

de todo o mundo. Evidências recentes desafiam o clássico conceito de que o choque séptico ocorre devido a uma resposta inflamatória excessiva do hospedeiro.

Em um estudo recente<sup>1</sup>, foram comparados 40 pacientes com diagnóstico de sepse grave (sendo que dentro desse grupo, 15 pacientes apresentavam bacteremia) com um grupo de voluntários sadios. Nesses pacientes foi determinada a expressão do receptor de membrana CD40 na superfície de monócitos circulantes, bem como as concentrações séricas das interleucinas 6, 10 e 13.

A expressão do CD40 só ocorreu em monócitos de pacientes com sepse severa e o pico de expressão de CD40 foi maior naqueles pacientes que sobreviveram ao episódio séptico, em particular no grupo de pacientes com bacteremia. Os autores concluem que o aumento da expressão do CD40 em monócitos circulantes é um fenômeno protetor durante a sepsis severa, e que a desativação dessas células, refletida por uma baixa presença de CD40, pode representar uma piora da função imune, associada com a severidade da doença e uma evolução ruim.

### Comentário

A teoria que a morte por sepsis pode ser atribuída a uma hiperestimulação do sistema imune vem sendo questionada em achados clínicos e experimentais recentes<sup>2</sup>. É descrito, por exemplo, que células importantes na resposta aos patógenos, como os macrófagos ou células dendríticas, dependendo do tipo de organismo infectante e do local de infecção, podem responder produzindo citocinas tanto inflamatórias quanto antiinflamatórias. Assim, o resultado final da resposta destas células ao patógeno agressor pode até ser uma redução da resposta inflamatória global (anergia)<sup>3</sup>.

Esses achados, entre outros, sugerem que a sepse possa ser, na verdade, um quadro de diminuição da resposta imune diante do agressor. Essa resposta seria influenciada, também, por características herdadas (polimorfismo de genes envolvidos na resposta imune)<sup>4</sup>, pela duração do quadro séptico e por características moleculares do patógeno agressor<sup>2</sup>. É dentro dessa controvérsia que se inserem os achados do trabalho acima.

*A ligação do receptor CD 40 da membrana de monócitos circulantes ao seu ligante (CD154, comumente chamado de CD40L), presente na membrana de células T, desencadeia a produção de diversos mediadores inflamatórios, a transcrição e ativação de enzimas e o aumento da expressão de moléculas coestimulatórias envolvidas na patogênese da sepse<sup>5</sup>.*

*O achado de Sugimoto et al<sup>1</sup> sugere que a ativação dos monócitos através da via de sinalização CD40/CD40L é necessária para a resposta efetiva do hospedeiro aos patógenos agressores e que uma diminuição da resposta imune seria prejudicial aos pacientes em sepsis severa.*

*Esses achados podem sugerir que o sistema imune do hospedeiro em sepse severa está, na verdade, comprometido e incapaz de erradicar o invasor, indicando que futuras terapêuticas terão que avaliar, também, a possibilidade de se aumentar, e não reduzir a resposta imune do paciente, levando em conta polimorfismos genéticos, a duração da doença e as características dos patógenos.*

HERALDO POSSOLO DE SOUZA

### Referências

1. Sugimoto K, Galle C, Preiser JC, Creteur J, Vincent JL, Pradier O. Monocyte CD40 expression in severe sepsis. *Shock* 2003; 19(1):24-7.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2):138-50.
3. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383(6603): 787-93.
4. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwatz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002; 162(9):1028-32.
5. Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol* 2000; 67(1):2-17.

### Ginecologia

## ANDRÔGENIOS E CÂNCER DE MAMA

Em interessante artigo publicado em 2002, no *Fertility & Sterility*, os autores observaram experimentalmente que o uso

da associação estrogênio-progestógeno, tanto na terapia de reposição hormonal (TRH) como nos contraceptivos hormonais orais (COs), podem alterar o equilíbrio na relação estrogênio/androgênio (E/A) no tecido mamário, resultando em ação estrogênica não antagonizada, gerando, por isso, maior probabilidade de proliferação epitelial mamária e aumento no risco do câncer de mama. Os autores explicaram que essa ação estrogênica exacerbada durante o uso de estrogênios exógenos possa decorrer de dois mecanismos: 1) supressão das gonadotrofinas, com conseqüente diminuição da relação E/A; 2) aumento da globulina carreadora de esteróides sexuais (SHBG), que ao apresentar alta afinidade pelos androgênios, reduz sua biodisponibilidade. Concluíram que usuárias de TRH ou COs apresentam redução, tanto na biodisponibilidade como nas concentrações séricas totais de androgênios<sup>1</sup>.

### Comentário

Os resultados do estudo acima revelam dados interessantes e de possíveis aplicabilidades na prática clínica. Ressalta-se, no entanto, que estudos clínicos prévios já tinham obtido resultados semelhantes aos observados no estudo em epígrafe; assim, homens utilizando flutamida (potente inibidor dos receptores androgênicos) desenvolveram ginecomastia, enquanto que, mulheres ingerindo o mesmo fármaco, tiveram inativados seus receptores androgênicos, apresentando maior proliferação do epitélio mamário, gigantomastia e, provavelmente, maior risco de câncer de mama<sup>2</sup>.

