos podem ocorrer nos pacientes com a doença de Fabry. Pode haver ainda o embaçamento da córnea como manifestações dermatológicas angioqueratomas.

Desnick; et al., (2014) descrevem que:

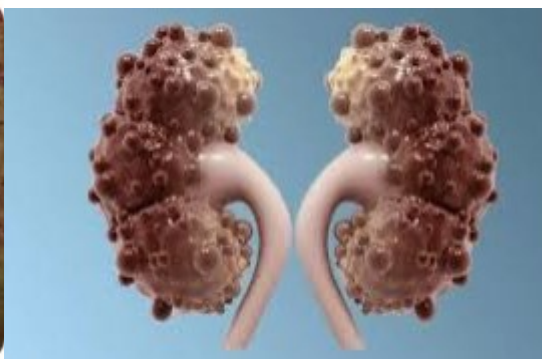
O diagnóstico em homens é feito pela atividade enzimática de alfa-galactosidase A (α -GAL) em plasma, leucócitos, fibroblastos de pele cultivados, tecido de biópsia ou sangue seco e em caso de atividade enzimática baixa, é realizada a análise de DNA para identificação da variante genética; enquanto o diagnóstico em mulheres é feito pela análise de DNA para identificação da variante genética. Embora mulheres com mutação no gene GLA possam ser assintomáticas ou apresentar manifestações clínicas leves, elas podem apresentar quadros tão graves quantos os homens, sendo importante o seu diagnóstico. O diagnóstico permite que profissionais monitorem sintomas novos e progressão da doença, além de ajudar a identificar outros membros da família com a doença (DESNICK, 2014, online).

Para Germain (2010), mesmo sendo a doença de Fabry grave e não ter cura, existe um tratamento, quando iniciado precocemente, que ajuda a melhorar a qualidade de vida do paciente.

Figura 2: Doença de Fabry na pele



Figura 3: Doença de Fabry nos rins



Fonte: Mendelics (2023)

Bernardes; et al., (2020) declaram que o tratamento mais adequado e recomendado é a terapia de reposição enzimática (TRE). Realizada através de uma infusão sanguínea, buscando suprir a falta completa ou parcial da enzima, independente de qual mutação levou à doença. O uso de uma chaperona farmacológica também foi aprovado como monoterapia para a doença de Fabry.

Desnick; et al., (2014) ressaltam que para que haja um tratamento sério, é necessária uma abordagem multidisciplinar que engloba: Geneticista; Nefrologista; Neurologista;

Cardiologista; além de outros profissionais de saúde. Onde todos os especialistas precisam monitorar os pacientes com doença de Fabry, preocupando-se com a emergência de novos sintomas, e a triagem dos sintomas existentes.

NEFRONOPTISE

De acordo com Kok (2023), ao um conjunto de doenças com padrão de herança autossômica recessiva, protagonizada por cistos, inflamação e fibrose renal causando a falência renal, é atribuído o nome Nefronoftise. Essa doença acomete cerca de 15% dos casos de insuficiência renal crônica em crianças e adultos jovens.

Koupepidou; et al., (2012) relatam que a nefronoftise está associada a 11 genes, levando a variação de cerca de 30 a 60% dos pacientes a sofrerem alterações no gene NPHP1. Além dessas alterações, também são previstas outras manifestações como: retinite pigmentar, fibrose hepática, deficiência intelectual e alterações neurológicas clínico-patológicas com o mesmo padrão de lesão glomerular histológica.

Segundo Rosenberg; et al (2017):

A glomerulosclerose segmentar focal (GESF) é um processo patológico crônico causado por lesão nos podócitos nos glomérulos renais. Manifesta-se inicialmente com proteinúria, que evolui para síndrome nefrótica e, por fim, para insuficiência renal em estágio terminal. A GESF é a principal causa glomerular de doença renal terminal (DRT) em adultos nos EUA e está presente em 15% das crianças que necessitam de terapia renal substitutiva (TRS) 8. A GESF pode ser classificada como primária, também denominada idiopática, secundária a uma doença subjacente ou genética (ROSENBERG; *et al.*, 2017, online).

Conforme Feltran; et al., (2017) o diagnóstico, tratamento e prognóstico da síndrome nefrótica são definidos através da identificação dos genes e a percepção da função do tipo de mutação na fisiopatologia e na representação genótipo/fenótipo.

Em 2017, Boyer; et al., ressaltaram que as causas genéticas da GESF aparecem como doença esporádica ou familiar, com padrões de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial (matrilinear). Os distúrbios variados podem acometer o desenvolvimento glomerular, que podem surgir durante a infância ou ainda na vida intrauterina, porém, em algumas pessoas a síndrome nefrótica só se manifesta na idade adulta.

Para Holmberg & Jalanko; (2016) as mutações no gene NPHS, geram a síndrome nefrótica do tipo finlandês, o protótipo da síndrome nefrótica congênita. Assim afirma que: “as mutações seguem um padrão autossômico recessivo de herança e está associada a mutações dos genes NPHS1 e NPHS2, que codificam nefrina e podocina, respectivamente, ambas proteínas transmembrana podocitárias do diafragma da fenda”.

Holmberg & Jalanko; (2016) relataram que durante os três primeiros meses de vida os pacientes podem desenvolver a proteinúria grave, não respondendo ao tratamento para redução da mesma, sendo assim, as complicações e as taxas de mortalidade avançam cada vez mais. A opção tratamento realizada para conter esse avanço, é a nefrectomia bilateral e diálise peritoneal seguida de transplante renal.

Segundo relato de PKD; (2015) as mutações no gene NPHS2 nos pacientes, levam a manifestação da síndrome nefrótica antes dos seis anos de idade. O tipo de mutação parece estar

ligado ao início da doença, pois alguns pacientes desenvolvem tardiamente, outros no início na adolescência ou ainda nos primeiros anos da vida adulta.

Os sintomas clínicos, que envolvem indivíduos entre um e nove anos de idade, são definidos por proteinúria nefrótica ou síndrome nefrótica, hematúria microscópica e progressão antecipada para DRC. Para a desaceleração do processo, são utilizados corticosteroides, inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e ciclosporina (KOUPEPIDOU, 2012).

Hildebrant; (2010) descreve que foram agrupadas a GESF familiar, as mutações genéticas, dos genes ARHGAP24, PTPRO e CD2AP. sendo os polimorfismos do gene APOL1, considerados alto risco para indivíduos afro- americanos.

Feltran; et al., (2017) afirmam que posteriormente ao transplante renal, observa-se uma baixa taxa de recidiva em pacientes com formas genéticas de GESF, havendo a necessidade de se realizar uma orientação genética na escolha de doadores vivos e conferir a possibilidade de dar à luz a uma criança afetada. O autor descreve como sinais de alerta para o nefrologista investigar: idade jovem de apresentação da doença; antecedentes familiares de nefropatia, atentando para a presença de casos de pacientes pediátricos ou adultos com histórico familiar de DRT ou síndrome nefrótica; e crianças com GESF que não reagem ao tratamento imunossupressor convencional.

Starr; et al., (2018), sobre o tratamento exclusivo para as formas genéticas da GESF, explica que:

Embora o progresso no entendimento da fisiologia podocitária ofereça novos alvos de tratamento, como modulação da atividade dos canais TRPC5 e TRPC6 Alguns estudos relataram resolução da proteinúria e progressão mais lenta da doença renal crônica com suplementação de CoQ10 em altas doses em distúrbios mitocondriais causados por mutações no gene COQ2 que se manifestam com síndrome nefrótica em pacientes pediátricos (STARR; *et al.*, 2018, online).

Angiomiolipomas são lesões renais, geralmente múltiplas e bilaterais, que tendem a aumentar de tamanho e número com a idade, consideradas benignas, que acometem cerca de 50-80% dos pacientes com TSC, causando alta morbimortalidade. Apresenta-se mais frequente na idade média de dez anos. Devido a sua alta vascularização, pode causar sangramento, dor, efeito de massa, obstrução do fluxo urinário e distorção do parênquima renal (STARR; et al., 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Giorgi, (2010) descreve doenças renais hereditárias, como as doenças que são herdadas de família, como pedras no rim ou rins policísticos, que podem ter como principais desencadeadores das Doenças Renais Crônicas (DRCs) a diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e histórico de doenças renais crônicas na família por causas genéticas. Para Peely; et al., (2021) as doenças renais demonstram um desenvolvimento gradual, permitindo ao organismo se adequar aos poucos à redução da função renal, dificultando o diagnóstico. Abensur (2021) concorda que as principais causas que levam à doença renal crônica, são diabetes e hipertensão.

Devuyst; et al., (2014), afirmam que grande parte dos pacientes portadores de DRC antes dos 25 anos de idade e até 10% dos adultos em terapia renal substitutiva possuem

alterações germinativas associadas à condição. Enquanto para Kok (2023), existem várias doenças renais hereditárias que podem causar diversos transtornos ao paciente, incluindo diálise, transplante de rins e até o óbito.

De acordo com Koupepidou; et al., (2012) uma das doenças do rins, a doença renal policística (DRP) é formada por cistos que substituem o tecido renal saudável, aumentando os rins, impedindo seu funcionamento adequado, podendo levar à insuficiência renal. Esses cistos podem se desenvolver também em outros órgãos. Huang; et al., (2011) explicam que diagnóstico da DRP, é feito através de exames de ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, exames de diagnóstico por imagem ou exames genéticos. Não há tratamento eficiente ao paciente antes do início dos sintomas e a maioria das pessoas diagnosticadas com essa doença, acabam necessitando de diálise ou transplante de rim.

Patel; et al., (2013) ressaltam que a doença renal cística se associa ao Teratoma Sacrococccígeno (TSC) e em metade dos pacientes, apresentam cistos únicos ou múltiplos. Caracteriza a doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) como uma mutação que faz com que a proteína fibrocistina se torne defeituosa. E a evolução do cisto, pode espremer os néfrons normais localizados ao redor, resultando em um baixo funcionamento dos rins. Enquanto Lakshmi; et al., (2014) ressaltam a existência de diversas imperfeições genéticas que podem causar a DRP e alguns tipos são provenientes do gene dominante, podendo haver também um tipo raro que é produzido por um gene recessivo. Ryan; et al., (2013) dão ênfase, as doenças renais hereditárias, Policística Autossômica Dominante (DRPAD) e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR), pela sua relevância. Já Chen; et al., (2012), que pacientes com DRPAD, apresentam formação de cistos, com distopia renal, ou não, sendo a localização pélvica a mais frequente.

Bennett (2015), relata que muitos cistos podem-se formar na doença renal policística, em um ou ambos os rins. Bleyer et al., (2023), destacam a doença cística medular renal tipo 1 como uma doença tubulointerstitial lentamente progressiva, que resulta em falência renal, necessitando de diálise ou até mesmo de transplante renal. E afirmam que, os cistos se manifestam de maneira lenta, tanto em número, quanto em tamanho. E apontam como sintomas mais comuns ,o desconforto ou dor do lado (flanco) ou abdominal, sangue na urina, micção frequente e dores intensas em cólica devido a cálculos renais, podendo as vezes ocorrer fadiga e náuseas

Quanto a doença de Fabri (DF), Ortiz (2018), classifica como uma doença hereditária rara e progressiva identificada pela acumulação de glicosfingolipídios, uma doença originada por mutações no gene GLA que apresenta um padrão de herança ligada ao cromossomo X e pode provocar danos irreversíveis no coração, sistema nervoso e os rins. Bernardes; et al., (2020), afirmam que as mutações no gene GLA, encontrado no cromossomo X, geram problemas na síntese e/ou função da alfa-galactosidase A (alfa-gal-A). Enquanto para Laney; et al., (2008) o acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3), na doença de Fabry, pode ter seu início no período pré-natal, ou no útero, e perdurar por vários anos.

Desnick, (2014) afirma que o diagnóstico da DF, pode ser um pouco complicado e demorar mais, devido a falta de sinais ou sintomas apresentados pela doença. Em homens, o diagnóstico é feito através da atividade enzimática de alfa-galactosidase e em mulheres, pela análise de DNA para identificação da variante genética. Já Zarate & Hopkins (2010), apontam que sintomas como a perda da função das glândulas sudoríparas, febre recorrente e parâmetros

de inflamação no soro aumentados e transtornos digestivos podem ocorrer nos pacientes com a doença de Fabry. Para Germain (2010), apesar da doença de Fabry ser grave e não ter cura, existe um tratamento, quando iniciado precocemente, que ajuda a melhorar a qualidade de vida do paciente.

Bernardes; et al., (2020) declaram que a terapia de reposição enzimática (TRE), realizada através de uma infusão sanguínea, é o tratamento mais adequado e recomendado para a doença de Fabry. Enquanto Desnick; et al., (2014) ressaltam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar englobando, geneticista, nefrologista, neurologista, cardiologista; além de outros profissionais de saúde que para que haja um tratamento eficiente.

