

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 14 - NÚMERO 3

JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO/ABRIL/2014



Este foi realmente o primeiro evento religioso no Brasil?

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

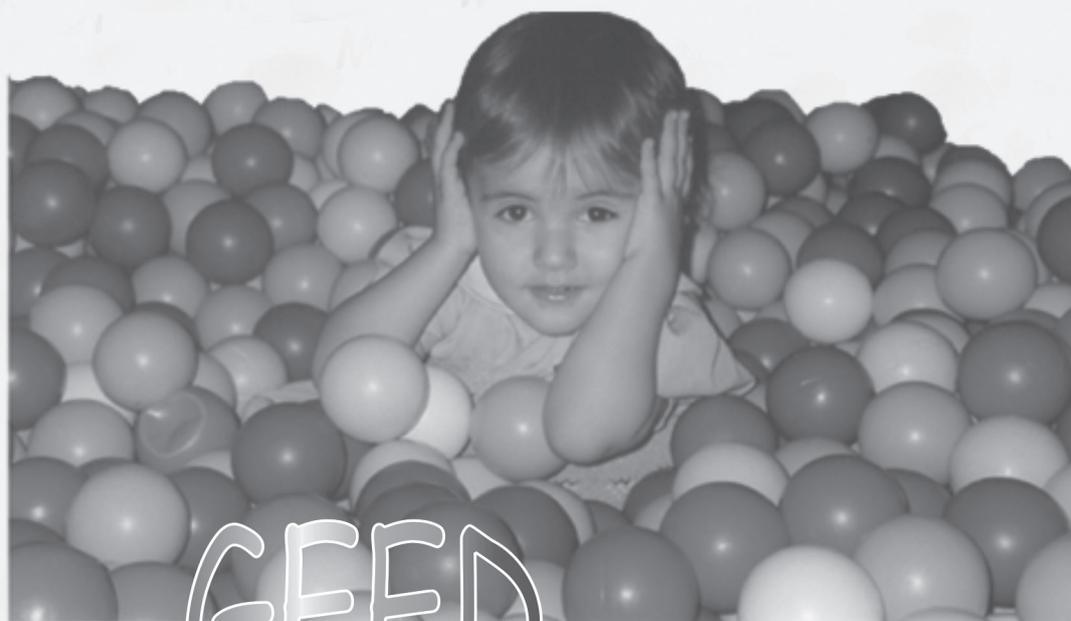
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

AFINAL...QUEM DESCOBRIU O BRASIL ?

Diversos autores procuram comprovar a teoria de que na Antiguidade o Brasil foi "visitado" ou descoberto pelos navegadores fenícios. Historiadores relatam viagem do rei Hirão de Tiro da Fenícia e do rei Salomão da Judéia a regiões do rio Amazonas nos anos de 993 aC a 960 aC. Existe outro relato do historiador *Schwennhagen* de viajantes fenícios terem aportado no Nordeste brasileiro onde as correntes marítimas são propícias para a travessia do Atlântico.

Artefatos com inscrições que se parecem com o alfabeto fenício, letras da escrita suméria e até inscrições em grego e latim foram encontradas nesta região. Existem descritas várias semelhanças entre as tradições indígenas brasileiras principalmente a tupi guarani com antigas tradições mediterrâneas, além de similaridades entre a língua tupi e língua suméria. A língua tupi pertence à família das línguas pelasgas da qual faz parte a suméria.

Schwennhagen afirma em seu trabalho que as tribos da nação tupi residiam em um país denominado Caraíba, um grande território de terra firme situado no mar das Caraíbas e talvez sejam um povo remanescente da lendária Atlântida. Este povo eram os Caris que migraram para o norte do continente sul-americano. Esta lenda é atualmente contada pelos índios da Venezuela e também pelos nossos índios das tribos tupinambás e tabajaras. Diz a "lenda" que o país Caraíba foi desaparecendo gradativamente o que levou em definitivo os tupis para o continente sul-americano. Os tabajaras enalteciam-se por serem o povo mais antigo do Brasil e seu nome verdadeiro era "tupi-nambás", "*homens da legítima raça tupi*". As tribos tupiniquim e tupinambarana, seriam tupis de segunda classe, ou não descendentes diretos dos bravos tupis. Alguns historiadores apontam os tapuias como verdadeiros indígenas brasileiros.

A religião tupi também tem grande semelhança com a religião dos fenícios onde os sacerdotes cários da ordem dos piagas exerciam os mesmos ritos que os nossos pajés (derivado de piaga). Os piagas fundaram na região onde se situa o estado do Piauí, a cidade de Piaguaia. A gruta de Ubajara neste estado, teria sofrido escavações onde o salitre era retirado e comercializado pelos fenícios. A cidade de Tutóia no Maranhão teria sido fundada pelos fenícios que ergueram uma fortaleza para proteger a foz do Parnaíba. Estes relatos foram contados por navegantes que procuravam o caminho das Índias e a terra do Eldorado repleta de riquezas. Apesar de artefatos, pinturas rupestres, fósseis terem sido encontradas nas regiões citadas não há comprovação de que os fenícios realmente aportaram e viveram aqui comercializando nossas riquezas.

A antropóloga *Niède Guidon* encontrou sítios arqueológicos na Pedra Furada e Toca do Boqueirão no Piauí que mostram a migração de grupos mongóis que vieram do norte através do estreito de Bering. Em 13 de setembro de 1872 foram encontradas inscrições em uma pedra as quais, provavelmente, seriam fenícias com cerca de 3000 anos de idades. O texto traduzido dizia: "*Somos filhos de Canaã, de Sidon, a cidade do rei. O comércio nos trouxe a esta distante praia, uma terra de montanhas. Sacrificamos um jovem aos deuses e deusas exaltados no ano de 19 de Hirão, nosso poderoso rei. Embarcamos em Ezion-Geber, no mar Vermelho, e viajamos com 10 navios. Permanecemos no mar juntos por dois anos, em volta da terra pertencente a Ham (África), mas fomos separados por uma tempestade, nos afastamos de nossos companheiros e, assim, aportamos aqui, 12 homens e 3 mulheres. Numa nova praia que eu, o almirante, controlo. Mas auspiciosamente passam os exaltados deuses e deusas intercederem em nosso favor*".

A disputa pelas riquezas encontradas em novas terras descobertas faziam com que os portugueses e espanhóis se empenhassem em expedições sigilosas denominadas arcanos.

Cabral era o capitão da esquadra que saiu de Lisboa para as Índias no dia 9 de março de 1500, a pretexto de desviar-se da rota para entrar, após as ilhas Canárias, numa região conhecida pelas calmarias, desviou-se para o Oeste. Porque ele executou esta manobra não se sabe, pois há muito tempo o caminho seguro para as Índias já havia sido encontrado por Vasco da Gama.

Em 22 de abril de 1500 Cabral aportou na baía hoje denominada de Santa Cruz Cabrália, na Bahia. A hipótese mais aceita é que isso ocorreu no ilhéu de Coroa Vermelha, onde vivem os índios pataxós. O historiador Lenine Pinto defende que Pedro Álvares Cabral aportou no litoral do Rio Grande do Norte e que o verdadeiro Monte Pascoal é o Pico do Cabugi.

Na carta que Cabral escreveu aos reis da Espanha em julho de 1501, ressaltou ter chegado a "*uma terra que novamente se descobriu, a que pôs o nome de Santa Cruz, em que achou as gentes nuas como na primeira inocência, mansas e pacíficas, a qual parecem que Nosso Senhor milagrosamente quis que se achassem.*"

Segundo historiadores Pedro Álvares Cabral não foi o descobridor do Brasil. Alguns defendem a teoria de vários navegantes que aqui aportaram são eles:

- *Abubakar II*, que reinou entre 1310 e 1312, navegou pelo Atlântico em duas expedições. A última, com 200 pirogas, não retornou. O historiador *Van Sertima* relata que *Abubakar* teria sobrevivido e chegado à América do Sul;

- *Pedro Vaz da Cunha*, em 1487, partindo de São Jorge de Mina teria mapeado a costa do Brasil;

- O navegador normando *Jean Cousin* teria chegado ao Maranhão e foz do Amazonas em 1488. Esta descoberta seria possivelmente mostrada nos mapas e serviu de justificativa para a invasão francesa no Brasil;

- *João Coelho da Porta da Cruz*, com o conhecimento do rei de Portugal teria vindo ao Brasil em 1493 e 1494. Tal expedição seria para verificar as descobertas de Colombo e garantir informações para o tratado de Tordesilhas;

- *Duarte Pacheco Pereira*, português, teria chegado ao Maranhão e Pará em 1498. Visitou a ilha do Marajó e a foz do rio Amazonas. Escreveu sobre esta viagem em um manuscrito chamado "*Esmeraldo de situ orbis*";

- *Vicente Yáñez Pinzón*, navegador espanhol, partiu do porto de Palos de la Frontera, no Sul da Espanha, a 19 de novembro de 1499. Em janeiro de 1500 alcançou a costa brasileira, tendo avistado um cabo que denominou como Santa Maria de la Consolación, local cuja identificação atual é atribuída aos Cabo de Santo Agostinho. O navegador, em fevereiro, alcançou a foz do rio Amazonas que batizou como Mar Dulce.

História, estórias ou lendas: certamente não foram os portugueses os primeiros a pisar em nossa terra!

Referências

Sérgio Buarque de Holanda. *História Geral da Civilização Brasileira* v. I, p. 42

Jordão de Freitas. *História da Colonização do Brasil*

Schwennhagen, Ludwig. *Antiga História do Brasil. De 1100 a.C. a 1500 d.C.* Quarta edição. Livraria Editora Cátedra, Rio de Janeiro 1986.

www.google.com.br

Wikipédia

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIV - NUM. 3

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabolologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site www.endocrino.com com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editor Chefe

Endocrinologia e Diabetes Experimental
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
João Carlos Repka (HAC-PR)
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-PR)
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho (FEPAR-PR)

Editores convidados

Ana Eliza Andreazzi (UFJF)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Glaucia M.F.S Mazeto (UNESP-Botucatu)

Hans Graf (UFPR)

Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
Jaime Kulak Junior (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Denis José Nascimento (UFPR-PR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho (FEPAR-PR)
Marcos Pereira (FEPAR-PR)

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabolologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.14, n 1 (Janeiro, Fevereiro, Março,
Abril/2014) – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1650-1684 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

1.Endocrinologia – Periódicos. 2. Saúde – Periódicos. I. Faculdade
Evangélica do Paraná. II. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

CDD 616.4
CDU 612.34

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Carine Psendziuk, Caroline Fonseca, Ana Paula Kannenberg e Juliane Perini

Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, (Bibliotecária FEPAR)

Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorrihlo - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000
e-mail: totaleditora@totaleditora.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Diagramação: Mirnaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: m.gama@sul.com.br - mirnaluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1651
Relato de Casos e Revisões da Literatura	
Insulinoma: Diagnóstico e Tratamento. Relato de Caso e Revisão da Literatura <i>Insulinoma, uncommon neuroendocrine tumor is characterized by excessive insulin production with consequent hypoglycemia</i>	1654
Baixa Estatura, um Alerta para Doenças Ocultas <i>Growth deficiency is a common complaint in pediatrics and it is often related to the diagnosis of a normal variant</i>	1659
Artigos Originais	
Excesso de Peso e Pressão Arterial Aumentada em Escolares de 10 a 14 Anos <i>Studies show that childhood obesity may be regarded as predictive factor of arterial hypertension in children</i>	1664
Tópicos em Clínica Médica	
Associação da Fibromialgia com a Síndrome da Hiper mobilidade Articular <i>It has been described in the literature that fibromyalgia may be associated with joint hypermobility</i>	1670
Osteoartrite de Mãos e Obesidade <i>Obesity is associated with osteoarthritis</i>	1676
Contribuição Original	
Psoríase e sua Relação com o Diabetes e a Síndrome Metabólica <i>Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin condition</i>	1678

Capa: Primeira missa no Brasil
Fonte: Google
Pintura de Victor Meirelles 1861

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

INSULINOMA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

INSULINOMA: DIAGNOSE AND TREATMENT. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

JULIANE PERINI*

Descritores: Hipoglicemia, Insulinoma, Tumor neuroendócrino
Key words: Hypoglycemia, Insulinoma, Neuroendocrine Tumour

Resumo

O insulinoma, raro tumor neuroendócrino, caracteriza-se pela produção excessiva de insulina, com conseqüente hipoglicemia. São tumores pequenos, benignos, solitários e intra-pancreáticos na maioria dos casos. Cerca de 8% estão associados a neoplasia endócrina múltipla (NEM1). A associação de hipoglicemia, principalmente de jejum, com valores elevados de insulina e peptídeo C é o primeiro passo para o diagnóstico. A localização do tumor por exames de imagem nem sempre é possível, porém, métodos como a ecoendoscopia, o ultrassom transoperatório e o Octreoscan têm aumentado a sensibilidade diagnóstica. O tratamento de escolha é cirúrgico, dando-se preferência para a enucleação da lesão, quando possível, para diminuir as complicações pós operatórias causadas pela pancreatectomia parcial, como a pancreatite aguda, relatada no caso clínico descrito neste artigo. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1655-1659.**

Abstract

Insulinoma, uncommon neuroendocrine tumor is characterized by excessive insulin production with consequent hypoglycemia. This tumors are small, benign, solitary and intrapancreatic in most cases. About 8% are associated with multiple endocrine neoplasia (MEN1). The association of hypoglycemia, especially fasting, with high levels of insulin and C-peptide is the first step in the diagnosis. The location of the tumor by imaging is not always possible, however, methods such as endoscopic ultrasonography, intraoperative ultrasonography and Octreoscan have increased diagnostic sensitivity. The choice treatment is surgical, giving preference, where possible, to enucleation of the lesion to reduce postoperative complications caused by a partial pancreatectomy, such as acute pancreatitis, reported in the clinical case described in this article. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1655-1659.**

INTRODUÇÃO

Insulinoma é uma neoplasia de células beta das ilhotas pancreáticas, caracterizada pela produção excessiva de insulina (1,2). Embora rara (4 casos/1.000.000 de indivíduos ou 1 caso/250.000 habitantes/ano), constitui o mais frequente dos tumores neuroendócrinos do pâncreas, em torno de 60-70% (2,3).

Em geral, são tumores pequenos (66% medem menos de 2 cm, sendo que 24% não chegam a 1cm de diâmetro), benignos, solitários (90%), intra-pancreáticos e apresentam distribuição homogênea em todas as regiões do pâncreas. Apenas 1-2% são extra-pancreáticos (2).

Tumores ectópicos têm sido descritos na parede duodenal, veia porta e em regiões próximas ao pâncreas. Há discreta prevalência no sexo feminino (60%) (4).

Lesões múltiplas estão presentes em 10% dos casos, 10% são malignos e 8% estão associados à NEM1, caracteriza-

da por: hiperparatireoidismo primário, adenoma hipofisário, tumores enteropancreáticos, sendo os gastrinomas os mais comuns (3,4,5).

Quando associados à NEM1, os insulinomas são geralmente múltiplos, representam o segundo tumor pancreático mais comum associado à síndrome, com maior taxa de malignidade (20%) e faixa etária mais jovem (1,5,6).

Os insulinomas malignos são, na maioria dos casos, não funcionantes. Apresentam diagnóstico tardio devido à sintomas compressivos locais. A maioria (80%) manifesta-se entre a segunda e sexta décadas, numa idade média de 47 anos, embora existam relatos da neoplasia nos extremos etários da vida (3).

Entre as causas de hiperinsulinismo endógeno temos: adenomas, carcinomas, hiperplasia das células beta pancreáticas (nesidioblastose), síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma, uso de secretagogos (sulfoniluréias) e a hipoglicemia autoimune (anticorpos anti-insulina e seus receptores) (3).

Os insulinomas secretar outros hormônios além da insulina, como ACTH, glucagon, somatostatina, gastrina, cromogranina (2,3).

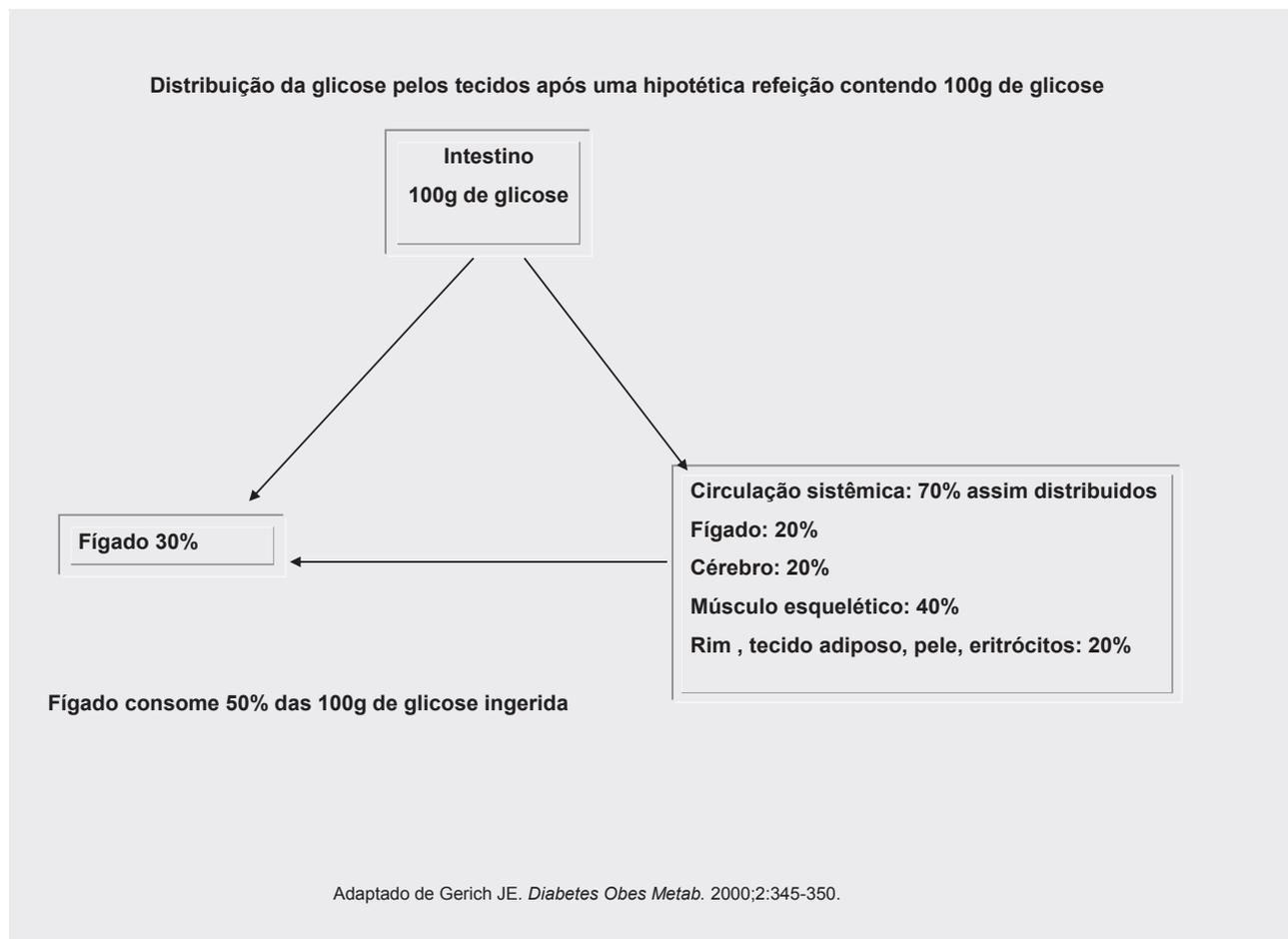
ENTENDENDO A FISIOLÓGIA DO METABOLISMO DA GLICOSE

