

# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 11 - NÚMERO 1

FEVEREIRO / 2011



**A boa relação entre  
o jovem diabético e seu tratamento  
prediz o controle glicêmico**

# Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/  
cloridrato de metformina), MSD

**Superando barreiras. Atingindo metas.<sup>1-3</sup>**

- Desde o início para pacientes com DM2<sup>†</sup> não controlados com metformina<sup>1</sup>
- Potência sustentada ao longo do tempo<sup>1-3</sup>
- Sem aumento de peso<sup>2-4</sup>
- Baixo risco de hipoglicemia<sup>2-4</sup>



Imagem com propósito meramente ilustrativo; pode não representar o efeito clínico.

**Referências bibliográficas:** 1. Circular aos Médicos (bula) de JANUMET. São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2010. 2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK *et al* for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637. 3. Goldstein B, Feinglos MN, Lunceford JK, *et al*; for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987. 4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, *et al*; for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205. <sup>†</sup> DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que JANUMET é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. A sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos quando utilizada concomitantemente com fármacos metabolizados pela maior parte das isoenzimas do CIP P-450 e a metformina não parece interagir de modo clinicamente significativo com glibenclamida e nifedipina.

**JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES:** como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (homens),  $\geq 1,4$  mg/dl (mulheres) ou depuração anormal de creatinina]; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS, Gerais:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina:** Hipoglicemia: a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** Acidose láctica: complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. Hipoglicemia: situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou álcool. Idosos debilitados ou desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na disposição da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, nas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estados hipoxicos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia que foram associadas à acidose láctica e podem causar azotemia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento da função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B<sub>12</sub>:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 29 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET; qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estavam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabilizados com um esquema antidiabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporária glicêmica. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosa foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** Gliburida: foram observadas diminuições na AUC e na C<sub>max</sub> da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. **Furosemida:** em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. **Nifedipina:** parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina. **Fármacos catiônicos:** amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hiperglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, compostos tireoidianos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico. A lista completa de reações adversas relacionadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nasofaringite. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: Geral:** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituíram o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros antidiabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE: Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. Cloridrato de metformina: já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**



07-2012-JMT-10-BR-389-J MC 389/10 IMPRESSO EM JULHO/2010

**MSD**  
**on line**  
0800-012-22-32  
E-mail: online@merck.com  
www.msdonline.com.br

# Educação! Fator primordial, no tratamento, para portadores de Diabetes tipo 1

## O papel da nutrição no Projeto DOCE

A incidência do *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), vem crescendo globalmente com alta morbimortalidade por complicações crônicas e pelo aumento de efeitos adversos como a hipoglicemia o que acarreta a perda da qualidade de vida de seus portadores. Em todo o mundo, a incidência do diabetes tipo1, está aumentando a uma taxa de 3% ao ano. No Brasil, segundo publicação do Atlas da *International Diabetes Federation* (IDF), a incidência é de 8 para cada 100.000 indivíduos com menos de 20 anos de idade. Este fato tem sido observado no serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com o aumento de cetoacidose, em novos casos de DM1, quando comparados há 5 anos atrás.

O meio ambiente, pais, principalmente a mãe, situação econômica e escolaridade tanto da criança como dos que a cercam são fatores imprescindíveis para que se obtenha um bom controle da doença e consequentemente, um desenvolvimento adequado, diminuição do estresse e melhora da qualidade de vida.

**DOCE** (Diabetes **O**bjetivo **C**ontrole e **E**ducação).

O processo que envolve o tratamento da criança e do jovem diabético é intrincado e trabalhoso o que exige uma equipe multidisciplinar totalmente coordenada às necessidades individuais de cada um. Portanto cada diabético é visto pelo DOCE como um paciente que deve ser tratado com um nome e uma necessidade, muitas vezes sem obediência a protocolos específicos como é feito com diabéticos tipo 2.

Nada é proibido, tudo deve ser conhecido, respeitado e entendido, portanto, a educação é o intento primordial do DOCE. Nosso lema é levar o DIABETES até o DIABÉTICO.

A equipe multidisciplinar tenta passar para os integrantes do projeto através de reuniões com cada profissional, a necessidade do controle, da realização das glicemias capilares, a insulinação adequada e a obtenção de uma hemoglobina glicada estável e apropriada para cada idade. Nota-se no grupo o medo da hipoglicemia e principalmente a dificuldade de corrigi-la de maneira correta, pois a grande maioria acha que a hipoglicemia é a "hora da liberdade". No Brasil ainda a falta de escolaridade dos pais e parentes é o fator primordial de insucesso durante o tratamento e isto caros colegas temos...e muito! Sem dúvida na criança e no adolescente o grande contribuinte de descompensação da doença é a não ACEITAÇÃO da DOENÇA (aumento do estresse) e a ingestão inadequada de carboidratos de absorção rápida

Os participantes são divididos em 10 grupos, com uma média de 12 pacientes, freqüentemente, acompanhados de seus familiares. Estes são divididos por faixa etária e cada grupo é atendido de três em três meses. O atendimento ocorre individualmente com o paciente e profissional, passando primeiramente pelo médico e seguindo com a enfermeira, psicóloga e nutricionista. Para dar início a educação nutricional, foi preciso um diagnóstico inicial dos conhecimentos dos pacientes sobre a doença e os cuidados alimentares referentes a sua situação clínica. Para isto é aplicado um questionário e um recordatório alimentar, e identificado as suas principais dificuldades em entender o que é bom e o que é ruim para a estabilidade da glicemia. A maior parte dos pacientes apresenta dúvidas sobre o consumo de alimentos doces, se estes podem ou não ser consumidos a vontade, e o que fazer no caso de hipoglicemia. Foi visto com freqüência relatos como: "quem tem diabetes não pode NUNCA comer doce", "alimentos integrais e frutas podem ser consumidos a VONTADE", "quando a minha glicemia está muito alta vou fazer ATIVIDADE FÍSICA", "se estou com hipoglicemia ESTOU LIBERADO para comer chocolates, bolo e pudim".

Os encontros iniciam-se com aula para os grupos, quando são abordados conceitos sobre alimentação saudável, pirâmide alimentar, leitura de rótulos, *diet* e *light* e a prevenção da hipoglicemia. Nos encontros seguintes é iniciado o atendimento individualizado com o paciente e seu responsável para realizar o cálculo das necessidades nutricionais, definir metas e estratégias e para vencer as dificuldades encontradas por cada paciente.

Como a educação é um processo contínuo, e requer tempo, é preciso lapidar aos poucos para que ocorram mudanças. Conhecendo melhor o perfil dos pacientes evolue-se no tratamento e assim, obteremos os resultados almejados.

**Natalie Marques<sup>1</sup>**

**Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Nutricionista - PROJETO DOCE – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Endocrinologista- PROJETO DOCE – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

### **Referências**

Diabetes Atlas, **International Diabetes Federation**, terceira edição, 2006

Bruna Martins Lima, Ana Carolina Paternez, Almada Culluci; Educação Nutricional para Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1: Relato de Experiência, disponível em: [[www.diabetes.org.br](http://www.diabetes.org.br)] acessado em janeiro de 2011

Diabetes and Cardiovascular Disease:Time to Act, **International Diabetes Federation**, 2001. World Health Organisation Diabetes Unit –

# Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XI - NUM. 1

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia 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](http://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)  
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 Metabologia da Faculdade Evangélica  
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital  
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.11, n1 (fevereiro 2011). – Curitiba:  
FEPAR/HUEC, 2000-  
p.1229-1266 : 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

Marina Rech Bay, Mariella Müller Michaelis, Mariana Selbach Selbach e Janaína Krause

## 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 - Bigorrião - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000  
e-mail: [edipar@edipar.com.br](mailto:edipar@edipar.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) 3223-3277  
site: [www.endocrino.com](http://www.endocrino.com) - [www.revistaendocrin.com](http://www.revistaendocrin.com) - [www.estudoprojetodoce.com](http://www.estudoprojetodoce.com)  
e-mail: [endocrinohuec@yahoo.com.br](mailto:endocrinohuec@yahoo.com.br) - e-mail: [m.gama@sul.com.br](mailto:m.gama@sul.com.br)

## Sumário

<b>Editorial</b> .....	1231
<b>Artigo de Revisão</b>	
<b>Agonistas de PPAR - <math>\gamma</math> e Câncer: Modulação Seletiva do Receptor PPAR- <math>\gamma</math> e Consequente Ação Pró ou Antitumoral</b>	
<i>The interaction between PPAR-<math>\gamma</math> receptor and its agonists can cause gene transcription linked to celular proliferation, celular differentiation and apoptosis.....</i>	1235
<b>Artigos Originais</b>	
<b>Prevalência de Doenças de Autoimunidade em Pacientes com Tireoidite de Hashimoto</b>	
<i>The incidence of thyroid disorders concomitant with other autoimmune diseases is well recognized.....</i>	1240
<b>Uso de Métodos Contraceptivos entre Estudantes Universitárias</b>	
<i>The majority of students with active sexual life use contraceptive methods.....</i>	1244
<b>Uso de Leflunomide para Tratamento de Artrite Reumatóide: Experiência de um Centro Terciário</b>	
<i>Leflunomide is a disease modifying drug used in the treatment of rheumatoid arthritis.....</i>	1250
<b>Relato de Caso</b>	
<b>Hiperferritinemia em Paciente Asiático</b>	
<i>A case of elevated ferritin with normal transferrin saturation and negative genetic tests for hemochromatosis is reported in an Asiatic patient.....</i>	1255
<b>Contribuição Original</b>	
<b>Controle Glicêmico e Sintomas Internalizantes e Externalizantes em Adolescentes com Diabetes Tipo 1</b>	
<i>Adolescence is a human developmental phase, characterized by social and biological changes.....</i>	1259

Capa: Foto do acervo da Total Editora

# ARTIGO DE REVISÃO

## AGONISTAS DE PPAR- $\gamma$ E CÂNCER: MODULAÇÃO SELETIVA DO RECEPTOR PPAR- $\gamma$ E CONSEQUENTE AÇÃO PRÓ OU ANTITUMORAL

### PPAR- $\gamma$ AGONISTS AND CANCER: SELECTIVE MODULATION OF PPAR- $\gamma$ RECEPTOR AND ITS PRO-TUMOR OR ANTI-TUMOR ACTIONS

RICARDO RIBEIRO GAMA\*

Descritores: Câncer, Receptores nucleares, Agonistas PPARs  
Key-words: Cancer, Nuclear receptors, PPARs agonists

#### Resumo

Uma grande variedade de substâncias são descritas na literatura com potencial ação antitumoral. Os PPARs - *peroxisome proliferator activated receptors* são membros da superfamília dos receptores nucleares; são ligantes ativadores de fatores transcricionais, os quais uma vez ativados por seus agonistas podem levar à transcrição de genes relacionados com proliferação celular, diferenciação celular e apoptose. O receptor mais estudado é o tipo  $\gamma$  e os agonistas do PPAR- $\gamma$  conhecidos como tiazolidinedionas. Os caminhos que modulam uma ação antitumoral destas substâncias ou até uma eventual ação pró-tumoral das mesmas são desconhecidos e, provavelmente, dependem do contexto celular e de conformações distintas do receptor PPAR- $\gamma$ , o que leva a interações gênicas variáveis. Esta revisão discorre sobre as ações antitumorais e pró-tumorais dos agonistas do PPAR- $\gamma$  e se os resultados obtidos da interação destes agonistas com o receptor PPAR- $\gamma$  são totalmente dependentes ou não deste receptor. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1235-1239.**

#### Abstract

A great variety of substances are described in the literature with anti-tumor action. The PPARs - *peroxisome proliferator activated receptors* are nuclear receptor members and are well known as activated ligands of transcription factors. The most studied of these receptors are the type  $\gamma$  and PPAR- $\gamma$  ligands known as thiazolidinediones. The interaction between PPAR- $\gamma$  receptor and its agonists can cause gene transcription linked to cellular proliferation, cellular differentiation and apoptosis. The pathways that promote anti-tumor or pro-tumor effects of the thiazolidinediones are unknown and probably depend on the cellular context and are due to different PPAR- $\gamma$  receptor conformation that cause a variety of genes interactions. This review describes the anti-tumor and pro-tumor actions of PPAR- $\gamma$  agonists and if the consequent results of the interaction between these substances with PPAR- $\gamma$  receptor are completely dependent or not on this receptor. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1235-1239.**

#### INTRODUÇÃO

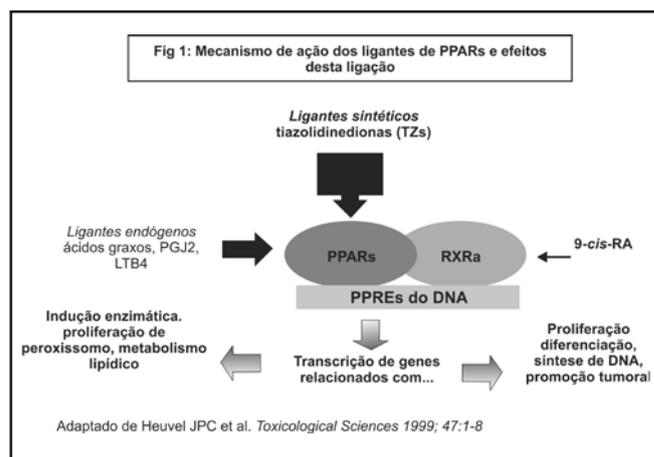
##### PPARs: definição, tipos, ligantes e funções

*Peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs) são membros da superfamília dos receptores nucleares, que incluem receptores para esteroides, hormônio tireoidiano, vitamina D ou ácido retinóico (1).

Até o momento, diversos PPARs, incluindo PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$  e PPAR- $\gamma$ , foram identificados (2). Os três subtipos de PPARs ligam-se a determinados ácidos graxos e seus metabólitos e regulam a expressão dos genes envolvidos no transporte e metabolismo dos mesmos para as células (3).

PPAR- $\alpha$  regula o catabolismo de ácidos graxos e está altamente expresso em hepatócitos, cardiomiócitos, enterócitos e células do túbulo contornado proximal renal; PPAR- $\beta$  ou  $\delta$  está ligado ao desenvolvimento, implantação embrionária, mielinização do corpo caloso, proliferação de células epidérmicas; PPAR- $\gamma$  controla diferenciação adipocitária, homeostase glicêmica e lipídica e está altamente expresso no tecido adiposo e sistema imunológico (2,4). O mais estudado das isoformas de PPARs é o PPAR- $\gamma$  (5).

Os PPARs são conhecidos ligantes ativadores de fatores transcricionais, que controlam a expressão gênica, por se ligarem a elementos responsivos específicos do DNA (PPREs), como um complexo heterodimérico com retinoide / receptor alfa - RXR- $\alpha$  (6). Sua ligação com o complexo heterodimérico PPARs + RXR- $\alpha$  ativa os PPREs do DNA, levando à transcrição de genes relacionados com indução enzimática, proliferação de peroxissomos, metabolismo lipídico, proliferação celular, diferenciação celular e ação pró-apoptótica (7) (fig.01).



PGJ2: prostaglandina J2; LTB4: leucotrieno 4; PPREs: elementos responsivos específicos do DNA; RXR alfa: retinoide receptor alfa

A ligação simultânea de RXR- $\alpha$  com seu ligante resulta em potencialização da atividade transcricional (8). O heterodímero ativado PPAR- $\gamma$  / RXR- $\alpha$  liga-se aos PPREs de gene alvo e proteínas coativadoras são recrutadas para modular a transcrição gênica (6). Diferentes ligantes de PPAR- $\gamma$  parecem ser capazes de recrutar diferentes coativadores, o que pode prover especificidade de atividade biológica para o

\*Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

\*Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Cirurgia de Cabeça e Pescoço

E-mail: ricardogama@yahoo.com.br

PPAR- $\gamma$  (9). Nem todos os ligantes necessitam de coativadores. Via de regra, os ligantes naturais, mas não os sintéticos, necessitam destas proteínas, o que pode explicar em parte a maior afinidade e poder de atuação que as tiazolidinedionas (ligantes sintéticos de PPAR- $\gamma$ ) têm com o PPAR- $\gamma$ , se comparadas com ligantes naturais de PPAR- $\gamma$  como a prostaglandina J2 e como os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS) ômega-3 (10).

Tecido adiposo tem um dos mais altos níveis de PPAR- $\gamma$  (7). Entretanto, o receptor é expresso nos mais variados tecidos e células do corpo, incluindo cólon, pneumócitos tipo 2, macrófagos, músculo esquelético, dentre outros (7). Existem duas isoformas de PPAR- $\gamma$ : 1 e 2. A maioria dos tecidos expressa a isoforma 1, enquanto que a 2 é específica dos adipócitos (7).

PPAR- $\gamma$  mostrou inicialmente ter ação regulatória na sensibilidade da insulina, estando relacionado diretamente com diversos processos biológicos, incluindo a adipogênese, o metabolismo da glicose e a homeostase lipídica (11). O incremento da sensibilidade insulínica ocorre pelo aumento da transcrição de certos genes envolvidos com o metabolismo e transporte de gordura dos adipócitos, como a lipase lipoproteica (7). Em adição ao exposto, promovem a diferenciação dos pré-adipócitos por mimetizarem certos efeitos genômicos da insulina nos adipócitos (12) e por regularem a homeostase da glicose (1). Assim, ligantes sintéticos do PPAR- $\gamma$  (agonistas), conhecidos como tiazolidinedionas, são utilizados no manejo de pacientes portadores de *diabetes mellitus* não dependentes de insulina, por reduzirem a resistência insulínica e auxiliarem no controle glicêmico. Estes ligantes sintéticos são conhecidos no mercado como troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone e ciglitazone (13).

Outros ligantes dos PPARs também conhecidos como PPS são: fibratos, herbicidas, AAS, antagonistas de leucotrienos, ácidos perfluorinados, prostaglandinas (15-PG<sub>2</sub>), leucotrienos, anti-inflamatórios não esteroidais e ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS) (7,14).

#### Relação entre agonistas de PPAR- $\gamma$ e ação antitumoral

Estudos têm demonstrado que este receptor também participa de caminhos outros de interesse biológico e clínico, como o câncer (5). Estudos *in vitro* e em modelos animais têm mostrado que o tratamento do câncer com os ligantes do PPAR- $\gamma$ , como as tiazolidinedionas (troglitazone, rosiglitazone e pioglitazone), ou com os ligantes naturais pode induzir diferenciação celular e apoptose, sugerindo uma aplicação potencial destas drogas como agentes quimiopreventivos em diferentes tipos de neoplasias (15,16,17,18,19,20,21).

A atividade de PPAR- $\gamma$  em inibir a proliferação de fibroblastos durante a diferenciação adipocitária foi o que primeiramente sugeriu que este receptor fosse capaz de atenuar um comportamento maligno (5). Isto foi inicialmente comprovado em lipossarcomas, que comumente expressam altos níveis de PPAR- $\gamma$ . A administração de agonistas do PPAR- $\gamma$  em pacientes com lipossarcomas mostrou que a ativação de PPAR- $\gamma$  causou sinais de diferenciação adipocitária e interrupção do crescimento tumoral (22).

A ativação de receptores nucleares, como os PPARs, tem sido estudada como uma maneira de induzir diferenciação celular e de inibir a proliferação de células tumorais (7). Um dos grandes exemplos é o estudo do uso do ácido *all-trans*-retinoico para induzir a diferenciação de células tumorais tireoidianas indiferenciadas no tratamento do câncer de tireoide e para prevenção de recorrências em câncer de cabeça e pescoço (7).

Perda de função do gene PPAR- $\gamma$  em decorrência de mutações somáticas é encontrada em câncer de cólon de humanos, sugerindo que PPAR- $\gamma$  possa funcionar diretamente como gene supressor de tumor. Assim, sugere-se que a ati-

vação de PPAR- $\gamma$  tenha um potencial quimiopreventivo (2).

O receptor está expresso em tumores de mama de humanos; tiazolidinedionas inibem o crescimento destas células *in vitro* e *in vivo*, induzindo diferenciação em alguns casos (23). Estudos em roedores reportam que os ligantes de PPAR- $\gamma$  inibem crescimento de tumor mamário (16).

Adicionalmente, uma parcela de tumores prostáticos de humanos apresenta deleção do gene PPAR- $\gamma$ ; 20% de pacientes com câncer de próstata, tratados com troglitazone tiveram um decréscimo dos níveis de antígeno prostático específico e 39% apresentaram estabilização prolongada (24).

A fusão da oncoproteína PAX8-PPAR- $\gamma$  suprime a função de PPAR- $\gamma$ , o que parece ser um dos fatores implicados na gênese do carcinoma folicular de tireóide (25).

Lu *et al.* observaram que camundongos com expressão tipo selvagem de PPAR- $\gamma$  (+/+) tinham menor suscetibilidade de desenvolver câncer gástrico (adenocarcinoma) induzido pelo carcinógeno *N*-metil-*N*-nitrosurea do que os com deficiência heterozigótica de PPAR- $\gamma$  (+/-), sugerindo que o PPAR- $\gamma$  possa funcionar como um gene supressor de tumor. Quando ambos os grupos eram tratados com troglitazone, a incidência de câncer gástrico reduziu em camundongos (+/+) e permaneceu inalterada nos (+/-), o que sugere uma ação quimiopreventiva deste agonista, que atua por uma via dependente de PPAR- $\gamma$  (17).

Hashimoto *et al.* avaliaram *in vitro* e *in vivo* a resposta de carcinoma de células escamosas de esôfago ao uso de troglitazone isolado ou em combinação com o ácido 9-*cis* retinoico. Todas as culturas celulares expressavam PPAR- $\gamma$ . Encontraram uma inibição significativa do crescimento tumoral *in vitro* e *in vivo*, a qual foi potencializada pelo retinoide (26).

