

ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 13 - NÚMERO 1

MARÇO/ABRIL/MAIO/2012



Jardins de Monet

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻⁴

- Desde o início para pacientes com DM2¹ não controlados com metformina¹
- Potência sustentada ao longo do tempo¹⁻³
- Sem aumento de peso²⁻⁴
- Baixo risco de hipoglicemia²⁻⁴



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 Q, et al for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glibenclamide, 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.

t. 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 glibenclâmida 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 digestão 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, mas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estado hipotético:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afeções caracterizadas por hipotensão que foram associadas à acidose láctica e podem causar aztemia 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). **Digestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito de metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento de 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 B₁₂:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 28 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET, qualquer anomalia 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 estabelecidos com um esquema antidiabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporário da glicemia. 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 de cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosas foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rasaglitona, glibrurida, sirtastatina, 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 de 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_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. Furosemida: em um estudo de interação medicamentosas, 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:** amilofina, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantreno, 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 pareçam ter teóricas (exceto para a cinetina), 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 hipoglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, compostos tireoideanos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoina, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicatos, 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 relatadas 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 afeções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nosolaringe. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: (Gerais)** 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-JM1-01-01-389-J MC 389/11 IMPRESSO EM JULHO/2011



0800-012-20-32
E-mail: online@msd.com.br
www.msdonline.com.br

Os Jardins de Monet

O impressionismo, criado na França no século XIX mostrou uma nova visão da pintura utilizando pinceladas leves e soltas que vistas de perto lembram pequenos borrões, mas que observadas a distância refletem a luz transparente e movimento em toda sua plenitude. As pinturas eram criadas ao ar livre, variando horários para que o artista capturasse no quadro a visão pura e viva da natureza naquele momento.

Claude Monet, o mais importante representante do impressionismo, nasceu em Paris em 1840 e morreu em Giverny em 1926. Monet amava a natureza com toda intensidade por isso procurou um lugar afastado onde sua obra pudesse celebrar todo espaço e beleza.

O impressionismo livrou-se de retratar a história e a religião tão comuns naquela época e assustou a sociedade com suas linhas puras que contavam o simples cotidiano vivido pelo artista. O termo impressionismo conservado quase que como uma teimosia pelos seus seguidores nasceu de uma crítica maldosa feita pelo crítico de arte francês Louis Leroy ao quadro de Monet **Impression du Soleil Levant** ao dizer que sua pintura impressionava tanto quanto um papel de parede. O termo impressionismo foi adotado pelos artistas que sabiam a revolução criativa de sua pintura. Faziam parte do movimento grandes pintores como Cézanne, Degas, Van Gogh e Renoir.

Suas obras eram pintadas em tela branca utilizando cores puras e justapostas sem misturas de tintas, com luz intensa, criando um verdadeiro ato de carinho entre o artista e o que era retratado na tela.

Monet transferiu-se para Giverny onde comprou uma propriedade com um extenso jardim, onde compartilhou sua vida e suas obras com a natureza. São bem conhecidos os seus quadros que integram a coleção denominada Nenufares. Com a ajuda de 10 jardineiros criou um belíssimo jardim floral denominado **Clos Normand** diante da casa em que morava e outro com aquático, característica japonesa. Tentava mostrar as duas faces opostas da natureza - terra e água - mas que se completavam harmonicamente.

Até morrer Monet plantou mais de 1.800 variedades de flores, entre elas as belíssimas tulipas, que convivem com uma pequena ponte retratada em uma de suas obras de maneira perfeita.

Os Jardins de Monet, em Giverny, guardam com eles toda admiração e respeito que o pai do impressionismo tinha pela natureza

Editores da Revista de Endocrinologia e Diabetes Clínica e Experimental

Fonte

Google.com

Wikipédia.com

www.maguetas.com.br/impressionismo.php



Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIII - 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 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.13, n 1 (Março, Abril, Maio 2012) – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-

p.1397-1439 : il.; 29cm

Trimestral - Março, Abril, Maio 2012
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