A sobrevivência das células neuronais depende da homeostase glicêmica, da ativação da via glicolítica dos tecidos alvo da insulina e da perfeita integração do sistema contra regulador com participação do glucagon e catecolaminas na hipoglicemia de curta duração. A liberação do cortisol e do hormônio do crescimento é uma das formas fisiológicas de defesa durante a hipoglicemia prolongada. Portanto, a hipoglicemia ocorre quando a taxa circulante da glicose plasmática é menor que o consumo de glicose pelo cérebro associada à incompetência de geração de glicose pelos tecidos dependentes da insulina (4,5,6). A glicose ingerida cai na circulação esplâncica e suprime a produção endógena de glicose (primariamente hepática) (7). Em indivíduos saudáveis, a glicemia é mantida entre 70-99 mg/dl por hormônios como a insulina, as incretinas e o importante sistema contra regulador da insulina: glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento (8). O músculo é responsável pelo maior gasto periférico da glicose no período pós prandial. O tecido adiposo, por sua vez, é importante na doação de energia sob forma de ácidos graxos, necessários para a neoglicogênese, influenciando a sensibilidade à insulina no músculo e no fígado (7,8). Os rins também participam da complicada rede do metabolismo da glicose através da sua contribuição para a neoglicogênese, principalmente, durante a hipoglicemia; captam a glicose para o metabolismo próprio e reabsorvem-na nos túbulos proximais através de transportadores específicos (SGTL2). Existe um limiar de reabsorção renal de glicose (180mg/dl) na circulação. A partir desta taxa, a glicose é excretada (1,6,7,8). É difícil definir em que níveis

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba*
E-mail: julianeperini@ig.com.br

de glicemia inicia-se todo o processo de contra regulação, na tentativa de manutenção da homeostase glicêmica, pois isto é variável entre os indivíduos, de acordo com o local onde se mede a glicemia e de acordo com o método utilizado. Muitas vezes, em indivíduos normais, assim como em diabéticos, pequenos desvios da normalidade passam despercebidos pela pronta atuação da contra regulação. A maioria dos autores relatam que glicemias entre 65 -70mg/dl já desencadeiam resposta

contra regulatória. Foi estabelecido um *cut-off* arbitrário de 65 mg/dl no sangue venoso, baseado na sintomatologia clínica comumente encontrada. É importante ressaltar as diferenças nos métodos de medição efetuados: glicemia no sangue venoso de 65mg/dl corresponde à glicemia capilar de 70mg/dl (9). Em indivíduos normais, durante a hipoglicemia, a insulina tem que estar menor que 3 uU/ml (18 pmol/L), o peptídeo C menor que 0.6 ng/ml (0.2 nmol/L) e a pró insulina abaixo de 5.0 pmol/L (5).



DIFERENTES APRESENTAÇÕES DO INSULINOMA

Insulinoma oculto

Em alguns casos, nenhum método usual de imagem consegue detectar pequenos tumores pancreáticos. O uso de cintilografia por receptores de somatostatina consegue detectar cerca de 20 a 50% destes tumores ou por detecção de receptores do GLP1 que costumem ser abundantes no insulinoma, com o uso de radio ligantes destes receptores(10). Insulinomas ocultos estão, na maioria, localizados na cabeça do pâncreas. Caso estes tumores não sejam localizados na palpação cirúrgica, a pancreatemia distal às cegas é uma opção, o que nem sempre é preconizada, devido à alta morbimortalidade (2).

Produção ectópica de insulina

Tumores ectópicos produtores de insulina são extremamente raros (2%). Localizam-se na parede duodenal, no ligamento duodeno-hepático e em tecidos que circundam o pâncreas. Podem ocorrer, também, devido a pâncreas ectópico, localizado no estômago, duodeno ou jejuno. Tumores ectópicos são encontrados em 1-15% das autópsias (2,11).

Insulinoma e neoplasia endócrina múltipla

Depois dos gastrinomas, os insulinomas são os tumores gástricos mais comumente associados a MEN tipo1. Cerca

de 4-6% dos pacientes com insulinoma desenvolverão MEN1, sendo o primeiro tumor da síndrome a se desenvolver. Na sua grande maioria, os tumores são múltiplos e associados a outros tumores carcinóides (12). Metástases estão presentes em 10% destes tumores. O tratamento deve ser mais agressivo devido a intensa sintomatologia causada pela hiperinsulinemia e a recorrência frequente neste tipo de tumor (2,12,13).

Insulinomas malignos

Aproximadamente 10% dos insulinomas são malignos e são diagnosticados pelas metástases à distância para fígado e linfonodos. A sobrevivência em 10 anos pós diagnóstico é menor que 20%. Em algumas ocasiões, podem ser indolentes com sobrevivência por vários anos. Perda da **heterozigose do gene p53**, ativação de genes **TGF alfa**, **myc**, **ras** e perda do alelo do cromossomo 3q são características associadas à malignidade. Metástases ocorrem para linfonodos regionais e fígado. Mais raramente, para pulmão e ossos (6).

As metástases, quando confinadas ao fígado, podem ser ressecadas em 90% dos casos, prolongando a sobrevivência. Apresentam, na sua grande maioria, receptores para a somatostatina o que torna o uso da cintilografia com octreotídio diagnóstica em 73% dos casos. Estes tumores respondem mal à quimioterapia tradicional. A rapamicina e o everolimus podem ser úteis na estabilização do crescimento tumoral, o que inibe

a secreção de insulina e controla a hipoglicemia (2,14).

QUADRO CLÍNICO

A hipoglicemia é responsável por diversos sintomas neuroglicopênicos e adrenérgicos. Caracteristicamente, predomina a hipoglicemia de jejum, mas, podem ocorrer hipoglicemias pós prandiais (2,3). A demora no diagnóstico pode ocorrer em cerca de 1-2 anos desde o início dos sintomas, frequentemente, neurológicos (2).

São sintomas neuroglicopênicos: perda de consciência, alteração de comportamento, tontura, convulsões, cefaléia, amnésia, escotomas, diplopia, sonolência e coma.

Entre os adrenérgicos: sudorese, tremores, palidez, palpitações, extremidades frias, náuseas e vômitos.

Ganho de peso pode ocorrer por hiperinsulinismo, assim como aumento da pressão arterial, devido ao aumento da reabsorção tubular de sódio (2,3,4,6).

DIAGNÓSTICO

A caracterização da tríade de *Whipple* (sintomas compatíveis com hipoglicemia,

glicemia plasmática < 50mg/dl e alívio dos sintomas após administração de glicose) é o primeiro passo para o diagnóstico de insulinoma. Antes, deve-se descartar o uso de drogas indutoras de hipoglicemia (sulfonilurêias, insulina, álcool, entre outras) (15).

Confirmação da hipoglicemia: glicemia de jejum < 50mg/dl em adultos e adolescentes, 40mg/dl na criança pré-púbere e 30mg/dl no neonato (3). É importante diferenciar as três situações abaixo:

1. Hipoglicemia Factícia por sulfonilurêias: níveis \rightarrow de insulina e peptídeo C aumentados, com detecção de sulfonilurêia no plasma.

2. Auto-aplicação de insulina: níveis baixos de peptídeo C.

3. Hiperinsulinismo endógeno (insulinoma): níveis altos \rightarrow de insulina e peptídeo C, com sulfonilurêia negativa (2,3).

Dosagem de insulina, durante episódio de hipoglicemia: maior ou igual 6uU/ml ou 3uU/ml nos ensaios mais modernos (como radio imuno ensaio-RIE) (2,3).

Dosagem de peptídeo C: maior ou igual a 0,6g/ml ou 200pmol/l (quimioluminescência).

Pró-insulina: maior ou igual a 5pmol/L (Quimioluminescência).

Relação insulina/glicose maior que 0,3 (2,3).

Teste do jejum prolongado

Em alguns casos, o jejum simples de 12 horas pode ser inconclusivo, sendo necessário o teste do jejum prolongado (72h), em que o paciente é mantido em jejum por período de tempo variável, até que apresente sintomas de hipoglicemia ou a glicemia capilar seja inferior a 45mg/dl. Quando esse valor é alcançado, são feitas dosagens de glicemia sérica, insulina e peptídeo C (2,3,15).

Nem todos os pacientes apresentam níveis de glicose suficientemente baixos para estabelecer o diagnóstico. Pacientes com glicose entre 45-60 mg/dl podem se beneficiar com a dosagem de B-hidroxibutirato (corpo cetônico sintetizado no fígado, a partir da acetil CoA, que pode ser utilizado como fonte de energia pelo cérebro quando o nível de glicose do sangue está baixo). Valores acima de 2,7 mmol/L podem ser utilizados para finalizar o teste de jejum antes das 72h. (VN < 0,4mmol/L) (2,3,15).

Outros testes de segunda linha que podem ser utilizados nos casos de difícil caracterização da hipoglicemia por hiperinsulinismo.

•**Teste Oral de Tolerância à glicose (TOTG):** após dosagem de glicose e insulina basais, são administradas 75g de glicose VO e coletadas amostras 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos. Diagnóstico se glicemia < 50mg/dl. Porém, 10% dos indivíduos normais podem apresentar hipoglicemia nesse teste

(3). Não é um teste que deve ser realizado para diagnóstico de insulinoma.

•**Teste do glucagon:** injeção EV de 1mg de glucagon. Coleta de glicose e insulina nos tempos 0, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Em indivíduos normais, a glicose plasmática se eleva, atingindo pico após 20 minutos. A insulina atinge pico após 5 minutos, caindo gradativamente até o tempo 120. O limite superior do normal para pico de insulina é 130 uU/ml (3).

Exames de imagem no diagnóstico do insulinoma

Confirmado o hiperinsulinismo endógeno como a causa da hipoglicemia, deve-se localizar a lesão no pâncreas. Aproximadamente, 20 a 60% dos insulinomas não são localizados nos exames pré-operatórios de imagem, pois a acurácia dos exames varia de acordo com a experiência do examinador e o diminuto tamanho das lesões dificulta sua localização. Em 10 a 20% dos casos, a exploração manual intra-operatória também falha em encontrar o tumor (8).

•**Ultrassonografia (US):** caracteriza imagem nodular hipocogênica de contornos regulares ou irregulares, no caso de insulinoma maligno. Acurácia varia de 25 a 63%. Desvantagem: interposição de alças intestinais (2,3,7).

•**Tomografia Computadorizada (TC):** apresenta acurácia de 44 a 80% na localização dos insulinomas. A TC helicoidal pode aumentar a sensibilidade (2).

•**Ressonância Magnética (RM):** tem boa sensibilidade na localização das lesões, principalmente nas maiores que 2cm, que apresentam-se com hipo sinal em T1 e hiper sinal em T2 (2,3,7,8,16).

•**A Ultrassonografia Endoscópica (USE):** tem-se mostrado o melhor método pré-operatório, evidenciando nódulos hipocóides bem definidos, com sensibilidade aproximada de 93%. Com sedação, o ecoendoscópio é introduzido até a segunda porção duodenal. O processo uncinado e a cabeça do pâncreas são visualizados através do duodeno; o corpo e a cauda são visualizados através do estômago (2,3,7).

•**A Ultrassonografia Intra-operatória (USIO):** com as alças intestinais afastadas manualmente, o transdutor é colocado diretamente em contato com a superfície do pâncreas. Permite a localização mais precisa do tumor e sua relação com ductos e vasos. Vantagens: evita ressecções pancreáticas às cegas e lesões estruturais. Associado à palpação manual, a acurácia é superior a 95% (3,16).

•**Arteriografia Pancreática (com injeção de cálcio) (AP Ca):** permite localizar a lesão em 30 a 85% dos casos. Procedimento de escolha para diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno não insulinoma. Nesse caso, a injeção de cálcio estimula a produção de insulina em todas as regiões do pâncreas, sugerindo nesidioblastose, na ausência de NEM1 (3).

•**Cintilografia com análogo de somatostatina (Octreoscan):** método auxiliar no diagnóstico, cuja sensibilidade varia de 60 a 80% para os insulinomas, de acordo com a presença de receptores de somatostatina nos tumores. (3).

•**Imuno-histoquímica:** pode demonstrar a produção de mais de um hormônio, além da insulina: cromogranina, glucagon, somatostatina, gastrina, enolase (2,3).

TRATAMENTO

A cirurgia é o tratamento de escolha para o insulinoma. Quando o tumor é único, a enucleação é a melhor opção. Na doença difusa das células beta, assim como nas lesões múltiplas (NEM1), opta-se pela pancreatectomia subtotal (ressecção de 60 a 89% do pâncreas). Tal procedimento deve ser evitado, sempre que possível, para reduzir as complicações pós operatórias (17, 18).

Complicações pós-operatórias (PO): fístula pancreática, lesão de colédoco, pseudocisto de pâncreas, pancreatite aguda, hiperglicemia pós operatória transitória e DM. Há relato de

caso de hiperglicemia evoluindo para acidose metabólica no PO imediato. As complicações são mais comuns quanto maior a ressecção da glândula (2,17,19).

O tratamento clínico é baseado na dieta, com o uso de carboidratos de absorção lenta e em drogas hiperglicemiantes. Indicado no controle da hipoglicemia pré-operatória e naqueles pacientes sem condições cirúrgicas (3).

•**Diazóxido (agonista dos canais de K):** dose de 6-15mg/kg/d em 3 tomadas. sua associação com hidroclorotiazida (HCTZ) age sinergicamente nos canais de K, inibindo a secreção de insulina e aumentando a glicogenólise. Efeitos colaterais: intolerância gástrica, retenção hídrica e hirsutismo (1,20).

•**Análogos da somatostatina (octreotide):** usados na dose de 3-8mg/kg/d em adultos e 10-30 mg/kg/d em crianças. Agem na supressão da liberação de insulina pelas células beta. Até 70% dos insulinomas têm receptores somatostatinérgicos. Altas doses fazem supressão de glucagon e GH, podendo agravar a hipoglicemia (1, 3, 20).

•**Antagonistas de canal de cálcio:** existem relatos de algum sucesso com verapamil, diltiazem e nifedipino (1).

•**Infusão contínua de glucagon ou glicose:** para insulinomas malignos, a quimioterapia (tacrolimus e everolimus) pode reduzir as dimensões tumorais, sem relatos de cura. Embolização seletiva da artéria hepática pode ser útil em metástases (1).

Ablação do tumor com etanol, guiado por US, tem sido utilizada em casos selecionados (1).

Everolimus (inibidor da mTOR) e sunitinibe (inibidor da tirosinoquinase) foram recentemente introduzidos como terapia para insulinomas metastáticos (1).

RELATO DE CASO 1

ID: EAM, 31 anos, natural e procedente de União da Vitória, encarregada de frios.

QP: hipoglicemias.

HMA: paciente refere astenia, tremores, sudorese, alteração de comportamento há cerca de 9 meses. Os episódios eram mais frequentes no início da manhã, ocasiões em que a paciente tinha dificuldade para acordar, ou quando ficava mais de 4 horas sem comer. Muitas vezes, foi levada ao hospital ou à farmácia, chegando a apresentar glicemia capilar de 25 mg/dl. Teve uma crise convulsiva 3 meses antes de chegar ao nosso serviço, que cessou após uso de glicose.

Desde então, alimenta-se a cada 3 horas, inclusive durante a madrugada.

Foi atendida por um especialista de sua cidade, que prescreveu prednisona 10mg, a qual usou por 3 meses. Ganhou 10 quilos nesse período, sem melhora da hipoglicemia.

HMP: TCE leve em acidente automobilístico há 2 anos;

Tendinite em braços (tratada com anti-inflamatório e fisioterapia).

Nega internamentos ou cirurgias prévias, exceto cesárea.

AGO: G1C1

HMF: HAS: pai e mãe. Nega história familiar ou pessoal de úlceras gástricas.

CHV: nega etilismo ou tabagismo; sedentária; em uso de microvlar; não faz uso de outras medicações.

EXAME FÍSICO

Bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, GCS 15, eupnéica, normocorada, hidratada, anictérica.

PA 140x90, FC 88, FR 14, IMC 22,9 Cintura 80CM

CP: tireóide normopalpável, sem linfonodos cervicais.

Tórax: MV presente, simétrico, sem RA

PC: Bulhas rítmicas, normofonéticas e sem sopros.

Abdome: globoso, flácido, indolor, sem massas palpáveis, sem visceromegalias, ruídos hidroaéreos presentes.

Membros: sem edema, panturrilhas livres.

Exames Complementares Anteriores ao Internamento:

Glicemia de jejum 62 mg/dl

Glicemia 2h após administração de 75g de glicose 65mg/dl

Glicemias (mg/dl): jejum 69, 11h 83, 13h 91, 16h 96 mg/dl

TSH 2,24 (uUI-ml), T4 livre 1,66 (ng-dl) Anti TPO 11(UI-ml)

(<9) Anti TBG 0,5 (UI-ml) (<4)

Calcitonina 4,2 pg-ml (< 11,5 em mulheres)

IGF1 423 ng-ml (vn-117-329) cortisol basal 15,60 mcg/dl

(6,7-22,6) GH 3,46 ng/ml (até 10) ACTH 7,4 pg/ml (<46) cortisol livre urinário 198 mcg/24h (vn 21-111)

Insulina 10,52 uU-ml (3-25); Peptídeo C 2,1 ng-ml (0,9-7,1).

Ecografia de abdome total: pâncreas com morfologia, dimensões e contorno preservados. Útero discretamente aumentado de volume (126,9cm³), demais, sem particularidades (sp)

TC de crânio: sp

Paciente foi internada para confirmação do diagnóstico e tratamento.

Durante internamento, manteve dados vitais estáveis, sem outras queixas ou intercorrências maiores, exceto alguns episódios de hipoglicemias de jejum e pós prandiais.

Mantida com SG 10%, EV, contínuo e alimentação a cada 3 horas.

Em vigência de hipoglicemia, glicose sérica de **38 mg/dl**, foram dosados insulina e peptídeo C.

Insulina: 15,29 uU/ml

Peptídeo C: 3,69 ng/ml

Relação insulina/glicose: 0,4023

Demais exames de entrada: hemograma normal, Na 137 (mMol/L) K 3,9 (mMo/-L) U 29 (mg/dl) Cr 0,6 (mg/dl), Parcial de urina: sp.