Rumi *et al.*, estudando a ação de troglitazone, pioglitazone ou 15-PGJ<sub>2</sub>, em culturas celulares de carcinoma de células escamosas de esôfago, encontraram uma inibição do crescimento tumoral com parada do ciclo celular em G1. Esta interrupção do ciclo, vista com o uso de troglitazone, poderia estar relacionada com o aumento de p18, p21 e p27 – inibidores de quinase dependente de ciclina (CDK) – e pelo aumento da expressão de interleucina-1-alfa, uma citocina com atividade imunitária antitumoral (27).

Os genes regulados pelos ligantes de PPAR- $\gamma$  em células tumorais, com efeitos antiproliferativos e pró-diferenciação, estão sendo elucidados. Há um aumento de expressão de p21 e ou de p27, inibidores de quinase dependente de ciclina (CDK), em células tumorais expostas aos ligantes de PPAR- $\gamma$  (13). Expressão moderada de atividade de uma variedade de citocinas inflamatórias e fatores transcricionais, como interferon- $\alpha$ , interleucinas 1 e 4, além de NF $\kappa$ B (fator de transcrição nuclear  $\kappa$ B), diminuem o crescimento das células transformadas (7).

Ligantes de PPAR- $\gamma$  podem induzir apoptose pela ativação da caspase-3, o que está associado em algumas células tumorais com uma diminuição da expressão das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e Bcl-xL7. Outros autores têm mostrado a ação antiangiogênica tumoral das tiazolidinedionas, pois o PPAR- $\gamma$  está expresso em altas concentrações no endotélio tumoral e pode ser aí ativado por seus ligantes (28).

#### Ação antitumoral dos agonistas do PPAR- $\gamma$ : dependente ou não do receptor PPAR- $\gamma$

Existem na literatura fortes indícios que algumas das ações dos ligantes de PPAR- $\gamma$  pareçam ser independentes de PPARs (7,29). Um dos fundamentos seria a observação de determinadas tiazolidinedionas em inibirem a biossíntese de colesterol e afetarem o efluxo do mesmo das células, enquanto outras não os fariam (30). Esta resposta seletiva sugere que a ação dos ligantes possa em parte não ser mediada pelos PPARs. O outro seria a ação positiva de um

agonista PPAR- $\gamma$  em controlar o crescimento tumoral, quando PPAR- $\gamma$  não está expresso ou ativo no tumor (7). A diminuição da expressão das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e Bcl-xL e de ciclina D1 parece ser ação direta dos ligantes de PPAR- $\gamma$ , sem participação de outros sub tipos de PPARs (13). *Palakurthi et al.* validaram o mecanismo de ação das tiazolidinedionas, como independente de PPAR- $\gamma$ , ao induzirem uma parada no ciclo celular em G1 de células embrionárias de camundongos de forma semelhante em dois grupos distintos quanto à expressão presente ou ausente de PPAR- $\gamma$  (29).

Terapia de alvo molecular é um tratamento baseado em alvos moleculares e proteínas que são seletivamente expressas pelas células tumorais. Isto inclui fatores de crescimento e seus receptores, oncogenes, hormônios, moléculas relacionadas à apoptose, fatores relacionados à angiogênese, assim como inibidores da motilidade celular, invasão e proteólise (10). *Hamakawa et al.* revisaram a terapêutica baseada em alvos moleculares, como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), ciclooxygenase 2 (COX-2) e PPAR- $\gamma$ , e ofereceram vários exemplos de como atuar nestes alvos moleculares, podendo ser promissor em pacientes portadores de carcinoma de células escamosas oral. Apesar de não terem encontrado mutação de PPAR- $\gamma$  em alguns tumores, perda da expressão e função de PPAR- $\gamma$  estão associadas com a progressão tumoral do carcinoma de células escamosas oral (10). Acredita-se que a ação dos ligantes de PPAR- $\gamma$ , nas situações em que PPAR- $\gamma$  está pouco expresso, ocorra em boa parte por uma via independente da PPAR- $\gamma$  (31).

*Nakashiro et al.*, ao dosarem os níveis e a função de PPAR- $\gamma$  de fragmentos de tecido e de cultura de carcinoma de células escamosas oral, encontraram aquele receptor presente, porém não ativo. Apesar da perda de função do PPAR- $\gamma$ , os ligantes sintéticos empregados nas células causaram inibição do crescimento tumoral. Sugerem, portanto, que a função de PPAR- $\gamma$  está inativa na cultura celular estudada e que o efeito antiproliferativo dos agonistas de PPAR- $\gamma$  utilizados foi independente de PPAR- $\gamma$  (32).

*Nikitakis et al.* relataram que o tratamento com prostaglandina J<sub>2</sub> (15-PGJ<sub>2</sub>), conhecido agonista PPAR- $\gamma$ , induziu redução significativa do crescimento de células tumorais de carcinoma de células escamosas oral, o qual foi atribuído à indução da apoptose. Interessantemente, rosiglitazone e ciglitazone, agonistas sintéticos de PPAR- $\gamma$ , não exerceram efeito inibidor no crescimento celular. Concluem que os efeitos de 15-PGJ<sub>2</sub> podem estar ligados a eventos em parte mediados por PPAR- $\gamma$ , como a redução e eventual eliminação dos níveis da proteína ativadora de transcrição 3 (*Stat* 3), mas também não afastam que os mecanismos antitumorais de 15-PGJ<sub>2</sub> possam também estar relacionados com a via PPAR- $\gamma$ . A falta de atuação em *Stat* 3 pelos agonistas sintéticos do PPAR- $\gamma$  testados neste trabalho sugere que a ativação da via PPAR- $\gamma$  isoladamente não foi suficiente para induzir efeito antineoplásico em carcinoma de células escamosas oral (33).

#### **Indícios de ação pró-tumoral de agonistas de PPAR- $\gamma$ e resultados antitumorais com o uso de antagonistas do mesmo**

Resultados controversos são encontrados na literatura quanto às ações de agonistas PPAR- $\gamma$  que, variavelmente, fornecem evidência que estimulando a função de PPAR- $\gamma$  pode-se inibir a carcinogênese ou estimular o crescimento tumoral (34,35,36). Em camundongos MIN – animais suscetíveis ao desenvolvimento de neoplasia colônica –, com a ativação de PPAR- $\gamma$  por seus ligantes sintéticos, houve aumento da frequência e tamanho dos tumores de cólon, sugerindo que a inibição da carcinogênese modulada por PPARs

depende de situações específicas (37). Não se sabe ao certo se estas ações ocorrem apenas nas células tumorais ou também em células normais.

*Takahashi et al* relataram que o uso de antagonistas de PPAR- $\gamma$  em altas doses inibiu o crescimento celular e induziu apoptose de diferentes linhagens celulares de carcinoma de células escamosas de esôfago. Os mesmos antagonistas, em baixas doses, diminuíram a invasão tumoral, mas não modificaram os índices de proliferação celular e apoptose – o que não pôde ser devidamente explicado pelos autores (38). Como já citado anteriormente, a literatura traz que a inibição de PPAR- $\gamma$  pode ser benéfica em tratar determinadas neoplasias (34,35). PPAR- $\gamma$  está superexpressa em muitos tumores, mas perda da função do mesmo por mutação é um evento raro (39), o que sugere que este receptor é um fator de sobrevivência da célula tumoral. No estudo de *Takahashi et al.*, PPAR- $\gamma$  estava superexpresso nos tumores esofágicos comparado com a mucosa normal. Em decorrência disso houve resposta antitumoral aos antagonistas de PPAR- $\gamma$ . Via de regra, quanto menos diferenciado era o tumor, maior era a expressão de PPAR- $\gamma$  (38).

*Schaefer et al.* relataram que o PPAR- $\gamma$  está superexpresso em carcinoma hepatocelular e que os inibidores de PPAR- $\gamma$  interferem com a adesão celular levando à apoptose (*anoikis*) em duas linhagens celulares de carcinoma hepatocelular (40).

*Masuda et al.* encontraram PPAR- $\gamma$  superexpresso em linhagem celular de carcinoma de células escamosas oral e em tecidos provenientes de carcinoma de células escamosas oral de humanos no sítio primário e nos linfonodos metastáticos. Em contrapartida, não encontraram expressão em tecido lingual humano normal. Ao utilizarem antagonistas específicos de PPAR- $\gamma$  em cultura tumoral, observaram que os mesmos foram capazes de inibir o crescimento do tumor, por induzirem apoptose em carcinoma de células escamosas oral, ao interferirem com a adesão celular à matriz extracelular e por causarem interferência nos sinais de sobrevivência (*anoikis*). Além disto, estes antagonistas inibiram a invasão do carcinoma de células escamosas. Todas estas ações comprovadamente aconteceram por bloqueio de PPAR- $\gamma$  (41). Já o uso de agonistas do PPAR- $\gamma$  nestas culturas de carcinoma de células escamosas oral não alterou o índice de crescimento celular tumoral. Sugerem que antagonistas de PPAR- $\gamma$  podem ter um uso potencial no tratamento do carcinoma de células escamosas oral e na prevenção da invasão tumoral e da metastatização (41).

Uma das teorias que vem ganhando espaço é a de que ligantes de PPARs causam câncer por alterar a expressão de um grupo de genes em particular que afeta o índice de proliferação celular (4). Ligantes de PPARs induzem a expressão de genes reguladores de crescimento antes da entrada das células na fase de síntese (S) do ciclo celular (42). Assim, a indução dos oncogenes *c-Ha-ras* e *c-myc* pelos ligantes de PPARs reflete o potencial de promoção tumoral que estas substâncias apresentam (4).

As diferentes respostas ao uso de ligantes de PPARs *in vitro* e *in vivo*, em alguns estimulando a formação de neoplasias e em outros inibindo a formação das mesmas, podem ser explicadas em parte pela atuação que estas substâncias desencadeiam – de forma diferente em culturas celulares tumorais e modelos animais distintos – em alguns induzindo predominantemente a diferenciação celular e em outros a replicação celular (43).

Outro fator de interferência é o nível de expressão de PPAR- $\gamma$  no tumor em comparação à mucosa normal adjacente e se este está ou não ativo. A presença de determinados carcinógenos aumentando a expressão de PPAR- $\gamma$  também pode justificar os efeitos tão diversos de agonistas e antagonistas de PPAR- $\gamma$  descritos na literatura.

A habilidade que agonistas PPAR- $\gamma$  têm *in vivo* de inibir ou promover a carcinogênese deve-se à estimulação de caminhos antiproliferativos e apoptóticos ou proliferativos e antiapoptóticos, dependendo das condições celulares. Estes achados levaram à ideia de moduladores seletivos de PPAR- $\gamma$  (SPARMs), drogas análogas aos moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERMs), quando ações distintas do modulador dependem do contexto celular e de conformações distintas do receptor e, assim, de interações gênicas distintas (10).

Ácidos graxos (PUFAS) podem ser considerados SPARMs naturais, já que sua ligação não necessariamente leva à ativação de PPARs e consequente transcrição gênica (36). Estas considerações levantam a possibilidade de que as alterações causadas por determinados tipos de ácidos graxos em determinados tecidos podem alterar a atividade de PPAR- $\gamma$  e, conseqüentemente, os tipos de genes por este controlados, para obterem seus efeitos.

## CONCLUSÃO

A variedade de resultados encontrados na literatura em relação à ação de agonistas PPAR- $\gamma$ , ora exibindo efeitos antitumorais positivos, ora exibindo efeitos antitumorais negativos, em diversos tipos de tumor, carece de maiores estudos em animais de laboratório. Diferentes doses, drogas e ligantes naturais necessitam ser testados. É importante, também, estimar a expressão de PPAR- $\gamma$  nos tecidos normais e tumorais, para saber se as ações das substâncias testadas, se presentes, são totalmente dependentes ou não de PPAR- $\gamma$ .

A pergunta-chave que necessita ser respondida é se seres humanos estão ou não sob o risco de desenvolver certos tipos de tumores malignos quando expostos aos ligantes de PPARs e se é possível, com a informação molecular disponível, pesar os riscos e benefícios do uso destas substâncias em humanos. Questionamentos de como determinadas substâncias como ligantes de PPARs, que induzem diferenciação terminal, inibem crescimento celular e possuem ação no sistema imune com consequente efeito anti-inflamatório, podem, paradoxalmente, promover crescimento celular e modular a apoptose permanecem sem resposta.

## Referências

1. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. **Diabetes**. 1996;45:1661-9.
2. Kopelovich L, Fay JR, Glazer RI, Crowell JA. Peroxisome Proliferator-activated Receptor Modulators as Potential Chemopreventive Agents. **Mol Cancer Ther**. 2002; 1:357-63.
3. Avis I, Martinez A, Tauler J, Zudaire E, Mayburd A, Abu-Ghazaleh R, Onfrey F, Mulshine JL. Inhibitors of the Arachidonic Acid Pathway and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands Have Superadditive Effects on Lung Cancer Growth Inhibition. **Cancer Res**. 2005; 65(10):4181-90.
4. Heuvel JPV. Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) and carcinogenesis. **Toxicol Sci**. 1999;47:1-8.
5. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR $\gamma$ : a Nuclear Regulator of Metabolism, Differentiation, and Cell Growth. **J Biol Chem**. 2001; 276(41):37731-4.
6. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. **Cell**. 1995;83:841-50.
7. Koeffler HP. Peroxisome Proliferator activated Receptor  $\gamma$  and Cancer. **Clinical Cancer Res**. 2003; 9:1-9.
8. Mukherjee R, Davies PJA, Crombie DL, Bischoff ED, Cesario RM, Jow L et al. Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. **Nature**. (Lond.) 1997;386:407-10.
9. Yang W, Rachez C, Freedman LP. Discrete roles for peroxisome proliferator activated receptor and retinoid X receptor in recruiting nuclear receptor coactivators. **Mol Cell Biol**. 2000;20: 8008-17.
10. Hamakawa H, Nakashiro K, Sumida T, Shintani S, Myers JN, Takes RP et al. Basic evidence of molecular targeted therapy for oral cancer and salivary gland cancer. **Head & Neck**. 2008; Jun; Doi 10.1002:800-9.
11. Greenwald P. Cancer Prevention Clinical Trials. **J Clin Oncol**. 2002; 20:14s-22s.
12. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. **Cell**. 1994;79:1147-56.
13. Weng JR, Chen CY, Pinzone JJ, Ringel MD, Chen CS. Beyond peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  signaling: the multifacets of the antitumor effect of thiazolidinedione. **Endocr-relat Cancer**. 2006;13:401-13.
14. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J Biol Chem**. 1997;272:3406-10.
15. Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LG, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. **Nat Med**. 1998;4:1046-52.
16. Suh N, Wang Y, Williams CR et al. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- $\gamma$ ), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis. **Cancer Res**. 1999;59:5671-3.
17. Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, Nakajima A, Kadowaki T et al. Chemopreventive Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  on Gastric Carcinogenesis in Mice. **Cancer Res**. 2005;65(11):4769-74.
18. Kubota T, Koshizuka K, Williamson EA, Asou H, Said JW, Holden S et al. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. **Cancer Res**. 1998;58:3344-52.
19. Tanaka T, Kohno H, Yoshitani S et al. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma inhibit chemically induced colitis and formation of aberrant crypt foci in rats. **Cancer Res**. 2001;61:2424-8.
20. Yu J, Qiao L, Zimmermann L, Ebert MP, Zhang H, Lin W et al. Troglitazone inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. **Hepatology**. 2006;43:134-43.
21. GuoYT, Leng XS, Li T, Zhao JM, Lin XH. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands suppress liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine in rats. **World J Gastroenterol**. 2004;10(23):3419-23.
22. Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, Sarraf P, Naujoks R, Campbell N et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor- ligand troglitazone in patients with liposarcoma. **Proc Natl Acad Sci**. 1999;96:3951-6.
23. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR. **Mol Cell**. 1998;1:465-70.
24. Mueller E, Smith M, Sarraf P, Kroll T, Aiyer A, Kaufman DS et al. Effects of ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor in human prostate cancer. **Proc Natl Acad Sci**. 2000;97:10990-5.
25. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen C-J, Mueller E, Spiegelman BM et al. PAX8-PPAR1 fusion in oncogene human thyroid carcinoma. **Science**. 2000;289:1357-60.
26. Hashimoto Y, Shimada Y, Itami A, Ito T, Kawamura J, Kawabe A et al. Growth inhibition through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human esophageal squamous cell carcinoma. **Eur J Cancer**. 2003; 39(15):2239-46.
27. Rumi MA, Sato H, Ishihara S, Ortega C, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands. **J Lab Clin Med**. 2002; 140(1):17-26.
28. Xin X, Yang S, Kowalski J, Gerritsen ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. **J Biol Chem**. 1999;274:9116-21.
29. Palakurthi SS, Aktas H, Grubisich LM, Mortensen RM, Halperin JA. Anticancer Effects of Thiazolidinediones Are Independent of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  and Mediated by Inhibition of Translation Initiation. **Cancer Res**. 2001;61:6213-8.
30. Wang M, Wise SC, Leff T, Su TZ. Troglitazone, an antidiabetic agent, inhibits cholesterol biosynthesis through a mechanism independent of peroxisome proliferator-activated receptor. **Diabetes**. 1999;48:254:60.
31. Nikitakis NG, Herbert C, Loprs MA, Reynolds MA, Sauk JJ. PPAR $\gamma$ -mediated antineoplastic effect of NSAID sulindac on human oral squamous carcinoma cells. **Int J Cancer**. 2002;98:817-823.
32. Nakashiro K, Begum NM, Uchida D, Kawamata H, Shintani S, Sato

- M et al. Thiazolidinediones inhibit cell growth of human oral squamous cell carcinoma in vitro independent of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **Oral Oncol.** 2003;39(8):855-61.
33. Nikitakis NG, Siavash H, Hebert C, Reynolds MA, Hamburger AW, Sauk JJ. 15-PGJ2, but not thiazolidinediones, inhibits cell growth, induces apoptosis, and causes downregulation of Stat3 in human oral SCCa cells. **Br J Cancer.** 2002;87:1396-403.
34. Panigrahy D, Shen LQ, Kieran MW et al. Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents. **Expert Opin Investig Drugs.** 2003;2:925-37.
35. Martelli ML, Iuliano R, LePera I et al. Inhibitory effects of peroxisome proliferator activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. **J Clin Endocrinol Metab.** 2002;87:4728-35.
36. Edwards IJ, O'Flaherty JT. Omega-3 Fatty Acids and PPAR $\gamma$  in Cancer. **PPAR Res.** 2008; Article ID 358052:14 p.
37. Lefebvre A-M, Chen I, Desreumaux P et al. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APC Min / mice. **Nat Med.** 1998;4:1053-7.
38. Takahashi H, Fujita K, Fujisawa T, Yonemitsu K, Tomimoto A, Ikeda I et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity in esophageal carcinoma cells results in a drastic decrease of invasive properties. **Cancer Sci.** 2006;97(9):854-60.
39. Posch MG, Zang C, Mueller W et al. Somatic mutations in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma are rare events in human cancer cells. **Med Sci Monit.** 2004;10:BR250-254.
40. Schaefer KL, Wada K, Takahashi H et al. PPAR gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. **Cancer Res.** 2005;65:225-9.
41. Masuda T, Wada K, Nakajima A, Okura M, Kudo C, Kadowaki T et al. Critical Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  on Anoikis and Invasion of Squamous Cell Carcinoma. **Clin Cancer Res.** 2005;11(11):4012-21.
42. Ledwith BJ, Johnson TE, Wagner LK, Pauley CJ, Manam S, Galloway SM et al. Growth regulation by peroxisome proliferators: Opposing activities in early and late G1. **Cancer Res.** 1996;56:3257-64.
43. Hollingshead HE, Killins RL, Borland MG, Girroir EE, Billin AN, Willson TM et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  (PPAR  $\beta/\delta$ ) ligands do not potentiate growth of human cancer cell lines. **Carcinogenesis.** 2007;28(12):641-9.

Recebido em: 02-12-2010

Aceito em: 08-12-2010

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Ricardo Ribeiro Gama

Alameda Augusto Stelfeld, 2134 – Bigorriho

CEP: 80730-150

Curitiba – PR

# ARTIGO ORIGINAL

## PREVALÊNCIA DE DOENÇAS DE AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO

## PREVALENCE OF AUTO IMMUNE DISEASES IN PATIENTS WITH HASHIMOTO THYROIDITIS

ALINE GUEDIN<sup>1</sup>  
MARIANA GOTO ZANLORENZI<sup>1</sup>  
THELMA LARocca SKARE<sup>2</sup>

Descritores: Distúrbios autoimunes, Tireoidite de Hashimoto, Hipotireoidismo, Manifestações reumáticas.  
Key Words: Autoimmune disorders, Hashimoto's thyroiditis, Hypothyroidism, Rheumatic manifestations.

### Resumo

**Justificativa:** A ocorrência de distúrbios tireoidianos concomitantes com outras doenças de autoimunidade é um fato amplamente reconhecido. É provável que esse fenômeno seja facilitado pela íntima relação dessas doenças com o complexo de histocompatibilidade HLA.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é avaliar a prevalência de tais doenças em pacientes com Tireoidite de Hashimoto (TH).

**Material e Métodos:** Foi utilizada uma amostra aleatória de 155 pacientes com TH, indagando-se sobre a idade, o tempo de diagnóstico, a existência de autoanticorpos tireoidianos e a coexistência de outras doenças.