A Nefronoftise, de acordo com Kok (2023), é um conjunto de doenças com padrão de herança autossômica recessiva, protagonizada por cistos, inflamação e fibrose renal, que causam a falência renal, acometendo cerca de 15% dos casos de insuficiência renal crônica em crianças e adultos jovens. Para Koupepidou; et al., (2012) a nefronoftise está associada a 11 genes, levando os pacientes a sofrerem alterações no gene NPHP1. Podendo ocorrer outras alterações, como retinite pigmentar, fibrose hepática, deficiência intelectual e alterações neurológicas clínico-patológicas com o mesmo padrão de lesão glomerular histológica.

Conforme Feltran; et al., (2017) a definição do diagnóstico, tratamento e prognóstico da síndrome nefrótica está na identificação dos genes e a percepção da função do tipo de mutação na fisiopatologia e na representação genótipo/fenótipo.

Boyer; et al., (2017) ressaltaram que as causas genéticas da GESF aparecem como doença esporádica ou familiar, com padrões de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial (matrilinear). Para Holmberg & Jalanko; (2016) as mutações no gene NPHS, geram a síndrome nefrótica do tipo finlandês, o protótipo da síndrome nefrótica congênita e que durante os três primeiros meses de vida os pacientes podem desenvolver a proteinúria grave. Já para PKD; (2015) as mutações no gene NPHS2 nos pacientes, levam a manifestação da síndrome nefrótica antes dos seis anos de idade. Enquanto Koupepidou, et al., (2012) afirmam que os sintomas clínicos, que envolvem indivíduos entre um e nove anos de idade, são definidos por proteinúria nefrótica ou síndrome nefrótica, hematúria microscópica e progressão antecipada para DRC. Feltran; et al., (2017) afirmam que após o transplante renal, há uma baixa taxa de recidiva em pacientes com formas genéticas de GESF, havendo a necessidade de se realizar uma orientação genética na escolha de doadores vivos.

Starr; et al., (2018), caracteriza a Angiomiolipomas como lesões renais, geralmente múltiplas e bilaterais, que tendem a aumentar de tamanho e número com a idade, consideradas benignas, que causam alta morbimortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa mostrou que as doenças renais hereditárias, podem se agravar ao ponto de levar o paciente a óbito.

Doenças renais consideradas genéticas são as doenças que danificam a estrutura e o funcionamento dos rins.

Dentre essas doenças, as mais graves e comuns são a doença renal policística, a doença

de Fabry e a nefronoftise.

No Brasil, é grande o número de pessoas acometidas pelas doenças renais. Estima-se que cerca de 10.000.000 de pessoas possuam a doença.

Geralmente a doença só manifesta sintomas quando já há um comprometimento dos rins.

As doenças renais policísticas formam um grupo de patologias graves que podem causar a falência renal do indivíduo, sendo que as mais graves são as formas autossômica dominante (DRPAD), que é a doença renal congênita mais frequente, e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR), que com sua mutação faz com que a proteína fibrocistina se torne defeituosa. A DRPAR pode se manifestar em bebês com aumento excessivo do funcionamento renal ou mais tarde com insuficiência renal juntamente com hipertensão portal e sistêmica.

A doença de Fabry, é considerada uma doença como uma deficiência inerente do metabolismo dos glicosíngolipídios, proveniente de mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A disponibilidade atual de tratamento específico obriga ao diagnóstico o mais rápido possível.

A Nefronoftise se apresenta como um conjunto de doenças com padrão de herança autossômica recessiva, protagonizada por cistos, inflamação e fibrose renal que provocam a falência renal, podendo acometer cerca de 15% dos casos de insuficiência renal crônica em crianças e adultos jovens.

Os diagnósticos essenciais para as doenças renais hereditárias são, os exames radiográficos, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Várias drogas que foram estudadas e demonstraram sua eficiência em diminuir o tamanho dos cistos.

Devido ao grande número de pessoas acometidas por doenças renais, faz-se necessário cada vez mais estudos, buscando aprimorar, os diagnósticos e tratamentos dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABENSUR, H. Doenças renais são silenciosas. Nefrologista responsável pela diálise do Hospital das Clínicas de São Paulo, SP. 2021.
- BENNETT WM, M.D. “Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Update for Internists”. Korean J Intern Med, 24:165-168. 2015.
- BERNARDES TP, FORESTO RD, KIRSZTAJN GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Rev Assoc Med Bras.13;66Suppl 1(Suppl 1): s10-s16. 2020.
- BLEYER AJ, ŽIVNÁ M, KIDD K, et al. Doença Renal Tubulointerstitial Autossômica Dominante – MUC1. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2023.
- BOYER O, DORVAL G, SERVAIS A. Hereditary Podocytopathies in Adults: The Next Generation. Kidney Dis. (2); 3:50-56. 2017.
- BRANTON MH, SCHIFFMANN R, SABNIS SG, MURRAY GJ, QUIRK JM, ALTARESCU G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 81:122-38. 2012.
- CHEN D, MA Y, MAO Z, MEI C. “Ectopic (pelvic) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. Internal Medicine, 49: 2525-2526. 2012.
- DESNICK RJ, BRADY R, BARRANGER J, COLLINS AJ, GERMAIN DP, GOLDMAN M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. Feb 18;138(4):338-46. 2014.
- DEVUYST O, KNOERS NV, REMUZZI G, SCHAEFER F. Conselho do Grupo de Trabalho para Doenças Renais Herdadas da Associação Renal Europeia e da Associação Europeia de Diálise e Transplante. Rare inherited kidney

- diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 383 (9931):1844-59. 2014.
- EURORDIS. Survey of diagnostic delays for 8 rare diseases in Europe. Available from http://www.eurordis.org/big_article.php3?id_article=454. 2019.
- FELTRAN LS, VARELA P, SILVA ED, VERONEZ CL, FRANCO MC, FILHO AP, et al. Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children with Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation*.101(12):2905-912. 2017.
- GERMAIN DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 22; 5:30. 2010.
- GIORGI, D. M. A. Tabagismo, hipertensão arterial e doença renal. *Revista Hipertensão*. v. 13, n. 4, p. 256-60, 2010.
- HILDEBRANDT F. Genetic kidney diseases. *Lancet*.375(9722):1287-1295. 2010.
- HOLMBERG C, JALANKO H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatric Nephrol*. 29 (12):2309-17. 2016.
- HUANG E, PICOTA MS, MCCUNE T, MELANCON JK, MONTGOMERY RA, UGARTE R, et al. “DNA Testing For Live Kidney Donors At Risk For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”. *Transplantation*. 87(1): 133–137. 2011.
- INTERFARMA. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. 2018. Disponível: from: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras-a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf> Acesso: nov. 2023.
- KOK; F. Doenças renais genéticas. Cleandra Gregório. Mendelics. São Paulo, SP. 2023.
- KOUPEPIDOU P, FELEKKIS KN, KRÄNZLIN B, STICHT C, GRETZ N, DELTAS C. “Cyst formation in the PKD2 (1-703) transgenic rat precedes deregulation of proliferation-related Pathways”. *BMC Nephrology*, 11-23. 2012.
- LAKSHMI Y, DEVI BV, SARALA S. “Renal cysts in Caroli’s disease”. *Indian Journal of Nephrology*. Vol 20. 2014.
- LANEY DA, FERNHOFF PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns*. Feb;17(1):79-83. 2008.
- ORTIZ A, GERMAIN DP, DESNICK RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 123(4):416-427. 2018.
- PATEL V, CHOWDHURY R, IGARASHI P. “Advances in the Pathogenesis and Treatment of Polycystic Kidney Disease”. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 18(2): 99. 2013.
- PECLY, INAH MARIA D. et al. COVID-19 e doença renal crônica: uma revisão abrangente. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 3, n. 3, p. 1-10, 9 abr. 2021.
- PKD Foundation. Polycystic Kidney Disease. 2015.
- RYAN S, VERGHESE S, CIANCIOLA NL, COTTON CU, CARLIN CR. “Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Epithelial Cell Model Reveals Multiple Basolateral Epidermal Growth Factor Receptor Sorting Pathways”. *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 21: 2732–2745. 2013.
- ROSENBERG AZ, KOPP JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*.12(3):502-17. 2017.
- STARR MC, CHANG IJ, FINN LS, SUN A, LARSON AA, GOEBEL J, et al. C. COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*.33(7):1257-61. 2018.
- SCHIEPPATI A, HENTER JI, DAINA E, APERIA A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 371(9629):2039-41. 2018.
- ZARATE YA, HOPKIN RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 372:1427-35. 2010.

USO DA TERMOGRAFIA COMO UM INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA DOR E DA INFLAMAÇÃO NA PRÁTICA FISIOTERÁPICA.

USE OF THERMOGRAPHY AS AN INSTRUMENT FOR ASSESSING PAIN AND INFLAMMATION IN PHYSIOTHERAPY PRACTICE.

USO DE LA TERMOGRAFÍA COMO INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN EN LA PRÁCTICA DE FISIOTERAPIA.

Mauro Luís Melo Pinto

maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luís Melo. **Uso da termografia como um instrumento de avaliação da dor e da inflamação na prática fisioterápica.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 69 – 78, junho/2024. ISSN/2675 – 5203

RESUMO

A termologia foi inicialmente registrada por volta de 400 a.C. por Hipócrates. A termografia infravermelha surge como um novo conceito na medição da termogênese em sistemas biológicos. Tem importante destaque também na fisioterapia no que diz respeito à avaliação e diagnóstico de pacientes que possuem algum tipo de algia ativa. Este artigo teve como objetivo elucidar sobre a termografia e suas propriedades, bem como entender seu mecanismo biofísico. Além disso, foi possível verificar por meio de uma revisão da literatura, alguns estudos que comprovaram que a termografia pode ser um importante aliado no diagnóstico e na avaliação da dor e de inflamações que acometem pacientes, sendo até mesmo uma possibilidade de reduzir a exposição de pacientes à exames de imagem como o raio-x. Concluiu-se então que a termografia é um importante instrumento de imagem termográfica para a realização de controle de inflamações, diagnósticos e avaliação da dor.

Palavras-chave: Fisioterapia; Termografia; Termorregulação

SUMMARY

Thermology was initially recorded around 400 BC by Hippocrates. Infrared thermography emerges as a new concept in measuring thermogenesis in biological systems. It is also important in physiotherapy with regard to the evaluation and diagnosis of patients who have some type of active pain. This article aimed to elucidate thermography and its properties, as well as understand its biophysical mechanism. Furthermore, it was possible to verify, through a review of the literature, some studies that proved that thermography can be an important ally in the diagnosis and evaluation of pain and inflammation that affects patients, even being a possibility of reducing exposure to patients undergo imaging tests such as x-rays. It was then concluded that thermography is an important thermographic imaging instrument for controlling inflammation, diagnosing and evaluating pain.

Keywords: Physiotherapy; Thermography; Thermorregulation

RESUMEN

La termología fue registrada inicialmente alrededor del año 400 a. C. por Hipócrates. La termografía infrarroja surge como un nuevo concepto en la medición de la termogénesis en sistemas biológicos. También es importante en fisioterapia con respecto a la evaluación y diagnóstico de pacientes que presentan algún tipo de dolor activo. Este artículo tuvo como objetivo dilucidar la termografía y sus propiedades, así como comprender su mecanismo biofísico. Además, se pudo constatar, a través de una revisión de la literatura, algunos estudios que comprobaron que la termografía puede ser un aliado importante en el diagnóstico y evaluación del dolor y la inflamación que afecta a los pacientes, siendo incluso una posibilidad de reducir la exposición de los pacientes sometidos a imágenes. pruebas como radiografías. Luego se concluyó que la termografía es un importante instrumento de imágenes termográficas para controlar la inflamación, diagnosticar y evaluar el dolor.

Palabras clave: Fisioterapia; Termografía; Termorregulación

INTRODUÇÃO

A termologia foi inicialmente registrada por volta de 400 a.C. por Hipócrates. Naquela época, Hipócrates formulou a ideia de que “Em qualquer parte do corpo, a presença de excesso de calor ou frio significa a presença de uma doença subjacente”. Na sequência deste conceito,

o conhecimento científico avançou e, no ano de 1800, o cientista William Herschel fez uma descoberta significativa relativamente à medição da temperatura dentro de cada cor do espectro visível, obtendo assim uma compreensão mais profunda das cores. William Herschel descobriu o que atualmente se chama radiação infravermelha. O infravermelho, tem um significado de “abaixo do vermelho”, caracteriza um segmento específico do espectro eletromagnético, uma escala empregada para categorizar diversas formas de emissões de energia (CÔRTE; HERNANDEZ, 2016).

Além das contribuições de William Herschel, a teoria do efeito fotoelétrico de Albert Einstein teve um papel fundamental na ampliação do entendimento da física subjacente à energia infravermelha. Na década de 1950, as forças armadas dos Estados Unidos aplicaram princípios de termologia para avançar no âmbito da defesa militar, objetivando a coleta de dados de temperatura por meio de câmeras de imagem infravermelha. Esses dispositivos modernos representaram uma revolução na ciência, rapidamente substituindo muitos dos métodos mais rudimentares de aferição de temperatura, como termômetros por meio de contato e termometria de cristal líquido. O benefício desses novos mecanismos de imagem reside na capacidade de verificar imagens termográficas no mesmo instante. A partir disso, a termografia infravermelha emergiu como uma ferramenta significativa (ROGALSKI, 2011).