Confirmado o hiperinsulinismo endógeno, foram realizados exames de imagem, apesar de o US prévio apresenta-se normal.

US abdome superior: sp

TC de abdome com contraste: não evidenciou lesão em pâncreas.

RM: pâncreas com volume e morfologia normais, contornos regulares bem definidos e presença **de nódulo de 12mm de diâmetro** na transição cabeça-corpo, hipo-intenso em T1, com discreto hiper sinal em T2, captante de contraste.

Realizada pancreatectomia parcial pela equipe da onco-cirurgia. A lesão foi confirmada à palpação intra-operatória, localizada próximo à cabeça do pâncreas.

Anatomopatológico

Macroscopia: fragmento irregular, acastanhado, granular e fosco, medindo 1,5 x 1,1 cm.

Diagnóstico: **tumor neuroendócrino bem diferenciado de pâncreas.**

Paciente apresentou hiperglicemia no pós-operatório imediato, sem hipoglicemias posteriores.

No 3º PO, paciente queixou-se de dor no local da ferida operatória e distensão abdominal leve, evoluindo com diarreia, sem sinais de irritação peritoneal.

Apresentou amilase 1775 UI/L (30-110) e lipase 3912 UI/L (23-300), hemograma com leucocitose e desvio à esquerda (28% bastões, metamielócitos e granulações tóxicas nos neutrófilos).

Pelo diagnóstico de pancreatite pós operatória, a paciente foi tratada com jejum, analgesia, hidratação e antibiótico. Após resolução do processo infeccioso, recebeu alta hospitalar. Mantém acompanhamento ambulatorial multidisciplinar, apresentando-se assintomática e euglicêmica.

CONCLUSÃO

Insulinomas são neoplasias com grande morbimortalidade, cuja localização por exames de imagem nem sempre é possível. Neste caso, porém, a clínica clássica associada aos exames laboratoriais característicos e à visualização da lesão

pela RM permitiram a cura cirúrgica. Conforme dados da literatura, a enucleação da lesão, quando possível, é preferível à pancreatectomia parcial para evitar complicações como a pancreatite aguda.

Referências

1. Vilar, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 5ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2013.
2. Pedro Iglesias and Juan J Díez A clinical update on tumor-induced hypoglycemia **European Journal of Endocrinology** 2014;170, R147–R157
3. Felício JS, Martins CP, Semer M, Kalinin L, Nery Marcia, Machado MCC, Liberman Bernardo. Hiperinsulinismo endógeno: revisão e seguimento de 24 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2012; 56(2):83-95
4. Diaz AG, Lucas S, Ferraina P, Ferraro A, Puchulu F, De Lima AP, Maselli MDC, Gomez RM, Bruno OD. Experiencia Clínica sobre 37 casos de insulinoma. **Medicina (B Aires)**. 2006; 66
5. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94: 709–728
6. De Rosa MA, Cryer PE Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2004; 287:E32–E4
7. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. **Diabetes Obes Metab**. 2000;2(6):345-350.
8. Curtis L. Triplitt Examining the Mechanisms of Glucose Regulation **Am J of Managed Care** 2012; S1- S4-S10
9. B. M. Frier. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? **Diabetologia** 2009; 52:31–34
10. Wild D, Macke H, Christ E, Gloor B & Reubi JC. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas. **New England Journal of Medicine** 2008 359 766–768
11. Xian-LingW, Yi-MingM, Jing-Tao D, Wen-Wen Z, Zhao-Hui L, Rong L & Ju-Ming L. Successful laparoscope resection of ectopic insulinoma in duodenohepatic ligament. **American Journal of the Medical Sciences** 2011; 341 420–422
12. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F & Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2012 97 2990–3011
13. Akerstrom G & Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. Best Practice & Research. **Clinical Endocrinology & Metabolism** 2007; 21 87–109.
14. Starke A, Sadding C, Mansfeld L, Koester R, Tschahargane C, Czygan P & Goretzki P. Malignant metastatic insulinoma-postoperative treatment and follow-up. **World Journal of Surgery** 2005; 29 789–793
15. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94: 709–728
16. Rosa ACF, Machado MM, Lemes MS, Barreto MC, Nunes RA, de Barros N, da Mota OM, da Silva OQ, Benevides J, Barreto PA, Cerri GG. Avaliação dos insulinomas pela ultra-sonografia intra-operatória: estado atual do tema. **Radiol Bras** 2006; 39(5): 361-65
17. Machado MCC, Jukemura J, da Cunha JEM, Penteadó S, Bacchella T, Abdo EE, Montagnini A, Herman P, Machado MAC, Pinotti HW. Tratamento cirúrgico dos insulinomas- Estudo de 59 casos. **Rev Ass Med Brasil** 1998; 44(2): 159-61
18. Bonato FT, Coelho JCU, Petruzzio A, Matias JEF, Ferreira GA. Tratamento cirúrgico dos insulinomas do pâncreas. **ABCD Arq Bras Cir Dig** 2012; 25(2):101-104
19. Apocada-Torrez FR, Goldenberg A, Saad SS, Lobo EJ, Trivino T. Acidose metabólica por hiperglicemia transitória pós enucleação de insulinoma pancreático. **ABCD Arq Bras Cir Dig** 2009; 22(1):57-9
20. Ferraz DP, Almeida MAS, Mello BF. Uso de octreotide na hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente infantil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49(3):460-67

Recebido em: 18-03-2014

Revisado em: 25-03-2014

Aceito em: 31-03-2014

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Juliane Perini

Rua Sargento Luiz Gonzaga Martins Ribas, 116.

Curitiba – Paraná CEP 81560530.

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

BAIXA ESTATURA, UM ALERTA PARA DOENÇAS OCULTAS.

SHORT STATURE, AN ALERT TO HIDDEN DISEASES. CASE REPORT

MARIANA PIRAJÁ GENTA*
GLEZYNE LOPES KUJEW BIAGINI**

Descritores: Baixa estatura, Acidose tubular renal, Hipofosfatemia, Glicosúria, Raquitismo, Síndrome de Fanconi.
Keywords: Short stature, Renal tubular acidosis, Hipofosfatemia, Glycosuria, Rickets, Fanconi Syndrome.

Resumo

O *déficit* de crescimento (DC) é uma queixa comum na pediatria e, frequentemente, está relacionado ao diagnóstico de variante normal. O papel do endocrinologista é afastar possíveis causas secundárias, além de rever os diagnósticos e tratamentos. Descreve-se o caso de uma menina encaminhada ao serviço de Endocrinologia, aos 15 anos, por DC, em acompanhamento clínico desde os 2 anos de idade. Aos 8 anos, após ser diagnosticada com diabetes *mellitus*, usou insulina por somente 1 ano. Encontrava-se em uso da solução de *Joulié* para o tratamento da hipofosfatemia desde os 9 anos. O quadro de hipofosfatemia com hiperfosfatúria, glicosúria, além da acidose metabólica nos lembrou a Síndrome de *Fanconi* (SF), uma tubulopatia proximal complexa com um crescente número de causas. O objetivo é o de relatar a apresentação de uma doença considerada rara, destacar a importância da queixa de baixa estatura (BE) denunciando um problema sistêmico e discutir o tratamento. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1660-1663.**

Abstract

Growth deficiency (GD) is a common complaint in pediatrics and it is often related to the diagnosis of a normal variant. Endocrinologists should eliminate possible secondary causes, besides reviewing the diagnoses and treatments. We describe the case of a girl sent to our clinic at the age of 15, because of GD, in a clinical follow-up since she was 2 years old. At the age of 8 insulin was introduced to treat a type 1 diabetes, diagnosed after a ketoacidotic episode. Insulin was interrupted one year after, while treating hypophosphatemia with *Joulié* solution. The hyperphosphaturia with hypophosphatemia, glycosuria and metabolic acidosis reminded us of *Fanconi* syndrome (FS), a complex proximal tubulopathy with an increasingly number of reported causes. The objective is to present a case of a rare disease, highlight the importance of a short stature complaint revealing a systemic problem and discuss its treatment. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1660-1663.**

INTRODUÇÃO

A velocidade de crescimento e a altura final são as características fenotípicas mais diretamente ligadas à carga genética individual. O crescimento é também influenciado pelo ambiente físico, o psicossocial, além da prática esportiva e hábito nutricional, sendo modulado negativamente na presença de doenças crônicas (1). A baixa estatura constitucional (BE) está relacionada ao potencial genético e é definida quando a criança avaliada, embora baixa, encontra-se crescendo no canal adequado para atingir a altura alvo, usando as tabelas de *Bayley-Pinneau* ou de *Tanner-Goldstein-Whitehouse* (2, 3).

Já o DC é caracterizado quando a estatura situa-se em percentis abaixo do esperado para o potencial familiar ou ainda quando a velocidade de crescimento não é satisfatória para a fase do desenvolvimento, geralmente acompanhada de uma idade óssea discrepante (4).

As doenças que afetam o crescimento comumente são acompanhadas de sinais, identificáveis ao exame físico e análise laboratorial, porém nem sempre lembradas e, algumas vezes, só diagnosticadas com o agravamento do quadro clínico. O DC pode ser resultado de uma grande variedade de doenças. As causas vão desde anomalias cromossômicas e genéticas com manifestação precoce, até as adquiridas crônicas, de acometimento mais tardio, como má nutrição, as doenças respiratórias, gastrointestinais, cardíacas, renais, hepáticas, hematológicas, as doenças de depósito e as displasias ósseas. Muitos autores citam também a privação da figura materna como a principal representante do componente psicossocial do DC (5,6).

Em nosso meio, a desnutrição qualitativa e/ou quantitativa permanece como a causa mais prevalente (7). O hipotireoidismo e a deficiência de hormônio de crescimento são as causas endócrinas mais frequentemente diagnosticadas na avaliação da DC, embora o Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) configure um quadro misto de causa endócrina e de desnutrição relativa. Em resumo, todas as causas do *déficit* de crescimento resultam de uma falha energética, traduzida na linguagem bioquímica por defeitos na síntese do trifosfato de adenosina (ATP) celular.

Apesar dos rins corresponderem a menos de 1% do peso total de um indivíduo, o tecido renal consome aproximadamente 10% de toda a energia do organismo em estado de repouso. Mais especificamente, o túbulo proximal é o local mais metabolicamente ativo, realizando trocas através das membranas, síntese de transportadores protéicos com elevado consumo de ATP. Os defeitos na geração de energia nas células do túbulo proximal produzem as anomalias que caracterizam a SF, motivo do relato deste caso (8).

RELATO DO CASO

G.S.M., feminina, branca, 15 anos e 10 meses de idade, filha de pais não consanguíneos, com 4 irmãos saudáveis, procedente de Pinhais (PR). Foi encaminhada pela unidade de saúde do ambulatório de endocrinologia do HUEC para investigação de raquitismo hipofosfatêmico refratário ao tratamento. A mãe relatou que a menor nasceu de parto normal com peso de 3330g e talhe de 50 cm. O desenvolvimento neuropsicomotor e ganho ponderal durante os primeiros 8 meses foram satisfatórios, otimizados pela utilização de fórmulas a partir do terceiro mês de vida. No entanto, após os nove meses de idade, quando foi cessada a amamentação, passou por diversas consultas devido a desidratação, anemia, baixo peso, além de 3 internamentos por hipopotassemia. Aos 8 anos foi internada com quadro de desidratação, hiperglicemia e glicosúria. Foi tratada como cetoacidose diabética tendo alta com insulina. Chegou a usá-la em dose única matinal, diariamente, durante quase 2 anos. A ocorrência de alguns episódios de hipoglicemia fez com que a insulina fosse retirada gradativamente.

Durante uma consulta rotineira, aos 9 anos, foi identificada a presença de marcha claudicante e *genu varum*. Os valores laboratoriais de fósforo sérico diminuídos dirigiram para o

E mail: endocrino1999@hotmail.com

* Curso de Medicina da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná – (FEPAR)

** Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba- HUEC

diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico, dando-se início ao tratamento com solução de *Joulie*. Aos 10 anos de idade, já sem o uso da insulina, sofreu fratura do fêmur esquerdo após queda de mesmo nível e foi tratada de maneira conservadora. A menarca aconteceu aos 13 anos com ciclos regulares. Aos 14 anos foi submetida à cirurgia para correção do varismo de MMII. No momento da primeira consulta em nosso ambulatório estava em uso polivitamínicos e solução de *Joulie*. Negava episódio de litíase renal e alterações visuais. Cursava a sétima série não havendo comprometimento intelectual. A história familiar era positiva para Diabetes *Mellitus* tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial (mãe) e tuberculose (pai). A estatura alvo foi calculada em 159 cm.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, retraída e monossilábica. A estatura era de 141,5 cm (10 cm abaixo do percentil 5) e o peso de 39,4 kg (no percentil 5) e a PA de 110/70 mmHg. O fenótipo era atípico, o tônus muscular e reflexos normais. A marcha era discretamente claudicante. Os exames complementares séricos trazidos mostravam Fosfato 3,4 ng/dL, Sódio 145 mg/dL, Potássio 3,6 mg/dL. Os valores de função hepática encontravam-se dentro da normalidade. A Fosfatase Alcalina, entretanto, mostrou-se acima do valor de referência (313 U/L). Esses dados encontram-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Exames Complementares

Exame	Referência	Resultado
pH Gasometria	7,45	7,2
Excesso de Base	(-5) a (+5) mmol/L	-15,1
Bicarbonato (real)	22-29 mmol/L	12,8
Proteinúria de 24 h	até 150 mg	1006 mg
Volume urinário 24 h	1500- 2000 ml	4500 mL
Fosfato	3,5-5,5 mg/dL	3,4
Fosfatúria 24 h	400 a 1000 mg	1156 mg
TRP	> 85%	75
Glicosúria 24 h	não detectável	660 mg
Calciúria 24 h	60-160 mg	360 mg
Potássio	3.5-5.1 mmol/L	3,6
Fosfatase Alcalina	38-126 U/L	309
Albumina	3,5-5,0 g/dL	4,9
25,OH, Vitamina D	20-30 ng/mL	24,8
PTH	9-52 pg/mL	14
Peptídeo C	0,9- 7,1	3,74
Glicemia jejum	70-99 mg/dL	100
Parcial de urina - pH	5.5- 6.5	7
Hemoglobina glicada	4,5 a 5,6	4,98

DISCUSSÃO

Algumas doenças ditas raras são talvez mais comuns, porém raramente lembradas e, portanto sub-diagnosticadas. A SF associada ao pediatra suíço *Guido Fanconi*, desde 1931 é descrita como um distúrbio metabólico complexo que cursa com acidose tubular renal proximal (ATR), caracterizado pela baixa estatura ou *déficit* de crescimento, raquitismo hipofosfatêmico acompanhado de glicosúria e albuminúria. Apesar de a síndrome ter sido originalmente pensada a partir de uma doença genética, a cistinúria, causas adquiridas também foram sendo reconhecidas ao longo do tempo, mas ainda hoje a patogênese da SF não é totalmente entendida. Mesmo quando parte da doença é diagnosticada corretamente, como no caso do raquitismo hipofosfatêmico, a falta de familiaridade com o quadro metabólico complexo leva o clínico a estabelecer um tratamento órgão-específico, obtendo

resultados insatisfatórios e aumentando a morbidade do quadro original causador da síndrome (9).

O diagnóstico da ATR proximal ou tipo 2 da SF deve sempre ser suscitado em presença de acidose metabólica hiperclorêmica que é acompanhada de normo ou hipopotassemia e de um *anion gap* urinário negativo, isto é, de uma concentração de Cl⁻ na urina superior à soma das concentrações de Na⁺ e K⁺. Se o diagnóstico desta doença for realizado precocemente, observa-se um pH urinário alcalino devido às perdas excessivas de HCO₃. Com o passar do tempo, os níveis séricos de HCO₃ caem de tal forma que o TD é capaz de reabsorver essa carga, ocorrendo acidificação urinária normal. Nesta fase, os níveis sanguíneos de HCO₃ encontram-se na faixa de 15 a 18 mEq/L.

As causas de SF que se manifestam antes de um ano de idade, como no caso descrito, são inicialmente interpretadas como genéticas ou herdadas. Estes dados podem ser apreciados na **Tabela 2**.

O modo de herança pode ser autossômico dominante ou recessivo e ainda ligado ao X. Alguns padrões recessivos não autossômicos incluem a cistinose, a galactosemia, a intolerância hereditária à frutose, a tirosenemia, a Doença de *Wilson*, as doenças de depósito de glicogênio e as mitocondriais (10).

Algumas doenças hereditárias e genéticas são acompanhadas de fenótipos que auxiliam no diagnóstico diferencial da SF. Nas crianças loiras e de pele clara a cistinose, uma doença autossômica recessiva com mutação do gene CTNS que codifica a proteína de transporte cistinosina, é a primeira a ser suspeitada. Nossa paciente, além do fenótipo moreno e de cabelos escuros, não tinha queixas de litíase renal ou imagem de nefrocalcinose e nem alterações corneanas comuns na doença de acometimento precoce. A função renal normal após os 10 anos também é incomum na cistinose não tratada. A importância do diagnóstico precoce é a possibilidade de uso de agentes que depletam os depósitos de cistina, os sais de cisteamina que, administrados via oral, retardam a progressão da doença renal e implementam a altura final (11).

A ausência de hepatomegalia e comprometimento hepático tornam as doenças mitocondriais, a tirosenemia, galactosemia e a doença de depósito de glicogênio tipo 1 pouco prováveis para nosso caso em questão. Outra característica comum nestas doenças são episódios de hipoglicemia frequentes, por vezes, abaixo de 40 mg/dL. Nossa paciente experimentou somente nadres glicêmicos quando em uso de insulina.

A ausência de comprometimento ocular também afasta a suspeita de Síndrome de *Lowe*, caracterizada por catarata congênita. A Síndrome de *Wilson*, esta de diagnóstico geralmente mais tardio, após a adolescência, também foi descartada. A SF que se acompanha de uma história que simula o DM1, inclusive com possibilidade de desenvolver cetose, é a Síndrome de *Fanconi Bickel*, uma desordem do metabolismo dos carboidratos secundária à mutação da proteína transportadora expressa no rim, fígado e intestino, a GLUT 2. Aqui também, a ausência de hepatomegalia, característica marcante das síndromes de depósito de glicogênio, distanciam da possível etiologia que procuramos.

Os artigos sobre SF mais publicados atualmente são secundários a drogas dos grupos dos anti-virais (12,13), anti-neoplásicos (14) além dos anticonvulsivantes (15,16) e antibióticos (17,18,19,20), para citar as mais comuns. Chegamos a pensar no uso eventual da Gentamicina ou mesmo de uma Tetraciclina vencida em idade muito precoce, porém seria incomum a manutenção do quadro da SF após a suspensão da droga.

Embora os testes genéticos recomendados e a dosagem de aminoacidúria não puderam ser realizados, as causas secundárias da SF puderam ser afastadas clinicamente e o diagnóstico foi firmado como idiopático.