**Resultados:** A amostra era composta de 135 mulheres e 20 homens, com idade média de 53 anos e duração média de doença de 6 anos. Havia positividade em 86% da amostra para anticorpo antitireoperoxidase (TPO) e em 54,54% para antitireoglobulina (TG). Em 67,82% havia positividade para algum dos anticorpos antitireoidianos. Em 6,45% dos pacientes havia uma segunda doença associada; destes, em 40% era artrite reumatóide, em 20% lúpus eritematoso sistêmico, em 10% polimiosite, em 10% psoríase e em 10% retocolite ulcerativa (RCUI). Uma paciente com AR tinha também esclerodermia associada.

**Conclusão:** Concluiu-se que em TH existia uma prevalência de 6% de uma segunda doença de autoimunidade, o que é compatível com a literatura. Como o hipotireoidismo pode simular doenças reumáticas, esse conhecimento é importante no manejo correto destes pacientes. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1240-1243.**

### Abstract

**Background:** The incidence of thyroid disorders concomitant with other autoimmune diseases is well recognized. It is likely that this phenomenon is facilitated by the close relation of these diseases with the HLA histocompatibility complex.

**Objective:** The objective of this study is to assess the prevalence of such diseases in patients with Hashimoto's Thyroiditis (HT).

**Material and Methods:** We used a random sample of 155 patients with HT, questioning whether age, time of diagnosis, presence of thyroid autoantibodies and the coexistence of other diseases.

**Results:** The sample consisted of 135 women and 20 men, with mean age of 53 years, and with mean disease duration of 6 years. Eighty six percent of them were positive for anti-thyropoxidase (TPO) and 54.54% for thyroglobulin (TG). In 67.82% existed at least one antithyroid antibody. In 6.45% of

patients there was a second disease associated; 40% were rheumatoid arthritis, 20% systemic lupus erythematosus, 10% polymyositis, 10% psoriasis and 10% of ulcerative colitis. One patient with RA had also scleroderma.

**Conclusion:** We conclude that in TH there was a prevalence of 6% of a second autoimmune disease, which checks with the literature. Because hypothyroidism can mimic rheumatic diseases such knowledge is important in the correct management of these patients. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1240-1243.**

### INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH), também chamada tireoidite linfocítica crônica, é um distúrbio autoimune da tireóide caracterizado pela presença de autoanticorpos contra componentes tecido-específicos da tireóide, a saber, o anticorpo antitireoglobulina (TG), o anticorpo antitireoperoxidase (TPO) e o anticorpo antirreceptor de TSH. A positividade destes autoanticorpos é aproximadamente de 50% para a tireoglobulina e 82% para a tireoperoxidase (1). Nesta entidade, ocorre a formação de infiltrado linfocitário, com destruição da arquitetura lobular e comprometimento da função da glândula (2).

A ocorrência de distúrbios autoimunes da tireóide em pacientes com doenças autoimunes de natureza reumatológica é bem documentada. Acredita-se que essa associação tenha embasamento genético, o que se explicaria pela associação de ambas as entidades com alelos do HLA (3). Alguns destes alelos são transmitidos em *linkage disequilibrium*, o que favorece o aparecimento simultâneo de várias doenças de autoimunidade (3). Assim como outras doenças autoimunes, a TH está associada a alelos do complexo de histocompatibilidade HLA. Os polimorfismos do HLA-DR constituem fatores de risco genético para o hipotireoidismo autoimune, em particular o HLA-DR3, DR4 e DR5 em indivíduos caucasianos. Existe também uma associação fraca entre polimorfismos do CTLA-4, gene que regula as células T e as estimula a secretar autoanticorpos, e o hipotireoidismo autoimune (2).

A associação de TH com outras doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatóide (AR) e Síndrome de Sjögren (SS), em um mesmo paciente tem sido amplamente reconhecida. Chan *et al* (4), em estudo sobre disfunção tireóidea no LES e AR, testaram a função tireóidea em 69 pacientes com LES e 64 com AR e encontram uma prevalência de hipotireoidismo em 17,4% dos pacientes com LES e 9,4% dos pacientes com AR. Pyne & Isenberg (5), em estudo com 300 pacientes com LES, detectaram que 17 deles (5,7%) tinham hipotireoidismo. Destes, 8 tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo antes da descoberta do LES, 6 após, e 3 tiveram diagnósticos concomitantes. Estes autores também

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: tskare@onda.com.br

notaram que a prevalência do hipotireoidismo no LES (5,7%) é maior do que na população em geral (1%).

Soy *et al* (6), em estudo com 65 pacientes com doença autoimune da tireóide, encontraram uma maior frequência dessa morbidade em mulheres (87,5%). Sintomas de doenças reumáticas, como dores articulares, fenômeno de *Raynaud*, fotossensibilidade, *rash*, síndrome do túnel do carpo e sintomas de síndrome *Sjögren* (SS), foram encontrados em 40 (62%) de seus pacientes. Entre os distúrbios autoimunes encontrados também constava vitiligo (2 pacientes). *Lazarus & Isenberg* (7), em estudo retrospectivo com 114 pacientes de SS, detectaram um predomínio de SS em mulheres (94%) e sorologia positiva para anticorpos antinucleares e fator reumatóide em 60% dos pacientes. Associadas ao diagnóstico de SS foram encontradas outras 13 doenças auto-imunes, sendo o hipotireoidismo a doença autoimune mais diagnosticada (14%).

Distúrbios subclínicos como a simples presença de anticorpos antinucleares (ANA) podem ser detectados em pacientes com disfunção autoimune da tireóide. *Tektonidou et al* (8) observaram em seu estudo que 35% dos pacientes com hipotireoidismo apresentavam ANA positivo.

Embora a ocorrência de distúrbios autoimunes da tireóide em pacientes com doenças reumáticas seja bem estudada, o inverso, isto é, a ocorrência de doenças reumáticas e autoimunes em pacientes com diagnóstico prévio de doença da tireóide não é tão bem registrado em nosso meio. É neste contexto que se insere o objetivo desse trabalho: o de observar a prevalência de distúrbios autoimunes em pacientes com Tireoidite de *Hashimoto* e avaliar os mecanismos envolvidos nessa associação. Pretende-se também verificar se as características dos pacientes com Tireoidite de *Hashimoto* que têm uma segunda doença de autoimunidade diferem dos pacientes que não a têm.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo transversal e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente sob número 2998/09. Consistiu na entrevista de 155 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de Tireoidite de *Hashimoto*, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba ao longo do ano de 2009. Após consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos à entrevista semiestruturada, na qual constava idade, tempo de diagnóstico da tireoidite, existência de anticorpo antiperoxidase e anticorpo antitireoglobulina e relação de outras afecções autoimunes. Incluíram-se 155 pacientes. Destes, eram 135 mulheres e 20 homens, com idades entre 5 e 83 anos (média de  $53.69 \pm 13.48$ ) e tempo de doença de 1 até 25 anos (média de  $6.12 \pm 4.43$ ).

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência, sendo analisados estatisticamente pelos testes de *Fisher* e qui quadrado para associações de variáveis nominais, e de *Mann Whitney* para as numéricas, com o auxílio do software *Graph Pad Prism*, versão 4.0. Significância de 5%.

## RESULTADOS

Dos 155 pacientes incluídos, 62/113 (54,86%) apresentavam positividade para anticorpo antiperoxidase e 60/110 (54,54%) para anticorpo antitireoglobulina. Em 78/115 (67,82%) foi encontrado algum tipo de autoanticorpo da tireóide.

Em 10/155 (6,45%) dos pacientes existia histórico de uma segunda doença de autoimunidade, conforme mostrado no gráfico 1. Esta segunda doença, como representado no gráfico 2, era: AR em 4/10 (40%), LES em 2/10 (20%), polimiosite em 1/10 (10%), psoríase em 1/10 (10%) e RCUI em 1/10 (10%). Uma das pacientes com AR tinha também esclerodermia. Nenhum dos pacientes estudados apresentou Síndrome de *Sjögren*, hepatite autoimune ou cirrose biliar primária, AIJ, lúpus discóide ou morfêia.

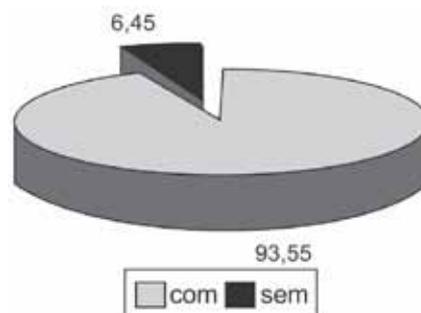


Gráfico 1: Prevalência (%) de pelo menos uma segunda doença de autoimunidade em pacientes de Tireoidite de *Hashimoto*

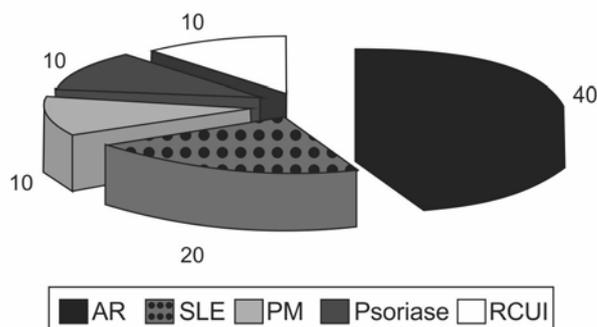


Gráfico 2: Doenças de autoimunidade (%) encontradas em pacientes de Tireoidite de *Hashimoto*. OBS- RA= artrite reumatóide; SLE= lúpus eritematoso sistêmico; PM= polimiosite; RCUI= retocolite ulcerativa inespecífica.

No que diz respeito à relação temporal entre a tireoidite e a segunda doença de autoimunidade, observou-se que em 7/10 (70%) a segunda doença apareceu antes da tireoidite e em 3/9 (30%) depois do diagnóstico de tireoidite.

Comparando-se os casos de tireoidite com e sem uma segunda doença de autoimunidade, obtiveram-se os dados da tabela 1. Como pode ser observado, não se constatou diferença entre idade do paciente, tempo de tireoidite e presença de qualquer dos autoanticorpos da tireóide em quem tinha ou não uma segunda doença de autoimunidade.

Tabela 1: Comparação das características de pacientes com Tireoidite de *Hashimoto* com e sem uma segunda doença de autoimunidade

	Com uma segunda doença autoimune n=10	Sem uma segunda doença autoimune N= 145	P
Sexo	10/0	116/29	0,2097
Mulher/ Homem	100% de mulheres	85.9% mulheres	0,1438
Idade	$59.75 \pm 10.02$	$53.35 \pm 13.59$	0,5624
Tempo	$4.57 \pm 1.9$	$6.03 \pm 4.24$	0,3702
Positividade de anti- tireoglobulina	4/5 - 80%	55/105 - 52.3%	0,6565
Positividade de antiperoxidase	2/5 - 40%	60/108 - 55.5%	1,0000
Positividade de qualquer um dos autoanticorpos de tireóide	4/5 - 80%	74/108 - 68,5%	

## DISCUSSÃO

A Tireoidite de *Hashimoto* representa a principal causa de hipotireoidismo primário, ocorrendo mais comumente em mulheres na quinta década de vida (9), tal qual pôde ser observado no presente estudo. Doenças autoimunes sistêmicas compartilham características epidemiológicas semelhantes, atingindo também com maior prevalência pacientes do sexo feminino (3,10,11).

O diagnóstico de hipotireoidismo pela TH é confirmado laboratorialmente por baixos níveis de hormônio tireoidiano e níveis elevados de TSH no sangue e, ainda, pela presença de autoanticorpos circulantes específicos da tireóide. Admite-se uma positividade de 70 a 90% para o antiperoxidase (TPO) e de 40 a 70% para o antitireoglobulina (TG) (9,12). No presente trabalho houve alguma discrepância na frequência de TPO, o que foi atribuído ao fato de que nem todos os pacientes realizaram o exame.

Sabe-se que os distúrbios autoimunes da tireóide guardam íntima relação com o complexo de histocompatibilidade HLA, mais especificamente com os haplotipos HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 e HLA-B8 (2,9,12) e que outras doenças de autoimunidade compartilham dessa característica genética (3,10).

Devido a esse terreno genético facilitador, é comum a ocorrência concomitante de distúrbios autoimunes não órgão específicos e distúrbios autoimunes da tireóide em um mesmo paciente. Acredita-se que haja um mecanismo de *linkage disequilibrium* na transmissão do complexo HLA, ou seja, determinados alelos são transmitidos com uma frequência maior do que o esperado, favorecendo assim o aparecimento simultâneo de mais de uma doença autoimune (10).

No presente estudo, foi encontrada uma baixa prevalência, embora significativa, de uma segunda doença de autoimunidade associada à TH, em 6,45% dos 155 pacientes pesquisados. No que se refere à relação temporal de aparecimento das doenças, em 70% dos casos o paciente já tinha o diagnóstico de outra doença autoimune antes da descoberta do hipotireoidismo.

Entre as doenças encontradas nos pacientes com TH, a artrite reumatóide foi a mais prevalente (40%), seguida pelo lúpus eritematoso sistêmico (20%). Na literatura, é consagrado que a maior associação ocorre com síndrome de *Sjögren* (13), contudo, isso não foi evidenciado neste estudo. Isso talvez se deva ao fato de a amostra ter sido pequena e, portanto, sem força para este tipo de demonstração estatística. Além disso, devido a seus sintomas inespecíficos, a SS é uma entidade frequentemente subdiagnosticada em nosso meio.

Registros da sobreposição de distúrbios autoimunes datam de longo tempo. Em 1961, *Hijmans et al*, (14) observou a sobreposição de Tireoidite de *Hashimoto* em sujeitos que apresentavam LES ou AR e vice-versa. Nesse trabalho, do grupo de 65 pacientes lúpicos, 5 apresentavam TH associado; entre os 86 indivíduos com AR, 7 apresentavam também TH. Dos 183 pacientes previamente diagnosticados com TH, encontrou-se presença de fator antinuclear em 8% e fator reumatóide em 2%; todavia não se observou existência de célula LE.

Um grupo húngaro (15) realizou um estudo com 1517 pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, dentre os quais havia 482 diagnosticados com LES, 29 com AR, 119 com SS e 172 com polimiosite e dermatomiosite (PM/DM), entre outras doenças. Dos pacientes com LES, AR, SS e PM/DM, foram encontrados respectivamente 11, 6, 28 e 2 casos de TH associado. Nesse mesmo estudo, foram incluídos 426 pacientes com diagnóstico prévio de doença autoimune da tireóide, dentre os quais 170 eram casos de TH. Destes, 86 apresentaram alguma doença autoimune sistêmica concomitante, sendo 6,5% LES, 3,5% AR, 16,5% SS e 1,8% PM/DM.

Nessa mesma linha, um estudo realizado na cidade de Liverpool (4) com uma amostra de 69 pacientes com LES e 64 pacientes com AR, concluiu que destes, respectivamente,

12,4% e 9,4% apresentavam hipotireoidismo associado, todos com positividade para o anticorpo antiperoxidase. Ademais, concluiu-se que a maior parte dos acometidos era do sexo feminino, por volta da quinta década de vida, compatível com o que foi encontrado no presente estudo.

Em estudo menor realizado na Turquia (6), em amostra de 65 pacientes diagnosticados com distúrbio autoimune da tireóide, além de doenças reumáticas supracitadas, houve ocorrência de outras doenças de autoimunidade, dentre as quais 2 casos de vitiligo e 2 de hepatite autoimune, distúrbios estes também pesquisados no presente trabalho, no qual contudo, não se constatou nenhum caso. No mesmo trabalho, entre os 65 pacientes, foi encontrado 1 caso de colite ulcerativa associada à doença tireoidiana e 1 de psoríase, o que também pode ser observado no presente trabalho, porém tendo o cuidado de observar que em nosso estudo a amostra era maior.

*Punzi & Betterle* (13) chamam a atenção para a ocorrência de manifestações reumáticas em paciente com TH apresentando uma forma de poliartrite soronegativa benigna. Podem ocorrer poliartrite e oligoartrite que, na maioria dos casos, evoluirão para formas de artrite inflamatória não erosiva. Sintomas também frequentes são a poliartralgia e ainda, manifestações cutâneas, tais quais granuloma anular, pênfigo seborréico, vitiligo, amiloidose, morféia. São ainda mais comuns sintomas musculares, como dor, fraqueza e espasmos, que parecem estar relacionados às variações dos níveis de hormônios tireoidianos. É importante estar ciente dessas manifestações, a fim de fazer o diagnóstico diferencial de doenças reumatológicas concomitantes com a tireoidite e o próprio hipotireoidismo decorrente da TH (9).

O reconhecimento dessas manifestações é particularmente importante na diferenciação com o LES. Uma análise (14) de 110 pacientes árabes lúpicos inferiu que sujeitos com hipotireoidismo associado ao LES têm um quadro clínico diferenciado dos que apresentam apenas o LES, com maior prevalência de poliartrite e manifestações cutâneas e menor probabilidade de manifestações mais graves do lúpus, como as neuropsiquiátricas e hematológicas.

## CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo apontam para uma prevalência significativa de distúrbios de autoimunidade ocorrendo em associação com a Tireoidite de *Hashimoto*. Corroborando dados da literatura, da associação de lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide com doenças tireoidianas autoimunes. A síndrome de *Sjögren*, ao contrário do esperado, não foi verificada nessa amostra. Foi interessante notar a verificação da coexistência de retocolite ulcerativa, psoríase e polimiosite em sujeitos da amostra com tireoidite autoimune, uma vez que há menos registros destas associações.

Diante disso, seria justificado proceder com uma criteriosa avaliação de anticorpos específicos da tireóide e anticorpos não órgão-específicos em pacientes hipotireoidianos, a fim de diagnosticar precocemente a existência de uma segunda doença de autoimunidade associada.

## Referências

1. Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 1203 - 1206
2. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In Harrison TR, Fauci AS, Braunwald I, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). *Practicals of internal medicine*. McGraw-Hill. New York, 2005; p. 2096-109
3. Skare T. Esclerodermia. In Skare TL. (Ed) *Reumatologia, Princípios e Prática*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2007; p. 124-139
4. Chan ATY, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic erythematosus lupus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:353-4

5. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 2002; 61: 70-72
6. Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. **Rheumatol Int** 2007; 27:575–577.
7. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. **Ann Rheum Dis**, 2005; 64: 1062 – 1064
8. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. **Ann Rheum Dis**. 2004; 63: 1159-1161
9. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. **World J Surg** 2008 32: 688–692
10. Gregersen PK. Genetics of Rheumatic Diseases. In Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (Eds). **Kelley's Textbook of Rheumatology**. WB Saunder, Philadelphia, 2008; p. 305-318
11. Kakehasi AM, Lanna CD, Carvalho MP. Lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto e síndrome de Sjögren: associação de doenças auto-ímmunes. **Med Minas Gerais** 2003; 13:208-10
12. Dillmann WH. The thyroid. In: Goldman L, Bennett JC (Eds). **Cecil textbook of medicine**. 21th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p.1231-9.
13. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. **Joint Bone Spine** 2004; 71 275–283
14. Saleh J AI, Sayed M EI, Jassim V, Mohammed N, Khan N. Hypothyroidism determines the clinical and immunological manifestations of Arabs with lupus. **Lupus** 2008; 17; 215

Recebido em: 01-12-2010

Aceito em: 13-12-2010

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João de Alencar 796

CEP 80310420 – Curitiba PR

# ARTIGO ORIGINAL

## USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS ENTRE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIAS

### THE USE OF CONTRACEPTIVE METHODS AMONG UNDERGRADUATION WOMEN STUDENTS

MARCELA AGUIAR REIS<sup>1</sup>  
ELYSSANDRA SOUZA GRAMOZA VILARINHO<sup>1</sup>  
FERNANDA ALICE FERREIRA DE CARVALHO<sup>1</sup>  
LARA MOURA BUENOS AIRES COELHO<sup>1</sup>  
MANOEL DIAS DE SOUZA FILHO<sup>2</sup>  
REGINA CÉLIA DE ASSIS<sup>3</sup>  
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS<sup>4</sup>

Descritores: Métodos contraceptivos; Anticoncepcionais orais; Pílula anticoncepcional de emergência; Estudantes universitários; Saúde da mulher  
Key words: Contraceptive methods, Oral contraceptive pills, Emergency contraceptive pill, Undergraduate students; Women's health

#### Resumo

**Objetivos:** Identificar os métodos contraceptivos usados por estudantes universitárias dos cursos de diferentes áreas em uma universidade pública do Piauí e as características socioeconômicas do grupo estudado.

**Material e métodos:** Estudo transversal com amostra probabilística proporcional de 339 estudantes universitárias, segundo centro de ensino, curso, período e turno. Informações socioeconômicas e relacionadas ao uso de métodos contraceptivos foram obtidas por meio de questionário estruturado.

**Resultados:** A proporção de estudantes que referiu ter vida sexual ativa foi de 47,8%, e entre essas, a maioria (67,3%) tinha idade igual ou superior a 21 anos ( $p=0,00001$ ), 14,8% tinham cônjuge ( $p=0,00001$ ) e 39,5% trabalhavam ( $p=0,00001$ ). A proporção de estudantes que pertenciam a famílias com renda mensal acima de cinco salários mínimos foi de 51,9%. As maiores proporções de universitárias com vida sexual ativa foram encontradas no Centro de Ciências Humanas e Letras (71,2%) e no Centro de Ciências Agrárias (68,2%) ( $p=0,0008$ ). Além disso, 93,2% das estudantes usavam algum método contraceptivo e proporcionalmente os mais utilizados foram o *condom* (76,8%), a pílula anticoncepcional oral (33,1%) e a pílula anticoncepcional de emergência (16,6%).