Mariana Selbach Selbach, Janaina Krause, Paula Granzotto e Natáli Pimpão

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 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000
e-mail: 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 Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: m.gama@sul.com.br - miraluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1401
Artigo de Revisão	
Doenças de Pele de Origem não Infecciosa Associadas ao <i>Diabetes Mellitus</i> <i>Diabetes mellitus is a metabolic disease with increasing global prevalence and also in the Brazilian population</i>	1402
Contribuição Original	
Drogas Que Interferem no Metabolismo Ósseo <i>Osteoporosis secondary to medications is a fairly common condition and has a significant impact in patients prognosis</i>	1405
Descrição de caso e revisão da literatura	
Hipopituitarismo, Diabetes Insípidus Central e Obesidade após Ressecção Cirúrgica de Craniofaringioma: Relato de Caso e Revisão da Literatura <i>Our objective is to describe a case of craniopharyngioma evolving hypopituitarism, central diabetes insipidus and obesity after surgical treatment</i>	1409
Artigos Originais	
Suplementação da Vitamina C sobre A Dislipidemia e Lesão Tecidual no Diabetes Mellitus Tipo1: Estudo Experimental <i>Diabetes mellitus is a public health problem, since its high prevalence and incidence are associated with complications that compromise the productivity, quality of life and survival of individuals</i>	1416
Tópicos em Clínica Médica	
Anticorpos ANTI RNP e ANTI SM Em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico <i>Anti-RNP and anti-Sm auto antibodies have been associated with different clinical manifestations in patients with Systemic Lupus Erythematosus</i>	1423
Uso de Sulfato de Condroitina Via Oral para Tratamento de Olho Seco: Um Estudo Prospectivo Placebo Controlado de 33 Pacientes <i>Dry eye results from an abnormality in the lacrimal functional unit which results in the activation of the inflammatory process</i>	1429

Capa: Jardins de Monet

Capa foto: acervo pessoal do editor

ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇAS DE PELE DE ORIGEM NÃO INFECCIOSA ASSOCIADAS AO DIABETES MELLITUS

SKIN DISEASES OF NON INFECTIOUS ORIGIN ASSOCIATED TO DIABETES MELLITUS

ELISA MAYUMI KUBO SASAYA*
JOYCE MIYE ADATIHARA*

Descritores: Diabetes, Lesões cutâneas, Necrobiose lipóidica, Granuloma anular, Doença de Kyrle, Esclerodema de Buschke.
Key-words: Diabetes, Skin disorders, Necrobiosis lipoidica, Granuloma annulare, Kyrle disease, Scleredema of Buschke.

Resumo

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica que vem apresentando um importante aumento na sua prevalência, tanto na população brasileira quanto mundialmente. Essa doença pode acometer qualquer órgão e suas complicações sistêmicas são amplas e diversificadas. Frente a esse problema este artigo tem como base realizar uma revisão das principais afecções cutâneas presentes no DM. As lesões fortemente associadas ao diabetes de origem não infecciosa foram principal foco da discussão. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1402-1404.**

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease with increasing global prevalence and also in the Brazilian population. Can affect any organ and its systemic complications are broad and diverse. The aim of this paper is to review the major skin disorders present in DM. The main focus of the article was the lesions strongly associated with diabetes of non-infectious origin. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1402-1404.**

INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 e a alteração da tolerância a glicose são freqüentes na população adulta e aumentam o risco de doenças cardiovasculares, microvasculares (1), e por serem doenças metabólicas predispõem a várias doenças cutâneas (2). Algumas lesões cutâneas descritas nesta revisão corroboram para auxiliar no diagnóstico e tratamento do diabetes.

NECROBIOSE LIPOÍDICA

Esta dermatopatia é considerada uma doença crônica e ocorre em 0,3% dos diabéticos do tipo 1 (DM1) podendo ser descrita também em indivíduos não diabéticos (3). Afeta geralmente pacientes com 30 a 40 anos de idade tem predisposição pelo sexo feminino numa proporção de 3:1 (3) e é rara nos DM1 de descendência africana e/ou asiática (3,4). A patogenia dessa afecção ainda é desconhecida (4) mas alguns estudos consideram como causa a presença de uma vasculite por imunocomplexos (desordem inflamatória de causa desconhecida), ou microangiopatia por imunocomplexos com depósitos de IgM, C3 e C4 (3,4) na parede de pequenos vasos e fibrinogênio na área de necrobiose, ocasionando alterações no colágeno dérmico (4).

A necrobiose apresenta-se classicamente como uma placa esclerodermiforme nas pernas, porém lesões atípicas em locais diferentes podem surgir como nos antebraços, dorso das mãos e, eventualmente no couro cabeludo (4,5).

A característica das lesões, segundo Sampaio são: placas com tendência à confluência, margem irregular, discretamente elevada, de coloração castanho-vermelha ou violácea com

centro amarelo e atrófico (invólucro central). Lesões granulomatosas com uma reação destrutiva do colágeno. Chamam atenção as telangiectasias da superfície da lesão (4).