Ao contrário do raquitismo hipofosfatêmico isolado em que as fosfatônias impedem somente a reabsorção tubular proximal do fosfato, a SF é caracterizada pelo defeito de múltiplos

Sintomas e Sinais	Características	Doença
Deficiência de crescimento, vômitos, raquitismo, cabelos loiros, comprometimento sistêmico.	Síndrome de Fanconi, litíase renal, dilatação trato urinário eventual, doença renal crônica.	Cistinose
Hepatomegalia com disfunção hepática, raquitismo, comprometimento neurológico.	Síndrome de Fanconi, nefromegalia, nefrocalcinose, litíase renal, doença renal crônica.	Tirosinemia Tipo I
Miopatia, déficit de crescimento, cardiomiopatia, disfunção hepática, retinopatia, oftalmoplegia.	Síndrome de Fanconi, hipocalcemia, proteinúria, nefrite intersticial, cistos renais.	Desordens mitocondriais
Déficit de crescimento, vômito, diarreia, icterícia, hipotonia, catarata.	Síndrome de Fanconi, hepatomegalia, hipoglicemia.	Galactosemia
Raquitismo, hipercalcúria, proteinúria, Herança ligada ao X.	Síndrome de Fanconi parcial (proteinúria de baixo peso molecular), nefrocalcinose, nefrolitíase, doença renal crônica.	Doença de Dent
Deficiência de crescimento, catarata congênita, hipotonia, Herança ligada ao X.	Síndrome de Fanconi parcial (proteinúria de baixo peso molecular), nefrocalcinose, litíase renal raramente, doença renal crônica.	Síndrome de Lowe
Deficiência de crescimento, doença hepática, sintomas neurológicos, cardiomiopatia, anéis de Kayser Fleischer.	Síndrome de Fanconi, proteinúria, hipercalcúria e litíase renal.	Doença de Wilson
Deficiência de crescimento, hepatomegalia, hipoglicemia, convulsões, acidose láctica.	Síndrome de Fanconi, hipercalcúria, litíase renal, proteinúria, glomerulosclerose focal segmentar e doença renal crônica.	Doença de Depósito de Glicogênio tipo I
Deficiência de crescimento, raquitismo, hepatomegalia, hipoglicemia.	Síndrome de Fanconi, hiperfiltração, "diabetes renal".	Síndrome de Fanconi Bickel
Deficiência de crescimento, vômitos, hiporexia, hipoglicemia, falência hepática, crises após ingestão de frutose.	Síndrome de Fanconi, raramente falência renal aguda.	Frutosemia
Deficiência de crescimento, acidose láctica severa, colestase e siderose hepática.	Síndrome de Fanconi.	Síndrome de Gracile
Deficiência de crescimento, vômitos, raquitismo, desidratação, hiperglicemia de jejum.	Síndrome de Fanconi, filtração glomerular normal na infância, genu valgum, dor óssea e fraturas.	Síndrome de Fanconi Idiopática.

Tabela 2

canais de transporte através da membrana tubular. Supõe-se que a deficiência de geração de ATP para o correto funcionamento do co-transportador de Na/Bicarbonato (NBCe1), do portão de troca sódio-hidrogênio (NHE) e também do funcionamento da enzima ATPase-H⁺ apical sejam a base da cascata de espoliação de solutos e de aminoácidos que resultam no quadro clínico da SF (21,22,23).

Recentemente, a descrição da mutação de uma enzima mitocondrial, a EHHADH, envolvida na oxidação peroxissomal dos ácidos graxos e expressa no túbulo proximal renal, veio esclarecer um dos possíveis defeitos de geração e fornecimento de energia, presente na SF (24).

O retardo de crescimento na SF ainda não é totalmente entendido, embora seja consenso que a espoliação de substratos somado ao defeito de geração de energia configurem a base fisiopatológica. Vários fatores podem agir isoladamente causando o DC, ou em conjunto, tornando a aquisição e o retorno para a curva de crescimento normal um desafio clínico e terapêutico. A hipocalcemia diminui o apetite podendo causar subnutrição e contração do volume extracelular além de reduzir a concentração do hormônio de crescimento (GH) e também do IGF-1 (25). Não somente a secreção do GH é bloqueada pela acidose metabólica como suas ações são também inibidas através da diminuição da expressão do seu receptor, o GHRH e, portanto estímulo de formação de IGF-1 (26). Osteometabolismo é principalmente afetado pela acidose metabólica crônica através da inibição da conversão do calcidiol para o hormônio ativo, o calcitriol e a retirada de íons cálcio do tecido ósseo para efeito tampão (27).

Com a remodelação acelerada, o pirofosfato ósseo é decomposto para liberar o cálcio e acaba carregando o fósforo para a corrente sanguínea. Ao invés de ser incorporado ao osso, fatores fosfatúricos envolvidos na SF acabam por

depletar ainda mais as reservas de fósforo e também inibir o crescimento ósseo.

Tratamento:

A biotecnologia tem sido responsável por fornecer alternativas ao arsenal terapêutico das doenças raras. Quando o diagnóstico etiológico da SF pode ser estabelecido, como nas causas genéticas ou hereditárias, a restauração do mecanismo enzimático defeituoso, o clareamento dos substratos causadores das lesões teciduais e moleculares ou mesmo o bloqueio de sua formação podem promover a restauração da fisiologia tecidual. A SF de causa secundária ao uso de drogas é geralmente solucionada com a retirada do medicamento (8). A reposição das perdas pelo túbulo proximal é a base de qualquer tratamento da SF e única estratégia conhecida para postergar as morbidades da SF idiopática. A desidratação crônica deve ser prevenida com o alerta para a ingestão líquida freqüente e a necessidade de tratamento parenteral nas situações agudas. A acidose metabólica é corrigida com a administração de bicarbonato de sódio, nas doses de 3 a 10 mg/kg/dia divididas em 2 a 3 tomadas. Esporadicamente, adicionamos a hidroclorotiazida nas dosagens de 1 a 3 mg/kg/dia para evitar o excesso de volume que pode também potencializar a perda tubular de bicarbonato. Infelizmente o uso de diuréticos pode também piorar a perda de potássio e a estratégia então é a suplementação com soluções de citrato de potássio na dose de 4 mEq/Kg/dia.

Deve-se evitar que o pH urinário alcance valores maiores que 8,0, sendo o ideal entre 6,5 e 7,5. O objetivo quanto ao pH sanguíneo é de que a gasometria retorne ao equilíbrio ácido básico fisiológico. A monitoração individual é fundamental para o ajuste das doses (28).

A correção da acidose reverte parcialmente o metabolismo

das células ósseas, aumentando, conseqüentemente, a densidade mineral do osso (29). Porém, há necessidade de ser repostado o fosfato através da solução de *Joulié* com uma dose inicial de 30mg/Kg/dia em três a quatro tomadas e, também a vitamina D, na forma de calcitriol (30).

As perdas de glicose, aminoácidos e ácido úrico são isentas de sintomas e não necessitam de suplementação. A indometacina, um inibidor da síntese de prostaglandinas, na dose de 1-3 mg/kg/dia, é uma alternativa para a correção da poliúria, colaborando para a prevenção dos episódios de desidratação (31).

Mais comumente, a Síndrome de *Fanconi* é idiopática e sua ocorrência pode ser esporádica, sem qualquer evidência de transmissão genética. Mais raramente, há relatos de casos herdados como um traço dominante ou recessivo (32).

Não há, até o momento, um método diagnóstico específico para a Síndrome de *Fanconi*. Os achados laboratoriais citados, associados à clínica de *déficit* de crescimento e de raquitismo resistente à Vitamina D, são bastante sugestivos. A expressão clínica e bioquímica é variável, de modo que não há um tratamento universal. Em pacientes com SF secundária, o tratamento está voltado para a causa primária da doença. Naqueles com a síndrome primária, a terapia precoce de reposição eletrolítica pode restabelecer o balanço mineral e de eletrólitos, retardar a falência renal e hepática e aumentar a sobrevida. O raquitismo pode ser corrigido, bem como as deformidades ósseas, porém um crescimento normal raramente é obtido (32,33).

CONCLUSÃO

O Raquitismo hipofosfatêmico faz parte de um grupo de doenças que compartilham de um mesmo quadro clínico e bioquímico, o DC com ou sem estigmas associado a hipofosfatemia e hiperfosfatúria. Porém, a concomitante história de DM1 atípico, desidratação crônica lembrando o diabetes insipidus com hipocalcemia deverá ser investigada quanto a presença de uma acidose metabólica hiperclorêmica com ânion gap normal para a confirmação diagnóstica da SF. A reposição dos produtos espoliados e, quando possível, o tratamento da etiologia não só promovem bem-estar como também retardam ou mesmo previnem a falência renal e hepática.

Referências

- Zeferino, AMB; Barros Filho, AA, Bettiol, H; Barbieri, M A. Acompanhamento do crescimento. **J Pediatr.** v. 79, Supl.1.p. 23-32, 2003.
- Bayley, N; Pinneau, SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **Journal of Pediatrics**, v. 40, p. 423-441, 1952.
- Tanner, JM; Goldstein, H; Whitehouse, RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Archives of Disease Childhood**, v. 45, p.755- 762, 1970.
- Longui, C. A. Crescimento normal. In: Monte, O; Longui, CA. Calliari, LEP; **Endocrinologia para o pediatra**. 2a. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 3-10.
- Whitten CF, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence That Growth Failure From Maternal Deprivation Is Secondary to Underfeeding. **JAMA** 1969;209(11):1675-1682.
- Hyer W, Cotterill AM, Savage MO. Common Causes of Short Stature Detectable by a Height Surveillance Programme. **J Med Screen** September 1995; 2: 150-153.
- Black, RE. Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **lancet**, v.371, p.243-60, 2008.
- Avner ED, Harmon WE, Springer PN. **Pediatric Nephrology**. Aug 20, 2009 p. 231.
- Katzir Z, Dinour D, Reznik-Wolf H, Nissenkorn A, Holtzman E. Familial pure proximal renal tubular acidosis—a clinical and genetic study. **Nephrol Dial Transplant**. 2008; 23: 1211–1215.
- Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. **Nephrol Dial Transplant**. 2012; 27: 4273–4287.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Procysbi for rare genetic condition. April 20, 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm350091.htm>. Acesso em: 6 maio, 2013.
- Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. **J Bone Miner Res**. 2004; 19: 714–72.
- Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. **AIDS**. 2008; 22: 1374–1376.
- Voute PA, van den Berg H, Behrendt H, Michiels E, de Kraker J. Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. **Semin Oncol**. 1996; 23: 8–11
- Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. **Epilepsia**. 2002; 43: 744–747
- Hawkins E, Brewer E. Renal toxicity induced by valproic acid (Depakene). **Pediatr Pathol**. 1993; 13: 863–868
- Ghiculescu RA, Kubler PA. Aminoglycoside-associated Fanconi syndrome. **Am J Kidney Dis**. 2006; 48: e89–e93
- Gainza FJ, Minguela JI, Lampreabe I. Aminoglycoside-associated Fanconi's syndrome: an underrecognized entity. **Nephron**. 1997; 77:205–211
- Montoliu J, Carrera M, Darnell A, Revert L. Lactic acidosis and Fanconi's syndrome due to degraded tetracycline. **Br Med J (Clin Res Ed)**. 1981 December 12; 283(6306): 1576–1577.
- Frimpter GW, Timpanelli AE, Eisenmenger WJ, Stein HS, MD; Ehrlich LI. Reversible "Fanconi Syndrome" Caused by Degraded Tetracycline **JAMA**. 1963;184(2):111-113.
- Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. **Physiology (Bethesda)** 2007;22:202-211.
- Soriano JR, Boichis H, Edelmann CM Jr.. Bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in children with renal tubular acidosis. **J Pediatr**. 1967;71:802-813.
- Magen D, Berger L, Coady MJ, et al. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. **N Engl J Med**. 2010;362:1102-1109.
- Klootwijk ED, Reichold M., Helip-Wooley A, Tolaymat A, Broeker C, Robinette SL, et al. Mistargeting of Peroxisomal EHHADH and Inherited Renal Fanconi's Syndrome **N Engl J Med**. 2014; 370:129-138 January 9, 2014.
- Podolsky S, Zimmerman HJ, Burrows BA, Cardarelli JA, Pattavina CG, B.A. Potassium Depletion in Hepatic Cirrhosis — A Reversible Cause of Impaired Growth-Hormone and Insulin Response to Stimulation. **N Engl J Med**. 1973; 288:644-64.
- Brünger M, Hultner HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. **Kidney Int**. 1997. Jan;51(1):216-221.
- Barzel US. The effect of excessive acid feeding on bone. **Calcif Tissue Res**. 1969;4(2):94-100.
- Domrongkitchaiporn S, Khositeth S, Stitchantrakul W, Tapaneyalarn W, Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. **Am J Kidney Dis**. 2002; 39:383-91.
- Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirkulchayanonta V, Stitchantrakul W, Leeprasert V, Ongphiphadhanakul B, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. **Kidney Int**. 2002; 62:2160-6.
- Fathallah-Shaykh S, Langman CB. Fanconi Syndrome Treatment & Management. **Updated:** Apr 16, 2013.
- Betend B, Pugeaut R, David L, Hermier M, François R. Cystinose infantile: expérience d'un traitement de près de 4 ans par l'indométacine. **Pédiatrie**. 1982;1:31-6.
- Foreman J. Cystinosis and Fanconi syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology. **Philadelphia: Williams & Wilkins**; 2003. p. 789-806.
- Hsu SY, Tsai IJ, Tsau YK. Comparison of growth in primary Fanconi syndrome and proximal renal tubular acidosis. **Pediatr Nephrol**. 2005; 20:460-4.

Recebido em: 03-03 2014

Aceito em: 07-03-2014

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Gleyne Lopes Kujew Biagini

Rua da Paz, 195. Cj 220

CEP 80060-160

Curitiba- Paraná-Brasil

ARTIGO ORIGINAL

EXCESSO DE PESO E PRESSÃO ARTERIAL AUMENTADA EM ESCOLARES DE 10 A 14 ANOS

OVERWEIGHT AND INCREASED BLOOD PRESSURE IN SCHOOL CHILDREN AGED BETWEEN 10 AND 14 YEARS

SARA-JANE MORAIS VIEIRA¹
MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO CARVALHO MARTINS¹
FERNANDINA MARIA NEIVA SANTOS FONSECA²
REGINA CÉLIA DE ASSIS³
GUILHERME GUARINO DE MOURA SÁ¹
DILMA AURÉLIA DE CARVALHO¹
JOAQUIM GUERRA DE OLIVEIRA NETO¹
MANOEL DIAS DE SOUZA FILHO⁴
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS⁵

Descritores: Excesso de peso, Pressão arterial, Escolares.
Keywords: Overweight, Blood pressure, School.

Resumo

Introdução: Estudos demonstram que a obesidade infantil pode ser considerada como fator preditivo de hipertensão arterial na criança. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de excesso de peso e sua relação com níveis de pressão arterial aumentados em escolares de 10 a 14 anos. **Metodologia:** Pesquisa quantitativa, descritiva, transversal, desenvolvida com amostra probabilística proporcional de 168 crianças de 10 a 14 anos, de cinco das oito escolas públicas da rede municipal da zona urbana de cidade do nordeste brasileiro. Os dados socioeconômicos foram obtidos por meio de questionário. Medidas de peso corporal, estatura, pressão arterial sistólica e diastólica foram realizadas. **Resultados:** Foram encontradas proporções de sobrepeso e baixo peso, respectivamente, de 15,46% e 14,28%. Ao considerar o excesso de peso, levando em conta o total de meninos (58), foi encontrada prevalência de 19% de sobrepeso, enquanto para o sexo feminino (n=110 meninas) foi de 13,6%. Quanto à pressão arterial (PA), aproximadamente 10% dos escolares apresentavam PA classificada como limítrofe e 8,34% PA aumentada. Não houve associação entre sexo com excesso de peso ou pressão arterial aumentada. Foi encontrada associação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) entre PA e excesso de peso, sendo observado que 42,9% dos estudantes com PA aumentada apresentavam excesso de peso e 41,2% daqueles com PA limítrofe apresentavam sobrepeso. **Conclusão:** Elevadas proporções de escolares apresentaram desvios do estado nutricional caracterizados por sobrepeso e baixo peso, além de pressão arterial elevada. Excesso de peso esteve associado com pressão arterial limítrofe e aumentada. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1664-1669.**

Abstract

Introduction: Some studies show that childhood obesity may be regarded as predictive factor of arterial hypertension in children. **Objective:** To evaluate the prevalence of overweight and its relationship with blood pressure levels increased in schoolchildren 10-14 years. **Methodology:** Quantitative research, descriptive, transversal, developed with proportional probability sample of 168 children aged 10 to 14 years in five of the eight public schools of the city's urban area of city in northeastern

Brazil. Socioeconomic data were obtained by questionnaire and measurements were made of body weight, height, systolic and diastolic. **Results:** The proportions of overweight and underweight were 15.46% and 14.28%, respectively. When considering the overweight, taking into account the total number of boys (58), overweight prevalence was of 19% overweight, while for females (n = 110 girls) it was 13.6%. In relation to the blood pressure (BP), thereabout 10% of the students had AP classified as borderline and 8.34% increased BP. There was not association statistically significant between sex with overweight or increased blood pressure. It was found statistically significant association ($p < 0,0001$) between PA and overweight, being also observed that 42.9% of the students with increased levels of PA were overweight and 41.2% of those with borderline PA were overweight. **Conclusion:** High proportions of schoolchildren showed deviations of nutritional status characterized by overweight and underweight, as well as high blood pressure. Overweight was associated with increased levels of PA. Overweight was associated with borderline and increased blood pressure. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1664-1669.**

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial Sistêmica (1). É um importante fator de risco para a doença cardiovascular e, quando presente na infância e adolescência, prognostica mortalidade por complicações associadas na idade adulta (2).

Entre os fatores relacionados, destaca-se a obesidade, considerada como o melhor preditor para a hipertensão arterial na infância e adolescência (3). O seu monitoramento através do índice de massa corporal (IMC) foi significativamente relacionado com a elevação da pressão arterial e outros fatores de risco para a doença cardiovascular em 2/3 de adolescentes obesos de um estudo prospectivo na Holanda (4).

Estudos apontam que no Brasil, o modelo da prevalência mundial de obesidade vem se repetindo, como verificado na última Pesquisa de Orçamentos Familiares realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em que o número de obesos, a partir de 5 anos de idade, aumentou mais

¹Faculdade de Ensino Superior de Floriano (FAESF), Floriano – Piauí, Brasil.

²Centro Universitário UNINOVAFAPI – Teresina – Piauí, Brasil.

³Departamento de Bioquímica e Farmacologia/ Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Piauí –UFPI– Teresina – Piauí, Brasil.

⁴Campus Ministro Reis Veloso -Universidade Federal do Piauí –UFPI- Parnaíba-PI, Brasil.

⁵Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí; Faculdade de Ensino Superior de Floriano – FAESF; Mestrado Profissional em Saúde da Família do Centro Universitário UNINOVAFAPI. Teresina – Piauí, Brasil.