**Conclusão:** A maioria das estudantes com vida sexual ativa faz uso de métodos contraceptivos. Tendo em vista que mais de metade das estudantes referiu ter utilizado pílula anticoncepcional de emergência pelo menos uma vez na vida, destaca-se a necessidade de implantação na Universidade de um programa de orientação de estudantes a respeito de anticoncepção adequada, bem como para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1244-1249.**

#### Abstract

**Objectives:** To identify the socioeconomic characteristic and contraceptive methods used by female students from courses of different fields at a Piauí public university.

**Material and methods:** A cross-sectional study with a proportional probabilistic sample of 339 female university students was carried out, and the sample was selected according to the teaching centre, graduation course, term and study shift. Socioeconomic data and information related to the use of

contraceptive methods were obtained using a self-structured questionnaire.

**Results:** The prevalence of students who reported being sexually active was 47.8%, between these students, most (67.3%) were aged 21 years or more ( $p=0.00001$ ), 14.8% had one partner ( $p=0.00001$ ) and 39.5% had a modal work ( $p=0.00001$ ). The proportion of students belonging to families with an income above five minimum wages was 51.9%. The largest proportion of students with an active sex life was found at the Humanity Science Center (71.2%) and in the Agronomical Sciences Center (68.2%) ( $p = 0.0008$ ). In addition, 93.2% of students used some contraceptive method. Proportionally the most used were: condom (76.8%), the oral contraceptive pill (33.1%) and the emergency contraceptive pill (16.6%).

**Conclusion:** The majority of students with active sexual life use contraceptive methods. Since more than half of the students mentioned that they have used emergency contraceptive pill at least once in their lifetime, highlights the need for deployment at the University of a program to orient the students regarding appropriate contraception and prevention of sexually transmitted diseases. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1244-1249.**

#### INTRODUÇÃO

A contracepção é um aspecto de suma importância no planejamento familiar e na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis na sociedade atual, e a escolha do método mais indicado para cada casal deve ser feita sob orientação e acompanhamento médico (1).

A relação sexual dissociada de vínculos conjugais ou afetivos faz parte do cotidiano íntimo do ser humano, e diferentes fatores contribuíram para tal situação, incluindo a liberação da mulher, o uso de estímulos eróticos em propagandas direcionadas à mídia, a multiplicidade de parceria sem, necessariamente, estar ligada à prostituição (2). Contudo, tais mudanças não foram acompanhadas por medidas sanitárias, educacionais e socioeconômicas necessárias à defesa da saúde da população, e paralelamente ao declínio no uso do *condom* houve aumento das doenças sexualmente transmissíveis e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (2).

Os números crescentes de casos de AIDS e de gravidez não planejada deram visibilidade à sexualidade juvenil. As diferentes formas de intervenção direcionadas para o público jovem levaram à difusão e ao aumento do uso de métodos

<sup>1</sup>Curso de medicina da Universidade Federal do Piauí – UFPI.

<sup>2</sup>Ciências e Saúde; Universidade Federal do Piauí – UFPI. Campus Ministro Reis Veloso - Parnaíba-PI

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica e Farmacologia/ Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Piauí –UFPI

<sup>4</sup>Departamento de Biofísica e Fisiologia/ Universidade Federal do Piauí –UFPI;

E-mail institucional: mccm@ufpi.br

contraceptivos nessa parcela da população e, mesmo assim, nem todos o realizam ou quando realizam, não o fazem em todas as relações sexuais (3).

Não existe, até o momento, método anticoncepcional ideal, absolutamente eficaz e desprovido de riscos ou de efeitos indesejáveis, independentemente de atributos biológicos e/ou psicossociais (1).

A população de estudantes universitárias ganha destaque em razão de consistir em grupo que se encontra em um período de vida em que a gravidez indesejada ou exposição a doenças sexualmente transmissíveis (DST)/AIDS adquire contornos mais emergenciais.

O objetivo deste estudo foi identificar os métodos contraceptivos usados por estudantes do gênero feminino dos cursos de diferentes áreas em uma universidade pública brasileira e suas características socioeconômicas, e assim determinar a necessidade de implantação de projetos de intervenção ou ações que visem contribuir para o uso racional desses métodos e para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis entre estudantes universitárias.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi parte do projeto de pesquisa intitulado Perfil Socioeconômico, Nutricional e de Saúde de Estudantes da Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Brasil, sendo este trabalho parte do inquérito de saúde previsto no projeto, e consistiu em estudo descritivo, transversal, com amostra constituída por 339 estudantes do sexo feminino.

No cálculo da amostra foi considerado um nível de confiança de 95%, população finita de tamanho igual a 11.152 estudantes, segundo a fórmula utilizada por Martins (4) para estimativas da proporção para grandes amostras, sendo a margem de erro obtida igual a 5,1%. A amostra foi escolhida por sorteio proporcional ao número de alunos do curso, período cursado e centro de ensino da UFPI (CCA- Centro de Ciências Agrárias, CCE- Centro de Ciências e Educação; CCHL- Centro de Ciências Humanas e Letras; CCN- Centro de Ciências da Natureza; CCS- Centro de Ciências da Saúde e CT- Centro

de Tecnologia).

Os dados foram obtidos por meio de um questionário anônimo (testado em estudo piloto em 30 alunos, cujos dados não foram utilizados para compor a amostra) sobre indicadores socioeconômicos, vida sexual e uso de métodos contraceptivos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI e seguiu as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (5). Antes da aplicação do questionário, os acadêmicos foram informados sobre o objetivo do estudo e os procedimentos aos quais seriam submetidos, sendo garantido a todos os participantes o direito de não participação e o sigilo das informações. Aos que concordaram em responder o questionário foi solicitada assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados foram processados nos programas *Excel for Windows* e *EpiInfo 6.04b* (6). A análise estatística para associações entre as variáveis estudadas foi realizada mediante aplicação do teste de associação do Qui-quadrado. O *Odds Ratio* e o Risco Relativo foram utilizados nas relações entre duas variáveis nas tabelas 2x2. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 339 estudantes com média de idade de 21,5±4,1 anos. Entre as estudantes pesquisadas 47,8% referiram ter vida sexual ativa e a maioria das alunas com essa característica estava na faixa etária igual ou superior a 21 anos (67,3%;  $p=0,00001$ ). Ainda sobre as alunas com vida sexual ativa, a maioria (85,2%) era solteira ( $p=0,00001$ ). Considerando todas as pesquisadas, sexualmente ativas ou não, apenas 28,9% delas estavam inseridas no mercado de trabalho formal ( $p=0,00001$ ) (Tabelas 1 e 2).

Além disso, 51,9% das estudantes pertenciam a famílias com renda mensal acima de cinco salários mínimos, e 27,7% das participantes tinham mãe com curso superior completo. A renda familiar e a escolaridade da mãe não apresentaram relação estatisticamente significativa com a atividade sexual das entrevistadas ( $p>0,05$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Vida sexual de estudantes universitárias, segundo características socioeconômicas.

Variáveis		Vida Sexual Ativa						Estatística
		Não		Sim		Total		
		N	%	N	%	n	%	$\chi^2$
Idade (anos)	<21	105	59,3	53	32,7	158	46,6	OR=3,0 RR=1,6 $p=0,00001$
	=21	72	40,7	109	67,3	181	53,4	
Presença do parceiro fixo	Sem Parceiro	175	98,9	138	85,2	313	92,3	OR=15,2 RR=7,2 $p=0,00001$
	Com Parceiro	2	1,1	24	14,8	26	7,7	
Trabalho formal	Não	143	80,8	98	60,5	241	71,1	OR=2,7 RR=1,7 $p=0,00001$
	Sim	34	19,2	64	39,5	98	28,9	
Familiar mensal (Salário mínimo)	=1	5	2,8	6	3,7	11	3,2	$p=0,85$
	>1 e =3	35	19,8	35	21,6	70	20,7	
	>3 e =5	40	22,6	42	25,9	82	24,2	
	>5 e =10	50	28,2	42	25,9	92	27,1	
	>10	47	26,6	37	22,9	84	24,8	
Escolaridade da mãe	Analfabeto	4	2,3	6	3,7	10	3,0	$p=0,07$
	1º grau	16	9,0	29	17,9	45	13,3	
	1º grau	12	6,8	11	6,8	23	6,8	
	2º grau	10	5,7	7	4,3	17	5,0	
	2º grau	59	33,3	57	35,2	116	34,2	
	Superior	16	9,0	18	11,1	34	10,0	
Superior	60	33,9	34	21,0	94	27,7		

A comparação das informações em relação à vida sexual das estudantes por Centro de Ensino da Universidade Federal do Piauí mostrou que as proporções significativamente maiores de estudantes sexualmente ativas estavam no CCHL (71,2%) e no CCA (68,2%), e a menor no CCS, com 34,4% das universitárias ( $p=0,0008$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2:** Vida sexual de estudantes universitárias, segundo centro de ensino.

Centros	N	Vida Sexual Ativa		Estatística
		c	%	
CCHL	52	37	71,2	p=0,0008
CCA	22	15	68,2	
CT	136	61	44,9	
CCE	19	8	42,1	
CCN	46	19	41,3	
CCS	64	22	34,4	
Total	339	162	47,8	

n: número de estudantes no estrato; c: número de estudantes com vida sexual ativa; CCA: centro de ciências agrárias; CCE: centro de ciências e educação; CCHL: centro de ciências humanas e letras; CCN: centro de ciências da natureza; CCS: centro de ciências da saúde; CT: centro tecnológico.

Considerando o conjunto de estudantes pesquisadas, foi observado que 93,2% das universitárias ativas sexualmente já haviam usado algum método contraceptivo. Não houve diferença estatística entre os centros de ensino em relação ao uso de métodos contraceptivos pelas estudantes com vida sexual ativa ( $p=0,30$ ). Entre os centros, 100% das universitárias com vida sexual iniciada do CCA e CCN; 95,1% do CCHL; 90,9% do CCS; 87,5% do CT; e 86,5% do CCE relataram uso de algum método contraceptivo (Tabela 3).

**Tabela 3:** Uso de métodos contraceptivos de estudantes universitárias com vida sexual ativa, segundo centro de ensino.

Centro de Ensino	Estatística		
	N	c	%
CCHL	61	58	95,1
CCA	15	15	100,0
CT	8	7	87,5
CCE	37	32	86,5
CCN	19	19	100,0
CCS	22	20	90,9
Total	162	151	93,2

n: número de estudantes no estrato; c: número de usuárias de métodos contraceptivos; CCA: centro de ciências agrárias; CCE: centro de ciências e educação; CCHL: centro de ciências humanas e letras; CCN: centro de ciências da natureza; CCS: centro de ciências da saúde; CT: centro tecnológico.

Os métodos contraceptivos mais utilizados entre as estudantes com vida sexual ativa foram o *condom* ou preservativo masculino (76,8%), a pílula anticoncepcional oral ou pílula (33,1%) e a pílula anticoncepcional de emergência ou pílula do dia seguinte (16,6%). No entanto, outros métodos, tais como coito interrompido (15,9%), tabelinha (9,3%), muco cervical

ou *billing* (2,6%), preservativo feminino (3,3%) e DIU (1,3%) também foram referidos, mas a esterilização tubária ou laqueadura não foi citada por nenhuma das estudantes (tabela 4).

**Tabela 4:** Estudantes universitárias com vida sexual ativa, segundo tipo de método contraceptivo utilizado.

Método contraceptivo	N	%
Condom ou Preservativo masculino	116	76,8
Pílula anticoncepcional oral	50	33,1
Pílula anticoncepcional de emergência	25	16,6
Coito interrompido	24	15,9
Anticoncepcional injetável	11	7,3
Tabelinha	14	9,3
Preservativo feminino	5	3,3
Muco cervical ou <i>billing</i>	4	2,6
DIU	2	1,3
Adesivo	1	0,7
Pílula vaginal	1	0,7

Cada estudante poderia escolher um ou mais de um método contraceptivo

Entre as 80 estudantes que faziam uso de método contraceptivo em que é necessária recomendação médica, como o uso de anticoncepcionais hormonais, a maioria (81,01%) relatou ter pedido orientação de profissional da saúde, enquanto 15,19% basearam-se apenas no seu conhecimento.

Ao analisar o número de métodos contraceptivos utilizados, observou-se que 51,7% utilizavam apenas um método, sendo os métodos mais utilizados a camisinha (62,8%) e anticoncepcional oral (25,6) (tabela 5). Em relação ao uso de mais de um método, a associação entre dois métodos foi apontada por 29,8% das estudantes, sendo as associações mais referidas a de *condom* com anticoncepcional oral (55,6%) e de *condom* com pílula do dia seguinte (13,4%).

Por outro lado, em relação ao uso de anticoncepção de emergência entre as estudantes com vida sexual iniciada, destaca-se que embora ao responder à questão sobre o(s) método(s) contraceptivo(s) utilizado(s) 16,6% das estudantes tenham referido usar a pílula anticoncepcional de emergência como método contraceptivo, ao responderem sobre uso na vida da anticoncepção de emergência a proporção das estudantes que afirmou ter utilizado pelo menos uma vez na vida foi de 56,3% (tabela 5), enquanto 13,64% referiram utilização por quatro a seis vezes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros de ensino quanto ao uso da pílula do dia seguinte ( $p=0,12$ ). No CT todas as alunas com vida sexual ativa que referiram uso de algum método contraceptivo revelaram ter usado pílula contraceptiva de emergência, e nos outros centros as proporções foram de 50% das universitárias do CCHL e do CCS; 53,4% do CCA; 59,4% do CCE; e 57,9% do CCN (Tabela 6). A média de idade das estudantes que relataram o uso de pílula do dia seguinte foi de 22,13 anos, sendo a maioria solteira (85,23%), e com renda familiar mensal superior a três salários mínimos (77,27%).

Quanto ao aborto, destaca-se 33,3 % das estudantes referiram ser a favor do aborto e 28,6 % afirmaram que fariam aborto em caso de gravidez não desejada. Contudo, no presente estudo não foram incluídos questionamentos quanto à ocorrência e número de gestações e abortos, e de doenças sexualmente transmissíveis.

**Tabela 5:** Número de métodos contraceptivos utilizados por estudantes universitárias.

Nº de métodos utilizados	Método(s) utilizado(s)	n	%
<b>Um método</b> (51,7%)	Condom	49	62,8
	Pílula anticoncepcional oral (pílula)	20	25,6
	Anticoncepcional injetável (Injeção)	4	5,1
	Coito interrompido	2	2,6
	Muco cervical (muco)	2	2,6
	Tabelinha	1	1,3
	Total	78	100,0
<b>Dois métodos</b> (29,8%)	Condom + Pílula	25	55,6
	Condom + Pílula do dia seguinte	6	13,4
	Condom +Tabelinha	5	11,1
	Condom +Injeção	2	4,4
	Condom +Coito interrompido	2	4,4
	Condom +Preservativo feminino	1	2,2
	Pílula +Tabelinha	2	4,4
	Pílula+Coito Interrompido	1	2,2
	Pílula +injeção	1	2,2
	Total	45	100,0
<b>Três Métodos</b> (9,9%)	Condom + Pílula + Pílula do dia seguinte	3	20,0
	Condom + Pílula + Preservativo feminino	2	13,3
	Condom + Pílula do dia seguinte +Coito interrompido	3	20,0
	Condom +Tabelinha+ Coito interrompido	2	13,3
	Condom +Tabelinha+ Muco	1	6,7
	Condom +Injeção + Preservativo feminino	1	6,7
	Condom +Preservativo feminino + Pílula vaginal	1	6,7
	Pílula + Coito interrompido + Pílula do dia seguinte	1	6,7
	Tabelinha + Coito interrompido + Muco	1	6,7
	Total	15	100,0
<b>Quatro métodos</b> ( 8,6%)	Condom + Pílula + Pílula do dia seguinte + Coito interrompido	7	53,8
	Condom + Pílula do dia seguinte+Coito interrompido +Tabelinha	2	15,4
	Condom + Pílula + Pílula do dia seguinte + Injeção	1	7,7
	Condom + Pílula + Adesivo + Coito interrompido	1	7,7
	Condom + Pílula dia seguinte + Injeção + Coito interrompido	2	15,4
	Total	13	100,0

## DISCUSSÃO

A liberdade sexual e de desejos, associadas ao avanço tecnológico da reprodução humana, possibilitaram o exercício da sexualidade sem se preocupar com a reprodução, e de se reproduzir independentemente de fazer sexo (inseminação artificial, fertilização *in vitro* e transferência de embriões), no entanto, com o surgimento da AIDS, nos anos 80, foram impostos medos e inseguranças quanto à prática sexual, e, como conseqüência, modificações no comportamento sexual dos indivíduos (2).

Na adolescência a sexualidade é importante, e os profissionais da saúde devem estar preparados para respeitar a autonomia de livre escolha e oferecer informações e acompanhamento adequado, garantindo assistência de qualidade, pois a idade não deve constituir restrição ao uso de qualquer método anticoncepcional depois da menarca (7).

Na presente pesquisa, cerca de metade das universitárias referiu ter vida sexual ativa e entre aquelas que estavam na faixa etária menor que 21 anos apenas 32,7% relataram ter iniciado a vida sexual. Tais proporções são inferiores as encontradas no estudo sobre o uso de preservativo por estudantes com média de idade de 22,3±2,7 anos da Faculdade de Medicina de Barbacena, em uma abordagem sociocultural a respeito da AIDS (8), onde 74,2% das universitárias entrevistadas já tinham iniciado sua vida sexual. Também é inferior aos resultados do estudo de

*Pirotta e Schor* (9), realizado com estudantes de onze cursos de graduação, onde quase metade das jovens que iniciaram sua vida sexual o fez próximo dos 17 até os 20 anos de idade.

Merece destaque o fato do grupo de universitárias com vida sexual iniciada da Universidade Federal do Piauí ser formado predominantemente por jovens solteiras ainda não inseridas no mercado de trabalho formal. Tais resultados são concordes com o estudo de *Feres et al* (8), onde quase todas as universitárias entrevistadas eram solteiras ou desquitadas, demonstrando que o início da vida sexual das estudantes não dependia diretamente de uma estabilidade conjugal. É conhecido que entre os fatores associados ao uso de métodos contraceptivos durante os relacionamentos afetivo-sexuais estão o grau de conhecimento sobre as questões reprodutivas e sobre a atuação dos contraceptivos, as especificidades relacionadas ao gênero, o tipo de envolvimento afetivo, as questões financeiras e de acesso aos métodos, bem como o grau de liberdade e autonomia alcançados nessa faixa etária (3).

No Brasil, quase oito milhões de pessoas têm necessidades não satisfeitas de planejamento familiar, por falta de acesso a métodos anticoncepcionais apropriados ou por informação e apoio insuficientes para utilizá-los, assim, mesmo com a disponibilidade de métodos anticoncepcionais, a incidência de gravidez não planejada ainda é muito elevada em todo o mundo, particularmente em países em desenvolvimento (10).

No presente estudo, a grande maioria das universitárias com vida sexual ativa (97%) já tinha usado algum método contraceptivo, esse resultado corrobora com o estudo de *Pirotta e Schor* (9), em que 95,8% das estudantes referiram uso de métodos de anticoncepção. Esses resultados podem estar relacionados com o nível de instrução das entrevistadas, pois de acordo com *Domingues* (11), os estudos têm constatado um alto nível de conhecimento dos métodos anticoncepcionais pelos adolescentes e jovens, de modo que o não-uso não deve ser relacionado diretamente com a falta de informação. Além disso, com maior escolaridade e melhor nível socioeconômico, as mulheres têm melhor conhecimento e acesso a um leque mais amplo de métodos contraceptivos (12), e aqui 51,9% das estudantes pertenciam a famílias com renda mensal acima de cinco salários mínimos.

A análise das proporções de universitárias sexualmente ativas, segundo centro de ensino da Universidade Federal do Piauí, revelou que os centros com maior prevalência de estudantes com essa característica foram o CCHL e o CCA. Além disso, a proporção de usuárias de métodos contraceptivos foi elevada em todos os centros, demonstrando que as estudantes, independente do curso, mostraram-se preocupadas com a prevenção de gestações não desejadas e das doenças sexualmente transmissíveis.

O *condom*, ou preservativo, é um método anticoncepcional utilizado por aproximadamente 45 milhões de casais em idade reprodutiva em todo o mundo (13). O uso de preservativo, como método contraceptivo ou de proteção, depende mais de variáveis situacionais e temporais que o uso de outros métodos. A contracepção é uma norma mais internalizada nas mulheres, enquanto o uso de preservativos requer delas habilidades de negociação (3). Entre as mulheres com idade reprodutiva que usavam métodos contraceptivos, em 1996, apenas 4,3% usavam preservativo masculino (14). Nos dias atuais, o conhecimento desse método atinge cerca de 100% dessa população, porém sua utilização não é feita por 37% dos casos (15) (16).

O *condom* ou preservativo masculino foi o método contraceptivo mais apontado pelas universitárias piauienses, o que pode estar relacionado tanto a sua utilização como forma de prevenção da gravidez quanto à forte influência das campanhas de prevenção das DST/AIDS. Esses resultados concordam com os achados de *Feres et al* (8), *Pirotta e Schor* (9) e *Alves e Lopes* (17). Contudo, vale ressaltar que os indivíduos só estão protegidos nas relações em que utilizam o preservativo ou *condom*, e que a utilização incorreta desse método aumenta as taxas de gravidez (18). Considerando que os estudos disponíveis, em geral, fazem referência ao uso irregular do preservativo masculino e, que a regularidade de uso parece ser diferente de acordo com o grupo a ser avaliado, como é o caso de adolescentes ou adultos jovens, destaca-se a importância da educação sexual não apenas nas escolas e na comunidade, mas também na universidade sobre a forma correta de se utilizar tal método.