O diagnóstico diferencial deve ser, principalmente, com granuloma anular e nódulos reumatóides, além de, esclerodermia em placas, sarcoidose, paniculites, infecções granulomatosas, hanseníase, micoses profundas, lipodermatoesclerose, sífilis tardia (quando as lesões forem ulceradas) (4).

O tratamento da afecção em curso pode ser feito com corticóide tópico sob oclusão, infiltrações intralesionais, ou medicações orais dipiridamol e nicotinamida, estes últimos sem muito sucesso. A ciclosporina tem sido considerada em casos mais graves. A aspirina pode ser usada com intenção de diminuir a adesividade plaquetária, implicada na fisiopatologia da doença, (6,7). Não existe correlação da melhora da lesão com a obtenção de níveis glicêmicos normais (4).

GRANULOMA ANULAR

Lesão cutânea que tem sua etiologia desconhecida frequentemente descritas em associação com o diabetes (4,7,8). São características as lesões papulosas, de morfologia anular, com degeneração do colágeno central e granuloma periférico à histologia (2). A distribuição das lesões pode ser observada da seguinte maneira: lesão isolada, particularmente no dorso da mão, lesões múltiplas nas extremidades, no tronco ou generalizadas (idosos). A incidência é universal, porém maior em adultos jovens e crianças, sobretudo no sexo feminino (8).

No granuloma também ocorre depósito de C3 e IgM perivascular (4). O diagnóstico é evidenciado pela história clínica e achados de biópsia da lesão. Na histopatologia são descritas áreas de degeneração do colágeno na derme superior e média, em torno das quais há infiltrado compacto em paliçada, constituído de histiócitos, linfócitos e fibroblastos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com: líquen plano anular, nódulos reumatóides, eritema *elevatum diutinum*, necrobiose lipóidica, hanseníase tuberculóide, sífilis, sarcoidose papulosa, infiltrado linfocítico de *Jessner*, placas anulares de micose fungoide (2,4,8). As lesões podem evoluir assintomaticamente e desaparecerem em 75% dos pacientes, em 2 anos. As recorrências são comuns em cerca de 40% dos diabéticos. (8).

O tratamento consiste em aplicação intralesional de triamcinolona-acetonido ou pomada de corticóide sob oclusão o que é pouco efetivo (4). A criocirurgia pode ser aventada nas lesões superficiais, mas pode ocorrer atrofia, e a fotoquimioterapia com PUVA é eficaz na forma generalizada (8).

DOENÇA DE KYRLE

Conhecida também como *Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans*, foi descrita por Kyrle em 1916 (4,9). É uma erupção clínica, não dolorosa, característica de

*Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: elisakubo@hotmail.com

tamponamento folicular, particularmente em pernas e antebraços (raramente em região palmar), podendo se apresentar com intenso prurido. O início do quadro ocorre geralmente na meia-idade, por volta dos 30 a 50 anos e associa-se ocasionalmente ao diabetes (2,4). Tem sido descrita associada à insuficiência renal crônica, doença hepática e hiperlipidemia (10).

A lesão característica consiste em pápulas de milímetros a centímetros centrada por um tampão córneo rodeado por zona de eritema (2). As pápulas podem aumentar progressivamente formando nódulos ou mesmo placas hiperkeratóticas, de cor amarelo-acastanhada ou acinzentada, que confluem formando lesões verrucosas. Podem ser assintomáticas ou levemente pruriginosas (4). O tratamento é feito por retinóides tópicos ou orais e retinóides orais em combinação com PUVA (4).

ESCLEREDEMA DE BUSCHKE

O esclerodema de Buschke (EB) pertence ao grupo das mucinoses, doença rara do tecido conjuntivo, caracterizada por endurecimento simétrico da pele, de início insidioso, com predileção pelas regiões superiores do tronco posterior, pescoço e ombros, sendo descritas também manifestações extracutâneas da afecção as mãos e pés são poupados (11). De etiologia desconhecida, pode estar associado com infecções bacterianas ou virais, alterações hematológicas e diabetes principalmente tipo 2, sendo relatado também em diabetes tipo 1 (12). Destaca-se que 50% dos casos publicados de EB têm associação com DM (13). A afecção ocorre mais frequentemente em mulheres, à exceção das formas associadas ao diabetes que são mais frequentes em homens (4).