E-mail: carminhamartins@ufpi.edu.br

de 300%, indo de 4,1% em 1989 para 16,6% em 2008-2009 (5). Diversas investigações nacionais apresentam resultados que corroboram esses achados (6,7,8,9). Portanto, torna-se imprescindível diagnosticar obesidade infantil para possibilitar uma identificação precoce do risco de HAS e de outras doenças crônicas (10).

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo exagerado de gordura no organismo, gerado por um desequilíbrio continuado entre o aporte calórico e a demanda metabólica. A sua ocorrência já na infância associa-se à presença de alterações até na capacidade cardiorrespiratória, realçando a importância de se propor um estilo de vida mais ativo e saudável desde as idades mais tenras (11).

Entre os mecanismos presumíveis para explicar a influência da obesidade sobre a elevação da pressão arterial em adolescentes, podem ser citadas as alterações na sensibilidade à insulina, com consequente hiperinsulinismo compensatório. A secreção aumentada de insulina favoreceria uma maior retenção de sódio e conseqüentemente de água, estimulando a atividade simpática, a qual conduziria à elevação da pressão arterial por diferentes vias fisiológicas (12).

Em adolescentes obesos têm sido observada secreção excessiva de insulina, que parece estar associada de forma mais direta àqueles que apresentam maior quantidade de gordura intra-abdominal, sendo importante considerar a possibilidade de monitoramento da classificação nutricional, durante a passagem da adolescência para a idade adulta (13,14).

A presente investigação tem como objetivo observar se existe relação entre níveis de pressão arterial elevados e o excesso de peso em escolares de 10 a 14 anos da zona urbana de Floriano-PI, na tentativa de contribuir para a obtenção de informações a serem utilizadas por educadores e trabalhadores da saúde, com vistas à elaboração de programas preventivos de doenças crônicas não transmissíveis, por meio do controle de fatores de risco relacionados a hábitos de vida saudáveis, notadamente referentes a esse estrato populacional do ciclo de vida, numa região onde existem poucos trabalhos sobre essa temática.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo quantitativo, descritivo, transversal, de caráter exploratório, realizado em cinco escolas públicas da zona urbana da rede municipal de Floriano - PI, com 168 escolares de 10 a 14 anos, no período de outubro a novembro de 2012.

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os escolares regularmente matriculados que concordaram em participar da pesquisa, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos responsáveis, e que não se enquadrassem em qualquer critério de exclusão como: doenças osteomusculares limitantes, deficiência física musculoesquelética e/ou deformidades estruturais, amputações, ou doenças endócrinas, metabólicas ou de outra natureza e uso de medicamentos que

interferissem com a adiposidade corporal e pressão arterial.

A medida da pressão arterial (PA) foi realizada utilizando esfigmomanômetro de marca G.TECH, calibrado segundo especificações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (1). As medidas foram realizadas com o indivíduo sentado, após repouso por no mínimo 5 minutos em ambiente calmo, com o braço ao nível do coração, mantendo as pernas descruzadas, e os pés apoiados no chão (1). Foi registrado o valor referente à média de três medidas sucessivas realizadas a um intervalo de, pelo menos, um minuto entre cada uma. Os níveis de pressão arterial foram classificados com base nos percentis de PAS (Pressão Arterial Sistólica) e PAD (Pressão Arterial Diastólica) segundo sexo e idade, de acordo com a recomendação do SISVAN (Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional) (15).

Para determinar o estado nutricional foi utilizado o Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela divisão entre peso e a estatura ao quadrado do indivíduo, conforme a fórmula a seguir apresentada: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$ e classificado conforme os pontos de corte do percentil de IMC sugeridos por *Cole et al* (16).

Para a medida do peso corporal, o aluno ficou posicionado de costas para a balança cuja marca *CAMRY EB9013* com capacidade para 150 kg e graduação 100 g, descalço, no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo.

Para medir a estatura, a criança foi posicionada descalça no centro da balança, com a cabeça livre de adereços, mantendo-se de pé, ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo, a cabeça erguida orientada segundo o plano de *Frankfurt*, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos.

Os dados foram expressos como medidas de frequência absoluta e relativa, medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). Para comparação entre médias foi utilizado o teste T não pareado. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para testar a associação entre as variáveis excesso de peso x sexo; excesso de peso x PA, e PA x sexo. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ensino Superior de Floriano Piauí – FAESF-PI. A pesquisa foi realizada de acordo com os preceitos éticos regulamentados por resolução específica do Conselho Nacional de Saúde, e obedecendo às regras da Declaração de *Helsinki* de 1979 e revisada em 2008.

RESULTADOS

O estudo foi composto por 168 escolares com idade entre 10 e 14 anos, sendo a maioria (65,5 %) do sexo feminino. Entre os estudantes, de ambos os sexos, 70,23% foram classificados como eutróficos, porém observou-se elevadas proporções de desvios do estado nutricional, sendo os percentuais de excesso de peso e baixo peso, respectivamente, de 15,46% e 14,28%. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição de estudantes com idade entre 10 e 14 anos de escolas da rede pública de Floriano – Piauí de acordo com o estado nutricional e sexo.

Classificação do estado nutricional segundo percentil do IMC*	Sexo				Geral	
	Feminino		Masculino		n	%
	N	%	n	%		
Eutrofia	75	44,64	43	22,59	118	70,23
Excesso de peso	15	8,92	11	6,54	26	15,47
Baixo peso	20	11,9	4	2,38	24	14,28
Total	110	65,47	58	34,52	168	100

*IMC = índice de massa corpórea

Na tabela 2 são apresentadas as médias e desvios padrão dos níveis pressóricos e de parâmetros antropométricos dos estudantes pesquisados, segundo sexo. Não foram encontra-

das diferenças estatisticamente significativas entre as médias de pressão arterial sistólica e diastólica, estatura, peso corporal e IMC entre os sexos.

Tabela 2 - Média e desvio padrão dos níveis pressóricos e parâmetros antropométricos de estudantes com idade entre 10 e 14 anos de escolas da rede pública da zona urbana de Floriano – Piauí, segundo sexo.

Variável	Sexo				Geral	
	Feminino		Masculino			
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Pressão arterial sistólica (mmHg)	108,7	10,3	111,5	12,9	109,6	11,3
Pressão arterial diastólica (mmHg)	67,8	8,6	68,8	8,9	68,1	8,7
Peso corporal (kg)	39,9	10,6	40,7	10,9	40,2	10,7
Estatura (cm)	148,5	9,5	148,0	12,0	148,3	10,4
Índice de massa corporal (kg/m ²)	19,6	17,9	18,2	3,3	19,1	14,6

DP = desvio padrão. *p < 0,05; teste t não pareado.

As alterações no estado nutricional caracterizadas por excesso de peso foram encontradas apenas entre estudantes de famílias com renda mensal de até dois salários mínimos,

totalizando 15,5% das crianças estudadas (tabela 2), e correspondendo a 26 das 154 (16,9%) das crianças de famílias com renda mensal de até dois salários mínimos.

Tabela 3 - Distribuição de estudantes com idade entre 10 e 14 anos de escolas da rede pública de Floriano – Piauí de acordo com a classificação do estado nutricional e renda familiar mensal.

Renda familiar mensal (salários mínimos)	Classificação do estado nutricional						Total	
	Baixo Peso		Eutrofia		Excesso de peso			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Menor que 1	7	4,2	38	22,6	9	5,4	54	32,1
1 a 2	16	9,5	77	45,8	17	10,1	100	65,5
Igual ou superior a 3	1	0,6	3	1,8	0	0,0	4	2,4
Total	24	14,3	118	70,2	26	15,5	168	100,0

Ao analisar a prevalência de excesso de peso (tabela 4), considerando o total de meninos (58) foi encontrada prevalência de 19%, enquanto para o sexo feminino (n=110 meninas) a

prevalência de excesso de peso foi de 13,6%. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa (p>0,05) entre excesso de peso e sexo.

Tabela 4. Prevalência de excesso de peso em estudantes de 10 a 14 anos de escolas da rede pública de Floriano – Piauí segundo sexo.

Sexo	n	Excesso de peso		Estatística
		c	%	
Feminino	110	15	13,6	$\chi^2 = 0,82$ p = 0,49
Masculino	58	11	19,0	
Total	168	26	15,5	

n: número de estudantes; c: número de casos.

A análise dos resultados apresentados na tabela 5 revela prevalência de pressão arterial limítrofe de 10,1%, sem diferenças entre os sexos ($p=0,84$). Em relação à pressão arterial au-

mentada, observou-se prevalência de 8,3%, sendo 1,89 vezes maior no sexo masculino, embora não tenha sido encontrada associação estatisticamente significativa ($p=0,32$) (tabela 5).

Tabela 5. Distribuição de estudantes com idade entre 10 e 14 anos de escolas da rede pública de Floriano – Piauí, segundo sexo e prevalência de pressão arterial limítrofe e aumentada.

Sexo	Pressão arterial limítrofe			Estatística	Pressão arterial aumentada		Estatística
	n	c	%		c	%	
Feminino	110	11	10,0	$\chi^2=0,005$ $p=0,84$	7	6,4	$\chi^2=1,61$ $p=0,32$
Masculino	58	6	10,3		7	12,1	
Total	168	17	10,1		14	8,3	

n: número de estudantes; c: número de casos.

Verificou-se que entre as 137 crianças com pressão arterial em níveis normais apenas 13 (9,5%) apresentavam excesso de peso, enquanto entre aquelas com pressão arterial classificada como limítrofe ou aumentada 41,2% e 42,7%,

respectivamente, apresentaram excesso de peso, evidenciando associação estatisticamente significativa ($p=0,00$) entre pressão arterial limítrofe e aumentada com a presença de excesso de peso (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos estudantes de 10 a 14 anos de escolas da rede pública de Floriano – Piauí de acordo a classificação da pressão arterial e a prevalência de excesso de peso.

Classificação da Pressão Arterial	Excesso de peso			Estatística
	n	c	%	
Normal	137	13	9,5	$\chi^2=20,36$ $P<0,0001$
Limítrofe	17	7	41,2	
Aumentada	14	6	42,7	

n: número de estudantes; c: número de casos.

DISCUSSÃO

A grande velocidade da informação globalizada dos dias atuais padroniza modos de vida, criando um cenário de transição epidemiológica, com predomínio das doenças crônico-degenerativas no *ranking* dos problemas relacionados à saúde pública, calcados por fatores como: padrão alimentar inadequado, sedentarismo e modificações demográficas. No espectro de todos esses fatores de risco, a obesidade é vista como importante gatilho desencadeador de morbidades (17).

Nessa investigação foi encontrada prevalência de 15,5% de excesso de peso na amostra selecionada. Proporções até mais elevadas têm sido descritas em estudos realizados em outras regiões do Brasil. Neste sentido, excesso de peso e obesidade foi verificado em 24,1% dos escolares da rede municipal de Maringá (PR), com prevalência maior no grupo etário dos seis aos oito anos de idade, sem diferenças entre os gêneros (18).

No presente estudo, realizado com escolares de Floriano, não foi demonstrada associação entre excesso de peso e sexo, com excesso de peso registrado em percentuais elevados para ambos os sexos. Em um estudo realizado na cidade de Picos (PI), região próxima àquela em que foi realizada esta pesquisa, foram analisados os fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes, e também não foi demonstrada associação de excesso de peso e sexo. Além disso, circunferência abdominal aumentada e elevação nos níveis de pressão arterial não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os

sexos (19).

Por outro lado, ao comparar as médias de pressão arterial com estatura, peso corporal e IMC não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos. Tais achados evidenciam que pode ter havido influência das características multifatoriais da hipertensão arterial, sujeita a alterações por fatores tanto genéticos quanto ambientais, notadamente a ingestão de sal, que não foi considerada nessa avaliação.

No *Bogalusa Heart Study*, que determinou uma tendência secular durante o período de 1974 a 1993, Freedman *et al* (20) encontraram aumento de prevalência de obesidade de 6% para 17% em crianças e adolescentes entre 5 a 17 anos. Em contraste, pequenas mudanças foram observadas nos níveis de pressão sanguínea, sugerindo que devem ter havido modificações em fatores que contrabalançaram o aumento esperado de prevalência de hipertensão. Os autores acima citados referiram que novos estudos que conseguissem identificar que fatores seriam estes, poderiam contribuir para reduções futuras na prevalência de pressão arterial elevada (20).

A avaliação da pressão arterial em escolares de 10 a 16 anos realizada em adolescentes de Curitiba (PR) e a sua relação com medidas antropométricas também evidenciou fracas correlações com todos os indicadores antropométricos testados, embora a obesidade tenha aumentado quase 3 vezes a chance de ter pressão arterial elevada do que entre os correspondentes eutróficos. Tal fato foi explicado supondo que

o período ao qual os escolares estiveram expostos à presença de adiposidade central excessiva (determinada pela medida da circunferência abdominal e pela razão cintura/estatura) talvez não tenha sido suficientemente prolongado a ponto de provocar aumentos consideráveis nos níveis da pressão arterial (21).

A associação entre pressão arterial limítrofe e aumentada com a presença de excesso de peso encontrada no presente trabalho confirma os resultados demonstrados em outros estudos. De maneira semelhante em estudo realizado em Salvador (BA) foi evidenciada associação positiva entre sobrepeso e obesidade com pré-hipertensão e hipertensão em crianças e adolescentes de escolas públicas (22). Também foi encontrada relação de associação independente entre a elevação da pressão arterial, da obesidade e da prática de exercícios com o aumento da frequência cardíaca de repouso em crianças e adolescentes de *Hong Kong*, considerando-os como marcadores prognósticos da doença cardiovascular em adultos (23).

As consequências dessa nova lógica de comportamento nutricional mundial assumem prevalência crescente na população, gerando percalços marcantes no direito à saúde para as mais distintas faixas etárias, com consequentes morbidades correlatas. *Kim et al.* (24) relataram relação entre obesidade e níveis aumentados de resistência à insulina, síndrome metabólica, risco cardiovascular e um estado inflamatório sistêmico aumentado, levando inclusive à morte prematura.

Apesar da preocupação que emerge diante de tais dados, *Juonala et al* (25) demonstraram que os riscos desses desfechos entre crianças com sobrepeso ou obesidade que se tornaram não obesos na idade adulta foram semelhantes aos encontrados entre as pessoas que nunca foram obesas, evidenciando a importância dos cuidados com o controle de peso corporal na adolescência, como período crítico e determinante para a intervenção positiva em relação à obesidade que não pôde ser evitada ainda na infância.

CONCLUSÃO

O estudo com escolares de 10 a 14 anos de escolas da rede pública municipal na zona urbana da cidade de Floriano revelou elevadas proporções de estudantes com desvios do estado nutricional caracterizados por excesso de peso e baixo peso, além de níveis de pressão arterial limítrofes ou aumentados. Houve associação de pressão arterial limítrofe e aumentada com a presença de excesso de peso.

Considerando que a implementação de medidas de prevenção para o controle da HAS representa uma ação imperativa, o estudo contribui com informações que poderão servir de subsídios para outras pesquisas e para o planejamento de medidas de impacto para a promoção da saúde de adolescentes com vistas à melhor qualidade da vida adulta.

Referências

- Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.** 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
- Sundstrom, J.; Neovius, M.; Tynelius, P.; Rasmussen, F. Association of Blood Pressure in late adolescence with subsequent mortality: Cohort Study of Swedish Male Conscripts. **BMJ.** 2011; 643: 1-11.
- Beck, C.C.; Lopes, A.S.; Pitanga, F.J.G. Indicadores Antropométricos como Preditores de Pressão Arterial Elevada em Adolescentes. **Arq Bras Cardiol.** 2011, 96(2): 126- 133.
- Emmerick, N.M.A.; Renders, C.M.; Veer, M.; Buuren, S.; Baan-Slootweg, O.H.; Holthe, J.; Holthe, K.; Hidasing, R.A. High cardiovascular risk in severely obese young children and adolescents. **Arch Dis Child.** 2012, 97: 818- 821.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). POF: 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, 2010. Disponível em: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf. Acesso em setembro 2013.
- Araújo, M.F.M.; Almeida, L.S.; Silva, P.V.C.; Vasconcelos, H.C.A.; Lopes, C.O.M.; Damasceno, M.M.C. Sobrepeso entre adolescentes de escolas particulares de Fortaleza, CE, Brasil. **Rev Bras Enferm.** 2010; 63 (4): 623-628.
- Rodrigues, P.A.; Marques, M.H.; Chaves, M.G.A.M.; Souza, C.F.; Carvalho, M.F. Prevalência e fatores associados a sobrepeso e obesidade em escolares da rede pública. **Ciência & Saúde Coletiva.** 2011; 16: 1581- 1588.
- Strufaldi, M.W.L.; Silva, E.M.K.; Puccini, R.F. Sobrepeso e obesidade em escolares pré-púberes: associação com baixo peso ao nascer e antecedentes familiares para doença cardiovascular. **Ciência & Saúde Coletiva.** 2011; 16 (11): 4465- 4472.
- Menezes, R.C.E.; Lira, P.I.C.; Oliveira, J.S.; Leal, V.S.; Santana, S.C.S.; Andrade, S.L.S.A.; Batista Filho, M. Prevalência e determinantes do excesso de peso em pré-escolares. **J Pediatr.** 2011; 87 (3): 231- 237.
- Christofaro, D.G.; Dias, R.M.R.; Fernandes, R.A.; Polito, M.D.; Andrade, S.M.; Cardoso, J.R.; Oliveira, A.R. Detecção de Hipertensão Arterial em Adolescentes através de Marcadores Gerais de Adiposidade Abdominal. **Arq. Bras. Cardiol.** 2011; 96 (6): 465-470.
- Burgos, M.S.; Reuter, C.P.; Burgos, L.T.; Pohl, H.H.; Pauli, L.T.S.; Horta, J. A.; Reckziegel, M.B.; Franke, S.I.R.; Prá, D.; Camargo, M. Uma Análise entre Índices Pressóricos, Obesidade e Capacidade Cardiorespiratória em Escolares. **Arq. Bras. Cardiol.** 2010; 94 (6): 739-744.
- Domingos, E.; Domingues, V.; Pires Junior, R.; Caldeira, A.S.; Christofaro, D.G.D.; Casonatto, J. Associação entre estado nutricional antropométrico, circunferência de cintura e pressão arterial em adolescentes. **Rev. Bras. Cardiol.** 2013; 26 (2): 91-99
- Welborn, T.A.; Dhaliwal, S.S. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. **Eur J Clin Nutr.** 2007; 61: 1373- 9.
- Casonatto, J.; Ohara, D.; Christofaro, D.G.D.; Fernandes, R.A.; Milanez, V.; Dias, D.F.; Freitas Junior, I.; Oliveira, A.R. Pressão arterial elevada e obesidade abdominal em adolescentes. **Rev. Paul. Pediat.** 2011, 29 (4): 567-71.
- SISVAN- Norma técnica da vigilância alimentar e nutricional – Obesidade – Cadernos de Atenção Básica N° 12 disponível em http://tabnet.datasus.gov.br/cgiwin/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html. Acessado dia 25/05/2013.
- Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal M. K., Dietz W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ.** 2000; 320: 1240-1243.
- Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. 2 ed. – São Paulo: SBP: 2012. 142 p. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/14297c1Man_Nutrologia_COMPLETO.pdf. Acesso em setembro 2013.
- Fanhani, K.K.; Bennemann, R. M. Estado Nutricional de escolares da rede municipal de ensino de Maringá, Estado do Paraná, Brasil. **Acta Scientiarum Health Sciences.** 2011; 33(1):77-82.
- Costa, J.V.; Silva, A.R.V.; Moura, I. H.; Carvalho, R.B.N.; Bernardes, L.E.; Almeida, P.C. Análise de fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes escolares. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** 2012; 20 (2): 289-295.
- Freedman, D.S.; Goodman, A.; Contreras, O.A.; Dasmahapatra, P.; Srinivasan, S.R.; Berenson, G.S. Secular Trends in BMI and Blood Pressure Among Children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics.** 2012; 130(1):159-166.
- Moser, D. C.; Giuliano, I.C.B.; Titski, A. C.K.; Gaya, A. R.; Coelho-Silva, M.J.; Leite, N. Anthropometric measures and blood pressure in school children. **J Pediatr** 2013; 89: 243-9.
- Pinto, S. L.; Silva, R.C.R.; Priore, S. E.; Assis, A.M.; Pinto, E.J. Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública.** 2011; 27 (3): 1065- 1076.
- Swok, S.; So, H.; Choi, K.; Lo, A. F. C.; Li, A. M.; Sung, R. Y. T.; Nelson, E. A. Resting Heart Rate in children and adolescents: association with blood pressure, exercise and obesity. **Arch Dis Child.** 2013; 98: 287-291.
- Kim, j.; Bhattacharjee, R.; Kheirandish-Gozal, L.; Khalyfa, A.; Capdevila, O.S.; Tauman, R.; Gozal, D. Insulin Sensitivity, Serum lipids, and Systemic Inflammatory markers in School-aged obese and nonobese children. **Int J Pediatr.** 2010; 2010: 1-6.
- Juonala, M.; Berenson, G. S.; Magnussen, C. G.; Venn, A.; Burns, T. L.; Sabin, M.A.; Srinivasan, S.R.; Daniels, S.R.; Davis, P. H.; 2.