Depois do *condom*, a pílula anticoncepcional oral foi o segundo método mais utilizado de forma isolada pelas universitárias pesquisadas. Apesar dos resultados serem concordantes como o estudo de *Pirotta e Schor* (9), as proporções obtidas foram diferentes, esses pesquisadores observaram que 19,6% das entrevistadas usavam a pílula anticoncepcional, mas entre as universitárias piauienses essa proporção foi de 33,1% de usuárias do método. As pílulas anticoncepcionais orais quando em uso típico ou rotineiro são eficazes, e sua eficácia depende fundamentalmente da maneira como a mulher as utiliza, por isso a orientação adequada é fundamental para que as mulheres usem o método corretamente.

O *condom* pode ser usado também em associação com outros métodos anticoncepcionais. No presente estudo o uso combinado de dois métodos foi apontado por 29,8% das estudantes, sendo a combinação mais referida a de preservativo

com anticoncepcional oral (55,6%).

Outro método citado pelas estudantes foi a pílula anticoncepcional de emergência. Entretanto, a proporção de universitárias com vida sexual ativa que referiu ter utilizado a pílula do dia seguinte pelo menos uma vez na vida (56,3%) foi 4,3 vezes maior que a encontrada em estudo realizado nos Estados Unidos pela *Chung-Ang University e University of South Carolina* (19), segundo o qual 13,2% dos estudantes entrevistados utilizaram a pílula de emergência pelo menos uma vez.

A contracepção de emergência, consta nas Normas de Planejamento Familiar do Ministério da Saúde desde 1986 (15), e as indicações desse método são reservadas a situações especiais e excepcionais como prevenir gravidez inoportuna ou não planejada após relação que, por alguma razão, foi desprotegida, como relação sexual sem uso de método anticoncepcional, falha conhecida ou presumida do método em uso de rotina, uso inadequado do anticoncepcional e abuso sexual (10).

A pílula de emergência pode ser adquirida sem prescrição médica em muitos países, incluindo o Canadá, Brasil, algumas partes da Europa e nos Estados Unidos, para mulheres acima de 18 anos de idade (19). Essa disponibilidade da contracepção de emergência ao público geral, via farmácias e, recentemente, em unidades básicas de saúde, vêm despertando alguns receios por parte de profissionais que atuam com jovens e adolescentes, relativos à possibilidade de uso abusivo deste método e suas implicações (15).

A utilização de esterilização tubária (Laqueadura) não foi mencionada pelas estudantes piauienses. Diferente da prevalência encontrada no Brasil que é de 40% de esterilização tubária na população em geral (20) e daquela encontrada em estudo com mulheres da cidade de Pelotas (18), onde esse método foi utilizado por 22,0% das pesquisadas. Tal diferença pode ser justificada pela amostra aqui escolhida, pois a maioria das entrevistadas era composta por mulheres solteiras com média de idade de 21,5 anos, enquanto no estudo realizado na cidade de Pelotas, a maioria das mulheres entrevistadas era casada, com idade na faixa de 20 a 49 anos.

Diferenças entre a idade e a prevalência de esterilização tubária foi encontrada por *Carreno et al* (21), que demonstraram que a prevalência de ligadura tubária, nas mesmas faixas etárias, aumentava progressivamente por meio da análise da associação linear ( $p < 0,0001$ ). Assim, se na faixa etária entre 20 e 24 anos nenhuma mulher havia sido esterilizada, entre os 40 a 44 anos, 40,5% delas relataram ligadura tubária, observando-se decréscimo na prevalência entre as de 45 e 49 anos (37,9%), mas continuavam aumentando, alcançando 75,8 e 87,5% entre as mulheres de 50 a 54 anos e naquelas de 55 a 60 anos, respectivamente.

A Constituição do Brasil de 1988 estabelece que homens e mulheres tenham direito ao uso de métodos contraceptivos e que o estado tem a obrigação de fornecer os mesmos (22). Esses métodos são os aliados do casal/parceiros para alcançar sucesso no planejamento familiar, evitando a gravidez não desejada com seu uso adequado, além dos preservativos proporcionarem a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e da AIDS (21). Por outro lado, a inadaptabilidade psicológica e cultural a determinado método pode ser a maior causa de seu fracasso ou de mudança para outro método (23).

Com relação à indicação de métodos contraceptivos que necessitam de orientação médica, a maioria das estudantes entrevistadas relatou ter consultado um médico, o que demonstra consciência por parte das universitárias em relação ao uso de contraceptivos.

A assistência em anticoncepção pressupõe a oferta de todas as alternativas de métodos anticoncepcionais aprovadas pelo Ministério da Saúde, bem como o conhecimento de suas indicações, contra-indicações e implicações de uso, garantindo à mulher, ao homem ou ao casal os elementos necessários para a opção livre e consciente do método que a eles melhor

se adapte e pressupõe, ainda, o devido acompanhamento clínico-ginecológico à usuária, independentemente do método escolhido. Além disso, na decisão sobre o método anticoncepcional a ser usado devem ser levados em consideração a escolha da mulher, do homem ou do casal, as características do método e os fatores individuais e situacionais relacionados aos usuários (23). Adicionalmente, é importante reconhecer que a aceitação do método, o grau de confiança que nele se tem, a motivação para seu uso e uma correta orientação do profissional de saúde são importantes fatores para o sucesso do método escolhido.

Quase metade das universitárias pesquisadas tinha vida sexual ativa e a maioria estava na faixa etária igual ou superior a 21 anos. Uma pequena parcela vivia com cônjuge e estava inserida no mercado de trabalho formal. A maioria das estudantes universitárias sexualmente ativas fazia uso de métodos contraceptivos, sendo os métodos mais utilizados o *condom*, a pílula anticoncepcional oral e a pílula anticoncepcional de emergência. Além disso, mais de metade das estudantes referiu ter utilizado pílula anticoncepcional de emergência pelo menos uma vez na vida.

## CONCLUSÃO

A elevada proporção de universitárias com vida sexual ativa e que usam métodos hormonais de contracepção encontradas neste estudo, especialmente relacionado ao uso de pílula anticoncepcional de emergência, revela a necessidade de implantação na universidade de um programa de orientação das estudantes sobre anticoncepção adequada e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, bem como dos riscos e efeitos adversos do uso rotineiro de anticoncepcionais de emergência.

## Referências

- Santos Junior JD, Miranda ATC. Métodos Contraceptivos. In Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Saúde do Adolescente: competências e habilidades**. Série B. Textos Básicos da Saúde Brasília – DF. 2008; 231-41. 754 p.
- Gir E, Duarte G, Carvalho MJ. Opinião de universitários sobre o uso do *condom* e sua influência no exercício da sexualidade. **Medicina Ribeirão Preto** 1997; 30: 100-5.
- Teixeira AMFB; Knauth DR; Fachel JMG, Leal AF. Adolescentes e uso de preservativos: as escolhas dos jovens de três capitais brasileiras na iniciação e noa última relação sexual. **Cad Saúde Pública** 2006; 22(7): 1385-96.
- Martins GA. **Estatística geral e aplicada**. 2 ed. São Paulo Atlas 2002; 80.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília-DF **Diário Oficial de União**, 10 out. 1996.
- Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicher RC. **Epi Info, Version 6: A Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on Micro-Computers**. Atlanta Centers for Disease Control and Prevention 1994.
- WHO (World Health Organization). **Improving access to quality care in family planning**. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva 1996.
- Feres, Angelo D; Rezende, Dilermando F; Botelho, Fábio H. W; Camara, Frederico G; Pinto, Gustavo A. M; Martins, Luciana C. F; Costa, José O. O uso de preservativo pelos alunos da Faculdade de Medicina de Barbacena, em uma abordagem sociocultural a respeito da AIDS. **DST j bras doenças sex transm** 2001; 13(6): 31-5.
- Pirota KCM, Schor N. Intenções reprodutivas e práticas de regulação da fecundidade entre universitários. **Rev Saúde Pública** 2004; 38(4): 495-502.
- Brasil. Ministério da Saúde. **Anticoncepção de Emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde**. Série F. Comunicação e Educação em Saúde. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Caderno nº 3. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Domingues CMAS. Identidade e sexualidade no discurso adolescente São Paulo; 1997. Mestrado [Dissertação]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
- Vieira EM, Badiani R, Fabbro ALD, Rodrigues Junior, AL. Características do uso de métodos anticoncepcionais no Estado de São Paulo. **Rev Saúde Pública** 2002; 36(3): 263-70.
- Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil. Adolescentes, jovens e a pesquisa nacional sobre demografia e saúde: um estudo sobre fecundidade, comportamento sexual e saúde reprodutiva. Rio de Janeiro: **BEMFAM**, 1999.
- Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil. Pesquisa nacional sobre demografia e saúde, 1996. Rio de Janeiro: Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil/**Demographic and Health Survey**; 1997.
- Figueiredo R, Andalaft Neto J. Uso de Contracepção de Emergência e Camisinha entre Adolescentes e Jovens. **Revista da SOGIA-BR** 2005; 6: 2.
- Figueiredo R, Alves MCP, Escuder MM, Puppo LR. Relatório Final da Pesquisa sobre Uso de Contracepção de Emergência entre Adolescentes de Escolas Públicas do município de São Paulo. São Paulo: **Instituto de Saúde**, 2008.
- Alves AS, Lopes MHBM. Uso de métodos anticoncepcionais entre adolescentes universitários. **Rev Bras Enferm** 2008; 61(2): 170-7.
- Costa JSD, D'Elia PB, Moreira MR. Uso de métodos anticoncepcionais e adequação de contraceptivos hormonais orais na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: 1992 e 1999. **Cad Saúde Pública** 2002 ; 18 (1): 93-9.
- Kang HS, Moneyhamb L. Use of contraceptive pills and condoms by college students: A survey. **Int J Nurs Stud** 2008; 45(5): 775-83.
- Duarte GA. Contracepção e aborto: perspectiva masculina. São Paulo. Mestrado [Dissertação]. **Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo** 2000.
- Carreno I, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Meneghel S. Uso de métodos contraceptivos entre mulheres com vida sexual ativa em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública** 2006; 22(5):1101-9.
- Bahamondes L. A escolha do método contraceptivo. **Rev Bras Ginecol Obstet** [online] 2006; 28(5): 267-70. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0100-72032006000500001&lng=en&nrm=iso&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0100-72032006000500001&lng=en&nrm=iso&tling=pt) > acesso em 28 fev. 2010.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico**. Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Recebido em: 01-12-2010

Revisado em: 16-12-2010

Aceito em: 28-12-2010

Conflito de interesses: Nenhum

Trabalho realizado no Departamento de Biofísica e Fisiologia - Universidade Federal do Piauí/UFPI.

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. Fone: (86)3215 5871; Fax: (86) 3237-1812; Teresina-PI.

# ARTIGO ORIGINAL

## TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

### USO DE LEFLUNOMIDE PARA TRATAMENTO DE ARTRITE REUMATÓIDE: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO

### LEFLUNOMIDE USE IN RHEUMATOID ARHRITIS TREATMENT: EXPERIENCE OF A TERTIARY CENTER

DIOGO F DE PAULA\*  
MARILIA B SILVA\*  
THELMA L SKARE\*

Descritores: Artrite reumatoide, Leflunomide, Hepatotxicidade, Pneumonite intersticial, Hipertensão arterial, Teratogenicidade  
Key words: Rheumatoid arthritis, Leflunomide, Hepatotxicity, Interstitial pneumonitis, Arterial hypertension, Teratogenicity

#### Resumo

**Justificativa:** A *leflunomide* é uma das drogas modificadoras de doença usadas na terapêutica da artrite reumatóide (AR). Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese “de novo” das pirimidinas. Tem sido usada de maneira isolada ou em combinação com outras drogas como prednisona, *metotrexate*, sulfassalazina, cloroquina e anti-TNF- $\alpha$ . Esta é uma droga que costuma ser bem tolerada, mas que pode causar hepatotoxicidade, distúrbios gastrintestinais, hipertensão arterial, dislipidemia, pneumonites e reações alérgicas, etc.

**Objetivo:** Identificar o perfil de uso e os principais efeitos colaterais da *leflunomide* em pacientes com AR em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

**Material e Métodos:** Este é um trabalho retrospectivo no qual foram revisados 411 prontuários de pacientes com AR, acompanhados nos últimos cinco anos no Serviço de Reumatologia do HUEC, que estavam em uso de *leflunomide* e de outras drogas associadas. Foram ainda analisados os principais motivos que levaram à suspensão desse medicamento.

**Resultados:** Foi observado que 94/411 (22,9%) dos pacientes tratados receberam prescrição para uso deste medicamento. Esta amostra compunha-se de 77 (81,9%) mulheres e 17 (18,1%) homens, com uma média etária geral de 50,4 anos. As principais drogas associadas foram prednisona (19/94 ou 20,1%), *metotrexate* (18/94 ou 19,1%) e antimaláricos (13/94 ou 13,8%). Em 27/94 (28,7%) dos casos houve interrupção do uso da droga. Os principais motivos foram: abandono de tratamento em 12/94 (12,7%); *rashes* cutâneos em 5/94 (5,3%); diarreia, pneumonites, desejo de gravidez e ausência de resposta em 2/94 (2,1%). O tempo de uso da *leflunomide* naqueles que interromperam o tratamento (excetuando-se os pacientes que o abandonaram) foi de 0 a 34 meses, com uma média de 11,8 meses.

**Conclusão:** A *leflunomide* mostrou-se uma droga bem tolerada e útil no tratamento dos pacientes do estudo com AR.

**Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1250-1254.**

#### Abstract

**Background:** *Leflunomide* is a disease modifying drug used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Its mechanism of action involves inhibition of pyrimidine de novo. It has been used either alone or in combination with other drugs such as prednisone, methotrexate, sulfasalazine, chloroquine and anti-TNF- $\alpha$ . This is a drug that is usually well tolerated but can cause hepatotoxicity, gastrointestinal disturbances, hyperten-

sion, dyslipidemia, pneumonitis and allergic reactions, etc.

**Objective:** To identify the usage profile and the main side effects of *leflunomide* in patients with RA seen in the Rheumatology Department at Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

**Material and Methods:** This is a retrospective study in which we reviewed 411 charts of patients with RA, followed in the last five years in the rheumatology service, using *leflunomide* and other associated drugs. It was also analysed the main side effects that led to the suspension of this drug.

**Results:** It was observed that 94/411 (22.9%) of patients received prescription for this medicine. This sample consisted of 77 (81.9%) women and 17 (18.1%) men, with an overall mean age of 50.4 years. The main drugs associated were prednisone (19/94 or 20.1%), *methotrexate* (18/94 or 19.1%) and antimalarials (13/94 or 13.8%). In 27/94 (28.7%) of cases there was drug discontinuation. The main reasons were: loss of follow up in 12/94 (12.7%); skin rashes in 5/94 (5.3%); diarrhea, pneumonitis, desire for pregnancy and no response in 2/94 (2, 1%). The duration of use of *leflunomide* in those who discontinued treatment (except for patients who abandoned it) was 0 to 34 months, with an average of 11.8 months.

**Conclusion:** The *leflunomide* was shown to be an useful and well tolerated drug for the treatment of local patients with RA.

**Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1250-1254.**

#### INTRODUÇÃO

A *leflunomide* é uma das drogas modificadores de doença (DMCD) que pode ser usada em quase todos os pacientes com artrite reumatóide e deve ser prescrita preferencialmente nos três primeiros meses do início dos sintomas (1). Como todas as outras DMCD, a *leflunomide* possui a capacidade de melhorar os resultados clínicos e de retardar a progressão radiográfica da artrite reumatóide (AR). Atua inibindo a síntese de pirimidinas e por isso é muito utilizada em associação com o *metotrexate*, o qual inibe primariamente a via metabólica das purinas (2).

O uso da *leflunomide* ficou ofuscado pelo advento quase simultâneo da terapia biológica, cujo aparecimento foi saudado com muito entusiasmo pelos reumatologistas. Todavia, sendo uma droga economicamente mais viável do que os anti TNF- $\alpha$  é uma forma de tratamento que tem o seu lugar no manejo da artrite reumatóide, principalmente em países como o nosso que não dispõe de muitos recursos para a saúde pública. Como todos os medicamentos, a *leflunomide* tem os seus efeitos adversos. Entre eles, a toxicidade hepática é o mais prontamente reconhecido embora possam ser encontrados outros como hipertensão arterial, dislipidemias, pancitopenias, pneumonites,

\*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: tskare@onda.com.br

rashes cutâneos, diarreia, perda de peso e teratogenicidade. A taxa destes eventos adversos, entretanto, não parece diferir muito daquela de outras DMCD (3).

O presente trabalho pretende identificar o perfil dos pacientes com Artrite Reumatóide (AR) que fazem ou fizeram uso de *leflunomide* (LFN), acompanhados no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), além de analisar os principais efeitos colaterais desta medicação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os prontuários dos pacientes com Artrite Reumatóide (AR) acompanhados no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

Foram coletados os seguintes dados: nome, idade, sexo, data de diagnóstico, marcadores reumatológicos (FR, FAN, anti-DNA, anti-Ro, Anti-La, anti-CCP), marcadores laboratoriais na introdução da *leflunomide* (VHS, PCR, TGO, TGP, lipidograma, creatinina, hemograma), DAS-28, comorbidades, medicamentos concomitantes, marcadores laboratoriais (PCR,

VHS, lipidograma) e clínicos (DAS-28 e peso) na retirada da LFN, além de motivo da interrupção.

Para fins de análise estatística, dividiram-se os pacientes em três grupos: (1) população geral, com AR; (2) pacientes com AR que usaram a *leflunomide* e (3) pacientes com AR que usaram a *leflunomide* e que tiveram que interromper o seu uso por efeitos adversos ou ineficácia.

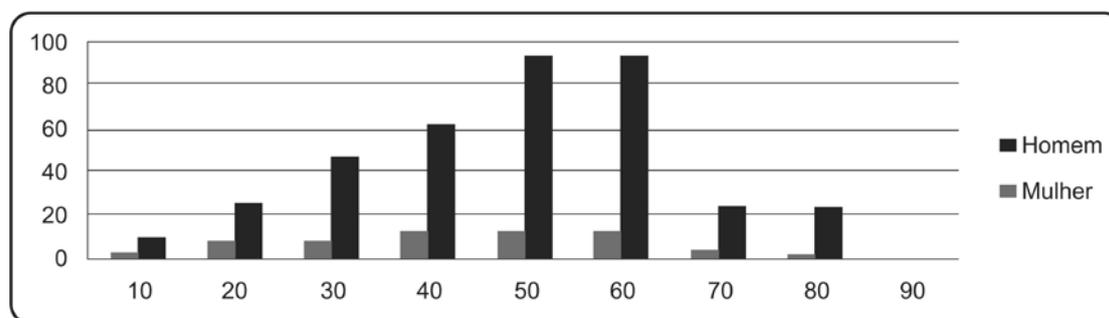
Foram excluídos os pacientes sem diagnóstico definido de AR, idade abaixo de 18 e acima de 100 anos e os que não tinham os dados mínimos no prontuário para análise.

Os dados coletados foram analisados através de tabelas de frequência.

## RESULTADOS

### 1- Dados da população geral de AR:

Dos 413 pacientes revisados, foram excluídos 6 por não terem dados mínimos necessários para análise e 2 pacientes que presumidamente teriam acima de 100 anos (pacientes sem acompanhamento há mais de 4 anos). Daqueles, encontrou-se 339 (83,7%) mulheres e 66 (16,3%) homens, com uma idade média de 50,8 e 48,4 anos respectivamente (Fig. 01).

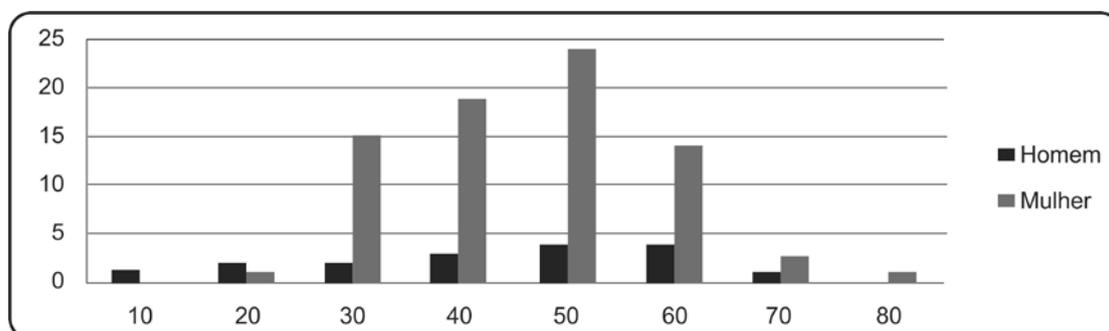


**Figura 1** – Distribuição da faixa etária da população com artrite reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

### 2- Dados dos pacientes com AR que usaram *leflunomide*:

O grupo de pacientes que usou a *leflunomide* representa 23,2% (94) da população total, sendo destes 77 (81,9%) mu-

lheres e 17 (18,1%) homens, com uma média etária de 48,4 e 50,8 anos respectivamente (Fig. 02).



**Figura 2** – Distribuição da faixa etária da população com artrite reumatóide em uso de *leflunomide* do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

No que tange aos medicamentos usados concomitantemente com a *leflunomide* observou-se que dos 94 pacientes 7 usavam *paracetamol*, 3 anti-inflamatórios não hormonais, 19 prednisona, 18 metotrexate, 13 anti-

-maláricos, 3 *sulfassalazina*, 2 *infiximabe* e 2 *adalimumab*. Não foram encontrados pacientes em uso de azatioprima, ciclosporina, etanercept ou rituximabe em combinação com a *leflunomide* (Fig. 03).