Nessa doença consideram-se três formas clínicas (4,7,11,12,13,14):

1. Acomete predominantemente mulheres de meia-idade e crianças, sendo precedida por até seis semanas de infecção respiratória habitualmente estreptocócica. Ocorre edema súbito, não depressível e enrijecimento difuso da pele, inicialmente na face, pescoço, tronco e porções proximais dos membros superiores. Esta forma evolui para resolução espontânea após alguns meses.
2. Forma semelhante a anterior, mas de início insidioso, sem doença infecciosa anterior, persiste por anos e pode haver gamopatia monoclonal.
3. Forma mais comum em homens obesos de meia-idade, com diabetes insulino-dependente de início insidioso, evolução crônica e acompanha eritema do pescoço e dorso, além de induração.

Em todas as formas febrícula, mal-estar, mialgia, artralgia podem estar presentes. A pele tem consistência semelhante a madeira e as lesões ocorrem transversalmente aos ombros ou nas laterais da região cervical (2, 4). Precedendo o quadro é possível observar um eritema transitório e por vezes há anormalidades cardíacas associadas (11,12,13).

A doença é auto limitada, o prognóstico é favorável havendo resolução do quadro espontaneamente em 2 anos (2,11). No entanto, há casos graves, com rápida progressão, devendo-se determinar o melhor tratamento para controle da doença, analisando-se a relação custo-benefício. Destaca-se que sua cronicidade pode acarretar alteração da movimentação dos ombros e na função respiratória (11,14). O diagnóstico é feito através da história clínica e não há tratamento específico (2), mas há descrição de benefícios com PUVA, ciclofosfamida em pulsos, ciclosporina, corticóides sistêmicos e banhos de elétrons (4).

BULLOSIS DIABETICORUM

Descrita por Kramer em 1930 (15), é uma doença rara que se manifesta 0.5% em pacientes com *diabetes mellitus* de longa evolução ou que apresentem complicações, como nefropatia ou neuropatia (16). A faixa etária varia de 17 a 80 anos, e

verifica-se a proporção de dois homens para uma mulher nos pacientes descritos (17).

A fisiopatologia é multifatorial e pela situação acral, traumas associados a neuropatia diabética podem estar implicados. A exposição solar associada à nefropatia diabética tem sido implicada. A hiperglicemia não parece estar relacionada à gravidade das lesões (15,16).

As lesões caracterizam-se por serem bolhosas, sem componente eritematoso, localizam-se geralmente em extremidades inferiores. O período de formação das lesões ocorre entre 2 e 6 semanas e regredem sem seqüelas/ cicatrizes. O anatomopatológico demonstra que as bolhas são intra ou subepidérmicas, sem sinais de acantólise e a imunofluorescência é negativa (16).

XANTOMAS/ XANTOMAS ERUPTIVOS

A deposição de lípidos na pele e em outras localizações pode ser denominada de xantoma e está associada a anormalidades do metabolismo do colesterol. São basicamente macrófagos teciduais que fagocitaram a parte lipídica de lipoproteínas depositadas nos tecidos.

Os xantomas eruptivos são pápulas que aparecem de modo súbito e podem se localizar em glúteos, coxas, braços, antebraços, dorso e tórax cursam com prurido e dor à palpação. Apresentam sinais de inflamação com halo eritematoso ao redor das pápulas.

Os xantelasma ocorrem com maior frequência em diabéticos e são caracterizados por lesões planas e amareladas com situação palpebral superior, na maioria das vezes a hipertrigliceridemia faz parte do quadro.

Os xantomas tuberosos acompanham a disbetilipoproteinemia e a hipercolesterolemia severa (IIa de *Friedricksen*). São lesões firmes indolores, amarelo-avermelhadas formadas pela coalescência de vários pequenos xantomas. Os xantomas tendinosos crescem vagarosamente nos extensores das mãos e pés, mais comuns no tendão de Aquiles.

Os xantomas planos são mais comuns na hipertrigliceridemia, associados a gamopatia.

O tratamento das formas cutâneas de armazenamento dos lipídios consiste em controle das dislipidemias com hipolipemiantes (4,6,7,17).

ACANTOSE NIGRICANS

Acantosis (espinho) *nigricans* (preto/escuro (AN)) é um exemplo de afecção cutânea associada com obesidade, câncer do trato gastrointestinal e outras desordens sistêmicas (4).

É descrita como uma lesão dermatológica bem característica com espessamento aveludado da pele e hiperpigmentação simétrica de flexuras cutâneas, como na região cervical, axilar e inguinal. Em alguns casos pode ocorrer acometimento da mucosa oral (18).