Atualmente, a termografia infravermelha surge como um novo conceito na medição da termogênese em sistemas biológicos. Revela-se inestimável para confirmar diagnósticos clínicos, eliminando análises subjetivas e critérios pessoais. Por exemplo, é especialmente benéfico em casos que envolvem tumores de mama, melanomas, condições reumatológicas e doenças endocrinometabólicas fundamentais, como neuropatias diabéticas e pé diabético, onde os métodos de diagnóstico tradicionais podem ser insuficientes (BRANCO et al., 2023).

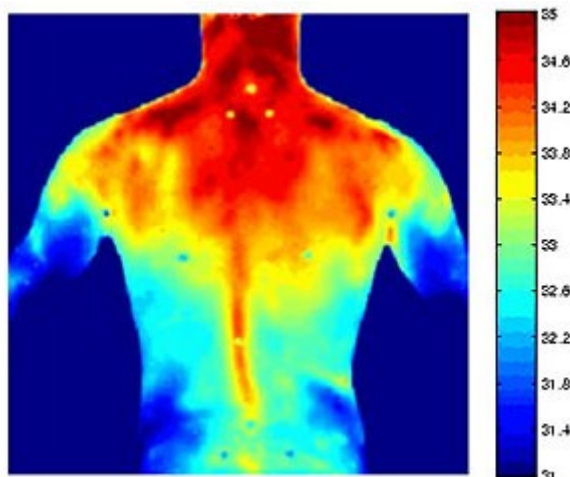
A termografia tem importante destaque também na fisioterapia no que diz respeito à avaliação e diagnóstico de pacientes que possuem algum tipo de algia ativa. Dessa forma esse trabalho visa trazer uma revisão da literatura existente para entender os benefícios da termografia na avaliação da dor.

TERMORREGULAÇÃO E TERMOGRAFIA: ASPECTOS BIOFÍSICOS.

A termorregulação corporal é um processo essencial que permite ao corpo humano manter uma temperatura interna estável e adequada para o funcionamento ideal. O sistema de termorregulação é complexo e envolve a coordenação de vários mecanismos, como a sudorese para resfriar o corpo em temperaturas elevadas e o tremor muscular para gerar calor em ambientes frios. O hipotálamo, localizado no cérebro, desempenha um papel central na regulação da temperatura corporal, recebendo informações de sensores periféricos e ajustando as respostas fisiológicas de acordo com as necessidades do corpo. Esse equilíbrio térmico é crucial para a homeostase e o bom funcionamento dos processos metabólicos e biológicos do organismo (CONDUTO, 2020).

A Figura 1 mostra um exemplo de imagem termográfica com a escala de temperaturas ao lado.

Figura 1 - Escala Termográfica



Fonte: ABRAFIBRO (2012)

Segundo Charkoudian (2003), a interpretação das imagens térmicas é simplificada pela física dos processos de radiação, especialmente as emissões de calor que envolvem radiação infravermelha. A fisiologia da termorregulação no corpo humano assegura e valida a análise das imagens obtidas na termografia. Isso ocorre devido ao fato de que a temperatura da pele é controlada por um sistema que possui complexidade e que depende do fluxo sanguíneo no tecido subcutâneo e da atividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS). O SNS desempenha o papel importante na regulação da circulação sanguínea na pele, dessa forma, sendo o principal controlador da emissão de calor. (CHARKOUDIAN, 2003).

Na medicina, as variações da temperatura corporal sempre serviram como indicador da interação entre saúde e doença. Imagens térmicas adquiridas por termografia têm sido empregadas no exame de doenças nas quais a temperatura da pele pode indicar a ocorrência de inflamação no tecido ou alterações no fluxo sanguíneo proveniente de anormalidades clínicas. A utilização de imagens térmicas para diagnóstico e monitoramento contínuo de patologias é viabilizada através da termografia (RING; AMMER, 2012).

De acordo com Leite (2013), a termografia infravermelha é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva e livre de radiação que pode avaliar processos fisiológicos associados à regulação da temperatura da pele, fator chave na manutenção da temperatura corporal geral. Como consequência natural da atividade metabólica, os humanos emitem continuamente níveis variados de energia no espectro infravermelho, e esta informação térmica pode ser quantificada e expressa. As emissões térmicas do corpo são captadas por meio de uma câmera especializada, sendo que o monitor exibe alterações na temperatura corporal vinculadas a alterações na circulação sanguínea (PRIEGO QUESADA et al., 2015).

Como a termografia é um método que envolve a captura gráfica das temperaturas superficiais da pele, ela emprega uma câmera infravermelha especializada de alto desempenho para esse fim. Este equipamento tem a capacidade de detectar a radiação infravermelha, que representa o calor emitido pelo corpo do paciente. Em termos de duração, um exame de termografia de corpo inteiro normalmente leva cerca de 1 hora, enquanto avaliações mais localizadas normalmente duram em média 15 a 20 minutos (PRIEGO QUESADA et al., 2015).

As cores estão ligadas à variação da temperatura corporal, desse modo, a termografia é avaliada por meio de uma escala de cores, na qual o azul significa temperaturas mais frias, o vermelho indica temperaturas mais altas e o preto está associado ao espaço aéreo. Conseqüentemente, quanto mais quente a região examinada, mais próxima a representação da cor estará do vermelho, enquanto uma menor quantidade de calor emitida pela superfície examinada pelo dispositivo resulta em uma maior aproximação do azul (HILDEBRANDT; RASCHNER; AMMER, 2010a).

Ao analisar os artigos acima citados, pode-se entender que a biofísica da termografia é uma área que envolve o estudo das interações entre processos biológicos e a emissão de radiação térmica. Ela se baseia no fato de que a temperatura da superfície do corpo humano está relacionada a processos metabólicos e fisiológicos subjacentes. Os objetos emitem radiação infravermelha com base em sua temperatura. A termografia captura essa radiação e a converte em imagens que representam variações de temperatura.

Em relação ao corpo humano, tem-se a regulação da temperatura corporal. O corpo mantém uma temperatura interna estável, e qualquer variação nesse equilíbrio pode ser detectada por meio de imagens termográficas. Então, faz-se a análise de padrões térmicos para identificar áreas de interesse. Por exemplo, áreas inflamadas ou com circulação sanguínea aumentada podem aparecer mais quentes nas imagens. Além disso, a termografia pode ser usada para estudar a resposta do corpo a estímulos externos, como o impacto de tratamentos ou terapias em condições de dor ou inflamação.

Os processos metabólicos no corpo humano geram calor como subproduto. Isso inclui a queima de calorias para obter energia e o funcionamento dos órgãos. A produção de calor está intimamente relacionada à atividade celular e à função dos órgãos. Portanto, áreas do corpo com maior atividade metabólica tendem a emitir mais radiação térmica. O fluxo sanguíneo é um fator crucial na regulação da temperatura corporal. Quando uma área do corpo está inflamada ou sofre de uma condição médica, pode haver um aumento no fluxo sanguíneo nessa região. Isso resulta em um aumento da temperatura superficial da pele nessa área, que pode ser detectado por meio de imagens termográficas (ROCHA e MORAIS, 2017).

O corpo humano tem sistemas de termorregulação que ajudam a manter a temperatura interna estável. Quando ocorrem alterações na temperatura corporal, o corpo reage para restaurar o equilíbrio. A termografia pode capturar essas variações de temperatura, revelando como o corpo responde a mudanças ambientais ou condições médicas. Lesões, inflamações também podem afetar a temperatura da pele. As áreas afetadas geralmente exibem padrões térmicos distintos nas imagens termográficas. Isso torna a termografia uma ferramenta útil no diagnóstico e monitoramento de lesões musculares, inflamações e doenças (ROCHA e MORAIS, 2017).

Ou seja, a radiação térmica é uma consequência natural dos processos biológicos que ocorrem no corpo humano. Ela está relacionada à produção de calor, ao fluxo sanguíneo, à termorregulação e às respostas do corpo a lesões e inflamações. A termografia aproveita essa relação para fornecer insights valiosos sobre a saúde e o funcionamento do corpo, tornando-se uma ferramenta útil em várias aplicações médicas e clínicas.

APLICAÇÃO DA TERMOGRAFIA

Além de servir como uma ferramenta valiosa para diagnosticar diversas disfunções e doenças em diferentes sistemas corporais, a termografia também é empregada no monitoramento de uma série de tratamentos e terapias (CUEVAS; QUINTANA; SERRANO, 2014) Através da termografia, torna-se possível identificar irregularidades orgânicas e processos inflamatórios agudos e crônicos, examinando padrões térmicos emitidos pelo corpo através da pele. Essa técnica permite avaliar o impacto dos medicamentos no diagnóstico diferencial de condições como lombalgia, dor pélvica e Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) (BRIOSCHI, et al., 2010). Além disso, é um procedimento recomendado nos casos em que há suspeita de inflamação crônica ou aguda e outras condições inflamatórias.

Um estudo realizado por Branco et al. (2023) teve como objetivo identificar o perfil térmico das extremidades inferiores de indivíduos diagnosticados com doenças de base endócrina metabólica e circulatória em tratamento de feridas ulcerativas. Para isso, foi feita uma avaliação termográfica de 19 regiões, localizadas nas áreas dorsal, plantar, lateral e medial das extremidades. Na análise qualitativa, as imagens com e sem ferida foram divididas de acordo com o diagnóstico. Após a divisão, foi feito um checklist para a avaliação qualitativa das imagens. Para esse estudo os pesquisadores contaram com 100 indivíduos, sendo 65 com doença circulatória e 35 com doença endócrina metabólica. Os grupos apresentaram características termográficas semelhantes, com sinais de hiperradiação nas feridas, predominantemente de colorações vermelho e branco. O perfil revelou discrepância na coloração das regiões de interesse da extremidade com e sem ferida, de acordo com os diagnósticos, como mostra a Figura 1. Dessa forma, esses pesquisadores concluíram que a termografia foi um método eficiente para o diagnóstico e para a avaliação da inflamação nesses indivíduos (BRANCO et al., 2023).

Figura 2 - avaliação termográfica de paciente com úlcera

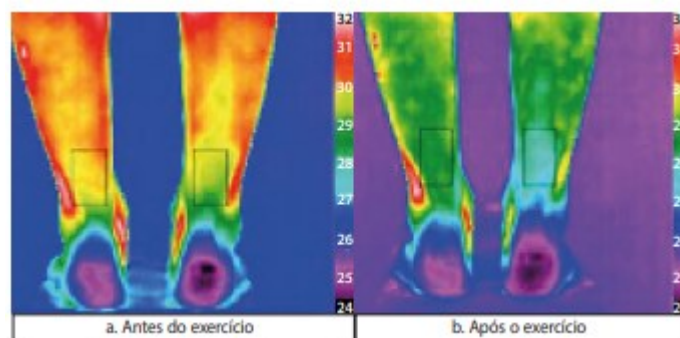


Legenda: a) região dorsal esquerda b) região medial direita c) imagem termográfica da região dorsal esquerda d) imagem termográfica da região medial direita. Fonte: Branco et al. (2023)

Em um estudo de caso analisado por Côrte e Hernandez (2017), um atleta de 22 anos, que se dedicava à corrida com uma média semanal de 40 a 100 km, foi diagnosticado com

tendinopatia na porção medial do calcâneo direito. A imagem termográfica revelou uma temperatura 1,6 graus inferior em comparação ao lado contralateral saudável. De acordo com os pesquisadores, essa temperatura mais baixa pode ser um indicativo de menor atividade metabólica devido à alteração na estrutura das fibras. O atleta passou por um tratamento de oito semanas e meia, e posteriormente, duas imagens termográficas foram realizadas: uma em repouso e outra após 45 minutos de corrida de baixa intensidade, como mostra a Figura 2. Durante o repouso, a diferença diminuiu para 0,6 graus, posteriormente ao exercício, a discrepância diminuiu para 1 grau. A termografia pode desempenhar um papel significativo no acompanhamento do treinamento em esportes, permitindo a avaliação de áreas corporais com maior consumo energético depois da realização de exercícios. (CÔRTE e HERNANDEZ, 2016).