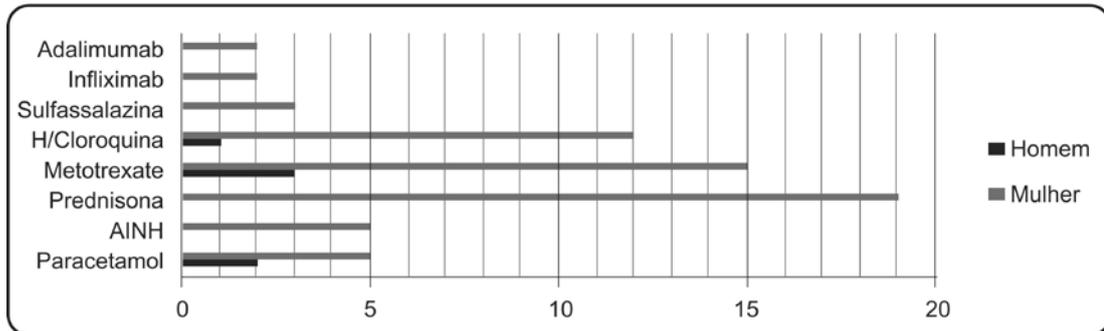


Figura 3 – Dados dos medicamentos usados em associação com a *leflunomide* na população de 94 pacientes com artrite reumatóide.

**3- Dados do grupo de pacientes com AR que interrompeu o uso da *leflunomide*:**

O grupo de pacientes que teve que interromper o uso da *leflunomide* representa 6,7% (27 pacientes) da população total e

28,7% dos pacientes que usavam *leflunomide* (Fig.04). Foram encontrados 4 homens (14,8%) e 23 mulheres (85,2%) nesse grupo.



Figura 4 – Proporção dos pacientes usuários de *leflunomide* do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Analisando os motivos que levaram os pacientes a interromper o uso de *leflunomide* observou-se as seguintes ocorrências: abandono (caracterizado pela perda de seguimento por mais de 180 dias), *rash* cutâneo, transaminite, ausência de resposta ao tratamento, diarreia,

pneumonite, suspeita de gravidez, cefaléia, náuseas e vômitos, fraqueza, taquicardia, supressão imunológica, *herpes zoster*, neuropatia e realização de uma cirurgia de prótese de fêmur (Fig. 05). Em alguns casos o paciente possuía mais de um achado.

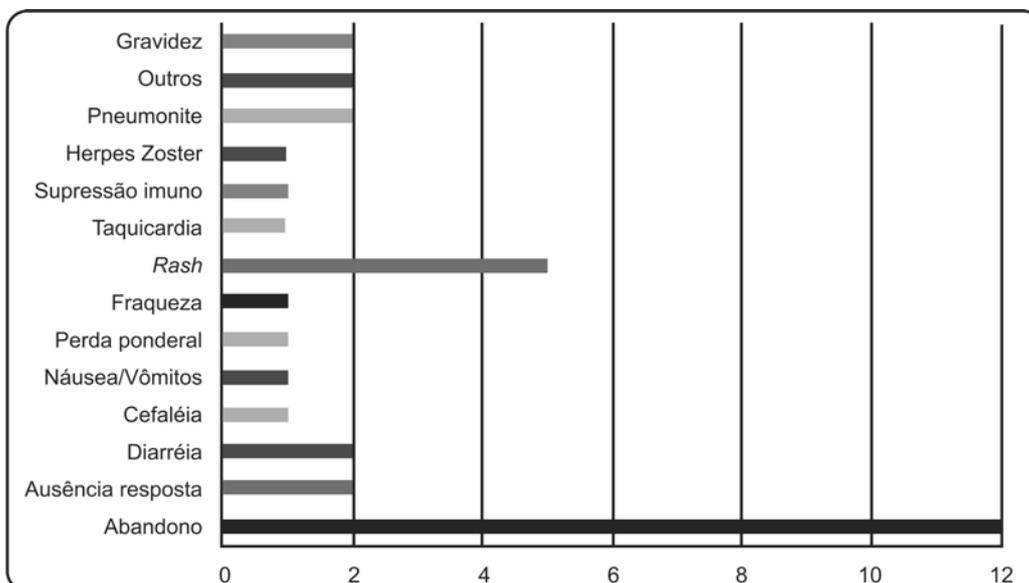


Figura 5 – Dados que levaram os pacientes ao abandono do uso de *leflunomide* para o tratamento da AR (n= 27).

Excetuando-se os casos de abandono de acompanhamento no grupo de pacientes que interrompeu o uso, o tempo médio de uso da *leflunomide* variou entre 0 e 34 meses, com uma média geral de 11,8 meses.

## DISCUSSÃO

A artrite reumatóide (AR) tem uma incidência de 4,5% na faixa etária dos 55 aos 75 anos, sendo mais comum em mulheres, na proporção de 3:1 (4,5). Na população estudada encontrou-se uma maior incidência entre 50 e 69,9 anos com predominância do sexo feminino em aproximadamente 5:1.

O curso da AR é variável, entretanto a maioria dos pacientes tem a forma progressiva da doença com alto potencial de morbidade e mortalidade, especialmente se o tratamento adequado não for implantado (6,7,8,9,10,11). Em um estudo com mais de 3.000 pacientes com essa doença, seguidos por 35 anos, notou-se o dobro da mortalidade com uma redução da expectativa de vida de 7 a 10 anos. A mortalidade diretamente causada pela AR, todavia, é baixa (8). As condições predominantes que contribuem para morbidade e mortalidade da artrite reumatóide são infecções, falência renal, linfomas e doença cardiovascular (12).

Uma meta-análise (24 estudos com 111.758 pacientes) concluiu que o risco de mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) foi 59% maior no paciente com artrite reumatóide do que na população em geral (13). Acredita-se que o risco é maior até mesmo antes do início dos sintomas, da elevação dos marcadores inflamatórios ou do diagnóstico formal definido (14). Outras duas meta-análises avaliando a mortalidade cardiovascular sugeriram 50 a 60% de aumento no risco de DAC (15,16). A doença cardiovascular está intimamente associada com atividade inflamatória persistente e tende a ser amenizada pelo uso de medicações modificadoras de doença. Um estudo prospectivo sugeriu que o controle inflamatório da AR com uma terapia efetiva contra a inflamação sinovial poderia ter efeito favorável sobre os fatores de risco cardiovascular e redução da progressão da doença cardiovascular (17,18). Uma recente revisão sistemática propôs que o uso de *metotrexate* no tratamento da AR está associado com uma redução dos eventos cardiovasculares (19).

Pacientes com artrite reumatóide possuem uma incidência maior de infecção, especialmente pulmonar, dermatológicas e articular (20). Em contraste com o aumento da incidência com glicocorticóides e imunossuppressores mais potentes, as drogas modificadoras da artrite reumatóide não estão associadas a um aumento do risco de infecção (21).

A doença renal na artrite reumatóide é incomum, podendo ser causada pela própria doença assim como por medicamentos. Por outro lado, as doenças linfoproliferativas são frequentes, sendo que a incidência e mortalidade por leucemia ou linfoma são quase duas vezes maiores do que na população geral (8,22,23,24,25). Sabe-se também que a incidência de linfoma correlaciona-se com a atividade e severidade da artrite reumatóide (26).

As opções medicamentosas para terapêutica da artrite reumatóide se distribuem em cinco classes. São elas em ordem de potência e eficácia: analgésicos (*paracetamol*, *tramadol* e outros opióides), anti-inflamatórios não esteróides, glicocorticóides, drogas modificadoras de doença não biológicas (*antimaláricos*, *sulfassalazina*, *metotrexate*, *leflunomide*, *micofenolato* e *minociclina*) e biológicas (*etanercept*, *infiximabe*, *adalimumabe*, *golimumabe*, *certolizumabe*, *anakinra*, *tocilizumabe*, *abatacept* e *rituximabe*).

Não há evidências convincentes de que haja diferença na eficácia ou segurança entre *metotrexate*, *leflunomide* ou *sulfassalazina* (14). O Colégio Americano de Reumatologia 2008, entretanto, baseado em revisão da literatura e consenso de *experts*, diferencia os agentes. A observação mais importante desse consenso é que *metotrexate* e *leflunomide* são

preferidas à *sulfassalazina* em pacientes com alta atividade da doença (27).

A *leflunomide* é aprovada para uso em monoterapia ou combinado com outras drogas, especialmente *metotrexate*, no tratamento da artrite reumatóide. Sua eficácia é comprovada por inúmeros estudos (28,29,30,31). Dois estudos comparando *leflunomide* e *metotrexate* observaram que ambos tiveram eficácia equivalente, tanto nos parâmetros clínicos como radiológicos (32,33). Quando comparada com a *sulfassalazina*, a *leflunomide* obteve taxas de resposta terapêutica semelhantes (34).

Uma gama de potenciais efeitos adversos já foi descrita referente ao uso da *leflunomide*. Os principais encontrados na literatura são: diarreia (17%), infecção respiratória (4-15%), hipertensão arterial (10%), alopecia (10%), rash (10%), náusea (9%), cefaléia (7%), bronquites (7%), dor abdominal (6%), dispepsia (5%), infecção urinária (5%), alteração das enzimas hepáticas (5%), entre outras (<5%). A *leflunomide*, todavia, possui um melhor perfil de tolerabilidade quando comparada ao *metotrexate* e a *sulfassalazina*, com ótimo limiar de segurança para seu emprego no arsenal do tratamento da artrite reumatóide (33). O *American College of Rheumatology* (ACR) recomenda o monitoramento das enzimas hepáticas mensalmente nos primeiros seis meses ou um ano no uso de *leflunomide* isolada ou com *metotrexate* respectivamente. Após este período, o monitoramento deve ser feito a cada dois meses (35).

A *leflunomide* é considerada uma droga segura, devendo-se tomar alguns cuidados antes da sua implementação. Deve-se certificar-se que o paciente candidato ao seu uso não esteja gestando ou amamentando, não possua hepatopatia viral, imunossupressão, infecções ativas, neoplasias malignas, hematodisplasias, insuficiência renal, tuberculose e não esteja em uso de outros medicamentos, especialmente o *warfarin*. Para tanto, inúmeras rotinas foram estabelecidas antes da utilização desse medicamento (36).

O banco de dados AETNA, uma companhia de seguro de saúde americana, evidenciou a maior taxa de suspensão da *leflunomide*, em torno de 30 – 50%, após um ano de estudo, devido a efeitos adversos, principalmente relacionados aos sintomas gastrointestinais (37). Em um estudo com 482 pacientes que comparou *leflunomide*, *metotrexate* e placebo, dos 182 pacientes que fizeram uso de *leflunomide*, 22% tiveram efeitos adversos que levaram a interrupção do uso da medicação, sendo as principais causas elevação das enzimas hepáticas (7,1%) e sintomas gastrointestinais (5,55%). Outro estudo, com 402 pacientes, obteve taxas semelhantes de efeitos colaterais (38). Por outro lado, em um estudo que comparou a segurança e a efetividade da *leflunomide* e do *metotrexate*, envolvendo 999 pacientes, obteve-se uma taxa de interrupção por efeitos colaterais no primeiro ano de uso da medicação de aproximadamente 9,8%, sendo diarreia a principal causa (2,0%) (33).

Na população estudada (405 pacientes) quase um quarto (23,2%) dos pacientes fizeram uso de *leflunomide*. Dentre os pacientes que fizeram o seu uso, somente 6,7% da população total, ou seja, 28,7% daqueles que estavam em uso dessa medicação, necessitou interromper o uso. Comparando-se as populações, não foram encontradas diferenças dos resultados obtidos pelos outros estudos. Uma ressalva se faz importante, os casos de abandono de tratamento tiveram grande peso sobre os valores encontrados. Excluindo-se estes pacientes, obtêm-se somente 3,7% de taxa de interrupção da população total; valor bem abaixo dos outros estudos, uma vez que perfaz 15% dos pacientes em uso de *leflunomide*.

## CONCLUSÃO

Mesmo com advento de novas medicações no tratamento para artrite reumatóide, conclui-se que a *leflunomide* quando bem utilizada, ainda é uma peça importante na terapêutica da artrite reumatóide, reforçado pelo seu baixo custo quando comparado com outras drogas, especialmente as mais novas,

além do seu elevado benefício. Todos os efeitos adversos, os quais possuem uma baixa frequência, são reversíveis com a interrupção da medicação. Quando bem empregada e tomando-se os devidos cuidados com a sua utilização, a *leflunomide* mantém-se logo atrás, se não ao lado, do metotrexate como uma das principais drogas modificadoras de doença, apesar de seus 12 anos de aprovação e de utilização.

## Referências

- Wells G, Boers M, Tugwell P for the MDA Working Group. Low disease activity state in rheumatoid arthritis: concepts and derivation of minimal disease activity **Clin Exp Rheumatol** 2006; 24 (Suppl. 43): S52-S59.
- Kremer J. What I would like to know about Leflunomide. **J Rheumatol** 2004 31:1029-1031.
- Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Sacarzzini L, Stang P. Edverse events with disease modifying antirheumatic (DMARD). A cohort study of Leflunomide compared with other DMARD. **J Rheumatol** 2004; 31:1906-11.
- Chiarello B, Driusso P, Radi ALM. **Fisioterapia Reumatológica**. Barueri – SP: Editora Manole, 2005.
- Sullivan, PW, Ghushchyan, V, Huang, XY, Globe, DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. **J Rheumatol** 2010; 37:544-9
- Lee, DM, Weinblatt, ME. Rheumatoid arthritis. **Lancet** 2001; 358: 903-11.
- Krishnan, E, Fries, JF. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. **Am J Med** 2003; 115:371-6
- Wolfe, F, Mitchell, DM, Sibley, JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1994; 37:481-94.
- Erhardt, CC, Mumford, PA, Venables, PJW, et al. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: An eight year prospective study. **Ann Rheum Dis** 1989; 48: 7-13.
- Kazis, LE, Anderson, JJ, Meenan, RF. Health status as a predictor of mortality in rheumatoid arthritis: A five-year study. **J Rheumatol** 1990; 17:609-13.
- Pincus, T, Callahan, LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously — predictive markers, socioeconomic status and co-morbidity. **J Rheumatol** 1986; 13:841-5
- Berkanovic, E, Hurwicz, M-L. Rheumatoid arthritis and comorbidity. **J Rheumatol** 1990; 17:888-92
- Solomon, DH, Goodson, NJ, Katz, JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2006; 65:1608-12.
- Donahue, KE, Gartlehner, G, Jonas, DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med** 2008; 148:124-34
- Avina-Zubieta, JA, Choi, HK, Sadatsafavi, M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Arthritis Rheum** 2008; 59:1690-7.
- Meune, C, Touze, E, Trinquart, L, Allanore, Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Rheumatology** (Oxford) 2009; 48:1309-13
- Hall, FC, Dalbeth, N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? **Rheumatology** (Oxford) 2005; 44:1473-82.
- Peters, MJ, Symmons, DP, McCarey, D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. **Ann Rheum Dis** 2010; 69:325-31
- Westlake, SL, Colebatch, AN, Baird, J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Rheumatology** (Oxford) 2010; 49:295-307
- Doran, MF, Crowson, CS, Pond, GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. **Arthritis Rheum** 2002; 46:2287-93
- Lacaille, D, Guh, DP, Abrahamowicz, M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2008; 59:1074-81
- Franklin, J, Lunt, M, Bunn, D, et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. **Ann Rheum Dis** 2006; 65: 617-22
- Silman, AJ, Petrie, J, Hazleman, B, et al. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with RA treated with azathioprine: A twenty year follow-up study. **Ann Rheum Dis** 1988; 47:988-92.
- Wolfe, F, Fries, JF. Rate of death due to leukemia/lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2003; 48:2694-6.
- Zintzaras, E, Voulgarelis, M, Moutsopoulos, HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. **Arch Intern Med** 2005; 165:2337-44.
- Baecklund, E, Iliadou, A, Askling, J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2006; 54:692-01
- Saag, KG, Teng, GG, Patkar, NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2008; 59:762-84
- Nanci JO, Stein CM. "New Drugs for Rheumatoid Arthritis," **N Engl J Med** 2004; 350:2167-2179.
- Popovic M, Stefanovic D, Pejnovic N, et al, "Comparative Study of the Clinical Efficacy of Four DMARDs (Leflunomide, Methotrexate, Cyclosporine, and Levamisole) in Patients With Rheumatoid Arthritis," **Transplant Proc**, 1998, 30(8):4135-6.
- Rozman B, "Clinical Experience With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis," **J Rheumatol**, 1998, 53:27-32.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al, "Efficacy and Safety of Leflunomide Compared With Placebo and Sulfasalazine in Active Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomised, Multicentre Trial," **Lancet**, 1999, 353(9149):259-66.
- Cohen, SB, Iqbal, I. Leflunomide. **Int J Clin Pract** 2003; 57:115-19
- Emery, P, Breedveld, FC, Lemmel, EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of Leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology** (Oxford) 2000; 39:655-65
- Scott, DL, Smolen, JS, Kalden, JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with Leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. **Ann Rheum Dis** 2001; 60:913-23
- Eric Matteson, MD, MPH; John J. Cush, MD. American College of Rheumatology Hotline of Aug 8, 2001 capturado em 2010 Set17; Reports of Leflunomide Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis. Disponível em <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0801Leflunomide.asp>
- Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA et al. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. **Arthritis Rheum**. 2002;46:328-46
- Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. **Rheumatology** 2005; 44: 280-6.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with Leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. **Arch Intern Med** 1999;159:2542-50.

Recebido em: 16-11-2010

Aceito em: 26-11-2010

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

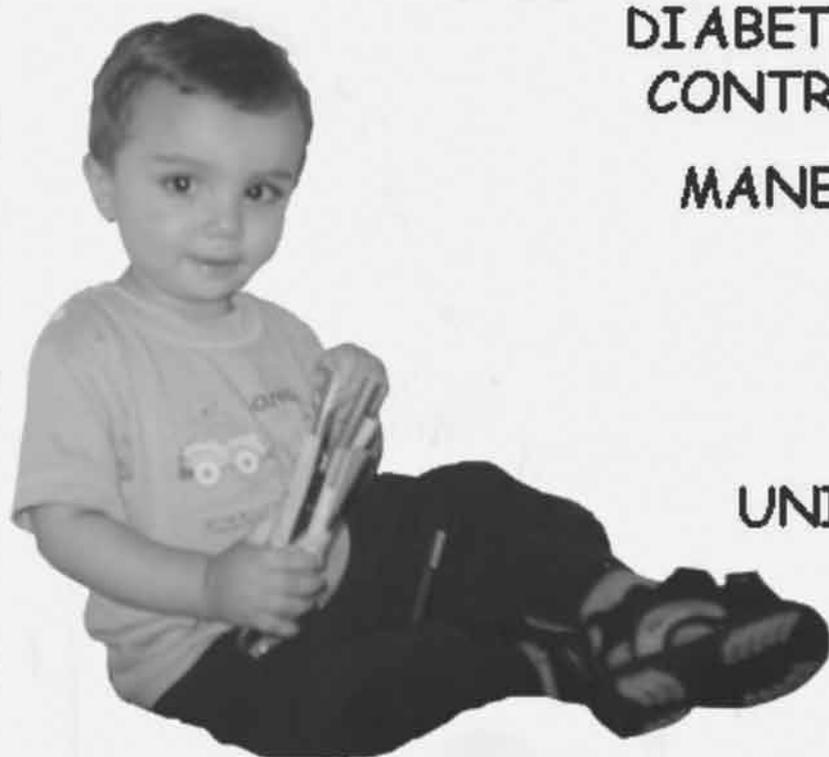
80310420 Curitiba PR

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

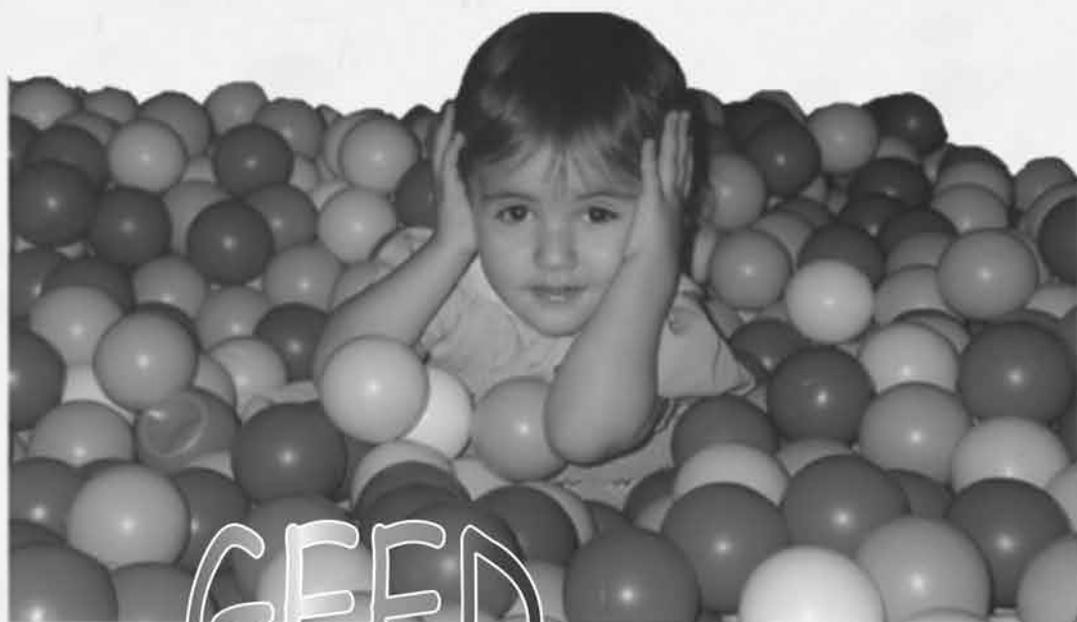
# PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO  
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO  
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES  
HOSPITAL - DIA



## GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA  
E DIABETES

# RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

## HIPERFERRITINEMIA EM PACIENTE ASIÁTICO

### ELEVATED FERRITIN IN AN ASIATIC PATIENT

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA\*  
MARINA RECH BAY\*

Descritores: Ferro, Diabetes melito, Hemocromatose, Ferritina  
Key words: Iron, Diabetes mellitus, Hemochromatosis, Ferritin

#### Resumo

Relata-se um caso de hiperferritinemia com saturação da transferrina normal e exame genético negativo para hemocromatose, associada à intolerância à glicose, em paciente masculino asiático sem história familiar de diabetes. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1256-1259.**

#### Abstract

A case of elevated ferritin with normal transferrin saturation and negative genetic tests for hemochromatosis is reported in an Asiatic patient without parenteral diabetes, associated to glucose intolerance. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1256-1259.**

#### INTRODUÇÃO

O conteúdo normal de ferro no organismo humano é de cerca de 3-4 g, dos quais 2,5 g fazem parte da hemoglobina, 400mg se encontram nas proteínas como citocromos e catalases, 3-7 mg estão ligados à transferrina no plasma e finalmente 1g apresenta-se estocado sob forma de ferritina ou hemossiderina. O conteúdo total do ferro depende do que é perdido (na transpiração, menstruação, intestinal) e da absorção intestinal a partir de uma dieta adequada (1). A principal causa de sobrecarga de ferro em humanos é a hemocromatose, uma desordem autossômica recessiva ocasionada por mutações do tipo *missense* no gene HFE. Atualmente é conhecida uma vasta maioria de pacientes portadores de homoziguidade para a mutação C282Y da proteína HFE (2). Na hemocromatose, o aumento do conteúdo corporal de ferro cursa com elevação da saturação da transferrina, ocasionando sobrecarga de ferro em tecidos como o fígado, coração, tireóide, gônadas e pâncreas, onde existe uma grande quantidade de receptores para esta proteína. A clínica desencadeada por esta sobrecarga depende do tecido onde o ferro se deposita (3).