Algumas formas benignas relacionam-se a quadros de insulinoresistência, decorrentes de defeitos nos receptores de insulina, como ocorre na síndrome de resistência à insulina tipo A, observada em mulheres jovens com *acantosis nigricans*, e hiperandrogenismo ou pela presença de anticorpos anti-insulina presentes na síndrome de resistência à insulina tipo B, na qual são afetadas mulheres mais velhas com *acantosis nigricans*, hipergamaglobulinemia e doenças auto-imunes, principalmente lúpus eritematoso. Esta afecção pode ser secundária ao uso de ACHO, glicocorticóide, antagonistas do ácido fólico (4,18).

A resistência à insulina leva à hiperinsulinemia, o que leva a insulina a ligar-se, não somente aos seus receptores clássicos, mas também a receptores do fator de crescimento insulina-simile, induzindo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, com o conseqüente aparecimento das lesões próprias da acantose nigricante. Quanto à AN associada a malignidades, tem sido registrados aumento do TGF- α e do fator de crescimento epidérmico (EGF), que são produzidos

pelas células tumorais e seriam responsáveis pela indução das lesões de acantose (4,18,19).

O desenvolvimento da AN em crianças pode ser um preditor e/ou marcador do desenvolvimento de diabetes do tipo 2, assim como em indivíduos adultos (19,20). Essa conclusão pode ser ilustrada por um estudo que acompanhou pacientes negros norte-americanos com AN (21). Diabetes do tipo 2 estava presente em 21% dos voluntários no início do estudo e a prevalência do diabetes mellitus do tipo 2 nesse grupo aumentou com a idade, atingindo 50% nos indivíduos na faixa dos 40 anos (20,21).

À histopatologia visualiza-se papilomatose e hiperqueratose, além de hiperpigmentação da camada basal (19,20).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com papilomatose confluyente e reticulada de *Gougerot-Carteaud*, síndrome de *Haber*, acropigmentação reticular de *Kitamura*, moléstia de *Dowling-Degos* e *ictiosis hystrix* (19,21,22).

O tratamento tem como alvo a doença de base, no caso do hiperinsulinismo a diminuição da insulina circulante com diminuição do peso corporal e insulínicos como os glitazonas e a metformina. (19,20,21)

CONCLUSÃO

O conhecimento das afecções cutâneas relacionada ao diabetes demonstra a importância de diagnosticar precocemente as lesões dermatológicas, impedindo a ocorrência de complicações.

Referências

- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2002; 1: 16-26.
- Minelli L, Nonino AB, Salmazo JC, Neme L, Marcondes M. Diabetes Mellitus e afecções cutâneas. **An bras Dermatol.** 2003; 78 (6): 735 – 47.
- Ho KK, O'loughlin S, Powell FC. Familiar non-diabetic necrobiosis lipoidica. **Austral J Dermatol.** 1992; 33 (1): 31-4.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Granulomas não infecciosos. Em Sampaio Rivitti Dermatologia. **Artes Médicas** 2007; 54: 878-9.
- Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. **Arch Dermatol.** 1966; 93(3): 272-81.
- Handfield-Jones S, Jones S, Peachey R. High dose nicotinamide in the treatment of necrobiosis. **British Journal of Dermatology.** 1988; 118 (5): 693-6.
- Sibbald RG. The skin and diabetes mellitus. **Int J Dermatol.** 1984; 23:567.
- Fitzpatrick TB. Distúrbios da pele e das membranas mucosas - Granuloma anular. Em Fitzpatrick TB ET al **Dermatologia atlas e texto.** Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil 2006; 7:128-9.
- Kyrle J. Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans. **Arch Dermatol Syphilol.** 1916;123:466-93.
- Joseph D, Papali C, Pisharody R. Kyrle's disease : a cutaneous marker of renal disorder. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 1996;62:222-5
- Dinato SLM, Costa GL, Dinato MC, Sementilli A, Romiti N. Escleredema de Buschke associado ao diabetes melito tipo 2: relato de caso e revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2010; 54(9): 852-55.
- Strachan DD. Scleredema 2002. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic385.htm> Acessado em 20 mar 2012
- Pitarch G, Torrijos A, Martínez-Aparicio A, Vilata JJ, Fortea JM. Escleredema de Buschke asociado a diabetes mellitus. Estudio de cuatro casos. **Actas Dermosifiliogr.** 2005;96(1):46-9.
- Meguerditchian C, Jacquet P, Béliard S, Benderitter T, Valéro R, Carsuzza F, et al. Scleredema adutorum of Buschke: an under recognized skin complication of diabetes. **Diabetes Metab.** 2006;32:481-4.
- Kramer DW. Early or warning signs of impending gan grene in diabetes. **Med J Rec.** 1930;132:338–42.
- Cantwell AR Jr, Martz W. Idiopathic bullae in diabetics. Bullous diabetorum. **Arch Dermatol.** 1967;96:42–4.
- Poh-Fitzpatrick MB. Bullous disease of diabetes. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic62.htm> Acessado em 20 mar 2012
- Bener A; Lestringant GG; Nyomba BL; Frossard P; Saadi H. Acanthosis nigricans, hyperinsulinaemia and risk factors for cardiovascular disease. **East Mediterr Health J.** 2000; 6(2-3):416-24.
- Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, ET al. Acantose nigricans. **J Basic Clin Physio Pharmacol.** 1998; 9:407.
- Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, ET al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. **Clin Pediatr (Phila).** 1998; 37:73.
- Stuart CA, Gilkison CR, Keenan BS, Nagamani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans. **J Natl Med Assoc.** 1997; 89:523.
- BS, Nagamani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans. **J Natl Med Assoc** 1997; 89:523.