Figura 3 – Imagem termográfica de tendão



Fonte: Côrte e Hernandez (2016)

Em um estudo que teve como objetivo analisar as respostas termográficas provenientes dos esforços realizados por jovens atletas em uma partida simulada de voleibol, participaram 17 jogadoras pertencentes a seleção roraimense infanto-juvenil. Foram coletados termogramas do bíceps, tríceps, quadríceps e isquiotibiais dos atletas antes e após a partida. Os resultados dos termogramas apresentaram variações de 0,8°C e 0,7°C nos lados direito/esquerdo do bíceps, 0,7°C e 0,8°C para o tríceps direito/esquerdo respectivamente. Na musculatura inferior, a análise termográfica apontou maiores variações para a musculatura do quadríceps após o jogo, com valores de 1,5°C para o lado direito e 1,1°C para o lado esquerdo. Os músculos isquiotibiais dos lados direito e esquerdo apresentaram aumentos de 0,7°C. Os pesquisadores concluíram que uma partida de voleibol ocasiona alterações térmicas nos músculos, com maior concentração nos quadríceps. E ainda, que a termografia pode ser considerada como um método que apresenta importante papel na mensuração e controle do desgaste físico em partidas de voleibol, ou seja, a termografia aqui também se mostrou como um instrumento de avaliação da condição do corpo eficiente (MORAIS et al., 2017).

Costa et al. (2013) propuseram duas formas de análise de imagens infravermelhas dos músculos mastigatório e trapézio superior para determinar a confiabilidade de ambas as formas de análise. Para isso, foram coletadas imagens infravermelhas dos músculos mastigatórios e trapézio superior de 64 voluntárias com e sem disfunção temporomandibular (DTM). Dois avaliadores realizaram a análise da imagem infravermelha, que consistia em medição da temperatura do comprimento do músculo e da porção central do músculo. Os resultados indicaram que as medidas de temperatura dos músculos mastigatórios e trapézio superior

realizadas pela análise do comprimento muscular e porção central proporcionaram excelente confiabilidade intra e interavaliadores (COSTA et al., 2013).

Wu et al. (2009) realizaram um estudo que examinou a utilidade de uma técnica de imagem térmica na avaliação das respostas fisiológicas locais antes e depois de terapias conservadoras para coccigodinia. Para isso, pacientes com coccigodinia foram selecionados com base em anamnese detalhada, exame clínico e radiografias de série dinâmica. Esses pacientes foram submetidos a modalidades terapêuticas compostas por 6 a 8 sessões de tratamentos de medicina manual (massagem dos levantadores seguida de técnica manipulativa de Maigne) e fisioterapia externa (diatermia por ondas curtas) 3 vezes por semana durante 8 semanas. Para avaliar, utilizaram a escala numérica de dor (NPRS) e termografia infravermelha (TRI) antes do tratamento e após 12 semanas deste.

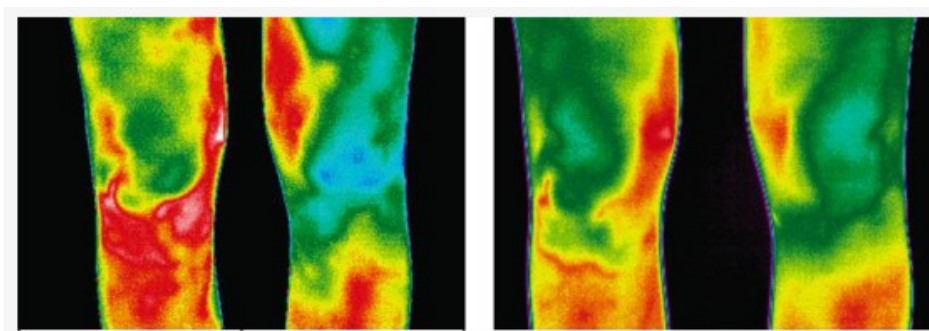
Os pesquisadores verificaram que houve diferenças significativas tanto na NPRS quanto na temperatura superficial obtida pela TRI no acompanhamento de 12 semanas. A correlação entre a melhoria da NPRS e a diminuição da temperatura foi significativamente alta. Dessa forma, concluíram que a TRI pode mostrar objetivamente a diminuição das temperaturas da superfície correlacionada com as mudanças na intensidade subjetiva da dor após o tratamento da coccigodinia. Com as vantagens de ser indolor, não invasiva e fácil de repetir, a TRI pode ser útil como ferramenta quantificável para monitorar a dinâmica da atividade da doença na coccigodinia (WU et al., 2009).

Um estudo realizado por Carvalho et al. (2013) teve como objetivo comparar as variações na temperatura superficial do músculo quadríceps femoral, em três momentos distintos, quando expostos a duas modalidades de crioterapia: sacos com gelo ou sacos contendo mistura de gelo e água. Para isso, participaram do estudo 18 indivíduos, com idade entre 18 e 25 anos, de ambos os sexos. Em cada voluntário foi realizada, simultaneamente, crioterapia com gelo na coxa esquerda e mistura de gelo e água na coxa direita, durante 15 minutos na região do quadríceps femoral. A temperatura superficial foi mensurada por um termógrafo e foram feitos registros nos momentos pré-crioterapia, imediatamente e 15 e 30 minutos após a retirada da modalidade de crioterapia. Foi verificado que ambas as modalidades de crioterapia foram eficientes para diminuir a temperatura do quadríceps femoral e a mistura de gelo e água foi capaz de induzir a uma temperatura mais baixa em relação àquela modalidade que usou somente gelo. Pode-se concluir com esse estudo também, que a termografia foi um importante instrumento para verificação da eficiência do tratamento proposto pelos pesquisadores (CARVALHO et al., 2012).

Trafarski et al. conduziram uma pesquisa para avaliar o uso da termografia na análise da eficácia do tratamento de crioterapia local em pacientes com artrite reumatoide. Para isso, eles mediram a intensidade da estimulação térmica durante o procedimento e o tempo que o corpo levou para responder ao estímulo, que consistia na aplicação de vapores de nitrogênio líquido ou ar fresco na mão. Ao comparar a distribuição de temperatura na superfície da mão em momentos diferentes - antes, imediatamente após e em intervalos específicos após a aplicação do estímulo - foi observado que a resposta do corpo à estimulação com vapores de nitrogênio líquido durou cerca de 2 horas, enquanto no caso de ar frio, o resfriamento durou aproximadamente 90 minutos. Essa pesquisa demonstrou que a termografia é uma técnica viável para medir as reações térmicas do corpo em resposta à crioterapia local, o que a torna útil para avaliar o progresso e monitorar o tratamento (TRAFARSKI et al., 2008).

Em outro estudo, Hildebrandt et al. empregaram a termografia para avaliar lesões resultantes de esforço repetitivo no joelho e tendinopatia patelar em esquiadores alpinos. O estudo ocorreu após um programa de treinamento pré-temporada que envolveu um aumento significativo na realização de saltos, intensificando a tensão sobre o tendão patelar. Quinze atletas foram acompanhados, sendo que sete deles relataram sintomas de reações locais no joelho, enquanto os demais não apresentavam sintomas. Os atletas com sintomas apresentaram uma diferença média de temperatura de $1,4 \pm 0,58$ °C entre o joelho sintomático e o joelho contralateral, ao passo que os atletas sem sintomas apresentaram uma variação média de temperatura entre ambos os joelhos de $0,3 \pm 0,61$ °C. Esse estudo também mostrou que a termografia é uma importante aliada para avaliar as lesões causadas por movimentos de repetição. A Figura 3 mostra uma imagem termográfica do aspecto dos joelhos de um atleta que sofreu ruptura do ligamento cruzado anterior (HILDEBRANDT; RASCHNER; AMMER, 2010).

Figura 4 - Figura termográfica dos joelhos de um atleta



Fonte: Hildebrandt; Raschner e Ammer, 2010)

MORASIEWICZ et al. (2008) realizaram uma pesquisa cujo objetivo foi estabelecer uma correlação entre a regeneração óssea, avaliada com base em evidências radiográficas, e imagens termográficas do membro registradas de forma não invasiva com câmera termográfica de maneira que uma correlação positiva permitiria uma redução no número de estudos de raios X no futuro.

Para isso, o alongamento ósseo pela técnica de distração osteogênica de Ilizarov foi realizado em 18 pacientes (9 homens e 9 mulheres) com idades entre 12 e 74 anos. Avaliações da regeneração óssea foram feitas durante visitas periódicas de acompanhamento com base em imagens de raios X e comparadas com imagens termográficas, com base nas quais foram estabelecidos índices térmicos. Os índices compreenderam a diferença nas temperaturas entre o membro alongado no local do alongamento e o membro contralateral no mesmo nível, bem como a diferença na temperatura do membro alongado no local do alongamento e em pontos próximos selecionados. A análise estatística dos resultados do monitoramento da distração osteogênese estabeleceu uma correlação estatisticamente significativa entre o estado regenerado e os índices térmicos.

Os pesquisadores concluíram que como método não invasivo de medição de temperatura, a termografia é um complemento valioso aos métodos diagnósticos tradicionais e pode ser usada com sucesso para monitorar e avaliar a formação e remodelação do regenerado em todas as fases do tratamento. É particularmente útil para a avaliação da regeneração óssea na tíbia. A correlação robusta entre os índices regenerado e térmico medidos com o índice de

correlação de Spearman permite uma redução no número de estudos radiográficos de até 50% na maioria dos casos. Além disso, a termografia permite a detecção precoce de inflamação dos tecidos moles ao redor dos fios de Kirschner (MORASIEWICZ et al., 2008).

Esses estudos corroboram para o entendimento da eficácia da termografia para determinadas condições de dor ou inflamação. Na área da fisioterapia, a termografia é uma ferramenta que permite aos profissionais avaliar e monitorar a condição física do paciente com precisão. Ao capturar imagens infravermelhas do corpo, a termografia fornece informações sobre variações de temperatura e padrões de fluxo sanguíneo, que são indicadores fundamentais de problemas músculo-esqueléticos e circulatórios. Na fisioterapia, esta tecnologia é particularmente benéfica para diagnosticar e acompanhar o progresso em condições como lesões desportivas, artrite e distúrbios circulatórios. Ao oferecer um método não invasivo e em tempo real de avaliação da resposta do paciente ao tratamento, a termografia aumenta a eficácia das intervenções fisioterapêuticas, ajudando os pacientes no seu caminho para a recuperação e melhoria da mobilidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A termografia, como destacado neste artigo, emerge como uma técnica de diagnóstico eficaz no campo da dor e da inflamação. Sua capacidade de capturar e traduzir as variações térmicas do corpo humano em imagens visuais tem demonstrado um potencial significativo em várias aplicações clínicas. O uso da termografia na identificação e avaliação da dor trouxe série de benefícios, incluindo o monitoramento de condições musculoesqueléticas, a avaliação da inflamação e o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Uma das características da termografia é a sua não invasividade. Ela permite uma avaliação segura, evitando procedimentos invasivos que podem causar desconforto aos pacientes. Isso a torna uma ferramenta particularmente útil em situações clínicas em que a dor é uma preocupação central. Além disso, a termografia oferece uma abordagem complementar aos métodos tradicionais de diagnóstico da dor, proporcionando uma visão alternativa da fisiologia do paciente.

Outro aspecto a ser destacado é a capacidade da termografia de fornecer informações em tempo real. Isso permite que os profissionais de saúde avaliem dinamicamente as mudanças nas assinaturas térmicas do corpo durante os testes de dor e o tratamento. O acompanhamento contínuo por meio da termografia pode ser útil para ajustar protocolos de tratamento e medir a eficácia das intervenções ao longo do tempo.

No entanto, é preciso reconhecer que a termografia não é uma solução isolada para o diagnóstico da dor. Ela é mais eficaz quando integrada a outras modalidades de imagem e informações clínicas. A abordagem multidisciplinar é essencial para garantir uma avaliação abrangente e precisa da dor e da inflamação, considerando todos os fatores relevantes.