Chen, W.; Sun, C.; Cheung, M.; Viikari, J. S. A.; Dwyer, T.; Raitakari, O. T. Childhood Adiposity Adult Adiposity and Cardiovascular Risk Factors. **N Engl J Med.** 2011, 365: 1876- 85.

Recebido em: 07-01-2014

Revisado em 13-01-2014

Aceito em: 15-01-2014

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Maria do Carmo de Carvalho e Martins. Departamento de Biofísica e Fisiologia. Universidade Federal do Piauí – UFPI. Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 8 - SN, Ininga, Teresina-PI. Brasil. 64049-550.

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

ASSOCIAÇÃO DA FIBROMIALGIA COM A SÍNDROME DA HIPERMIBILIDADE ARTICULAR

ASSOCIATION OF FIBROMYALGIA WITH HYPERMOBILITY SYNDROME

KAMILA SATOMI HAIDA¹
LUÍSA PUKANSKI DE OLIVEIRA¹
THELMA L. SKARE²

Descritores: Fibromialgia, Dor, Hiper mobilidade articular.
Keywords: Fibromyalgia, Pain, Joint hypermobility

Resumo

Justificativa: Tem sido descrito, na literatura, que a fibromialgia (FM) pode estar associada com a síndrome de hiper mobilidade e que esta poderia ser um gatilho para o aparecimento da FM.

Objetivo: Verificar se há maior prevalência de hiper mobilidade articular em pacientes com FM quando comparado com indivíduos sem FM e sem outras doenças reumatológicas.

Metodologia: Foram estudados 100 pacientes do sexo feminino maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de FM, em acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Evangélico do Paraná. Para o grupo controle foram selecionados 100 pacientes do sexo feminino, sem FM, maiores de 18 anos e pareadas em idade e IMC (índice de massa corporal). Para determinação de hiperelasticidade foram utilizados os critérios de *Beighton*.

Resultados: Dos 100 pacientes com FM, 3% (n=3) apresentaram hiper mobilidade e dos 100 pacientes do grupo controle, 5% (n=5).

Conclusão: Os pacientes atendidos pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com síndrome de fibromialgia não têm maior prevalência de síndrome da hiper mobilidade do que indivíduos normais.

Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1670 -1675.

Abstract

Background: It has been described in the literature that fibromyalgia (FM) may be associated with joint hypermobility and that this could be a trigger to appearance of FM.

Objective: To investigate if there is higher prevalence of joint hypermobility in patients with fibromyalgia when compared with those without fibromyalgia or other rheumatological diseases.

Methods: We studied 100 female patients older than 18 years with a clinical diagnosis of FM from the Rheumatology Clinic of the Evangelic Hospital of Paraná. To control, we enrolled 100 female patients without FM, 18 years and matched for age and body mass index. *Beighton* criteria were used to determine hypermobility.

Results: Of the 100 patients with fibromyalgia, only 3% (n=3) showed hypermobility; in the 100 control patients, it was found 5% (n=5).

Conclusion: Patients who attend to the Rheumatology Clinic of the Evangelic Hospital in Curitiba with fibromyalgia syndrome do not have a higher prevalence of hypermobility syndrome than normal persons. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1670 -1675.**

INTRODUÇÃO

¹Faculdade Evangélica do Paraná - Curso de Medicina

²Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: thelma.skare@gmail.com

A Fibromialgia (FMG) é uma síndrome musculoesquelética de etiopatogenia desconhecida que acomete 2 a 4% da população, sendo o segundo distúrbio reumatológico mais comum, superado apenas pela osteoartrite (1,2,3). Acomete preferencialmente mulheres na proporção de 10 mulheres para cada homem na faixa etária de 20 a 45 anos de idade (1,4). Caracteriza-se por dor generalizada, afetando o esqueleto axial e periférico, acima e abaixo da cintura, com duração superior a três meses e presença no exame físico de dor à palpação em pelo menos 11 dos seguintes 18 *tender points*: inserção dos músculos suboccipitais na nuca, ligamentos dos processos transversos da quinta à sétima vértebra cervical, borda rostral do trapézio, origem do músculo supraespinhal, junção do músculo peitoral com a articulação costocôndral da segunda costela, dois centímetros abaixo do epicôndilo lateral do cotovelo, quadrante súpero-externo da região glútea (abaixo da espinha iliaca), inserções musculares no trocânter femoral e coxim gorduroso (pouco acima da linha média do joelho) (5). Além disso, está frequentemente associada a distúrbios do sono, fadiga, cefaléia crônica e distúrbios psíquicos e intestinais funcionais (6).

A Síndrome da Fibromialgia (FM) pode variar desde sintomas leves até casos em que as dores, fadiga e depressão são tão intensas que impedem o desempenho da atividade profissional e social. A incapacidade funcional dos pacientes com essa patologia reflete adversamente no desempenho ocupacional, dificultando a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas, causando um grande impacto no cotidiano, além de promover a ruptura da rotina do paciente. As dificuldades sociais desestabilizam as relações familiares, restringem o contato interpessoal, e muitas vezes, leva esses pacientes a desenvolver um quadro depressivo (7). Assim, a FM acarreta em uma queda na qualidade de vida dos pacientes. Logo, qualquer ação que vise o melhor entendimento da doença e conseqüentemente resulte em um tratamento mais eficaz para os pacientes é válido (7).

A síndrome da hiper mobilidade articular caracteriza-se pelo aumento da mobilidade articular além da amplitude de movimento considerada como normal. A incidência em adultos caucasianos saudáveis varia de 4,87% a 5,25%, sendo três vezes mais comum no sexo feminino (1,8). Hiper mobilidade é a causa mais freqüente de dor nos membros durante a infância e seu diagnóstico diminui com a idade. A prevalência varia com o sexo, etnia e fatores genéticos, sendo portanto, uma doença multifatorial. É definida pela Sociedade Britânica de Reumatologia pela presença de artralguas ou dor músculo esquelética, com evolução de pelo menos três meses, associada à hiper mobilidade (8). Outro sintoma encontrado é

a instabilidade articular, que provoca problemas mecânicos, incluindo deformidades, subluxações e luxações. Palpações e distúrbios gastrointestinais podem estar presentes e ansiedade e fadiga são características comuns (1,9).

Quando se suspeita da síndrome de hiper mobilidade articular os pacientes podem ser rastreados de acordo com os Critérios de *Beighton* (8). Os critérios para diagnóstico são determinados atribuindo-se aos pacientes uma pontuação que varia de 0 a 9 pontos, sendo 1 ponto atribuído à habilidade de realizar cada teste unilateralmente e 2 pontos bilateralmente. O primeiro teste avalia a capacidade do paciente de fazer dor-

siflexão passiva maior que 90° da quinta articulação metacarpofalangeana. O segundo teste avalia a capacidade de opor o dedo polegar à face ventral do antebraço ipsilateral. O terceiro teste avalia a capacidade de hiperextensão do cotovelo maior que 10° e o quarto a hiperextensão do joelho maior que 10°. Um ponto pode ser adquirido para cada lado do corpo nos quatro testes e um ponto adicional é dado quando o paciente é capaz de realizar uma flexão do tronco com os joelhos esticados de modo que a palma das mãos alcance facilmente o chão. Os pacientes são considerados hiper móveis se sua pontuação for igual ou superior a quatro pontos (8). **Figura 1.**

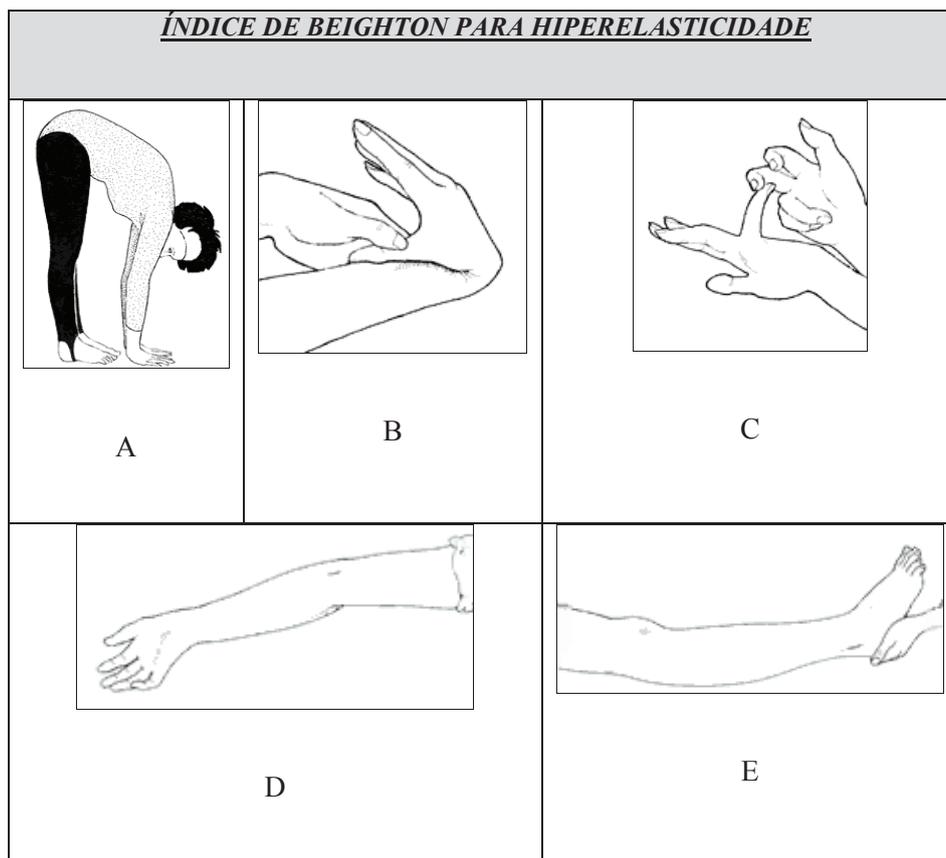


Figura 1: Índice de *Beighton*: (item A pontua uma vez e itens de B até E pontuam 2 vezes) Pontuação Total= 9. Acima de 4 sugestivo de hiperelasticidade.

O presente estudo tem por objetivos: (1) realizar um estudo clínico dos pacientes com fibromialgia atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Evangélico do Paraná, correlacionando a presença deste diagnóstico com o de hiper mobilidade articular; (2) analisar se a presença de hiper mobilidade articular em pacientes com fibromialgia altera o quadro clínico da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo com delineamento transversal observacional devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram convidados a participar desse projeto 200 pacientes do sexo feminino (amostra de conveniência), que foram divididos em 2 grupos: o Grupo Teste e o Grupo Controle, sendo esses grupos pareados para idade e IMC.

O Grupo Teste foi composto por 100 pacientes diagnosticados clinicamente como portadores de síndrome da fibromialgia,

que foram atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico do Paraná, e que se dispuseram a colaborar com o estudo, sendo devidamente informados sobre os propósitos da pesquisa, conforme elucidado o termo de consentimento livre e esclarecido. Os mesmos foram convidados a responder o *Questionário de impacto da fibromialgia* (FIQ) (10), um conjunto de perguntas sobre a presença de sintomas associados à fibromialgia, para determinar o estado de saúde atual. A seguir foram submetidos a exame físico para pesquisa de hiper mobilidade articular através dos Critérios de *Beighton*. O FIQ é pontuado de forma que, quanto maior o valor obtido, maior o impacto da FM na vida do indivíduo. Os itens de 1 a 10, são pontuados e somados para produzir um escore quanto à disfunção física; a resposta "sempre" indica pontuação "0", quase sempre "1", raramente "2" e nunca "3". O item 11 é recodificado, de forma que evidencie o prejuízo causado pelos sintomas (por exemplo: 0=7; 7=0). Os valores obtidos vão de 0 a 7. O item 12 é pontuado conforme a exata resposta dada pelo paciente, podendo variar de 0 a 7. Os itens 13 a 19 são pontuados conforme incrementos de 1cm, sendo os valores obtidos de 0 a 10. Os escores absolutos possíveis

de serem obtidos com este questionário podem variar de 0 a 114 pontos. Quanto maior o escore, maior é o impacto da FM na qualidade de vida (10). Os critérios de *Beighton* têm uma pontuação mínima de 0 e máxima de 9 pontos, sendo necessário 4 pontos para que alguém seja considerado como tendo hiper mobilidade. Além disso, os pacientes responderam à Escala Visual Analógica (EVA) de dor e fadiga, que consiste em uma escala de intensidade progressiva (de 0 a 10) desses quesitos, em que o 0 significa ausência total de dor ou fadiga e 10 o nível de dor ou fadiga máxima suportável pelo paciente.

O Grupo Controle foi composto por 100 mulheres saudáveis e que também se dispuseram a colaborar com o estudo, sendo devidamente informados sobre os propósitos da pesquisa. O grupo controle foi submetido ao mesmo protocolo de coleta de dados e de exame físico.

Foram excluídas, além das pacientes que se negaram a participar dessa pesquisa, mulheres grávidas e as que tiveram diagnóstico de outras doenças inflamatórias reumáticas, doenças sistêmicas, doenças renais em estágio avançado e alguma desordem neurológica. Pacientes com incapacidade cognitiva

de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido ou abaixo de 18 anos também foram excluídas.

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. A distribuição da mesma foi estudada pelo teste de *Kolmogorov Smirnov* e as medidas de tendência central foram expressas em mediana e intervalos interquartis (IIQ) se amostra não paramétrica e em média e desvio padrão (SD) se paramétrica. Dados nominais foram comparados pelos testes de *Fisher* e de qui quadrado; os numéricos por *t* de *Student* e *Mann Whitney*. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram feitos com auxílio do software *Graph Pad Prism* versão 4.0.

RESULTADOS

As 100 pacientes com fibromialgia e 100 controles tinham idade entre 28 e 75 anos e mediana de 52,0 (IIQ de 47,0 a 58,0). Todas eram do gênero feminino. Dentre as pacientes com fibromialgia o IMC variou de 19,33 a 44,46 e nas do grupo controle de 18,14 a 43,57. Não houve diferença significativa para idade e IMC comparando-se os dois grupos ($p > 0,05$), conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Dados do Pareamento da Amostra

	Fibromialgia (n=100)	Controle (n=100)	P
IMC (Kg/m ²)	19,33 a 44,46	18,14 a 43,57	0,5340
	Mediana de 28,4	Mediana de 29,68	<i>Mann Whitney</i>
	IIQ de 25,0-34,26	IIQ de 25,27 a 35,11	
Idade (anos)	28 a 74	29 a 75 anos	0,5688
	Mediana de 52	Mediana de 52,0	<i>Mann Whitney</i>
	IIQ de 48-58	IIQ de 46,2 a 58,0	

O estudo comparativo entre o grupo com fibromialgia e o grupo controle mostrou que a pontuação para EVA de dor e EVA de fadiga foi maior no primeiro grupo ($p < 0,0001$). A presença de sintomas associados, tais como, cefaléia, intestino irritável, depressão, formigamentos, história de *Raynaud* e de sono não reparador também foi maior no grupo com fibromialgia ($p < 0,0001$), sendo que apenas o sintoma de dismenorréia não mostrou diferença entre os dois grupos ($p = 1$), conforme

demonstrado na tabela 2.

Analisando-se a presença de hiper mobilidade pelo Critério de *Beighton*, ambos os grupos tiveram uma pontuação variando de 0 a 6 pontos, sendo encontrado 3 pessoas com hiper mobilidade (*Beighton* > 4) no grupo com fibromialgia e 5 pessoas no grupo controle ($p > 0,05$), conforme demonstrado na tabela 2. O questionário de impacto da fibromialgia (FM) foi aplicado ao grupo com a doença e o resultado variou de 20 a 100 pontos.