Recebido em: 9-04-2012

Revisado em: 26-04 e 30-04-2012

Aceito em: 03-05-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Elisa Mayumi Kubo Sasaya

Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR

Alameda Augusto Stelfeld 1908

CEP: 80730-150 Curitiba - PR

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

DROGAS QUE INTERFEREM NO METABOLISMO ÓSSEO DRUGS AND BONE LOSS

ELISA MAYUMI KUBO SASAYA*
JOYCE MIYE ADATIHARA*

Descritores: Osteoporose, glicocorticóide, Metabolismo ósseo
Key words: Osteoporosis, Glicocorticoid, Bone metabolism

Resumo

Osteoporose secundária a medicações é uma condição bastante comum e de impacto significativo no prognóstico dos pacientes. As medicações de uso crônico que apresentam efeitos adversos no metabolismo ósseo vem sendo cada vez mais estudadas. Esse artigo aborda alguma das medicações mais prescritas, seu provável mecanismo de ação e as possibilidades de prevenção e tratamento. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1405-1408.**

Abstract

Osteoporosis secondary to medications is a fairly common condition and has a significant impact in patients prognosis. The chronic use of medications that have adverse effects on bone metabolism has been increasingly studied. This article discusses some of the most frequently prescribed drugs, their potential mechanism of action and possibilities for prevention and treatment. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1405-1408.**

INTRODUÇÃO

A osteoporose é caracterizada por uma alteração estrutural e por uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), gerando uma fragilidade aumentada e um maior risco de fratura. As fraturas por osteoporose apresentam efeitos importantes na saúde pública, comprometendo significativamente a qualidade de vida, especialmente em idosos, cuja mortalidade aumenta em 15% a 30% no primeiro ano após o evento (1).

Medicações de uso crônico que induzem osteoporose são bastante comuns no dia a dia de inúmeros pacientes, especialmente na população idosa. Conhecer as medicações que alteram o metabolismo ósseo assim como reconhecer o momento correto de prevenir e tratar tais efeitos colaterais, possibilitaria uma redução importante na morbimortalidade dos pacientes e também nos custos da saúde pública.

ANTICOAGULANTES

A terapia anticoagulante, indicada na prevenção e tratamento das desordens tromboembólicas, requer uma reavaliação constante, pois seus benefícios devem se sobrepor aos riscos, principalmente em relação a sangramentos, fraturas e calcificações vasculares.

O uso prolongado de anticoagulantes pode acarretar efeitos importantes no metabolismo ósseo. A osteoporose é uma complicação bastante conhecida, porém de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos (2,3,4).

O efeito anticoagulante da heparina ocorre da ativação da antitrombina III que acelera sua habilidade em inibir os fatores de coagulação IIa e Xa e em menor proporção os fatores IXa, XIa e XIIa (5). Alguns estudos a respeito do mecanismo de perda óssea mostraram que a heparina pode causar diminuição do processo de formação óssea e até mesmo aumento do processo de reabsorção óssea. Mais de um terço dos pacientes em uso prolongado de heparina apresentam redução da densidade

mineral óssea e em torno de 2-3% desenvolvem fraturas (3,4,6). Acredita-se que um dos mecanismos envolvidos seria atuação direta da heparina nas células ósseas, através da modulação de interleucinas, induzindo a multiplicação de osteoclastos, aumentando sua atividade e diminuindo a atividade osteoblástica. (7). O hiperparatireoidismo secundário gerado pela quelação dos íons cálcio e pela inibição do processo de calcificação devido à alta afinidade da heparina pelo cálcio também foi proposto como teoria. (2). O tamanho da molécula e seu grau de sulfatação parecem ter relação importante com o processo de reabsorção óssea, visto que a heparina de baixo peso molecular apresenta uma menor ativação dos osteoclastos e menor efeito no processo de desmineralização óssea (8,9,10).