À medida que a tecnologia termográfica continua a evoluir, é importante continuar pesquisando e refinando seus protocolos. À medida que a compreensão cresce, pode-se maximizar o potencial da termografia na identificação de padrões térmicos associados à dor e à inflamação, levando a diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

Em resumo, a termografia representa uma adição ao arsenal de ferramentas no diagnóstico da dor e da inflamação. Seu potencial para aprimorar a precisão do diagnóstico,

melhorar a compreensão das condições de dor e otimizar o tratamento é promissor. Com a pesquisa contínua e o aprimoramento das práticas clínicas, a termografia pode desempenhar um papel cada vez mais significativo no bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAFIBRO. Termografia infravermelha auxilia na verificação de síndrome dolorosa. *In: Termografia infravermelha auxilia na verificação de síndrome dolorosa. [S. l.], 2012. Disponível em: <https://www.abrafibro.com/2012/12/termografia-infravermelha-auxilia-na.html>. Acesso em: 17 out. 2023.*
- BRANCO, R. L. L. et al. Perfil termográfico das extremidades inferiores de indivíduos em tratamento de feridas ulcerativas: uma exploração qualitativa das imagens. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 30, 2023.
- CARVALHO, A. R. DE et al. Variação de temperatura do músculo quadríceps femoral exposto a duas modalidades de crioterapia por meio de termografia. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 18, n. 2, p. 109–111, abr. 2012.
- CHARKOUDIAN, N. Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How It Works, When It Does Not, and Why. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 78, n. 5, p. 603–612, maio 2003.
- CÔRTE, A. C. R. E; HERNÁNDEZ, A. J. Termografia médica infravermelha aplicada à medicina do esporte. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 22, n. 4, p. 315–319, ago. 2016.
- COSTA, A. C. S. et al. Intra and inter-rater reliability of infrared image analysis of masticatory and upper trapezius muscles in women with and without temporomandibular disorder. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 17, n. 1, p. 24–31, fev. 2013.
- CUEVAS, F. I. et al. Monitoring skin thermal response to training with infrared thermography. *New Stud Athl*, v. 29, n. 1, p. 57-71, 2014.
- CONDUTO, J. C. M. A importância da termografia clínica como ferramenta auxiliar diagnóstica. Monografia. Mossoró, 2020.
- HILDEBRANDT, C.; RASCHNER, C.; AMMER, K. An Overview of Recent Application of Medical Infrared Thermography in Sports Medicine in Austria. *Sensors*, v. 10, n. 5, p. 4700–4715, 7 maio 2010a.
- HILDEBRANDT, C.; RASCHNER, C.; AMMER, K. An Overview of Recent Application of Medical Infrared Thermography in Sports Medicine in Austria. *Sensors*, v. 10, n. 5, p. 4700–4715, 7 maio 2010b.
- LEITE, M.M.P. Termografia Clínica funcional por imagem infravermelha. *In: AGNE, J. E. Eletro termo fototerapia. 2. ed. Porto Alegre: Santa Maria, p.536, 2013.*
- MORASIEWICZ, L. et al. Use of thermography to monitor the bone regenerate during limb lengthening--preliminary communication. *Ortopedia, traumatologia, reabilitação*, v. 10, n. 3, p. 279–85, 2008.
- MORAIS, Noeme Alves et al. Respostas termográficas dos esforços em atletas de voleibol. *Corpoconsciência*, p. 8-14, 2017.
- PRIEGO QUESADA, J. I. et al. Relationship between skin temperature and muscle activation during incremental cycle exercise. *Journal of Thermal Biology*, v. 48, p. 28–35, fev. 2015.
- RING, E. F. J.; AMMER, K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiological Measurement*, v. 33, n. 3, p. R33–R46, 1 mar. 2012.
- ROGALSKI, A. Recent progress in infrared detector technologies. *Infrared Physics & Technology*, v. 54, n. 3, p. 136–154, maio 2011.
- TRAFARSKI, A. et al. The Quality of Diagnosis by IR Thermography as a Function of Thermal Stimulation in Chosen Medical Applications. *Proceedings of the 2008 International Conference on Quantitative InfraRed Thermography. Anais...QIRT Council, 2008.*
- WU, C.-L. et al. The Application of Infrared Thermography in the Assessment of Patients With Coccygodynia Before and After Manual Therapy Combined With Diathermy. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, v. 32, n. 4, p. 287–293, maio 2009.

OZONIOTERAPIA E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: QUAIS OS EFEITOS EM PACIENTES COM ALZHEIMER?

OZONE THERAPY AND NEURODEGENERATIVE DISEASES: WHAT ARE THE EFFECTS ON PATIENTS WITH ALZHEIMER?

OZONOTERAPIA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS EN LOS PACIENTES CON ALZHEIMER?

Mauro Luís Melo Pinto
maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luís Melo. **Ozonioterapia e as doenças neurodegenerativas: quais os efeitos em pacientes com alzheimer?**. Revista Internacional Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 79 – 86, junho/2024. ISSN/2675 – 5203

RESUMO

O ozônio é um gás instável e protetor da radiação na estratosfera. A ozonioterapia é utilizada há 40 anos, mas ainda não é reconhecida como medicina ortodoxa. A compreensão sobre compostos tóxicos e seus efeitos no corpo está em constante mudança. A ozonioterapia pode ajudar no tratamento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. O ozônio foi descoberto em 1785 e seu uso medicinal iniciou após estudos do Dr. Wolff. A ozonioterapia pode ser eficaz em doses adequadas, mas alta dose pode desencadear resposta inflamatória. A teoria da hormese explica seus efeitos benéficos e a administração varia de acordo com o tratamento. O ozônio se dissolve em fluidos corporais e reage com biomoléculas. O estresse oxidativo moderado aumenta a ativação do Nrf2, que aumenta a concentração de enzimas antioxidantes. Doenças como Parkinson, Alzheimer e demência senil são afetadas pelo estresse oxidativo, que pode causar perda cognitiva e comprometimento fisiológico. A hipótese da cascata amiloide é a explicação mais provável para a doença de Alzheimer, em que a agregação de peptídeos A β 1-42 leva à toxicidade neuronal. O estresse oxidativo pode contribuir para o surgimento e progressão da doença de Alzheimer e é responsável pela geração de espécies reativas de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. O ozônio é usado para tratar dores neuropáticas e pode retardar a neurodegeneração por meio da interação entre O $_3$ e Nrf2, levando a processos antioxidantes, antiapoptóticos e pró-autofágicos. A ozonioterapia também pode ativar o Nrf2 e suprimir a resposta inflamatória. Em conclusão, a ozonioterapia pode ser utilizada para tratar doenças neurodegenerativas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, pois aumenta circulação e reduz a inflamação cerebral, mas ainda é necessário que haja mais pesquisas.

Palavras-chave: ozonioterapia, doenças neurodegenerativas, alzheimer

SUMMARY

Ozone is an unstable and radiation shielding gas in the stratosphere. Ozone therapy has been used for 40 years, but it is still not recognized as orthodox medicine. Our understanding of toxic compounds and their effects on the body is constantly changing. Ozonotherapy can help in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. Ozone was discovered in 1785 and its medicinal use began after studies by Dr. Wolff. Ozone therapy can be effective in adequate doses, but high doses can trigger an inflammatory response. Hormesis theory explains its beneficial effects and administration varies according to treatment. Ozone dissolves in body fluids and reacts with biomolecules. Moderate oxidative stress increases Nrf2 activation, which increases the concentration of antioxidant enzymes. Diseases such as Parkinson's, Alzheimer's and senile dementia are affected by oxidative stress, which can cause cognitive loss and physiological impairment. The amyloid cascade hypothesis is the most likely explanation for Alzheimer's disease, in which the aggregation of A β 1-42 peptides leads to neuronal toxicity. Oxidative stress may contribute to the onset and progression of Alzheimer's disease and is responsible for the generation of reactive oxygen, nitrogen or sulfur species. Ozone is used to treat neuropathic pain and can delay neurodegeneration through the interaction between O $_3$ and Nrf2, leading to antioxidant, anti-apoptotic and pro-autophagic processes. Ozone therapy can also activate Nrf2 and suppress the inflammatory response. In conclusion, ozone therapy can be used to treat neurodegenerative diseases with antioxidant and anti-inflammatory properties, as it increases circulation and reduces brain inflammation, but more research is needed.

Keywords: ozone therapy, neurodegenerative diseases, alzheimer's

RESUMEN

El ozono es un gas inestable y protector contra la radiación en la estratosfera. La ozonoterapia se ha utilizado durante 40 años, pero aún no se reconoce como medicina ortodoxa. Nuestra comprensión de los compuestos tóxicos y sus efectos en el cuerpo cambia constantemente. La ozonoterapia puede ayudar en el tratamiento de

enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El ozono fue descubierto en 1785 y su uso medicinal comenzó después de los estudios del Dr. Wolff. La ozonoterapia puede ser efectiva en dosis adecuadas, pero las dosis altas pueden desencadenar una respuesta inflamatoria. La teoría de la hormesis explica sus efectos beneficiosos y la administración varía según el tratamiento. El ozono se disuelve en los fluidos corporales y reacciona con biomoléculas. El estrés oxidativo moderado aumenta la activación de Nrf2, lo que aumenta la concentración de enzimas antioxidantes. Enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer y la demencia senil se ven afectadas por el estrés oxidativo, que puede provocar pérdida cognitiva y deterioro fisiológico. La hipótesis de la cascada amiloide es la explicación más probable de la enfermedad de Alzheimer, en la que la agregación de los péptidos A β 1-42 conduce a la toxicidad neuronal. El estrés oxidativo puede contribuir a la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer y es responsable de la generación de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno o azufre. El ozono se usa para tratar el dolor neuropático y puede retrasar la neurodegeneración a través de la interacción entre O $_3$ y Nrf2, lo que lleva a procesos antioxidantes, antiapoptóticos y proautofágicos. La terapia de ozono también puede activar Nrf2 y suprimir la respuesta inflamatoria. En conclusión, la ozonoterapia se puede utilizar para tratar enfermedades neurodegenerativas con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ya que aumenta la circulación y reduce la inflamación cerebral, pero se necesita más investigación.

Palabras clave: ozonoterapia, enfermedades neurodegenerativas, alzheimer

INTRODUÇÃO

Descoberto em meados do século XIX, o ozônio é um gás composto por três átomos de oxigênio e caracterizado por sua estrutura dinamicamente instável. Na forma líquida ou sólida, é incolor, de odor acre e explosivo. O gás tem uma meia-vida de 40 minutos a 20°C e cerca de 140 minutos a 0°C. Na natureza, é abundante somente na estratosfera, onde suas concentrações chegam a atingir 16-20 mg/m³. Nessa camada, o ozônio é produzido pela ação da radiação solar ultravioleta e, por sua vez, protege a Terra dessa radiação.

A ozonioterapia, em especial a auto-hemoterapia ozonizada (O $_3$ -AHT), tem sido utilizada há quase 40 anos. O primeiro relato sobre essa terapia foi publicado em 1974 por Wolff. Embora a ozonioterapia seja agora usada em todo o mundo, ainda não foi reconhecida como medicina ortodoxa em todos os países. Há cerca de duas décadas, o óxido de nitrogênio (NO) e o monóxido de carbono (CO) eram considerados apenas como poluentes tóxicos do ar ou gases provenientes da fumaça do cigarro. Entretanto, atualmente, são considerados gases essenciais, já que tanto o NO quanto o CO desempenham papéis fisiológicos importantes dentro do corpo. Da mesma forma, o sulfeto de hidrogênio, que é um gás tóxico, agora é utilizado como droga para o tratamento da osteoporose. Além disso, doses baixas de radiação foram relatadas como tendo efeitos benéficos dentro das células irradiadas, prolongando a vida útil das células através do mecanismo de hormese. Portanto, a compreensão sobre compostos tóxicos e seus efeitos dentro do corpo parecem estar em constante mudança, já que se percebe que a toxicidade depende inteiramente da dosagem e o mesmo ocorre com o Ozônio, um gás com poderoso efeito antioxidante que só traz malefícios se utilizado em dosagens incorretas (JOLLY e MEYER, 2009).

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de demência que é diagnosticada em pacientes com mais de 65 anos, sendo chamada de DA de início tardio nesse caso. Além disso, há casos de pessoas com menos de 60 anos sendo acometidas pela doença, que é então chamada de DA de início precoce. Atualmente, estima-se que cerca de 47 milhões de pessoas sejam afetadas por essa doença (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016; KUMAR et al., 2016)

A ozonioterapia pode ser uma aliada no tratamento das condições adjacentes ao Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas, além de ser uma excelente alternativa para a melhoria da saúde do idoso e por consequente da sua qualidade de vida, por este motivo essa

pesquisa se propôs a entender como a técnica que utiliza o ozônio medicinal pode atuar nos pacientes portadores de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer.

O OZÔNIO E OZONIOTERAPIA

O ozônio foi descoberto por Van Mauren em 1785 como o odor característico que emite, mas a primeira identificação dele como um composto químico distinto só foi feita por Schönbein em 1840. Em 1896, Nikola Tesla patenteou um gerador de ozônio. A terapia com ozônio começou a ser utilizada após os estudos do Dr. H.H. Wolff foi incorporada ao tratamento de doenças inflamatórias crônicas no campo ortopédico seguindo os estudos de Bocci. Quando usado em doses adequadas, o ozônio demonstrou ser eficaz na indução de estresse oxidativo bem tolerado. No entanto, é uma substância metaestável e deve ser gerada no local, sendo contraindicada a inalação pulmonar, pois pode desencadear uma resposta inflamatória. Embora exista fama de toxicidade do ozônio, a incidência de efeitos negativos é de apenas 0,0007%, uma das mais baixas da medicina. Jacobs (1982) examinou todos os possíveis efeitos negativos da ozonioterapia, incluindo quatro mortes devido à injeção intravenosa direta do gás em seus dados, mas desde então outras mortes por negligência ocorreram, pelo menos três delas na Itália (BOCCI, 2011).

O efeito do ozônio medicinal como substância pode ser explicado pela teoria da hormese, que se refere aos efeitos benéficos de doses baixas. No entanto, quando administrado em altas doses, pode desencadear uma resposta que aumenta a resistência do corpo.

A administração da ozonioterapia varia de acordo com os objetivos do tratamento e o foco do tratamento. A terapia combina uma mistura de oxigênio com diversas faixas terapêuticas que vão de 10 a 80 µg/ml de gás por ml de sangue (BOCCI, 2006).