Tabela 2 – Estudo Comparativo entre Pacientes com Fibromialgia e Grupo Controle

	Fibromialgia (n=100)	Controle (n=100)	P
EVA de dor	3,0 a 19,	0 a 10	$p < 0,0001$
	Mediana de 9,0	Mediana de 4,5	<i>M Whitney</i>
	IIQ de 8-10	IIQ de 0,0-9,0	
EVA de fadiga	0-10	0-10	$p < 0,0001$
	Mediana de 9,0	Mediana de 3,0	<i>M Whitney</i>
	IIQ de 7,25 a 10,0	IIQ de 0-8,0	
	79/100	50/100	$P < 0,0001$

Cefaléia			Qui quadrado P<0.0001
Intestino irritável	45/100 14/100	13/100 14/100	Qui-quadrado 1,0
Dismenorreia			qui quadrado
Hx de depressão	80/100	19/100	P<0.0001 Qui quadrado
Hx de formigamentos	83/100	36/100	P<0.0001 Qui quadrado
Hx de <i>Raynaud</i>	41/100	11/100	P<0.0001 Qui quadrado
Hx de sono não reparador	83/100	34/100	P<0.0001 Qui quadrado
Índice de <i>Beighton</i>	0-6 Mediana de 0 IIQ de 0-0	0-6 Mediana de 0 IIQ de 0-0	0,4060 Mann Whitney
Número de pessoas com hiper mobilidade (<i>Beighton</i> =4)	3/100	5/100	0,4705 Qui quadrado

FIQ dos pacientes com FM- 20 a 100; mediana de 70 (IIQ de 55 a 79)

HX= história; *FIQ*= fibromyalgia impact questionnaire; *FM*= fibromialgia

Ao fazer a comparação entre as pessoas com hiper mobilidade e sem hiper mobilidade pertencentes ao grupo com fibromialgia verificou-se que indivíduos com hiperemobilidade apresentaram EVA de fadiga ($p < 0,05$) e EVA de dor ($p < 0,05$)

menor do que as sem hiper mobilidade, bem como uma menor pontuação no questionário de impacto da fibromialgia (mediana de 45 vs mediana de 70), conforme demonstrado na tabela 3 e figura 2

Tabela 3 - Comparação entre os Pacientes com Fibromialgia (FM), com e sem Hiper mobilidade

	FM com hiper mobilidade N=3	FM sem hiper mobilidade N=97	P
EVA de dor	5-8 Mediana de 6 IIQ de 5-8	3-10 Mediana de 9,0 IIQ de 8-10	0,0355 (*)
EVA de fadiga	0-8 Mediana de 5 IIQ de 0-8	0-10 Mediana de 9 IIQ de 8-10	0,0428(*)

Cefaléia	2/3	77/97	0,5110(**)
Intestino irritável	0/3	45/97	0,2500(**)
Dismenorrea	1/3	13/97	0,3166(**)
Depressão	2/3	78/97	0,3166(**)
Formigamentos	1/3	81/97	0,0826(**)
Distúrbio vasomotor	0/3	41/97	0,2670(**)
Sono não reparador	0/3	83/97	0,0042(**)
FIQ (***)	20-46	20-100	0,0119 (*)
	Mediana de 45	Mediana de 70	
	IIQ de 20-46	IIQ de 56,5-79,5	

(*) Mann Whitney ; (**)- Fisher; EVA= escala visual analógica, (***) FIQ= Fibromyalgia impact questionnaire.

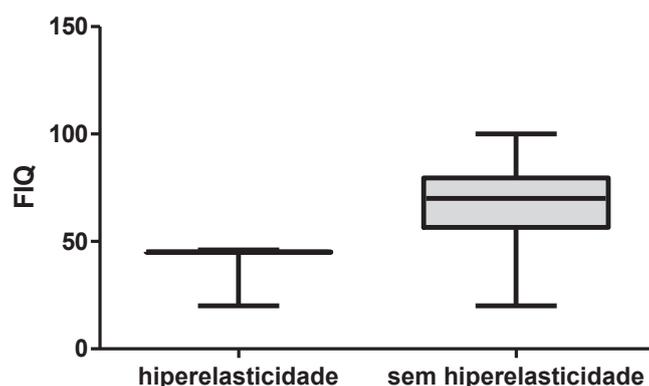


Figura 2 – FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) dos Pacientes com Fibromialgia com e sem Hipermobilidade

DISCUSSÃO

A associação da Fibromialgia com a síndrome da hiper mobilidade tem sido alvo de alguns estudos ao redor do mundo. Alguns autores acreditam que a hiper mobilidade pode fazer parte do quadro da Fibromialgia. O estudo de *Ofluoglu e cols* (1) avaliou 93 mulheres com fibromialgia e 58 do grupo controle e obteve como resultado para prevalência de hiper mobilidade, 64,2% e 22%, respectivamente. Assim, esse estudo chegou à conclusão que mulheres com FM tiveram uma maior hiper mobilidade do que indivíduos normais.

Em outro estudo, *Sendur e cols* (2) foram comparadas 118 mulheres com FM e 118 no grupo controle e concluiu-se que a frequência de hiper mobilidade articular nas pacientes com FM foi significativamente mais elevada do que as do grupo controle (46,6% vs 28,8% com $p < 0,05$).

Essa ligação é muito estudada também em crianças e adolescentes, visto que a síndrome da hiper mobilidade articular é comum nessa faixa etária (30%). Com base nisso, *Ting e cols* (11) realizaram um estudo com 131 adolescentes com

fibromialgia juvenil, sendo 122 do sexo feminino, entre 11 e 18 anos e concluíram que destas, quase metade (48%) tinha hiper mobilidade.

Gedalia e cols (12) fizeram uma análise buscando a mesma ligação. Eles avaliaram 338 escolares com idade entre 9 e 15 anos sendo encontrado hiper mobilidade em 43 e fibromialgia em 21 crianças. Ao cruzar os dados, verificaram que das 21 crianças com fibromialgia, 81% apresentavam hiper mobilidade e das 43 com hiper mobilidade 40% apresentavam fibromialgia, mostrando uma associação estaticamente significativa.

A possível ligação entre as duas entidades é sugerida pela idéia de que o uso inadequado ou excessivo das articulações hiperelásticas ocasionaria microtraumas e estes, inicialmente, poderiam causar dor articular localizada. Dor localizada repetitiva poderia, pela plasticidade do SNC, levar à generalização do sintoma e ao quadro de Fibromialgia.

Contrastando com esses estudos, nossa pesquisa apresentou resultados bastante diferentes: do total de 100 mulheres com FMG, apenas 3 apresentaram hiper mobilidade articular

e do total de 100 pacientes do grupo controle, 5 apresentaram essa característica. Não houve uma relação significativa estatisticamente entre essas duas síndromes. É interessante observar que não só as pacientes fibromiálgicas como as controles apresentaram um número de hiperelasticidade muito menor do que o observado por outros autores. Tal fato pode representar uma peculiaridade da população local.

Uma outra hipótese para essa divergência poderia ser o fato de que as mulheres com FM apresentavam um quadro algico acentuado no momento da pesquisa - o que pode ser comprovado pelos resultados elevados da EVA de dor - e assim, não se apresentavam muito colaborativas com os testes para a avaliação da síndrome da hiper mobilidade articular, que exige hiperextensão das articulações. Essa falta de colaboração pode ser assumida quando se observa que, embora a amostra de pacientes fibromiálgicas com hiperelasticidade fosse bastante pequena, observou-se que, aquelas que tinham hiperelasticidade tinham maiores índices de dor, de fadiga, de sono e de qualidade de vida medido pelo FIQ.

Corroborando com o resultado do nosso estudo, *Karaaslan e cols* (13), ao analisarem 88 pacientes com fibromialgia e 90 pacientes do grupo controle, concluíram que a frequência de hiper mobilidade entre os 2 grupos não resultou em dados estatísticos significativos, já que 8% dos pacientes com FM e 6% dos pacientes do controle apresentaram essa característica.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que, na amostra estudada, não há uma correlação entre fibromialgia e síndrome da hiper mobilidade.

Referências

- Ofluoglu D; Gunduz O. H.; Kul-Panza E; Guven Z. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. **Clinical Rheumatology** 2006; 25:291-293, 2006.
- Sendur O. F.; Gurer G; Bozbas G. T. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. **Clinical Rheumatology** 2007; 26: 485-487.
- Santos, E. B.; Junior, L. J. Q.; Fraga, B. P.; Macieira, J. C.; Bonjardim, L. R. Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em fibromiálgicos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP** 2012; 46 : 590-596.
- Cardoso, F. S.; Curtolo, M; Natour, J; Junior, I. L. Avaliação da qualidade de vida, força muscular e capacidade funcional em mulheres com fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia** 2011; 51: 338-350.
- Junior, M. H.; Goldenfum, M. A.; Siena, C. A. F. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira** 2012, 58 :358-365.
- Martinez, J. E. Fibromialgia: o que é, como diagnosticar e como acompanhar?. **Acta Fisiátrica** 1997; 4 : 99-102.
- Berber, J. S. S.; Kupek, E; Berber, S. C. Prevalência de Depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia** 2005; 45:47-54.
- Neves, J. C. J.; Cibirnelo, F. U.; Vitor, L. G. V.; Beckner, D; Siqueira, C. P. C. M.; Fujisawa, D. S. Prevalência de hiper mobilidade articular em crianças pré-escolares. **Fisioterapia e Pesquisa** 2013; 20: 158-164.
- Burckardt C., Clark S., Bennet R.: The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and Validation. **Journal of Rheumatology** 1991; 18: 728-33.
- Ting, T. V.; Hashkes, J; Kashikar-Zuck S., The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. **Pediatric Rheumatology** 2012; 10: doi:10.1186/1546-0096. Capturado em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489550>.
- Gedalia, A; Press, J; Klein, M; Buskila, D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. **Annals of the Rheumatic Diseases** 1993; 52 : 494-496.
- Karaaslan, Y; Haznedaroglu, S; Ozturk, M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. **Journal of Rheumatology** 2000; 27 :1774-1776.

Recebido em : 14-03-2014

Aceito em:28-03-2014

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimaraes, 796

80310420 Curitiba PR

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

OSTEOARTRITE DE MÃOS E OBESIDADE

HAND OSTEOARTHRITIS AND OBESITY

JESSICA DROBRZENSKI¹
MANOELA AGUIAR CRUZ¹
MÁRCIA MESSAGI DIAS²
THELMA L. SKARE³

Descritores: Osteoartrite, Obesidade, Mãos, Articulações dos dedos
Key words: Osteoarthritis, Obesity, Hands, Finger joints.

Resumo

Justificativa: A obesidade está associada à osteoartrite (OA) não só pela sobrecarga mecânica como pela elaboração de citocinas que afetam o metabolismo da cartilagem. Nessa última situação, o aumento de peso pode influir no aparecimento de OA de articulações não sujeitas a suporte de peso, como as das mãos.

Objetivo: Verificar a associação entre OA de mãos e índice de massa corporal (IMC).

Métodos: Estudaram-se 67 pacientes com OA de mãos e 131 pessoas auto declaradas saudáveis, mulheres, pareadas para idade e para IMC. As pacientes com OA de mãos foram submetidas ao índice funcional de *Dreiser*.

Resultados: As pacientes com OA de mãos tinham IMC mediano maior do que os controles (28,62 kg/m² vs 26,9 kg/m²; p=0,01). O índice de *Dreiser* em pacientes com OA de mãos e IMC acima de 30 Kg/m² não diferiram daquele das pacientes com IMC ≤ 30 Kg/m² (p=0,7).

Conclusão: A obesidade está associada com a ocorrência de OA de mãos, mas não com a sua gravidade medida pelo índice funcional de *Dreiser*. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1676 -1677.**

Abstract

Background: Obesity is associated with osteoarthritis (OA) not only by mechanical overload as by production of cytokines that affect cartilage metabolism. In this latter situation, obesity may influence the onset of OA joints not subject to weight-bearing, such as the hands.

Objective: To investigate the association between BMI (body mass index) and hand OA.

Methods: We studied 67 patients with hand OA and 131 self declared healthy people (all women and matched for age) for BMI. Patients with hand OA were subjected to *Dreiser's* functional index.

Results: Patients with hand OA had higher median BMI than controls (28.62 kg/m² vs. 26.9 kg/m², p = 0.01). The *Dreiser* index in patients with hand OA and BMI above 30 kg/m² did not differ from that of patients with BMI ≤ 30 kg/m² (p = 0.7).

Conclusion: Obesity is associated with the appearance of hand OA, but not with its severity measured by *Dreiser's* functional index. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1676 -1677.**

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a mais comum das doenças articulares crônicas (1). A dor e deformidades trazem graves prejuízos para a qualidade de vida de seus portadores (1). Com o envelhecimento progressivo da população, a OA tem se tornado um

problema médico e financeiro de grande importância.

A obesidade é um dos fatores de risco modificáveis para a OA e tem sido associada principalmente com envolvimento de articulações de membros inferiores, onde os elementos biomecânicos desempenham um papel importante (1). O aumento no peso corporal não só aumenta a magnitude da sobrecarga mecânica de uma articulação como prejudica a estabilidade articular e desvia o eixo de suporte da carga para regiões menos preparadas para tal (2,3). Obesidade, definida como IMC (índice de massa corporal) maior do que 30 kg/m² aumenta o risco de desenvolvimento de OA de joelho em 2-10 vezes (2,3,4).

Alguns autores constataram que a obesidade também pode estar associada com aparecimento de OA em articulações não sujeitas a suporte de peso como as das mãos (1,2,3). Isso tem sido atribuído ao papel metabólico do tecido gorduroso, o qual produz adipocinas como as leptinas e adiponectinas, recentemente descritas como mediadoras do processo inflamatório (2). Todavia os dados acerca das associações de osteoartrite com aumento de IMC são controversos (5).

No sentido de verificar a associação do peso corporal com aparecimento de OA de mãos realizou-se o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas local em que todas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram estudados 67 pacientes com OA de mãos definida pelos Critérios Clínicos Classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia para OA de mãos⁶ que foram comparados com 131 pessoas auto declaradas saudáveis (amostra de conveniência). Todos os pacientes com OA de mãos pertenciam a um único Ambulatório de Reumatologia; os controles eram oriundos do Ambulatório de Oftalmologia em consulta para refração.

Após coleta de dados demográficos, o peso foi medido em balança digital portátil marca Marte® com divisão de 100g com indivíduos vestindo roupas leves e sem sapatos. Para a medida da altura utilizou-se estadiômetro transponível em alumínio anodizado da marca *Cardiomed*® com divisão de 1 mm com o indivíduo sem sapatos, de costas para o estadiômetro encostado em uma parede sem rodapés. O IMC foi calculado pela divisão do peso, em quilos, pela altura, em metros, ao quadrado.

Nos indivíduos com OA procedeu-se também ao preenchimento do índice de *Dreiser* (6) para funcionalidade das mãos que consta de 11 perguntas acerca de atividades da vida diária. Este índice é medido através de uma escala de *Likert* (0= sem dificuldade, 1= dificuldade leve, 2= dificuldade moderada, 3=

¹Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

²Curso de Nutrição da Faculdade Evangélica do Paraná

³Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba PR
Email: tskare@onda.com.br

incapaz de realizar) e varia de 0 (sem disfunção) a 33 (disfunção máxima) (6).

Os dados foram coletados em tabelas de frequência. Para comparação do IMC entre pacientes e controles e dos valores do índice de *Dreiser* entre pacientes obesos e não obesos utilizou-se o teste de *Mann Whitney* uma vez que a distribuição dos dados obtidos era não paramétrica. A significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

Todas as pacientes e controles eram do gênero feminino; pacientes de OA tinham idade média de 63,7±8,5 anos e as controles 62,13±9,6 anos (p=0,28).

No grupo controle existiam 30/131 (22,9%) pessoas com IMC >30 Kg/m² e no grupo de OA existiam 23/67 (34,3%). No grupo controle, o IMC mediano era de 26,9 kg/m² (IIQ ou intervalo interquartil de 24,03 a 29,69); no de OA de mãos era de 28,62 (IIQ de 25,78 a 32,46) com p=0,01. **Figura 1.**

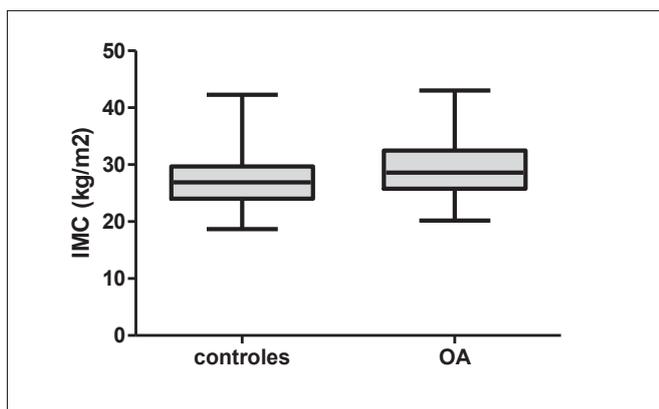


FIGURA 1 - Comparação entre índice de massa corporal (IMC) de controles e pacientes com osteoartrite (OA) de mãos; p=0,01.

O índice de *Dreiser* variou de 0 a 30 (mediana de 6,0; IIQ de 1,0-14,0). Nas pacientes com IMC >30 kg/m² o índice de *Dreiser* mediano era de 7,0 (IIQ de 0-17,0) e naquelas com IMC ≤ 30Kg/m² era de 5,0 (IIQ de 1,0-13,75) com p=0,70.

DISCUSSÃO

Na amostra estudada pode-se observar que pacientes com OA de mãos têm IMC maior do que aqueles sem; todavia o peso pareceu não influir na gravidade da mesma medida pelo índice de funcionalidade das mãos.

A OA de mãos é mais comum em mulheres em pós-menopausa e afeta as articulações interfalangeanas proximais (nódulos de *Bouchard*) e distais (nódulos de *Heberden*) além da primeira articulação carpo-metacarpiana (rizoartrose) (1). Seu aparecimento causa dor à movimentação da mão, desalinhamentos e perda da destreza nos movimentos com prejuízo funcional (1). Os nódulos de *Heberden* e *Bouchard* desenvolvem-se de maneira lenta e gradual, mas costumam ter crises agudas de processo inflamatório caracterizadas por sinovites importantes, as quais são bastante dolorosas (1). Sinais radiográficos de OA de mãos, como osteófitos e estreitamento do espaço articular podem ser encontrados em até 81% da população idosa embora nem todos tenham uma doença sintomática (7).

A associação da OA de mãos com obesidade tem sido atribuída aos mediadores inflamatórios produzidos no tecido gorduroso. A obesidade é atualmente caracterizada como uma doença crônica inflamatória desde que se descobriu a presença de macrófagos em tecido adiposo, os quais produzem citocinas e moléculas semelhantes a citocinas chamadas de adipocinas, que têm ação sistêmica⁵. As adipocinas formam um grupo de mais de 50 mediadores cujos componentes mais estudados são a leptina, a adiponectina, a resistina e a visfatina (5). A leptina parece ser particularmente importante na gênese da OA de

joelhos embora os estudos no contexto de OA de mãos sejam poucos (5). Já a adiponectina parece ter um efeito menos claro. Yusuf et al (8) encontraram que a mesma exerce um efeito protetor retardando a evolução radiográfica de OA de mãos, enquanto outros autores (9) associaram-na com OA erosiva de mãos, uma forma clínica considerada particularmente grave.

Estudos em animais de experimentação (ratos em dieta com alto teor de gordura) demonstraram que a obesidade causa aumento da prevalência de OA porque acelera o início das alterações degenerativas muito mais do que aumenta a sua taxa de sua progressão (2). Essa última observação poderia explicar a não associação do IMC com gravidade clínica da mesma verificada pelo índice de *Dreiser* no presente estudo. Por outro lado não se pode esquecer, também, que a OA é uma doença multifatorial na qual vários fatores etiopatogênicos se sobrepõem, incluindo-se os genéticos (7).