Pacientes com diagnóstico de síndrome de insulino-resistência associada à sobrecarga hepática de ferro sem hemocromatose foi primeiramente descrita por *Moirand e cols* (4). Desde então já existem estudos comprobatórios sobre a associação de hiperferritinemia (HF) com insulino-resistência (IR), síndrome metabólica (SM) e doença cardiovascular (5). Estudos mostram que a elevação da ferritina, mesmo em indivíduos saudáveis, está relacionada a aumento de risco para o desenvolvimento destas patologias. Existe inclusive a proposta de inclusão da hiperferritinemia nos critérios diagnósticos do síndrome metabólica (6).

Devido às discrepâncias existentes entre os estudos populacionais relatados, é desconhecido o exato mecanismo da associação entre os critérios diagnósticos de SM e sobrecarga de ferro (6).

A seguir relata-se um caso de HF em paciente asiático com intolerância à glicose.

#### RELATO DO CASO

JLW, masculino, 56 anos, empresário, descendência chi-

nesa, foi encaminhado por cardiologista para diagnóstico de possíveis causas de hiperferritinemia. O propósito da consulta com o endocrinologista era discutir a sangria como forma de tratamento, pois o paciente não tinha diagnóstico etiológico da hiperferritinemia.

**História atual:** Paciente referia que, através de realização de exame de *check up* anual exigido pela firma, teve o diagnóstico de hiperferritinemia e alteração da glicemia de jejum. Negava sintomas sugestivos de diabetes. Relatava dores abdominais esporádicas e taquicardia durante estresse ou na execução de exercícios físicos prolongados.

**História mórbida progressa:** Diverticulose intestinal.

**História familiar:** Mãe e 2 irmãos com hiperferritinemia com estudo genético negativo para hemocromatose e sem diabetes melito. Ausência de catarata familiar.

**Revisão de sistemas:** sem alterações.

**Exame físico:**

Altura 1,68 m; Peso 59 Kg; IMC 20,92; Circunferência abdominal 90 cm

FC 88 bpm, PA 120/75 mmHg

Pele: Ausência de pigmentação anormal

Bulhas rítmicas e normofonéticas, ausculta pulmonar normal, abdome sem visceromegalia ou dor à palpação.

**Exames laboratoriais:**

**Ano de 2009:** Ferritina 770 µg/ml; ferro sérico 119 µg/dl (vr: 60-170 µg/dl), glicemia de jejum 87 mg/dl.

**Ano de 2010:** Ferritina 717 µg/ml, ferro sérico 127 µg/dl, glicemia de jejum 116 mg/dl, Proteína C reativa (PCR) 5.0 mg/dl (vr: 0.3-0.5 mg/dl), índice de saturação da transferrina 22,5% (vr: 20-50%), colesterol total 217 mg/dl, triglicerídeos 150 mg/dl, LDL colesterol 150 mg/dl, HDL colesterol 35 mg/dl, GamaGT 34 U/L (vr: 15-85 U/L), ALT 24 UI/L (vr: 0-50 UI/L), AST 23 UI/L (vr: 0-45 UI/L), Testosterona total 510 ng/dl (vr: acima de 300 ng/dl), TSH 2,01 µU/mL, ácido úrico 7,2 mg/dl (vr: 3-7 mg/dl), FAN negativo, fator reumatóide negativo, homocisteína 9,7 µmol/L (vr: 6.3-15 µmol/L), glicemia de jejum 75 mg/dl, glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose 142 mg/dl, HbA1c 6,1% (HPLC) e sorologias para hepatite B e C negativas.

Eletrocardiograma: Raras extra-sístoles

Ecocardiograma: Prolapso mitral discreto

Exame oftalmológico: Ausência de catarata, fundo de olho normal

RX tórax normal

Ressonância magnética de abdome: fígado normal

Exame genético para hemocromatose: Ausência de homoziguidade ou heteroziguidade para as seguintes mutações do gene HFE: C282Y, H63D, C282Y/H63D ou C282Y/S65C.

#### DISCUSSÃO

O ferro é um importante catalisador na formação de radicais hidroxil. Estudos em portadores de hemocromatose, com consequente acúmulo de ferro nos hepatócitos, mostram uma diminuição da extração da insulina pelo fígado e diminuição da resposta metabólica à insulina. Animais de pesquisa, modelos

\*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: m.gama@sul.com.br

de hemocromatose, mostram um aumento do estresse oxidativo na célula beta, com diminuição da secreção de insulina. Portanto a elevação do ferro não só pode causar resistência hepática à insulina como alteração de sua secreção (7).

A ferritina é uma proteína envolvida no metabolismo e estoque de ferro. Sua concentração no sangue mostra uma estimativa indireta do estoque de ferro corporal e da medula óssea, no entanto não informa sobre o *turnover* do ferro corporal (8). Representa uma proteína inflamatória de fase aguda, estando aumentada em doenças agudas ou crônicas. A diminuição sérica da ferritina ocorre antes da alteração do ferro no sangue, sendo por isso o teste de maior sensibilidade para o diagnóstico de deficiência do ferro (9).

A transferrina é uma proteína responsável pelo transporte do ferro iônico para o fígado, baço e medula óssea. Apenas 1/3 da transferrina plasmática encontra-se sob forma saturada. Esta aumenta quando o ferro diminui e cai quando existe reserva adequada (10).

Em relação ao caso em discussão, apesar da história familiar de hiperferritinemia, o paciente não tinha genótipo ou mesmo fenótipo para hemocromatose. A ferritina plasmática em todas as detecções foi menor que 1000 µg/ml, e o índice de saturação da transferrina estava dentro dos padrões de normalidade. Existem, no entanto, relatos de pacientes portadores de HF com saturação da transferrina normal, o que não acontece na hemocromatose (2). Estes parâmetros por si só já contra-indicam o *screening* genético para hemocromatose, o qual foi realizado neste paciente devido à história familiar de hiperferritinemia (11).

O entusiasmo com a realização de teste genético e com o tratamento tão simples e de baixo custo para uma doença tão grave logo foi perdido com a comprovação, através de vários *trials*, da baixa penetrância do gene HFE e de que a herança do fenótipo da doença (estudos em gêmeos dizigotos) é relativamente muito baixa (12). *Waalén e cols* no estudo *Scripps/Kaiser* aconselham testes genéticos em uma população caucasiana com ferritina > 1000 µg/ml, para detecção precoce de sobrecarga hepática de ferro (11).

Hiperferritinemia, sem sobrecarga de ferro tecidual, tem sido descrita como uma HF benigna, com herança autossômica dominante em famílias com ferritina > 1000 µg/ml, catarata bilateral e sem evolução para cirrose hepática. A alteração genética envolve uma série de mutações do elemento ferro-responsivo da L-ferritina. A severidade e precocidade da catarata são proporcionais à elevação da ferritina (3,13). Neste caso, a ferritina era < 1000 µg/ml e não havia catarata no exame oftalmológico, além da ausência da mesma na família.

Anemia sideroblástica, talassemia e mielodisplasia são causadas pela eritropoiese inefetiva, com aumento da absorção de ferro. Na maioria das vezes, a sobrecarga de ferro só é diagnosticada quando existe hiperpigmentação da pele, miocardiopatia, cirrose e diabetes (3). Outra rara patologia na qual hiperferritinemia é acompanhada de dores musculares, artralgias, febre e *rush* cutâneo intermitente é a doença de *Still* (14).

Porfiria cutânea tardia também pode cursar com ferritina elevada por razões ainda desconhecidas. É descrita associação de porfiria com hepatite C, hiperferritinemia e diabetes. A explicação da insulino-resistência hepática é devido ao aumento da captação de ferro pelo hepatócito, ocasionada pelo vírus da hepatite, e diminuição do sequestro da insulina no sistema porta (15).

O *Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome* (DESIR) mostrou associação entre aumento da ferritina e da transferrina com o hiperinsulinismo principalmente na mulher, e com a insulino-resistência determinada pelo HOMA-IR. O hiperinsulinismo seria o culpado de uma *up regulation* na secreção de transferrina pelo hepatócito. O desenvolvimento de diabetes durante 3 anos de seguimento foi igual para ambos

os sexos e manteve uma forte correlação com o aumento da transferrina. O achado do DESIR foi intrigante, pois em outros estudos, a transferrina era normal ou baixa, diferenciando-se da elevação observada em portadores de hemocromatose (16,17). Também na insulino-resistência, em não portadores de hemocromatose, com ferritina elevada, a transferrina e a sua saturação estão normais ou baixas. A transferrina é descrita como uma proteína pró-oxidante com propriedade lipolítica, envolvida no aumento do metabolismo dos ácidos graxos e, portanto no insulino-resistência (17,18).

*Ferranini e cols* relataram que o hiperinsulinismo seria o desencadeador da hiperferritinemia (19), o que não foi observado no estudo DESIR, o qual demonstrou ser a insulino-resistência desencadeada tanto pelo armazenamento excessivo quanto pelo transporte alterado do ferro (16).

Outro estudo mostrou a influência da insulina no aumento da externalização dos receptores de transferrina no fígado, o que aumentaria a captação de ferro pelo fígado e a insulino-resistência (20).

*Ford e cols*, em um estudo com 9846 norte-americanos, mostraram uma forte correlação entre ferritina elevada e diabetes tipo 2 de curta duração. A associação foi maior nos homens do que nas mulheres, fato este não explicado pelos autores. A associação entre HF e hiperglicemia foi explicada através da resposta inflamatória desencadeada pelo estado de hiperglicemia. A ferritina é uma proteína de resposta à inflamação, no entanto, na hiperglicemia ela sofre alteração por glicação, com redução de seu *clearance*, perpetuando o ciclo inflamação/hiperglicemia (21).

Existe, portanto, um elo desconhecido entre o acúmulo de ferro no fígado, o hiperinsulinismo e a insulino-resistência, componentes do síndrome metabólico, o qual por sua vez é um fator de risco tanto para diabetes tipo 2 como para doenças cardiovasculares (7,18,21).

Qual a possível ligação entre a ferritina, ferro e placa aterosclerótica? Esta associação tem sido relatada por estudos que mostram que a quelação do ferro com deferoxamina bloqueia a oxidação do LDL, a qual é favorecida pelo ferro liberado do heme e pela ferritina. Isto é visto pela ação catalítica do ferro ao converter radicais livres fracamente reagentes, como o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em radicais hidroxila fortemente reagentes (22).

Em modelos experimentais, o ferro acelera a aterosclerose, a hipertrofia ventricular excêntrica e a diminuição da distensibilidade de artérias de médio porte. Este achado mostra a ação do ferro na fibrinogênese, determinando aumento do colágeno. Esta é uma evidência de que o ferro atua na parede arterial como um fator de crescimento. A quelação com deferoxamina inibe a proliferação das células musculares lisas do vaso (23,24). A depleção de ferro tem sido usada para tratar a hemocromatose, proporcionando também diminuição da glicemia nos pacientes com hemocromatose e diabetes (22). A quelação e a depleção de ferro aumentam a distensibilidade arterial, a resposta à vasodilatação e a função das células musculares lisas da parede vascular. A melhora vascular ocorre concomitante com a diminuição da HbA<sub>1c</sub>. Embora os estudos não consigam elucidar o preciso mecanismo do ferro na aterosclerose, a ação dos radicais hidroxil na diminuição da função endotelial já está comprovada (22,25).

A intrínca relação entre metabolismo do ferro e da glicose tem sido amplamente discutida. Um estudo realizado em Pequim em parentes de primeiro grau, não diabéticos ou intolerantes à glicose, de portadores de DM tipo 2, mostrou elevação da ferritina, muitos deles com níveis séricos maiores do que 500 µg/ml. O estudo concluiu que nos intolerantes, a prevalência de hiperferritinemia foi maior quando comparado aos controles normais (26).

A associação de sobrecarga de ferro, obesidade, inflamação (pela medida de Proteína C reativa), síndrome metabólico e diabetes tipo 2 tem sido descrita em populações caucasianas

e mais recentemente em asiáticas (27).

No entanto, em estudo chinês efetuado por *Xu Lin e cols*, não foi observada associação entre elevação da ferritina e da PCR, mas foi encontrada uma forte e positiva relação entre intolerância à glicose, diabetes e ferritina elevada. Esta associação foi independente do síndrome metabólico, peso, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, estilo de vida, história familiar, marcadores de inflamação e níveis de adiponectinemia, permanecendo sem explicação o elo étnico entre ferritina e inflamação. Houve uma correlação positiva entre HbA1c com a ferritina, sugerindo ter esta um papel no controle do diabetes (26,27). Os achados que ligam a hiperferritinemia às patologias citadas diferem entre populações caucasianas e asiáticas e, nos estudos chineses, entre indivíduos do campo e da cidade. Os indivíduos do campo na população chinesa tinham ferritina e ferro baixos, ao contrário dos habitantes de Pequim (28).

O *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk*, um estudo prospectivo, sugeriu uma correlação entre diminuição da adiponectina e aumento da ferritina, o que não foi encontrado no estudo de *Xu Lin*. Foi relatado também um elo entre diminuição do número de receptores para a transferrina e diabetes, o que não foi visto no estudo chinês (28,29).

No *Camdem Study*, a hiperferritinemia foi fortemente correlacionada com a obesidade, o que não aconteceu nos asiáticos, que eram magros e com circunferência abdominal normal para a população asiática. Associação entre obesidade e HF foi observada pelo *Camdem* também em gestantes (30). Notam-se, portanto, grandes diferenças entre os estudos feitos em grupos populacionais distintos, existindo um elo importante que é o diabetes e diferenças quanto ao peso e circunferência abdominal.

No caso, o paciente é filho de chineses, cujo lado materno relata hiperferritinemia sem hemocromatose ou diabetes. Todos têm normopeso e cintura normal para a população asiática. O paciente apresentou dislipidemia e intolerância à glicose, com HbA1c de 6,1%, o que corrobora o diagnóstico. Recentemente um estudo conseguiu descrever uma explicação plausível para a associação entre diabetes e sobrecarga de ferro. A captação de ferro é feita no intestino pelas células proximais do duodeno, que mantêm um *pool* de absorção até que haja estoque suficiente para a eritropoiese. Nos mamíferos, para que o equilíbrio entre absorção e estoque seja mantido, é necessária a interferência de uma proteína denominada hepcedina (31). O gene codificador da pré-prohepcedina é codificado nos hepatócitos e sua clivagem origina a prohepcedina. Tanto a pré como a prohepcedina podem ser detectadas no sangue e na urina dos mamíferos (32). A perda da função dos genes para esta proteína tem sido relatada em ratos, associando-se a aumento da absorção intestinal do ferro e do ferro plasmático e diminuição do armazenamento do ferro no sistema retículo-endotelial (31). A hepcedina é sintetizada no fígado em resposta à absorção intestinal do ferro, para manter a homeostase do mesmo. O aumento plasmático da hepcedina aumenta a transferrina, o que causa internalização e degradação da ferroportina, que é uma proteína exportadora de ferro. Este processo limita a absorção intestinal de ferro e sua liberação pelos macrófagos (32). Não foi detectado anticorpo anti-hepcedina, talvez por ser esta uma proteína pequena, ancestral de conservação e sobrevivência entre as espécies animais (33). *Fernandez Real* mostrou no estudo uma forte associação entre aumento da circunferência abdominal, HbA1c, triglicérides e obesidade e diminuição da prohepcedina. O autor fecha a discussão do estudo com a hipótese de que a falência em aumentar a síntese da prohepcedina (para diminuir a absorção de ferro) poderia contribuir para o papel do ferro nas desordens do metabolismo da glicose (31).

## CONCLUSÃO

A sobrecarga de ferro, que não a hemocromatose, está associada a aterosclerose e diabetes, manifestando-se com fenótipos desiguais nos diferentes grupos populacionais. No

caso, a sobrecarga estava associada à intolerância à glicose em indivíduo asiático com normopeso e lipidograma normal. Dentro do que os novos estudos oferecem, o ferro é mais um fator de risco real para doença cardiovascular e diabetes, e sua sobrecarga deve ser proposta para inclusão nos critérios de risco para síndrome metabólico.

## Referências

1. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. **Blood** 2003; 101(9): 3359-64
2. Tavill AS. American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association - Diagnosis and management of hemochromatosis. **Hepatology** 2001; 33(5): 1321-8
3. Stanley LS, Bruce RB. Pathophysiology and diagnosis of iron overload syndromes. **UpToDate** 2011
4. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. **Lancet** 1997; 349: 95-97
5. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, Le Gall JY, Brissot P, David V, Deugnier Y. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. **Gastroenterology** 1999; 117(5): 1155-63
6. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations - Population study in 1013 eastern Finnish men. **Diabetes Care** 1997; 20: 426-28
7. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. **Endocrinology** 2004; 145: 5305-5312
8. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. **Blood** 2002; 99: 3505-3516
9. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. **Nephrol Dialysis Transplant** 2004; 19: 141-149
10. Huebers HA, Huebers E, Csiba E, Rummel W, Finch CA. The significance of transferrin for intestinal iron absorption. **Blood** 1983; 61: 283-290
11. Waalen J, Felitti VJ, Gelbart T, Beutler E. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. **Blood** 2008; 111(7): 3373-3376
12. Whiting P, Fletcher L, Dixon J, Gochee P, Powell L, Crawford D. Concordance of iron indices in homozygote and heterozygote sibling pairs in hemochromatosis families: implications for family screening. **J Hepatol** 2002; 37: 309
13. Pietrangolo A. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. **N Engl J Med** 2004; 350: 2383
14. Meijvis SCA, Endeman H, Geers ABM, Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. **Netherland The Journal of Medicine** 2007; 65: 211-214
15. Girelli CM, Mirata C, Casiraghi A. Effect of blood letting on serum aminotransferase levels of patients with chronic hepatitis C and iron overload. **Recenti Prog Med** 1998; 89(5): 241-4
16. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, Speechley MR et al. Relationships of Serum Ferritin, Transferrin Saturation, and HFE Mutations and Self-Reported Diabetes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. **Diabetes Care** 2006; 29: 2084-2089
17. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, Andre P, Tichet J, Fumeron F, Caces E, Marre M, Grandchamp M, Ducimetiere P. Ferritin and Transferrin Are Associated With Metabolic Syndrome - Abnormalities and Their Change Over Time in a General Population. **Diabetes Care** 2007; 30: 1795-1801
18. Fumeron F, Pean F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, Grandchamp B. Ferritin and Transferrin Are Both Predictive of the Onset of Hyperglycemia in Men and Women Over 3 Years. **Diabetes Care** 2006; 29(9): 2090-94
19. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. **Lancet** 2000; 355: 2181-2182
20. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. **J Biol Chem** 1986; 261(19): 8708-11

21. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and Serum Ferritin Concentration Among U.S. Adults. **Diabetes Care** 1999; 22: 1978–1983
22. Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A, Garcia-Bragado F, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Blood Letting in High-Ferritin Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25: 2249–2255
23. Araujo JA, Romano EL, Brito BE, Parthe V, Romano M, Bracho M, Montano RF, Cardier J. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1995; 15: 1172–1180
24. Jacob HS. Newly recognized causes of atherosclerosis: the role of microorganisms and vascular iron overload. **J Lab Clin Med** 1994; 123: 808–816
25. Cameron NE, Cotter MA. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetic rats. **Diabetologia** 2001; 44: 621–628
26. Ren Y, Tian H, Li X, Liang J, Zhao G. Elevated Serum Ferritin Concentrations in a Glucose-Impaired Population and in Normal Glucose Tolerant First-Degree Relatives in Familial Type 2 Diabetic Pedigrees. **Diabetes Care** 2004; 27(2): 622-623
27. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, Ye X, Qi Q, Wang J, Pan A, Liu Y, Lin X. Ferritin Concentrations, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese. **J. Clin. Endocrinol. Metab** 2008; 93: 4690-4696
28. De C L, Li H, Li SJ, Zhao Z, Li X, Liu ZM. Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China. **Diabetes Care** 2008; 31: 285–286.
29. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. **JAMA** 2004; 291: 711–717
30. Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of Elevated Serum Ferritin Levels and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women - The Camden Study. **Diabetes Care** 2006; 29(5): 1077- 81
31. Fernandez-Real JM, Equitani F, Moreno JM, Manco M, Ortega F, Ricart W. Study of Circulating Prohepcidin in Association with Insulin Sensitivity and Changing Iron Stores. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94: 982–988
32. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. **J Biol Chem** 2001; 276: 7811-7819
33. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98: 8780–8785

Recebido em: 03-11-2010

Revisado em: 16-11-2010

Aceito em: 23-11-2010

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Rua Augusto Stelfeld, 2134

CEP 80520-560 - Bigorriho

Curitiba-PR



# 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.



**TOTAL**  
EDITORA LTDA.

41 3079.0007

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

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## CONTROLE GLICÊMICO E SINTOMAS INTERNALIZANTES E EXTERNALIZANTES EM ADOLESCENTES COM DIABETES TIPO 1 *GLYCEMIC CONTROL AND INTERNALIZING AND EXTERNALIZING SYMPTOMS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES.*

\*MARIANA DAMBROS GRANZOTTO

Descritores: Adesão ao tratamento, Doença crônica, Adolescência, Diabetes tipo 1.  
Keywords: Adherence to treatment, Chronic illness, Adolescence, Type 1 Diabetes.