O sangue humano contém um grande número de antioxidantes como ácido úrico, ácido ascórbico, cisteína, glutathiona, albumina, certas proteínas quelantes como a albumina e enzimas como a catalase, o redox sistema de GSH, NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e superóxido dismutase (SOD) (BOCCI et al., 2005).

Como qualquer outro gás, o ozônio se dissolve em contato com fluidos corporais de acordo com a Lei de Henry em relação temperatura, pressão e concentração de ozônio reagindo imediatamente assim que é dissolvido: $O_3 + \text{biomoléculas} \rightarrow O_2 + O_2 + \text{energia}$. Dessa forma, o oxigênio atômico comporta-se como um átomo reativo. A molécula fundamental de EROs (espécies reativas de oxigênio) é o peróxido de hidrogênio H_2O_2 , que é um oxidante não radical capaz de atuar como um mensageiro de ozônio responsável por provocar vários efeitos biológicos e terapêuticos. Fisiologicamente, eles atuam como reguladores da transdução de sinal e representam importantes mediadores da defesa do hospedeiro e respostas imunes (DATTILO et al., 2015).

A reação do O_3 com a água causa a formação de um mol de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e dois moles de produtos de oxidação lipídica com ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), formando uma mistura de produtos de ozonização lipídica (LOP), incluindo radicais lipoperoxil.

O estresse oxidativo moderado causado pelo O_3 aumenta a ativação do fator de transcrição do núcleo mediado por via fator eritroide relacionado ao fator 2 (Nrf2), que é

responsável por ativar a transcrição de elementos de resposta antioxidante. Após sua indução, a concentração de enzimas antioxidantes aumenta em resposta ao estresse oxidativo (BOCCI et al., 2015).

VIA DE APLICAÇÃO SISTÊMICA DO OZÔNIO

A aplicação sistêmica ajuda a modular o sistema imunológico do paciente, aumentando a produção de antioxidantes endógenos celulares e liberando substâncias que fornecem informações valiosas ao sistema imunológico. Isso proporciona suporte para controlar o estresse oxidativo. (BOCCI, 2006).

Existem duas vias comuns de aplicação sistêmica: a Auto-hemoterapia, na qual o sangue do paciente é misturado com ozônio e reintroduzido através de infusão intravenosa, e a insuflação retal, na qual o gás de ozônio dissolve rapidamente no conteúdo luminal do intestino. Ambas as técnicas têm efeitos imunomoduladores e anti oxidantes, ativando o metabolismo celular. Na insuflação retal, proteínas e produtos secretados na mucosa reagem com o ozônio, produzindo espécies reativas de oxigênio e produtos de peroxidação lipídica. Essa técnica é considerada de baixo risco e não invasiva, podendo ser utilizada em pacientes de diferentes faixas etárias.

De acordo com Huth et al. (2007), a exposição a doses baixas de ozônio resulta em pré-condição oxidativa que promove o aumento e a conservação dos sistemas antioxidantes endógenos, restaurando o equilíbrio redox e regulando a concentração de óxido nítrico. O ozônio tem a capacidade de reduzir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, enquanto aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias e quimiocinas anabólicas. As citocinas inflamatórias aumentam a produção de EROs, ativando a via NF-K β e desintegrando a matriz da cartilagem e promovendo a apoptose. No entanto, o ozônio pode inibir a ativação do NF-K β , reduzindo a degradação da matriz da cartilagem e a iniciação da via apoptótica, promovendo a sobrevivência celular. Além disso, o ozônio aumenta a via Nrf2, responsável pela produção de elementos de resposta antioxidante (ERAs), incluindo a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx) e hemoxigenase-1 (HO-1). Esse processo pode interromper o ciclo vicioso que promove o processo inflamatório crônico.

Assim, as vias sistêmicas apresentam uma adequação maior para que esses pacientes que são portadores de doenças decorrentes do aumento do estresse oxidativo alcancem o sucesso em seus tratamentos.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E O ALZHEIMER

Mal de Parkinson, Alzheimer e doença de Wilson, demência senil e vascular, esclerose lateral amiotrófica, disfunção do nervo óptico, perda auditiva neurosensorial bilateral, doença de Huntington, distúrbios cognitivos e distúrbios do movimento dos idosos são doenças que experimentam efeitos comuns do estresse oxidativo. O processo de envelhecimento é caracterizado pela perda da homeostase, levando à formação patológica de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial e desequilíbrio metabólico (DUGGER et al. 2017).

O Alzheimer é uma doença crônica e degenerativa que pode ser identificada por evidências bioquímicas, como hiperfosforilação da proteína tau, presença de aglomerados de

proteína insolúvel e excitotoxicidade glutamatérgica, bem como por sinais fisiológicos, como lapsos de memória, perda de capacidade cognitiva, dificuldade de concentração e alterações de personalidade. Em casos mais graves, pode ocorrer comprometimento de funções fisiológicas involuntárias, levando ao óbito (FALCO et al., 2016).

Estima-se que entre os aproximadamente 47 milhões de pacientes diagnosticados com demência em todo o mundo, cerca de 50% a 70% sofrem da Doença de Alzheimer. Projeções matemáticas indicam que essa porcentagem pode triplicar entre 2030 e 2050, tornando-se uma epidemia global. Isso é agravado pelo aumento da expectativa de vida da população e pela diminuição da taxa de natalidade em nível global (KUMAR et al., 2018).

De acordo com o documento publicado pela Alzheimer's Association (2016), há uma maior concentração de pacientes com doença de Alzheimer em países como Brasil, Índia e China, além de uma maior prevalência em mulheres. No Brasil, estima-se que haja cerca de 1 milhão de pacientes diagnosticados com a doença, mas os dados epidemiológicos são escassos e apresentam lacunas consideráveis em comparação com a população mundial (TEIXEIRA et al., 2015)

A hipótese da cascata amiloide é amplamente aceita pela comunidade científica como a explicação mais provável para a doença de Alzheimer. A proteína precursora amiloide (APP) é responsável pela plasticidade neuronal e formação sináptica, e é encontrada em membranas neuronais íntegras. A APP é processada de duas maneiras diferentes: a não amiloideogênica, realizada pela α -secretase, produz um fragmento solúvel α -APP que possui efeitos neurotróficos e neuroprotetores. Já a via amiloideogênica, iniciada pela β -secretase e finalizada pela γ -secretase, libera peptídeos com 36 a 42 aminoácidos, incluindo o peptídeo A β 1-42, que tem predisposição à agregação e formação de fibrilas. Essas fibrilas são depositadas em placas senis e desencadeiam a toxicidade neuronal, levando à perda de função cognitiva característica da doença de Alzheimer (MOHAMED et al., 2016).

Pesquisas recentes estão esclarecendo a contribuição do estresse oxidativo para o surgimento e/ou progressão da DA. A oxidação é um processo vital para a vida, pois é responsável pela geração de energia, síntese de substâncias, fagocitose, regulação e sinalização intracelular, ocorrendo de forma natural ou devido a alguma lesão no organismo. Esse processo pode gerar estruturas com elétrons desemparelhados nos átomos de oxigênio (ERO), nitrogênio (ERN) ou enxofre (ERS) (MAMELAK, 2017).

OZONIOTERAPIA E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

O estresse oxidativo é uma condição em que a produção de ERO excede o sistema celular de defesa antioxidante, levando a um desequilíbrio entre os dois sistemas, podendo contribuir para danos neuronais. Tem implicações na patogênese e progressão de doenças neurodegenerativas (SINGH et al. 2019).

Os primeiros efeitos benéficos do ozônio no tratamento de distúrbios neurológicos referem-se ao tratamento de dores de cabeça e dores faciais associadas a alterações patológicas no tálamo óptico. O ozônio é usado para tratar alodinia, dor neuropática e hiperalgesia (HU et al. 2018).

As EROs são responsáveis pela mediação intracelular de sinais, controle da proliferação celular e expressão gênica. No entanto, quando o equilíbrio entre a produção e a defesa

antioxidante da célula é rompido, as EROs podem causar danos como estresse oxidativo e perda de função celular. Acredita-se que de 2% a 5% dos elétrons envolvidos nas reações bioquímicas normais são desviados para produzir EROs. O excesso de radicais livres pode ser desencadeado por fatores como tabagismo, dieta inadequada, exposição à radiação ultravioleta, riscos ambientais (temperatura elevada e poluição) e envelhecimento, entre outros (PINHO et al., 2010).

Devido à sua composição rica em lipídios polinsaturados, o cérebro apresenta poucas defesas antioxidantes naturais, como a glutathione e suas isoformas. Adicionalmente, a presença de muitas ligações duplas nas estruturas carbônicas torna o cérebro mais vulnerável ao ataque de radicais livres quando comparado a outras estruturas (WANG et al., 2014).

Os patofenótipos neurológicos determinam a agregação anormal de proteínas específicas, dada a conexão entre o acúmulo excessivo de EROs e comprometimento da rede de proteostase. Uma molécula natural bioativa com propriedade antioxidante, como ozônio, pode ser indicado como uma estratégia em potencial para retardar a neurodegeneração. Essa hipótese é baseada nas evidências sobre a interação entre O_3 e Nrf2. Mecanismos moleculares estão relacionados a processos antioxidantes/anti-apoptóticos/pró-autofágicos direcionados pela administração de O_3 através de uma via biológica Nrf2 (YANAR et al., 2020).

Assim, é melhor implementar a ozonioterapia em uma fase inicial, antes do potencial desenvolvimento de uma patologia neurodegenerativa. A disponibilidade de oxigênio afeta a expressão de diferentes fatores induzíveis por hipóxia (HIFs) e desempenha o papel de um adaptador celular para hipóxia, levando à ativação de proteínas tróficas e, conseqüentemente, a processos biológicos específicos, incluindo eritropoiese e angiogênese (ZHOU et al. 2019).

Em uma pesquisa realizada por Sagai e Bocci (2011), os autores revisaram os potenciais mecanismos de ação da ozonioterapia. Segundo estes, a eficácia terapêutica da terapia com ozônio pode ser em parte devido ao estresse oxidativo controlado e moderado produzido pelas reações do ozônio com vários componentes biológicos.

O estresse oxidativo grave ativa o fator de transcrição nuclear kappa B (NF B), resultando em uma resposta inflamatória e lesão tecidual por meio da produção de COX2, PGE2 e citocinas. No entanto, o estresse oxidativo moderado ativa outro fator de transcrição nuclear, fator 2 relacionado ao eritroide 2 do fator nuclear (Nrf2). Nrf2 então induz a transcrição de elementos de resposta antioxidante. A transcrição desta resulta na produção de numerosas enzimas antioxidantes, como SOD, GPx, glutathione-s-transferase (GSTr), catalase (CAT), heme-oxigenase-1 (HO-1), NADPH-quinona oxidoreductase (NQO -1), enzimas de fase II do metabolismo de drogas e proteínas de choque térmico (HSP). Tanto os antioxidantes livres quanto as enzimas antioxidantes não apenas protegem as células da oxidação e da inflamação, mas também podem reverter o estresse oxidativo crônico. Com base nessas observações, a ozonioterapia também pode ativar o Nrf2 por meio do estresse oxidativo moderado e suprimir o NF B e as respostas inflamatórias. Além disso, a ativação do Nrf2 resulta em proteção contra doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (SAGAI e BOCCI, 2011).

Em outro trabalho realizado por Maffei e Maffei (2013) os autores analisaram os benefícios e os resultados da Auto-hemoterapia com ozônio através de dois procedimentos: Auto-hemoterapia Maior (MAHT) e Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em pacientes acometidos por algumas patologias estritamente neurológicas. Os pacientes observados, ainda que acometidos por patologias distintas (Doença de Parkinson com interesse do Núcleo da Base e

Atasia do Cerebelo da Coluna com interesse predominante da Medula Espinhal e do Cerebelo), tinham em comum um Equilíbrio Redox alterado por causa de um evidente Estresse Oxidativo verificado por teste científico. Neste trabalho os autores analisaram, portanto, a ação da Auto-hemoterapia dirigida para contrastar os chamados ‘Radicalis Livres’, que são os produtos e os verdadeiros responsáveis da Oxidação e que marcaram o mecanismo diferente dos dois componentes da Auto-hemoterapia: MAHT e PRP. Os autores consideram a terapia com auto-hemoterapia ozonizada, tanto em sua formulação MAHT quanto PRP, como a única válida. Portanto estes concluíram que as doenças do sistema nervoso central respondem bem à hemoterapia ozonizada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ozonioterapia é uma terapia alternativa que tem ganhado destaque nos últimos anos como um possível tratamento para várias doenças, incluindo doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. A ozonioterapia consiste na aplicação de uma mistura de ozônio e oxigênio, por diversas vias, como por exemplo, a via intravenosa, intra-articular, retal, entre outras. Neste trabalho, foram apresentadas as propriedades pelas quais o ozônio poderia ser considerado eficaz em pacientes com doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Conclui-se com esta pesquisa que a ozonioterapia pode ser benéfica no tratamento dessas doenças, principalmente porque o ozônio possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ajudar a reduzir os efeitos danosos do estresse oxidativo e da inflamação no cérebro.