O interesse nas adipocinas tem crescido à medida que se observa que elas também desempenham um papel na aterogênese (10). Esses mediadores podem levar à formação de placas ateroscleróticas que limitam a nutrição da cartilagem por prejudicar o fluxo sanguíneo criando, assim, um elo entre aterosclerose e osteoartrite (10). Um aumento de placas ateroscleróticas em carótidas e coronárias assim como da mortalidade têm sido verificados em indivíduos com OA de mãos em relação aos sem essa doença (7). Assim sendo, OA e doença cardiovascular partilham, na obesidade, um importante fator de risco.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se afirmar que o aumento de peso está associado com aparecimento de OA de mãos. O reconhecimento da obesidade como agente associado à etiopatogenia da OA de mãos é extremamente importante já que este é um dos poucos fatores modificáveis nessa doença.

Referências

- Sellam J, Herrero-Beaumont G, Berenbaum F. Osteoarthritis: Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In Bijlsma JWJ (ed) *Eular's Compendium on Rheumatic Disease*. **BMJ Publishing Group**, Italy, 2009, p. 444-76.
- Griffin TM, Guilak F. Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from mouse models of obesity. **Biorheology** 2008; 45: 387-98.
- Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in general population: the effect of obesity. **Ann Rheum Dis** 1994; 53:565-8.
- Oliveria AS et al. Body weight, body mass index and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip and knee. **Epidemiology** 1999; 10: 161-6.
- Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. **Arthritis Res Ther** 2012; 14: 123-4.
- Cooper C. Osteoarthritis and related diseases: Epidemiology. In Klippel JH, Dieppe P (Eds). **Rheumatology**, vol.-2, 2nd Ed. Mosby, London, 1998; secção 8, p. 2.1:2.8.
- Kloppenber M, Kwok W Y. Hand osteoarthritis a heterogeneous disorder. **Nat. Rev. Rheumatol.** 2012; 8, 22-31.
- Yusuf E et al Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. **Ann Rheum Dis** 2011, 70: 1282-84.
- Filková M et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. **Ann Rheum Dis** 2009, 68:295-6.
- Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA: Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? **Ann Rheum Dis** 2005, 64:1539-41.

Recebido em: 03-03-2014

Revisado em: 11-03-2014

Aceito em: 25-03-2014

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimaraes, 796

80310420 Curitiba PR

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

PSORÍASE E SUA RELAÇÃO COM O DIABETES E A SÍNDROME METABÓLICA

PSORIASIS AND ITS ASSOCIATION WITH DIABETES AND METABOLIC SYNDROME

CAMILA ARAUJO SCHARF PINTO*
LARISSA MONTANHEIRO DOS REIS*

Descritores: Psoríase, Síndrome Metabólica, *Diabetes Mellitus*
Key-Words: Psoriasis, Metabolic Syndrome, *Diabetes Mellitus*

Resumo

A psoríase é uma condição inflamatória crônica que afeta 2 a 4% da população mundial. A inflamação sistêmica associada com a psoríase pode acarretar em níveis elevados de interleucinas circulantes, principalmente interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF α), que predis põem a uma maior intolerância à glicose e diabetes tipo 2. Estudos recentes têm identificado a síndrome metabólica, diabetes, hipertensão e dislipidemia associados à psoríase e maior predisposição à doença cardiovascular. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1678 -1680.**

Abstract

Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin condition that affects 2% to 4% of the world's population. Systemic inflammation associated with psoriasis may lead to elevated levels of circulating interleukin 1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor that predispose to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. Recent researches have identified several comorbid conditions associated with psoriasis, including diabetes, hypertension, and dyslipidemia. These risk factors predispose to increased cardiovascular disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1678 -1680.**

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose inflamatória crônica que afeta 2 a 4% da população mundial, sendo mais prevalente em países escandinavos e norte europeu (1). Afeta igualmente ambos os sexos, e a maior parte dos pacientes desenvolve a doença antes dos 40 anos de idade (1). Seu diagnóstico é predominantemente clínico, pela visualização de placas eritematosas duras, cobertas por uma espessa descamação prateada. Pode se manifestar também sob a forma de artrite psoriásica, resultando em destruição articular e reabsorção óssea. Apesar do amplo espectro clínico, as lesões são tipicamente recorrentes (2).

O *Diabetes Mellitus*, por sua vez, inclui um grupo heterogêneo de alterações caracterizadas pela hiposecreção ou insensibilidade à insulina. O Diabetes tipo 1 (DM1) trata-se de uma doença autoimune crônica associada a uma destruição seletiva das células beta pancreáticas produtoras de insulina. Uma variedade de estudos vem sendo realizada para determinar as alterações genéticas que levam a essa condição. Tais esforços e um melhor entendimento do processo genético e imune é de extrema importância para que as terapias possam se adequar melhor às necessidades dos pacientes.

A inflamação sistêmica associada à psoríase pode levar a elevados níveis de interleucinas circulantes (IL-1, IL-6 e TNF- α) que predis põe a intolerância à glicose e *diabetes mellitus* tipo 2 (3). Estudos recentes têm identificado diversas comorbidades que se associam com a psoríase, entre elas: síndrome

metabólica, obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia (4). Estas morbidades predis põe ao elevado índice de doença cardiovascular que, conseqüentemente, eleva as taxas de morbidade e mortalidade da doença de forma independente (5,6).

O objetivo desse artigo é levantar dados atuais que demonstrem a correlação da psoríase com a síndrome metabólica e, principalmente, com o *Diabetes Mellitus*.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca sistemática utilizando o MEDLINE/PUBMED e o banco de dados da Cochrane com os termos 'psoriasis' e 'diabetes'. Os estudos foram limitados para artigos de língua inglesa e portuguesa e foram levantados artigos publicados entre 1993 e 2013.



Imagem 1 (arquivo pessoal das autoras): Paciente portadora de síndrome metabólica, com psoríase sem resposta ao tratamento convencional, aguardando início de terapia com imunobiológicos

*Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: kmischarf@gmail.com



Imagem 2 (arquivo pessoal das autoras): Lesões tipo placas eritematosas, descamativas, em abdome de paciente com obesidade abdominal e síndrome metabólica

DISCUSSÃO

Há mais de 30 anos a psoríase vem sendo associada a sistema de histocompatibilidade (HLA). Alguns autores subdividem a psoríase em tipo 1 e 2, sendo que o tipo 1 se instala em pacientes mais jovens e com maior associação com o HLA e, portanto, com o diabetes tipo 1 (7). Esses pacientes possuem ainda uma maior tendência a envolvimento familiar, com risco 10 vezes maior de surgimento da doença em parentes de primeiro grau, diferente do tipo 2, com o risco 2 vezes maior (8).

Existem diversos fatores de risco que podem atuar como estimulantes dos linfócitos T, levando ao surgimento da psoríase. Dentre esses fatores, podemos destacar o estresse psicológico, alguns fármacos como anti-inflamatórios, betabloqueadores, lítio, antimaláricos, história de infecção cutânea, obesidade, tabagismo e álcool. Na última década, estudos apontaram para uma condição inflamatória crônica causada pela obesidade, com altos níveis de TNF-alfa, interleucina-6 e proteína C reativa associados ao aumento do índice de massa corporal. Assim, a obesidade poderia também ter seu papel no desenvolvimento da psoríase, baseado no estado pró-inflamatório que provoca. Ou ainda, ser uma consequência da psoríase, causada pela desregulação metabólica induzida pelo estado pró-inflamatório associados a maus hábitos alimentares e estilo de vida sedentário (5,6,7)

Diversos estudos epidemiológicos mostram a associação da psoríase com doenças metabólicas, sendo a principal hipótese de que as citocinas pró-inflamatórias contribuem para dislipidemia, aterogênese, resistência insulínica periférica, diabetes tipo 2 e hipertensão. As revisões recentes (7,8) demonstram que, em comparação com a população geral, pacientes com psoríase frequentemente se encontram acima do peso (IMC entre 25 e 30) ou são obesos (IMC > 30), sendo que, ainda, o risco para psoríase aumenta quanto maior o IMC ($p=0.001$) (9,10).

O tecido adiposo, incluindo os adipócitos e os macrófagos, pode servir como fonte significativa de TNF-alfa. Este é uma citocina pró-inflamatória que amplifica a inflamação por distintas cadeias, facilitando a entrada de células inflamatórias na pele e induzindo a adesão de moléculas no endotélio, além de estimular os queratinócitos a produzir outros mediadores pró-inflamatórios.

A obesidade, um estado inflamatório do tecido adiposo, envolve associação entre alterações genéticas e ambientais, e também influencia fortemente no desenvolvimento do Diabetes tipo 2, sendo não somente um fator de risco mas também um fator causal. O aumento do tecido adiposo, principalmente o visceral, desencadeia aumento da oxidação dos lipídios, o que resulta em aumento da resistência insulínica por depósito ectópico de gordura intra abdominal, muscular e hepática com

posterior apoptose e autofagia das células beta pancreáticas.

Um estudo clínico italiano (11) que avaliou pacientes com psoríase obteve 41,5% dos pacientes com diabetes, comparado com 24,3% do grupo controle ($n=280$, $p<0,001$). Neste mesmo estudo, 36,7% dos pacientes com psoríase e menos de 50 anos de idade ($N=117$) também possuíam diabetes ($p<0,001$). Além deste, outros estudos (12,13) também demonstraram que pacientes com psoríase possuem maiores taxas de intolerância à glicose comparada aos grupos controle (todos com $p < 0,05$)

Pode-se observar que a psoríase e o diabetes possuem alguns mecanismos patogênicos semelhantes. Ambos possuem natureza inflamatória e são mediados por Linfócitos T, resposta imune adaptativa e mecanismos envolvendo o sistema imune inato. Especificamente, tanto a psoríase como o diabetes são associados com os Linfócitos T-helper. As citocinas relacionadas à resposta do Linfócito T helper-1, como o TNF-alfa, estão elevadas em pacientes com diabetes assim como naqueles com psoríase. De forma similar, o TNF-alfa é secretado pelo tecido adiposo e é um importante achado do nível inflamatório crônico observado nos pacientes com obesidade e resistência insulínica. Assim, o adipócito atua como um importante componente da inflamação. Além de secretar TNF-alfa, também libera outras citocinas inflamatórias como a IL-6 e a proteína C reativa, que aumenta conforme o ganho de peso. (14)

Desde a década de 50, diversas evidências epidemiológicas sugerem correlação entre inflamação e resistência insulínica, porém, naquela época os mecanismos ainda eram desconhecidos. Na última década, no entanto, tem se tornado cada vez mais evidente que a obesidade e o concomitante desenvolvimento de inflamação são os principais componentes da resistência insulínica. Estudos em obesidade humana e resistência insulínica relevaram uma associação clara entre a ativação pró-inflamatória crônica sinalizando vias inflamatórias e diminuindo a sensibilidade da insulina. Por exemplo, elevados níveis de TNF-alfa, Interleucina-6 e Interleucina-8 têm sido observados em diversos pacientes diabéticos e em estados de resistência insulínica sem diabetes clínico. (15)

A relação entre o tratamento sistêmico da psoríase e os fatores de risco cardiovasculares ainda não foram totalmente estudados, no entanto, na artrite reumatóide e psoríase, o tratamento sistêmico com Metotrexate tem demonstrado diminuição nos fatores de risco cardiovasculares. (16)

CONCLUSÃO

Este artigo trata-se de uma revisão sobre a relevância do tema. A psoríase é uma patologia extremamente complexa, tanto em sua patogênese como em sua evolução. Dessa forma, é de essencial importância a realização de estudos para que, a longo prazo, seja possível elucidar os riscos aos quais os pacientes com essas comorbidades são expostos.

Referências

- Romiti, Ricardo. **Compêndio de Psoríase** – 2ª edição – Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. ISBN 978-85-352-7568-1
- Ermira Vasili, Migena Vargu, Genc Burazeri, Katerina Hysa, Elna Cano and Brikena Bezati (2012). **Psoriasis and Diabetes, Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases**, Dr Mahin Khatami (Ed.), ISBN: 978-953-307-911-0
- April W. Armstrong, MD, MPH; Caitlin T. Harskamp, BA; Ehrin J. Armstrong, MD, MSc. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Dermatol.** 2013;149 (1):84-91.
- Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. **Br J Dermatol.** 2007;157 (6):1249-1251.
- Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. **Am J Med.** 2009; 122(12):1150.e1-1150.
- Gelfand JM, Azfar RS, Mehta NN. Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. **J Invest Dermatol.** 2010;130(4):919-922

7. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2010;24(suppl 2):23-30.
8. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54, Suppl 2: S67-S80.
9. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. **Arch Dermatol** 2005; 141: 1527-1534.
10. Li W, Han J, Hu FB, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. **J Invest Dermatol.** 2012;132(2):291-298
11. Levi L, Giovannelli CA, Tomasini C. [Glycoregulation in psoriasis. Clinico-pathogenetic relations between psoriasis and diabetes] (in Italian). **Minerva Dermatol** 1965; 106: 535-550.
12. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. **J Dermatol.** 2010;37(2):146-155
13. Cohen AD, Dreiherr J, Shapiro Y, et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2008; 22(5):585-589
14. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1249-1251
15. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. **Acta Derm Venereol.** 2007;87(6):506-509
16. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. **JAMA.** 2011;305(24):2525-2531

Recebido em: 01-03-2014

Aceito em: 14-03-2014

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência

Camila Araujo Scharf Pinto

Avenida Sete de Setembro, 4713

80240-000 / Batel, Curitiba, PR.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *Interational Commitee of Medical Journal Editors*

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de “copy desk” poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para m.gama@sul.com.br. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo. O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- a) título (com tradução para o inglês);
 - b) nome completo dos autores;
 - c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
 - d) títulos completos dos autores,
 - e) unitermos (ou “palavras-chave”) em português e inglês;
 - f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
 - g) introdução;
 - h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
 - i) resultados;
 - j) discussão e/ou comentários (quando couber);
 - l) conclusões (quando couber);
 - m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
 - n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
 - o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

09 Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

10 Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

12 Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também te(ê)m direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

14 Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

Artigos de Revisão

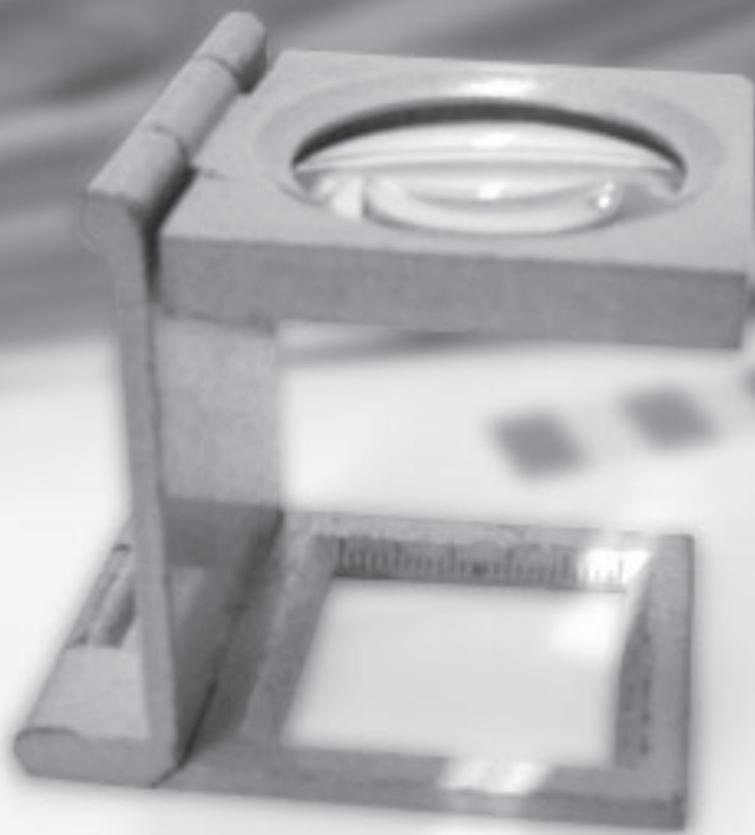
São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

Relato de Caso

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.



Imprimir

é um exercício de criar



A Total Editora sabe muito bem que inovar e evoluir sempre constituem a melhor alternativa e o único caminho para estar à frente do seu tempo. E isto não apenas se tratando de máquinas e homens mas também de uma política moderna de atendimento aos seus clientes nacionais e internacionais, envolvendo

qualidade, preços competitivos, prazos cumpridos e satisfação de nossos clientes. Por isso na hora de imprimir lembre-se de uma gráfica com atendimento total, compromisso total, qualidade total, lembre-se da Gráfica Total.



41 3079.0007

Rua Padre Anchieta 2454 - 12º andar conj. 1201
Fone: (41) 3079-0007 - Bigorriho - Curitiba - Paraná
Cep: 80730-000

25% 50% 100% 100% 100% 100%



Roche

ACCU-CHEK® Combo

Mais qualidade de vida para o seu paciente.



A bomba de insulina que elimina a necessidade de múltiplas aplicações de insulina ao longo do dia.



FÁCIL

Em apenas 3 passos, é possível realizar:

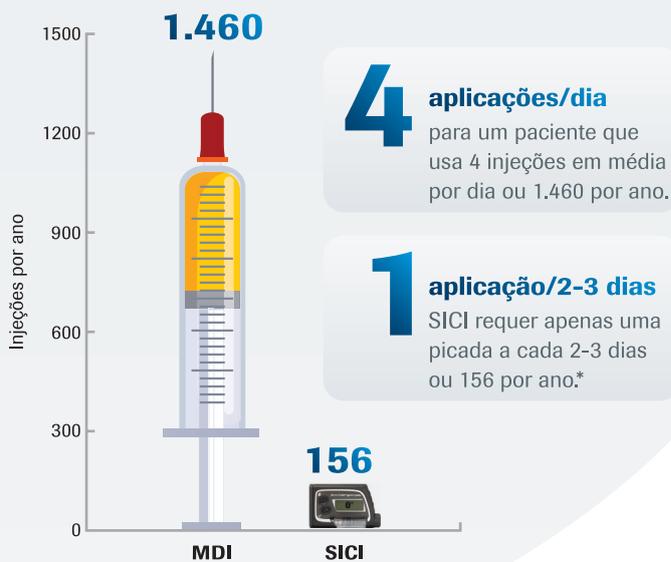
- Teste de glicemia
- Cálculo de bolus inteligente
- Administração de insulina



DISCRETO

- Conexão Bluetooth®
- Controla as funções do SICI através do Smart Control

Número de injeções por ano MDI x SICI



MDI = Múltiplas Doses de Insulina
SICI = Sistema de Infusão Contínua de Insulina

ACCU-CHEK®, ACCU-CHEK® PERFORMA COMBO, ACCU-CHEK® SPIRIT COMBO E ACCU-CHEK® COMBO são marcas registradas Roche. Bluetooth® é marca registrada de Bluetooth SIG, Inc. ©2012 Roche Diagnóstica. Reg. ANVISA 10287410883, 10287410884, 10287410420, 10287410551, 10287410892, Cód. P0513359

0800 77 20 126

www.accu-chek.com.br

brasil.accucheckresponde@roche.com

ACCU-CHEK®

* A recomendação da Roche Diagnóstica Brasil é que se troque a cateter a cada 2 - 3 dias.