Os cumarínicos agem antagonizando as enzimas carboxiladas Vitamina K dependentes, a Matriz da Proteína Gla (MPG) e a Proteína Gla ou Osteocalcina (OC). A inibição da MPG leva a calcificações vasculares e a atividade reduzida da OC induz o desenvolvimento da osteoporose e sua pior consequência, as fraturas de baixo impacto (11).

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

A epilepsia está relacionada ao aumento no risco de fraturas e diminuição da densidade mineral óssea (12,13). O aumento do risco de fraturas se deve principalmente a maior chance de traumas e a sobrecarga do esqueleto ósseo devido à contratura muscular exacerbada durante a crise epilética. A fragilidade óssea é também agravada pelos efeitos colaterais das medicações usadas no tratamento e prevenção das crises (13,14).

Medicações antiepiléticas como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina provocam um aumento na atividade do citocromo P450. Tal atividade enzimática aumenta o catabolismo da vitamina D que é transformada em metabólitos inativos, com conseqüente diminuição da absorção e reabsorção óssea. Os anticonvulsivantes também podem agir diretamente nas células ósseas. Estudos *in vitro* demonstraram que a fenitoína é capaz de reduzir a atividade osteoclástica e osteoblástica (12,15).

Alguns achados laboratoriais em pacientes usando drogas antiepiléticas mostraram hipocalcemia, hipofosfatemia, concentração sérica reduzida de 25-hidroxivitamina D, PTH sérico elevado e marcadores de reabsorção óssea também elevados (16).

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

A acidez presente no meio gástrico contribui significativamente para uma adequada absorção do cálcio proveniente da nossa alimentação (17), seu bloqueio dá origem a um estado de hiperparatireoidismo secundário, também mantido através da hipergastrinemia (18,19).

Os inibidores de bomba de prótons (IBP's) são medicações responsáveis por uma eficiente redução da secreção ácida gástrica. Representam uma das classes de medicações mais utilizadas no mundo e são responsáveis por um avanço importante no tratamento de vários distúrbios gastro-esofageanos (20,21). Além de atuarem bloqueando a enzima H⁺/K⁺-ATPase

*Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: joadatihara@yahoo.com.br

localizada na superfície secretora da célula parietal gástrica, neutralizam a acidez necessária para a adequada reabsorção óssea na lacuna de reabsorção formada pelo bordo em escova do osteoclasto. Para uma atividade osteoclástica efetiva, há necessidade de um compartimento extracelular ácido por meio das bombas de próton vacuolar (22,23).

O uso dos IBP's por um tempo prolongado e em doses altas também está associado à hipomagnesemia e conseqüente alterações no metabolismo ósseo. Seu uso diário, por mais de 7 anos, aumenta significativamente o risco de fraturas por osteoporose de acordo com alguns autores (22,24,25). O clássico estudo WHI não identificou risco maior de fratura de colo de fêmur em mulheres entre 50 a 79 anos com o uso de IBP's, somente uma modesta associação com fraturas de punho e vértebras (26).

GLICOCORTICÓIDES (GC)

A osteoporose secundária ao uso de GC é a complicação mais freqüente e mais estudada do metabolismo ósseo (27). Sua incidência exata ainda não é totalmente conhecida, porém achados baseados em estudos densitométricos, sugerem que 30% a 50% dos pacientes que se submeteram ao uso do GC, principalmente em doses altas e por longo período de tempo (maior que 6 meses), desenvolveram osteoporose (28). Infelizmente, este exame complementar é incapaz de mostrar a partir de quando ou de qual quantidade de medicação o indivíduo está sob maior risco. As fraturas ocorrem mesmo antes da demonstração de que a massa óssea esteja sendo perdida (28,29).

Um efeito precoce do GC é a diminuição da absorção gastrointestinal, reabsorção tubular renal do cálcio o que resulta em hiperparatireoidismo secundário. Outro mecanismo de ação, importante também de efeito imediato é a indução da apoptose de osteoblastos, o que confere maior fragilidade óssea, com ocorrência de fraturas, mesmo antes da perda da massa mineral óssea (28).