Uma das principais maneiras pelas quais a ozonioterapia pode ajudar a melhorar a saúde do cérebro é através da melhoria da circulação sanguínea e oxigenação do tecido cerebral. O ozônio tem a capacidade de aumentar a produção de glóbulos vermelhos e a sua atividade, o que resulta em um aumento do fluxo sanguíneo e da entrega de oxigênio para as células cerebrais. Além disso, a ozonioterapia pode ajudar a melhorar a função mitocondrial, o que pode levar a uma maior produção de energia pelas células cerebrais e à redução do estresse oxidativo.

Outro efeito positivo da ozonioterapia é a sua capacidade de reduzir a inflamação cerebral. A inflamação crônica é um fator que contribui para a progressão de muitas doenças neurodegenerativas, incluindo o Alzheimer. Embora os estudos sobre a eficácia da ozonioterapia em pacientes com doenças neurodegenerativas sejam encorajadores, é importante lembrar que ainda é necessário realizar mais pesquisas para determinar a eficácia e a segurança da ozonioterapia como tratamento para doenças neurodegenerativas, bem como estabelecer protocolos de tratamento seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION: 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, v. 12, p. 1-81, 2016.
- BOCCI, Velio; LARINI, Alessandra; MICHELI, Vanna. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, v. 11, n. 2, p. 257-265, 2005.
- BOCCI, Velio Alvaro. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Archives of medical research*, v. 38, n. 2, p. 265-267, 2006.
- BOCCI, Velio; BOCCI, Velio. The potential toxicity of ozone: side effects and contraindications of ozonotherapy. *OZONE: A new medical drug*, p. 75-84, 2011.
- BOCCI, Velio; VALACCHI, Giuseppe. Nrf2 activation as a target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in chemistry*, v. 3, p. 4, 2015.
- DATTILO, Sandro et al. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. *Immunity & Ageing*, v. 12, n. 1, p. 1-19, 2015.
- DUGGER, Brittany N.; DICKSON, Dennis W. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 9, n. 7, p. a028035, 2017.
- FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, v. 39, p. 63-80, 2016.
- HU, Jiaming et al. Visual motion processing in macaque V2. *Cell reports*, v. 25, n. 1, p. 157-167. e5, 2018.
- HUTH, K. C. et al. Effect of aqueous ozone on the NF- κ B system. *Journal of dental research*, v. 86, n. 5, p. 451-456, 2007.
- JOLLY, D.; MEYER, J. A brief review of radiation hormesis. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, v. 32, p. 180-187, 2009.
- MAFFEI, R. M.; MAFFEI, L. M. Ozone Therapy in the Treatment of Some Strictly Neurologic Pathologies. *International Journal of Ozone Therapy*, v. 12, n. 1, 2013.
- MAMELAK, M. Energy and the Alzheimer Brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 75, p. 297-313, 2017.
- MOHAMED, T.; SHKERI, A.; RAO, P. P. Amyloid cascade in Alzheimer's disease: recent advances in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 113, p. 258-272, 2016.
- PINHO, R. A. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, n. 4, p. 549-555, 2010
- SAGAI, Masaru; BOCCI, Velio. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical gas research*, v. 1, n. 1, p. 1-18, 2011.
- SINGH, Anju et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, v. 24, n. 8, p. 1583, 2019.
- WANG, X., et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1842, p. 1240-1247, 2014.
- YANAR, Karolin et al. Novel biomarkers for the evaluation of aging-induced proteinopathies. *Biogerontology*, v. 21, p. 531-548, 2020.
- ZHOU, Muran et al. The pro-angiogenic role of hypoxia inducible factor stabilizer FG-4592 and its application in an in vivo tissue engineering chamber model. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019.

**TERAPIA ORTOMOLECULAR E FISIOTERAPIA: COMO O PROFISSIONAL
PODE UTILIZAR ESTA TERAPIA COMO ALIADA**
**ORTHOMOLECULAR THERAPY AND PHYSIOTHERAPY: HOW PROFESSIONALS
CAN USE THIS THERAPY AS AN ALLY**
**TERAPIA ORTOMOLECULAR Y FISIOTERAPIA: CÓMO LOS PROFESIONALES
PUEDEN USAR ESTA TERAPIA COMO ALIADO**

Mauro Luís Melo Pinto
maurophysio@yahoo.com.br

PINTO, Mauro Luís Melo. **Terapia ortomolecular e fisioterapia: como o profissional pode utilizar esta terapia como aliada.** Revista International Integralize Scientific, Ed. n.36, p. 87 – 93, junho/2024. ISSN/2675 – 5203

RESUMO

A terapia ortomolecular é caracterizada por seus defensores como um método de tratamento de doenças por meio da alteração das quantidades de substâncias naturalmente encontradas no organismo humano. O termo "ortomolecular" foi cunhado pelo ganhador do Prêmio Nobel de Química Linus Pauling e refere-se à utilização de substâncias naturais em quantidades adequadas para manter o equilíbrio químico no corpo. Esta pesquisa teve como objetivo verificar se a terapia ortomolecular pode ser uma aliada aos tratamentos fisioterapêuticos. O que foi percebido é que existe uma relação entre o tratamento ortomolecular e as condições que acometem pacientes, porém é escassa a quantidade de estudos que comprovam a eficácia da terapia. Concluiu-se com essa pesquisa que é possível estabelecer uma relação positiva entre a terapia ortomolecular e as condições associadas à fisioterapia, porém é necessário que haja mais estudos na área.

Palavras-chave: Fisioterapia; ortomolecular; suplementação

SUMMARY

Orthomolecular therapy is characterized by its advocates as a method of treating diseases by altering the amounts of substances naturally found in the human body. The term "orthomolecular" was coined by Nobel Prize winner in Chemistry Linus Pauling and refers to the use of natural substances in adequate quantities to maintain chemical balance in the body. This research aimed to verify whether orthomolecular therapy can be an ally to physiotherapeutic treatments. What was noticed is that there is a relationship between orthomolecular treatment and the conditions that affect patients, however, there is a scarcity of studies that prove the effectiveness of the therapy. It was concluded from this research that it is possible to establish a positive relationship between orthomolecular therapy and conditions associated with physiotherapy, but there is a need for more studies in the area.

Keywords: Physiotherapy; orthomolecular; supplementation

RESUMEN

La terapia ortomolecular se caracteriza por sus defensores como un método para tratar enfermedades mediante la alteración de las cantidades de sustancias que se encuentran naturalmente en el cuerpo humano. El término "ortomolecular" fue acuñado por el Premio Nobel de Química Linus Pauling y se refiere al uso de sustancias naturales en cantidades adecuadas para mantener el equilibrio químico en el cuerpo. Esta investigación tuvo como objetivo verificar si la terapia ortomolecular puede ser una aliada de los tratamientos fisioterapêuticos. Lo que se notó es que existe una relación entre el tratamiento ortomolecular y las condiciones que afectan a los pacientes, sin embargo, hay escasez de estudios que comprueben la efectividad de la terapia. De esta investigación se concluyó que es posible establecer una relación positiva entre la terapia ortomolecular y las condiciones asociadas a la fisioterapia, pero se necesitan más estudios en el área.

Palabras clave: Fisioterapia; ortomolecular; suplementación

INTRODUÇÃO

A terapia ortomolecular é caracterizada por seus defensores como um método de tratamento de doenças por meio da alteração das quantidades de substâncias naturalmente encontradas no organismo humano. Eles afirmam que muitas condições de saúde são resultantes de desequilíbrios moleculares que podem ser corrigidos ao administrar as substâncias

nutricionais apropriadas no momento adequado. O termo "orthos" provém do grego e significa "correto" ou "adequado"(BARRET, 2000).

A terapia ortomolecular surgiu no início da década de 1950, quando alguns psiquiatras começaram a incorporar doses elevadas de nutrientes em seus tratamentos para transtornos mentais graves. Inicialmente, a substância primária utilizada era a vitamina B3, conhecida como ácido nicotínico ou nicotinamida, e essa abordagem terapêutica era chamada de "terapia de megavitamina". Com o tempo, o escopo do tratamento foi ampliado para incluir outras vitaminas, minerais, hormônios e regimes dietéticos. Qualquer um desses elementos pode ser combinado com os tratamentos médicos convencionais e até mesmo com terapias de eletrochoque. Atualmente, aproximadamente uma centena de médicos nos Estados Unidos empregam essa abordagem para tratar uma variedade de distúrbios, tanto de natureza mental quanto física (BARRET, 2000).

O termo "ortomolecular" foi cunhado pelo ganhador do Prêmio Nobel de Química Linus Pauling e refere-se à utilização de substâncias naturais em quantidades adequadas para manter o equilíbrio químico no corpo. A abordagem ortomolecular é baseada na ideia de que a deficiência de certos nutrientes pode levar a desequilíbrios no corpo, contribuindo para uma variedade de condições de saúde (BITTENCOURT, 2018).

A fisioterapia ortomolecular é uma abordagem que combina princípios da fisioterapia convencional com a terapia ortomolecular. Ela se concentra em promover a saúde e o bem-estar através da otimização da nutrição e equilíbrio de substâncias químicas no corpo, como vitaminas, minerais, aminoácidos e outros nutrientes essenciais.

O fisioterapeuta pode trabalhar em conjunto com outros profissionais de saúde, como nutricionistas e médicos, para desenvolver planos de tratamento personalizados que abordem não apenas os sintomas físicos, mas também o estado nutricional do paciente. Isso pode envolver a prescrição de suplementos nutricionais específicos, a monitorização dos níveis de nutrientes no sangue e a adaptação do tratamento fisioterapêutico de acordo com as necessidades individuais.

TERAPIA ORTOMOLECULAR

A terapia ortomolecular é uma abordagem terapêutica que visa restaurar o equilíbrio bioquímico no corpo por meio da administração de nutrientes em quantidades adequadas. Essa prática tem suas raízes na ideia de que muitas doenças e condições de saúde estão ligadas a desequilíbrios moleculares, que podem ser corrigidos através do uso de nutrientes específicos, como vitaminas, minerais, aminoácidos e outros compostos naturais (HOFFER e SOUL, 2008).

A Terapia Ortomolecular utiliza vitaminas, minerais, oligoelementos, aminoácidos e produtos fitoterápicos para gerenciar a saúde, visando alcançar um equilíbrio energético. Quando há desequilíbrio na alimentação e carência de nutrientes essenciais para o metabolismo adequado, o organismo fica vulnerável a várias condições patológicas (BERNARDES, 2014 apud MORAIS et al., 2020). Golbspan (2013) explica que a oligoterapia se baseia nos conceitos das diáteses de Jacques Ménétrier, que identifica as respostas individuais, caracterizadas pela disfunção ou falta de minerais catalisadores específicos ou combinações deles. De acordo com Bernardes (2014) em seu curso sobre Terapia Ortomolecular, a pesquisa e a manutenção desse equilíbrio formam os alicerces da abordagem ortomolecular, permitindo que cada indivíduo

alcance e mantenha o melhor estado de saúde, além de possibilitar a identificação de medidas preventivas ou de suporte para manter a homeostase eficaz do organismo.

Inicialmente, a Terapia Ortomolecular, de acordo com as observações de Bernardes (2014), se vale das características dos oligoelementos, que são catalisadores ativadores de processos naturais em resposta a várias condições patológicas, com o objetivo de administrar a saúde e o sistema imunológico em um nível molecular. Esse enfoque visa a prevenção de doenças físicas, emocionais e mentais (MORAIS et al., 2020).

O uso de suplementação nutricional e micronutricional, envolvendo vitaminas e oligoelementos, juntamente com uma dieta específica adequada ao tipo sanguíneo, oferece a capacidade de atuar preventivamente e complementar diversos tratamentos, aumentando sua eficácia. Isso pode incluir o uso como um método adicional à terapêutica médica (BERNARDES, 2014 apud MORAIS et al., 2020).

A terapia ortomolecular faz parte da base da medicina integrativa. O termo 'ortomolecular' foi cunhado por Linus Pauling, duas vezes ganhador do Prêmio Nobel, em seu artigo seminal, *Orthomolecular Psychiatry*, publicado na revista *Science*, 19 de abril de 1968. A combinação do grego 'ortho' (que significa direto, correto, direita) com 'molécula' criou um termo que significa, literalmente, molécula certa. Conforme conceituada por Pauling e estabelecida através da liderança pioneira de Abram Hoffer, a terapia ortomolecular visa restaurar o ambiente ideal do corpo, corrigindo desequilíbrios moleculares, determinados por uma ampla gama de testes e experiência médica, e com base na bioquímica individual. Originalmente definida no contexto do tratamento e prevenção de doenças psiquiátricas, a terapia ortomolecular envolve a alteração da ingestão de nutrientes como vitaminas, minerais, oligoelementos, aminoácidos, ácidos graxos, macronutrientes e outros nutrientes naturais. A abordagem ortomolecular proporcionou o desenvolvimento de vários tratamentos, incluindo o uso de vitamina C intravenosa para câncer e sepse, vitamina B6 para autismo, zinco para transtornos alimentares, AGEs para TDAH e muitos outros. Mais do que um modelo de tratamento para doenças, a terapia ortomolecular está essencialmente preocupada em alcançar e manter a saúde e o bem-estar ideais (CARTER, 2019).