Por outro lado, é importante assinalar que ensaios clínicos experimentais já revelaram que os androgênios, por ocuparem fisiologicamente de forma integrada, tanto os receptores de estrogênio quanto os de androgênios, inibem a ação dos estrogênios sobre o parênquima mamário<sup>3</sup>; além do mais, pesquisas em células cancerosas mamárias demonstraram que o androgênio pode promover redução na expressão do proto-oncogene bcl-2, que se relaciona com a apoptose<sup>4,5</sup>. Do exposto se depreende que pesquisas com COs e

TRH contendo baixas doses de estrogênio devem ser aguardadas, na expectativa de que essa associação promova menor risco do câncer de mama em suas usuárias.

VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA

JOSÉ MENDES ALDRIGHI

## Referências

1. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril* 2002; 77 (suppl 4): S26-S33.
2. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6: 315-24.
3. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:361-76.
4. Lapointe J, Fournier A, Richard V, Labrie C. Androgens down-regulate bcl-2 protooncogene expression in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Endocrinology* 1999; 140:416-21.
5. Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, Jacob D, Carvajal S, Kazem A, et al. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69:463-71.

## Medicina Baseada em Evidências

### N-ACETILCISTEÍNA NA PREVENÇÃO DA DISFUNÇÃO RENAL APÓS ANGIOCORONARIOGRAFIA

O antioxidante N-aceticisteína (NAC) previne a nefropatia aguda, após realização de tomografia computadorizada contrastada, em pacientes com deterioração da função renal<sup>1</sup>. O estudo realizado por Kay e colaboradores<sup>2</sup> teve como objetivo determinar se a NAC é capaz de prevenir a deterioração da função renal após angiocoronariografia eletiva em portadores de insuficiência renal moderada. Este estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, realizado na Universidade de Hong Kong, entre maio de 2000 a dezembro de 2001, incluiu 200 chineses, com idade média de 68 anos. Todos eram portadores de insuficiência renal moderada e estável, (clearance de creatinina menor que 60 ml/min) e seriam submetidos a angioco-

ronariografia eletiva com e sem intervenção, utilizando contraste de baixa osmolaridade. Todos receberam hidratação otimizada e estavam livres de outros fatores que os predispussem ao risco de nefropatia por contraste. A randomização foi realizada para que os pacientes recebessem NAC, 600 mg, por via oral, duas vezes ao dia (n=102), 24 horas antes e após o procedimento, ou placebo, grupo controle (n=98). Após 48 horas de administração do contraste, 12 pacientes no grupo controle (11,7%) e quatro pacientes (4,1%) no grupo que recebeu NAC apresentaram aumento na creatinina sérica superior a 25%. O uso da NAC esteve associado a uma creatinina menor durante as primeiras 48 horas após a angiografia e o clearance de creatinina apresentou aumento significativo (de 44.8 ml/min para 58.9 ml/min) dois dias após administração do contraste, enquanto no grupo controle o aumento de 42.1 a 44.1 mL/min não foi significativo. O benefício do uso da medicação foi consistente em vários subgrupos de pacientes e persistiram por até sete dias. Não foram observados eventos adversos relacionados ao uso da NAC. Os autores concluem que o uso profilático da NAC é seguro, efetivo e barato contra a disfunção renal naqueles pacientes com insuficiência renal crônica moderada submetidos a procedimentos angiográficos coronários.

#### Comentário

Este é mais um estudo que demonstra que a NAC reduz a nefrotoxicidade dos contrastes, que é induzida por aumento da produção de radicais livres de oxigênio, com toxicidade tubular direta e isquemia medular renal. O benefício da NAC tem sido atribuído a sua ação antioxidante direta e por vasodilatação. Os autores chegam a especular que este benefício poderia ser ainda maior em pacientes regulares internados e não incluídos no rígido esquema de hidratação, como o deste estudo. Podemos imaginar desdobramentos deste estudo. A prevenção da disfunção renal aguda é de grande interesse e deve ser avaliada em estudos específicos. Ainda, pacientes portadores de doença vascular extensa e/ou de aneurismas de aorta classicamente realizam estudos contrastados no pré-operatório. Nestas cirurgias de grande porte, alterações hemodinâmicas e da distribuição de líquidos

são abruptas e intensas e associadas a isquemia e reperfusão de grandes territórios e a disfunção renal é muito freqüente. O uso da NAC parece promissor e também deveria ser avaliado através de estudos especificamente planejados para os pacientes de alto risco.

ANA MARIA CRISTINA BELTRAMI SOGAYAR

LUIZ FRANCISCO POLI DE FIGUEIREDO

## Referências

1. Tepel M, Van der Geet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J med* 2000;343 (3):180-4.
2. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kivok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(5):553-8.

## Pediatria

### INFERTILIDADE MASCULINA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DA 21 HIDROXILASE

O tratamento da hiperplasia congênita da supra-renal (HCSR) requer um acompanhamento cuidadoso uma vez que a simples reposição de hidrocortisona não é capaz de eliminar todas as conseqüências desta doença como: o prejuízo da altura final, a puberdade precoce (PP), a infertilidade, os problemas de ordem psicossociais e até mesmo a presença de próstata com evolução para um processo maligno em mulheres portadoras de HCSR.

A causa da infertilidade no homem raramente está associada a deficiente produção de gonadotrofinas (Gns) provocada pela hipersecreção de esteróides da supra-renal (SR), que leva a uma inibição do eixo hipotálamo-hipofisário, impossibilitando a maturação normal testicular.

Tiitinen & Välimäk descreveram o caso de um paciente de 45 anos, 162 cm, cujo histórico não referia anormalidades puberais. Porém, havia referência a uma altura elevada aos sete anos de idade. Resgatados: uma foto e os resultados de 17 cetoes, teróides e pregnetriol dos sete anos permitiriam o diagnósti-