### Resumo

A adolescência é uma fase do desenvolvimento humano, caracterizada por mudanças biológicas e sociais. No caso do portador de *Diabetes Mellitus* tipo 1, comportamentos aprendidos nesse período estão relacionados com o desenvolvimento da doença. Sintomas internalizantes- como depressão e ansiedade, e externalizantes – como antisociais e opositores são exemplos de comportamentos que prejudicam a adequação do adolescente ao seu diagnóstico e a realização correta e contínua de seu tratamento. Quando estes adolescentes se tornam adultos, e então responsáveis pelo seu tratamento, a falta de habilidades de autocuidado e manutenção adequada interfere negativamente no seu controle glicêmico, favorecendo o risco de complicações crônicas. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1261-1263.**

### Abstract

Adolescence is a human developmental phase, characterized by social and biological changes. In *Diabetes Mellitus* type 1 case, learned behaviors in this period are related with the illness development. Internalizing symptoms – such as depressive and anxiety, and externalizing – such as antisocial and objector are examples of behavior that prejudice adolescent's adequations to his diagnostic and the correct and continues treatment realization. When this adolescents became adults, and then responsible to his owns treatment, the lack of appropriate abilities of self-care and maintenance, negatively interfere in his glycemic control, favoring the chronic complications risk. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1261-1263.**

### INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é um problema de saúde pública, grave e crônico. Seu diagnóstico é crescente mundialmente, devido ao contínuo aumento populacional, a maior urbanização, a prevalência da obesidade e do sedentarismo na população (1). Estima-se que há anualmente 75,8 mil novos casos de *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) no mundo, sendo a incidência global em 2010 de 479,6 mil indivíduos entre 0 a 14 anos (2).

O tratamento do DM1 consiste em controle glicêmico estrito através de glicemias capilares, aplicação diária de insulina basal associada aos *bolus* pré prandiais, e dieta alimentar, preferencialmente por meio de contagem de carboidratos, e prática de exercícios físicos regulares. O objetivo é de alcançar um bom controle da doença, manter o crescimento e desenvolvimento, evitar seqüelas neurológicas, pelas hipoglicemias em crianças de baixa idade (3), e diminuir a possibilidade de eventos adversos (infecções, cetoacidose diabética etc) (1,4). A manutenção da hemoglobina glicada < 7% reduz complicações crônicas em 75% segundo a maioria dos estudos (3).

Devido aos múltiplos determinantes de um bom prognóstico, intervenções multidisciplinares estão associadas com melhores resultados no controle glicêmico e adesão ao tratamento insulínico, já que acrescentam o enfoque na modificação de hábitos e aprendizagem de novos comportamentos compatíveis com as exigências do tratamento (5).

Fases do desenvolvimento também estão relacionadas à evolução da doença. Diversos autores apontam a infância e adolescência como uma fase crítica na manutenção do controle glicêmico (5,6,7,9,10).

Na adolescência, em especial, os jovens demonstram dificuldade para aceitar a doença e se responsabilizar pela própria saúde, tendo comportamento classificado como “descompromissado e irresponsável” ao não priorizar os cuidados relativos à prevenção do diabetes (6). Tais dificuldades estão relacionadas ao medo/incertezas sobre seu futuro, à necessidade brusca de mudança de estilo de vida para evitar as complicações, a adaptação da rotina social em decorrência das freqüentes consultas médicas e coleta de exames (6), acrescidas das mudanças hormonais e do desenvolvimento físico, próprias da adolescência, que naturalmente favorecem as oscilações glicêmicas (8). Tais características podem predispor a discriminação social, ao prejuízo dos relacionamentos interpessoais, funcionamento familiar e interferência no desempenho escolar (2). Desta forma, o controle da doença e organização do tratamento se relaciona às esferas comportamentais, sociais e financeiras; e nesta fase do desenvolvimento, exige esforços e envolvimento dos pais e família.

A literatura aponta o DM1 como fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos em crianças e adolescentes, como problemas de humor, transtornos alimentares e de conduta (9). Tais problemas, de ordem emocional e psicossocial, interferem no prognóstico da doença, estando diretamente relacionados com a evolução do quadro clínico, desta forma, a relação do adolescente com seu tratamento prediz seu controle glicêmico. Durante este complexo processo de aprendizagem sobre a doença e de hábitos compatíveis com o tratamento, comportamentos mal adaptados podem afetar adversamente o auto cuidado, reduzindo a aderência e assim contribuir para a descompensação do diabetes (4,9).

### COMPORTAMENTOS MAL ADAPTADOS E DIABETES

Há várias formas de classificar distúrbios comportamentais ou comportamentos mal adaptados. Uma delas é classificá-los de acordo com duas classes de comportamentos: externalizantes e internalizantes (11). São considerados internalizantes problemas dirigidos para experiências internas, como ansiedade, timidez, retraimento social, depressão/tristeza e desinteresse por atividades acadêmicas (sintomas de ansiedade nesta classificação não contemplam os sintomas de ansiedade que são desencadeados exclusivamente num quadro de hipoglicemia).

\*Unidade de Psicologia do Estudo Projeto DOCE – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail:mari.granzotto@gmail.com

cemias). Já os externalizantes são dirigidos para o ambiente, como comportamento negativista, hostil, desafiador e opositor, hiperatividade, agressividade e comportamentos anti-sociais, ocorrência de irritabilidade/ nervosismo, rebeldia/ desobediência, agressividade/ provocação(11).

A adolescência é um período crítico para a conquista do controle glicêmico, por isto esta faixa etária constitui-se de um grupo de risco. As novas demandas sociais dificultam que o jovem se relacione com compromisso e aceitação a um regime de tratamento multifacetado, que requer atenção diária (12). O ambiente familiar é fundamental neste período para ensinar e auxiliar a aprendizagem de comportamentos adequados e compatíveis, que o adolescente manterá na vida adulta; é por isto que a forma como percebe seu suporte familiar influencia no seu controle metabólico.

Adolescentes que relatam mais problemas com os pais têm dificuldade na aderência e conseqüentemente no controle glicêmico (7). Um ambiente familiar crítico, coercitivo e com pouco suporte, propicia o adolescente a emitir comportamentos externalizantes; apresentando respostas de cuidado ineficazes e intencionais - como refutar o tratamento, emitir comportamentos de auto-risco, comportamentos perigosos e pobre manutenção de sua saúde - a fim de controlar/manipular seus pais e familiares acentuando sua resistência aos mesmos (7). Comportamentos externalizantes do adolescente também são identificados em famílias nas quais os pais monitoram e supervisionam suas vidas de forma constante e generalizada. O adolescente pode agir de forma hostil, agressiva ou anti-social por julgar este comportamento paterno como intrusivo (13).

Comportamentos externalizantes estão relacionados a não aderência ao tratamento e a um pobre controle glicêmico, em especial a hiperglicemia; pois geram conflitos no auto-cuidado, prejudicam a prática e aprendizagem de estratégias para a manutenção do tratamento (7,8).

Já sintomas internalizantes, características de ansiedade podem favorecer maior controle glicêmico a curto prazo: pensamentos de preocupação podem contribuir com as estritas exigências do tratamento, propiciando acompanhamento e tomada de medidas mais eficazes em respostas a sinais de mau controle glicêmico (14,15,16); porém a longo prazo, estão relacionados a internações hospitalares mais freqüentes e dificuldades de aderência ao tratamento, devido aos sintomas de depressão, baixa autoestima e pouca energia para cuidar da saúde o que resulta em não adesão intencional como forma de autoflagelação e maior risco de ocorrência de transtornos alimentares (14,17). Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes(18) quadros de ansiedade e depressão são agravantes dos quadros clínicos dos transtornos alimentares, sendo a bulimia e os transtornos alimentares não especificados (variedade "compulsiva purgativa") os mais prevalentes nos pacientes com DM1.

Sendo assim, sintomas externalizantes são mais relevantes em curto prazo para a aderência e controle glicêmico do que sintomas internalizantes que prejudicam o controle glicêmico e aderência a longo prazo (19,20).

## CONCLUSÃO

A não aderência ao tratamento é comum; e entre crianças e adolescentes é de alta prevalência.

As dificuldades para o bom prognóstico estão relacionados à inestimável magnitude de correlações biopsicossociais que interferem no controle glicêmico. Problemas psicossociais afetam o controle glicêmico indiretamente, pela influência sobre os comportamentos de aderência. Associado à complicação do diabetes, o baixo controle glicêmico resulta em problemas psicossociais, favorecendo um novo ciclo de prejuízos a saúde e ao desenvolvimento de comportamentos e habilidades adequados.

Adolescentes podem negar ou minimizar os problemas

existentes. É possível que com a maturidade, o desejo de se colocarem numa melhor perspectiva ocorra e se identifiquem com pares saudáveis, e assim, minimizem suas dificuldades e diferenças.

Adolescentes com diabetes devem ser rotineiramente avaliados por seus sintomas psicológicos, e incentivados a valorizar a supervisão e monitoramento dos familiares; assim como familiares devem ser incentivados a promover a autonomia e independência do adolescente no seu autocuidado.

A colaboração e envolvimento do adolescente e seu familiar no cuidado do diabetes constitui-se de um fator predisponente para o controle metabólico e aderência ao tratamento adequado.

É necessário investigar a forma como o portador de diabetes aprende a manejar seu tratamento durante a adolescência, pois esta refletirá na forma como se relacionará com ele na vida adulta, quando tornar-se único responsável pelo tratamento. Assim, quanto antes os portadores de diabetes se beneficiam do tratamento, evitarão maiores risco de complicações da doença.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: SBD, 2009, p.9.
2. **International Diabetes Federation**. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-young-global-perspective>. Acessado em 20/12/2010.
3. Wysocki,T. Behavioral assessment and intervention in pediatric diabetes. **Behavior Modification**, vol.20, no.1, 2006, p. 72-92.
4. Guedes,E.P.; Moreira,R.O.; Benchimaol, A.K. **Endocrinologia. Fascículo 2**. São Paulo: Rubio, 2006,p.63.
5. Hood, K.K.H.; Rohan,J.M.; Peterson,C.M.; Drotar,D. Interventions with adherence-promoting components in pediatric type 1 diabetes. **Diabetes Care**, vol.33, n.7, 2010, p. 1658-1664.
6. Damião,E.B.C.; Pinto, C.M.M. "Sendo transformado pela doença": a vivência de adolescente com diabetes. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, vol.15, n.4, 2007, p.568-574.
7. Duke,D.C.; Gefken,G.R.; Lewin,A.B.; Williams,L.B.; Storch,E.A.; Silverstein,J.H. Glycemic control in youth with type 1 diabetes: family predictors and mediators. **Journal of Pediatric Psychology**. Vol.33, no. 7, 2008, p.719-727.
8. Horton,D.; Berg,C.A.; Butner,J.; Wiebe,D.J. The role of parental monitoring in metabolic control: effects on adherence and externalizing behaviors during the adolescence. **Journal of Pediatric Psychology**. Vol. 39,no.9, 2009, p.1008-1018.
9. Northen,E.A.; Lin,A.; Finch,S; Werther,G.A.; Cameron,F.J. Psychosocial well-being and functional outcomes in youth with diabetes type 1, 12 years after disease onset. **Diabetes Care**, vol. 33, no.07, 2010, p. 1430-1437.
10. Peyrot,M.; Kruger,D.F.; Rubin,R.R.; Travis,L.B. Correlates of insulin injection omission. **Diabetes Care**, vol.33, no.2, 2010, p.240-245.
11. Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. **Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles**. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families, 2001.
12. Leilani,G.; Stoppelbein,L.; Konishi,C.; Jordan,S.S.; Moll,G. Child routines and youth's adherence to treatment for type 1 diabetes. **Journal of Pediatric Psychology**, vol.32, no.4, 2006, p.437-447.
13. Lewin, A. B.; Heidgerken,A.D.; Gefken,G.R.; Williams,L.B.; Storch, E.A.; Gelfand,K.M.; Silverstein,J.H. The relation between family factors and metabolic control: the role of diabetes adherence. **Journal of Pediatric Psychology**, vol. 31, no.2, 2006, p.174-183.
14. Cohen,D.M.;Lumley,M.A.; Naar-king,S.; Partridge,T.; Cakan,N. Child behavior problems and family functioning as predictors of adherence and glycemic control in economically disadvantaged children with type 1 diabetes: a prospective study. **Journal of Pediatric Psychology**, vol.29, no. 3, 2004, p.171-184.
15. McDonnell,C.M.; Northan,E.A.; Werther,G.A.; Cameron,F.J.; Donath, S.M. Hyperglycemia and externalizing behavior in children with type a diabetes. **Diabetes Care**. vol 30, no9, 2007, p. 2211-2215.
16. Byrden,K.S.; Peveler,R.C.; Stein,A; Neil,A.;Mayou,R.A.; Dunger, D.B. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood. **Diabetes Care**, vol.24.no.9, 2001, p. 1536-1540.
17. Garrion, M.M.; Katon,W.K.; Richardson,L.P. The impact of psychia-

- tric comorbidades on readmissions for diabetes in youth. **Diabetes Care**, vol. 28, no.9, 2005, p.2150-2154.
18. 1. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: SBD, 2009, p.205.
19. Naar-king, S.; Idalski, A.; Ellis, D.; Frey, M; Templin, T.; Cunningham, P.B.; Cakan, N. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: the mediating role of mental health symptoms. **Journal of pediatric psychology**. Vol 31, no.8, 2006, p.793-802.
20. Luyckx, K.; Seiffge-krenke, I.; Hampson, S.E. Glycemic control, coping, and internalizing and externalizing symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.*, vol. 33, no.7, 2010, p. 1424-1429.

Recebido em: 03-12-2010

Revisado em: 16-12-2010

Aceito em: 21-12-2010

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Mariana Dambros Granzotto – Clínica Integraree

Rua Professora Maria José Godoy, 345 Curitiba PR

CEP 80520-220



# ново nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

[www.mudandoodiabetes.com.br](http://www.mudandoodiabetes.com.br)  
0800 14 44 88  
Novembro/2009



# NORMAS DE PUBLICAÇÃO

## As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee 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](mailto: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](http://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 tem 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.

# Puran T4®

levotiroxina sódica



**Informações resumidas do produto:** PURAN T4® (levotiroxina sódica) **INDICAÇÕES:** Como terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). As indicações incluem: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireóide; ablação total ou parcial da glândula tireóide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico). Na supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropinodpendentes da tireóide. Como agente diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireóide autônoma. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não-tratada, insuficiência supra-renal descompensada e hipertireoidismo não-tratado. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, falha cardíaca, infarto do miocárdio e hipotensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos e intervalos maiores entre os intervalos. Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bócio com função tireoideana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, falha cardíaca ou arritmia com taquicardia. Pacientes com insuficiência adrenal sem o adequado amparo de corticosteróides, contido em terapia de reposição da tireóide, podem desencadear crise adrenal aguda. A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas. Hormônios da tireóide não devem ser usados para a redução de peso. São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus. A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoideana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas pré-clínicos, assim como com os testes da função da tireóide. **Use durante a gravidez e lactação:** A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso não mostrou efeitos adversos no feto. A manutenção dos níveis dos hormônios tireoideanos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto. Assim, o tratamento com PURAN T4® não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoideano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado. Durante a gestação, contra-indica-se a levotiroxina sódica como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com drogas antitireóides. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar as dosagens requeridas das drogas antitireóides. As drogas antitireóides, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano. A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorigênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** 1- anticoagulantes orais: pacientes em terapia com anticoagulantes requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoideanos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose). 2- resinas de troca-iônica (ex.: colestiramina ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 3- medicamentos para o trato gastrointestinal (ex.: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 4- medicamentos indutores enzimáticos (ex.: rifamicina, carbamazepina ou fenitoina, barbitúricos): aumentos no metabolismo tireoideano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoideanos; em terapia de reposição hormonal devem necessitar de aumento nas dosagens do hormônio tireoideano se essas drogas forem administradas concomitantemente. 5- inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico do levotiroxina quando usado concomitantemente com lopinavir / ritonavir; os sintomas clínicos e os testes de função da tireóide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir / ritonavir concomitantemente. 6- sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 7- Estrogênios (ex.: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos. Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de PURAN T4® com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção. **REAÇÕES ADVERSAS:** Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo. Podem ocorrer: taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, dor de angina, dor de cabeça, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, câibras, intolerância ao calor, sudorese, flogachos, febre, perda de peso, irregularidades menstruais, diarreia e vômito. Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento. Ocorrem também reações alérgicas, tais como rash e urticária. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Os comprimidos de PURAN T4® devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção. As doses administradas de PURAN T4® (levotiroxina sódica) variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do (T3), (T4) e do TSH. **Hipotireoidismo:** PURAN T4® (levotiroxina sódica) deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente. Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia). Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários, sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150 mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico. **Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bócios eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireóide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena. **Posologia para crianças:** No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia. Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos. A suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior. **Pacientes idosos:** No idoso a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com PURAN T4® (levotiroxina sódica) deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia. **SUPERDOSAGEM:** A tempestade tireoideana foi relatada seguindo a uma ingestão massiva ou intoxicação crônica e convulsões; causando arritmias cardíacas, falha cardíaca, coma e até mesmo morte. Em superdosagens agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereze deve ser considerada. A superdosagem com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em triiodotironina. No adulto a superdosagem manifesta-se por tireotoxicose, caracterizado por cefaléia, irritabilidade, taquicardia, sudorese. Nesses casos as doses devem ser reduzidas consideravelmente ou deve suspender-se o tratamento durante alguns dias, para ser retomado mais tarde com doses menores. Na criança, além da tireotoxicose, uma superdosagem prolongada pode dar origem a uma precocidade da maturação óssea e até mesmo, durante os primeiros meses de vida, a uma craniossinostose prematura. O tratamento poderá ser realizado por meio da administração de medicamentos capazes de antagonizar os efeitos centrais e periféricos dos hormônios, principalmente os decorrentes da atividade simpática aumentada (p. ex. propranolol). Em caso de insuficiência cardíaca, usar digitálicos. Na ingestão aguda de grandes doses de levotiroxina deve-se utilizar medidas visando reduzir sua absorção, hidratação e terapia sintomática. **APRESENTAÇÕES:** Cartucho contendo 30 comprimidos de 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.1300.1023 Farm. Resp.: Antônia A. Oliveira - CRF-SP 5654 Data de revisão: 02/04/2009.** \*Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler bula completa do produto.

PURAN T4® não deve ser administrado em casos de hipertireoidismo não-tratado. O uso concomitante de carbonato de cálcio reduz a absorção da levotiroxina.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



sanofi aventis  
O essencial é a saúde

Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 - Ed. Atlanta Jardim Morumbi - São Paulo - SP - CEP 05693-000

# Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

**Medicamentos em geral;  
Monitores de glicemia;  
Tiras reagentes; Insulinas;  
Canetas, Agulhas e Seringas para aplicação de insulinas;  
Alimentos dietéticos;**

**Horário de atendimento:  
Segunda a Sábado das 08:00 às 20:00hs  
Domingos e Feriados das 10:00 às 19:00hs**

**Tele Entrega:  
Segunda a Sábado das 08:00 às 18:00 hs**

**End: Av. Sete de Setembro 4615  
Água Verde - Curitiba/PR  
CEP: 80240-000**

**DISK  
REMÉDIO  
41 3244 9911**

[WWW.DIABETESERVICE.COM.BR](http://WWW.DIABETESERVICE.COM.BR)

## **ACCU-CHEK PERFORMA**

**Fabricante: Roche**

**Apresentação:  
01 Monitor de Glicemia Performa;  
01 Bateria;  
01 Lancetador Accu-Chek Multiclix;  
02 Tambores com 6 lancetas Multiclix;  
10 Tiras Performa;  
Bolsa de transporte;  
Manual de utilização.**

**Propriedades:  
Medição em 05 segundos;  
Memória para 500 resultados;  
Médias de testes em 7, 14 e 30 dias;  
Laterais emborrachadas;  
Testes em locais alternativos;  
Pequena amostra de sangue: 0,6ml**

**Garantia: Permanente**



[WWW.ACCU-CHEK.COM.BR](http://WWW.ACCU-CHEK.COM.BR)