ORTOMOLECULAR E FISIOTERAPIA

A terapia ortomolecular e a fisioterapia são duas áreas de atuação diferentes na área da saúde, mas em alguns casos, elas podem estar relacionadas quando se trata de abordar a saúde e o bem-estar de um paciente de forma integrativa. A terapia ortomolecular pode estar relacionada à fisioterapia das seguintes maneiras:

- **Recuperação de Lesões:** Em casos de lesões musculares, ósseas ou articulares, a terapia ortomolecular pode ser utilizada para auxiliar na regeneração e recuperação do tecido danificado. Isso pode incluir a administração de nutrientes específicos que promovem a cicatrização e reduzem a inflamação.
- **Alívio da Dor:** A terapia ortomolecular pode ser usada para auxiliar no alívio da dor crônica, comum em muitos distúrbios musculoesqueléticos. A administração de nutrientes e antioxidantes pode ajudar a reduzir a inflamação e melhorar o conforto do paciente.

- **Melhora na Performance Física:** Atletas e pessoas fisicamente ativas podem se beneficiar de protocolos ortomoleculares para otimizar sua saúde e desempenho. A suplementação de nutrientes pode ser usada em conjunto com a fisioterapia para acelerar a recuperação e melhorar a capacidade física.
- **Gerenciamento de Condições Crônicas:** Em alguns casos, a terapia ortomolecular pode ser parte de um plano de tratamento mais amplo para condições crônicas que afetam a capacidade física, como artrite, osteoporose ou fibromialgia. A abordagem ortomolecular pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em 2006, por meio da portaria 971, foi estabelecida a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com o propósito de seguir as orientações da Organização Mundial da Saúde, que passou a encorajar a incorporação da Medicina Tradicional/Medicina Complementar/Alternativa de maneira integrada às técnicas da medicina ocidental contemporânea nos sistemas de saúde. Esse avanço visou à institucionalização das Práticas Integrativas e Complementares dentro do SUS, de acordo com a compreensão dessas práticas no contexto brasileiro (BRASIL, 2006).

Dentre os profissionais de saúde autorizados a incorporar as PICS em suas abordagens, inclui-se o fisioterapeuta. De acordo com informações do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), conforme estipulado na portaria nº380/2010 que rege o uso de Práticas Integrativas e Complementares de Saúde pelos fisioterapeutas e o acordo nº611/2017 que estabelece normas para a utilização e/ou recomendação de substâncias de livre prescrição por parte dos fisioterapeutas, eles podem aplicar as seguintes práticas: fitoterapia, técnicas corporais, abordagens manuais e meditativas, terapia floral, magnetoterapia, fisioterapia antroposófica, homeopatia, Terapia Ortomolecular, Terapia Fotodinâmica e Fotossensibilizadores, termalismo, crenoterapia, balneoterapia e hipnose. Isso é complementado pelas práticas inerentes à profissão, como acupuntura, osteopatia e quiropraxia, bem como pela execução de todos os procedimentos complementares relacionados à saúde que são regulamentados pelo Ministério da Saúde em portaria específica (CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL, 2017).

Existem correlações entre a fisioterapia e a terapia ortomolecular, como citado anteriormente que podem ser percebidas em alguns estudos encontrados ao realizar essa pesquisa.

Lobo (2010), publicou um estudo no qual procurava entender sobre a terapia ortomolecular e a fibromialgia, que trata-se de uma condição relacionada ao sistema musculoesquelético que afeta predominantemente o sexo feminino, da mesma forma que outras condições conhecidas como Mitocondriopatias. A proporção é de 5 mulheres para cada homem afetado. O traço distintivo das mitocondriopatias reside na influência do DNA mitocondrial, que é de herança exclusivamente materna, uma vez que o DNA mitocondrial está presente no colo do espermatozoide e é descartado durante o processo de fertilização.

Segundo o autor, existem alguns fatores que levam a essa condição, tais como: intoxicação por Alumínio. Sabe-se que o Alumínio diminui as concentrações de magnésio, um mineral importante na produção de ATP. O Alumínio age inibindo uma via metabólica chamada Glicólise que é essencial para a formação da matéria prima para o ATP, além de inibir a Fosforilação oxidativa (o que acarreta a diminuição do ATP na mitocôndria); Deficiência de

Manganês, que é um oligoelemento que forma uma enzima mitocondrial com importante ação antioxidante: SOD – superóxido dismutase mitocondrial; Deficiência de Magnésio, um mineral essencial para a produção de Energia; Deficiência de Tiamina (Vitamina B1) e Riboflavina (Vitamina B2), pois tais vitaminas interferem na cadeia respiratória de produção de energia, o que pode gerar sintomas vagos que apresentam os quadros clássicos de fibromialgia e Deficiência de Coenzima Q10, NADH, L-carnitina, Ácido alfa-lipóico e Vitamina K já que todas essas substâncias são essenciais para a cadeia respiratória mitocondrial.

De acordo com Lobo (2010) um tratamento sugerido para a fibromialgia que conta com a terapia ortomolecular apostar no Controle da dor com Metilsulfonilmetano e modulação de neurotransmissores ligados à dor: Fenilalanina, Norepinefrina, Serotonina, utilizar coenzimas mitocondriais: Ubiquinol, L-Carnitina, Ácido alfalipoico, Niacina, Riboflavina, Vitamina D, modulação dos neurotransmissores, em especial serotonina e norepinefrina, melatonina, condicionamento muscular com massagens e prática de exercícios aeróbicos, suporte nutricional: alimentação 100% orgânica se possível, já que agrotóxicos são altamente deletérios para função mitocondrial, Retirada de alérgenos alimentares, dieta anti inflamatória e pró-serotonina, suplementação de Ácido málico, Magnésio, Triptofano, Ácido fólico, boa ingestão de água, boa ingestão de fibras, controle do estresse, correção de posturas e mecânica corporais.

Geraldo e Alfenas (2008) em seu estudo trazem que está bem estabelecido que a inflamação crônica de baixa intensidade desempenha um papel significativo em várias fases das doenças crônicas não transmissíveis, incluindo aquelas relacionadas ao sistema cardiovascular, obesidade, diabetes mellitus e outras condições. Tanto estudos de observação quanto ensaios clínicos indicam que a dieta desempenha um papel crucial na redução do risco dessas doenças. Neste trabalho, são abordadas as pesquisas que estabelecem uma conexão entre a composição dos macronutrientes na dieta e os níveis de marcadores inflamatórios. Há uma sugestão de que padrões dietéticos caracterizados pelo consumo elevado de alimentos com alto índice glicêmico, baixo teor de fibras e presença de gorduras trans podem ativar o sistema imunológico inato, levando a uma produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios, ao mesmo tempo em que reduzem os anti-inflamatórios. Embora haja controvérsias nos resultados, adotar hábitos alimentares saudáveis, como reduzir a ingestão de gorduras, especialmente gorduras trans e saturadas, e aumentar o consumo de frutas, vegetais e cereais integrais, parece estar associado à melhoria do estado inflamatório subclínico.

Silva (2021) elaborou uma revisão de literatura na qual procurou entender como a terapia ortomolecular poderia trazer benefícios para uma saúde equilibrada. O autor diz que é amplamente reconhecido na literatura que diversos fatores desempenham um papel na geração de radicais livres, incluindo, mas não se limitando a, exercício intenso, estresse excessivo, poluição atmosférica, tabagismo, contaminação de alimentos e água, exposição à luz solar ultravioleta, uso de medicamentos e exposição à radiação. Diversas formas de suplementação nutricional antioxidante, usadas no contexto da terapia ortomolecular, produzem efeitos benéficos. O uso de suplementos antioxidantes é considerado seguro e demonstrou benefícios para a saúde, especialmente no que diz respeito a doenças relacionadas ao envelhecimento. Os efeitos antioxidantes desses suplementos derivam de componentes como vitaminas com propriedades antioxidantes, compostos bioativos extraídos de fontes vegetais e minerais como selênio, zinco e outros. Embora persistam debates e discussões, inúmeros estudos respaldam a utilização segura da terapia antioxidante. No entanto, os mecanismos bioquímicos subjacentes

à proteção contra o estresse oxidativo e os efeitos do combate ao envelhecimento ainda não estão completamente elucidados. Na prática, a abordagem ideal seria a combinação de antioxidantes que ocorrem naturalmente na dieta.

Apesar do crescente desenvolvimento das pesquisas na área da terapia ortomolecular, infelizmente ainda é restrita a quantidade de pesquisas científicas que fazem estudos duplo-cego e randomizados analisados aos pares para que se comprove a eficácia da terapia. Portanto, sugere-se que estes sejam realizados a fim de viabilizar a comprovação da eficácia da terapia ortomolecular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia ortomolecular oferece uma abordagem única e aos cuidados de saúde que pode ser um benefício significativo para os fisioterapeutas. Como especialistas em reabilitação física e bem-estar, estes profissionais frequentemente encontram pacientes com uma ampla gama de condições e lesões musculoesqueléticas. A terapia ortomolecular, com foco na otimização da bioquímica do corpo através do uso de nutrientes específicos, pode desempenhar um papel valioso no apoio à saúde geral e à recuperação dos pacientes, explorando a integração dos princípios ortomoleculares na sua prática, considerando as necessidades nutricionais dos seus pacientes. Esta abordagem pode envolver a avaliação e o tratamento de deficiências nutricionais que podem estar contribuindo para problemas músculo-esqueléticos. Por exemplo, otimizar a ingestão de vitaminas, minerais, aminoácidos e antioxidantes pode ajudar na reparação dos tecidos, reduzir a inflamação e promover o bem-estar geral.

Em resumo, a incorporação da terapia ortomolecular na prática fisioterapêutica pode contribuir para uma abordagem mais abrangente e centrada no paciente da saúde musculoesquelética. Ao reconhecer a interação entre nutrição e bem-estar físico, os fisioterapeutas podem oferecer aos seus pacientes uma experiência de tratamento mais eficaz. Esta sinergia entre a terapia ortomolecular e a fisioterapia é uma grande promessa para melhorar a saúde geral e a qualidade de vida dos indivíduos que procuram cuidados músculo-esqueléticos, porém é necessário enfatizar que é preciso criar condições para haver mais estudos na área para que sua eficácia seja comprovada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETT, Stephen. Terapia Ortomolecular. Texto de apoio ao curso de Especialização Atividade Física Adaptada e Saúde Prof. Dr. Luzimar Teixeira, 2000.
- BITTENCOURT, José Augusto. Nutrição e saúde: como fazer escolhas sensatas em dietas e nutrição. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). PORTARIA Nº 971, DE 03 DE MAIO DE 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário oficial da União; 2006, 04 mai. [Acesso em 01/11/2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html
- CARTER, Stephen. Orthomolecular Medicine. Integrative Medicine: A Clinician's Journal, v. 18, n. 3, p. 74, 2019.
- CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL (COFFITO). ACÓRDÃO Nº 611, DE 1º DE ABRIL DE 2017 – normatização da utilização e/ou indicação de substâncias de livre prescrição pelo fisioterapeuta. Diário Oficial da União; 2007, 25 abr. [Acesso em 01/11/2023]. Disponível em: <https://www.coffito.gov.br/nsite/?p=6670>.
- GERALDO, Júnia M.; ALFENAS, Rita de CG. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, p. 951-967, 2008.

- HOFFER, Abram; SAUL, Andrew W. Orthomolecular medicine for everyone: Megavitamin therapeutics for families and physicians. Basic Health Publications, Inc., 2008.
- LOBO, Frederico. Fibromialgia: abordagem holística, 2010.
- MORAES, Cristine Pedroso; DE ALMEIDA Francia, Camila Contin Diniz; FARJE, Luis Alberto Domingo Francia. Riboflavina, piridoxina e cianocobalamina: utilização em terapia ortomolecular. In: IX JORNACITEC- Jornada Científica e Tecnológica. 2020.
- RITTA, Julieta Clarisa Ferreyra. Oligoterapia como tratamento complementar para deficiência nutricional do mineral Zinco. Revista Brasileira de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, v. 4, n. 4, p. 62-77, 2015.
- SILVA, L. C. Terapêutica antioxidante ortomolecular como estratégia para uma saúde equilibrada Orthomolecular antioxidant therapy as a strategy for balanced health. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 4, p. 16370-16392, 2021.



**INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC**

Publicação Mensal da INTEGRALIZE

Aceitam-se permutas com outros periódicos.

Para obter exemplares da Revista impressa, entre em contato com a Editora Integralize pelo (48) 99175-3510

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC

Florianópolis-SC

Rodovia SC 401, Bairro Saco Grande,
CEP 88032-005.

Telefone: (48) 99175-3510

<https://www.integralize.onlin>