Outros efeitos dos GC, a longo prazo no osso são redução:

- Expressão de beta – integrina 1 no osteoblasto o que dificulta sua fixação na matriz óssea com perda da capacidade de mineralização
- Prostaglandinas (principalmente PGE2) que estimulam a síntese de proteínas do colágeno e não colágeno.
- Interleucina 1 e 6 pelos linfócitos T
- Fatores de crescimento (IGF1), os quais são responsáveis pelo crescimento ósseo.
- Apoptose de osteoclastos (16).

A gravidade da perda óssea está diretamente relacionada com a dose da medicação e com seu tempo de uso. Dentro dos primeiros 3 meses de tratamento ocorre um declínio acentuado de perda mineral óssea, atingindo seu pico no sexto mês e depois se mantendo estável (29).

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Uma série de fatores associados à depressão como perda de peso, uso de álcool, fumo e diminuição da atividade física também podem contribuir para essa alteração de massa óssea nos pacientes que fazem uso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Estas medicações, bastante empregadas no tratamento dos distúrbios de humor e transtornos de ansiedade, inibem de forma potente e seletiva a recaptação da serotonina, resultando em aumento dos seus efeitos nas sinapses neuronais (30). O uso diário dos ISRS tem sido associado ao risco aumentado de fraturas na população independente do estado depressivo e da densidade mineral óssea prévia (6,31). O sistema serotoninérgico esquelético consiste na interação de receptores de 5-HT e nos transportadores de membrana de 5-HT (5-HTT) nos osteócitos e osteoblastos. Estudos recentes apontam os ISRS ao interagir com o 5-HTT

inibe a atividade dos osteoblastos (6,32). Os ISRS foram detectados também nos osteoclastos. Acredita-se que o sistema serotoninérgico, de uma forma ainda não esclarecida, atue como modulador do PTH no tecido ósseo (6), podendo, em parte, explicar o aumento de fraturas por fragilidade óssea nos pacientes que fazem uso crônico dessa medicação. (33,34). Os ISRS também podem causar dilatação do leito artéria muscular e cerebral, podendo cursar com hipotensão e conseqüente aumento do risco de quedas e fraturas. Sabe-se também que quanto maior for a afinidade do antidepressivo pelo 5-HTT, maior é o risco de fratura (35).

DIURÉTICOS DE ALÇA

O principal representante dessa classe de medicamentos é a furosemida. Seu principal local de ação é no ramo ascendente da alça de Henle e seu mecanismo de ação envolve o bloqueio do co-transportador de Na-K-2Cl localizado na membrana celular luminal. Como conseqüência a reabsorção de cloreto de sódio nesse local é inibida provocando uma alteração no potencial positivo luminal. O resultado é uma excreção de cálcio aumentada, o que contribui para a diminuição da massa óssea (36,37). O hiperparatireoidismo secundário a espoliação do ion Ca contribui para a fragilidade óssea (27) A substituição dos diuréticos de alça pelos diuréticos tiazídicos que através da ação no transportador voltagem dependente 5 e 6 (TRPV5 e 6) aumentam a reabsorção tubular de cálcio pode ser uma opção para os indivíduos com indicação para uso crônico deste tipo de medicação (38).

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A suplementação com cálcio e vitamina D é indicada como prevenção para a maioria dos pacientes em uso de medicações contínuas que induzem a perda de massa óssea.

Mudanças de estilo de vida como cessar o tabagismo/ álcool e a prática de exercício físico são indicadas para todos os pacientes com risco de desenvolver osteoporose.

O objetivo no uso racional de qualquer medicação ou de uma associação deles é avaliar e reavaliar constantemente os riscos e benefícios, assim como tentar reduzir ao máximo seu tempo de uso. É importante também avaliar a possibilidade de troca das medicações por outras que não interfiram ou tenham efeitos menores no metabolismo ósseo.

Para pacientes que necessitam de tratamento ou terapia preventiva com anticoagulação, opta-se pelo uso da heparina de baixo peso molecular que podem apresentar menos efeitos no processo de desmineralização óssea (8,9,10).

Os recentes lançamentos dos anticoagulantes orais dabigatran, um inibidor direto da trombina, e a rivaroxaban, um inibidor direto do fator Xa, trazem expectativas sobre uma menor incidência de calcificações vasculares e fraturas, podendo substituir os anticoagulantes tradicionais. Ambas são isentas da necessidade de controle de homeostase sanguínea, porém exigem constante monitorização da função renal (40).

Em relação aos anticonvulsivantes, existem outras medicações para o tratamento e controle das crises convulsivas que não interferem na absorção da Vitamina D nem na função das células ósseas como a lamotrigina, clonazepam, oxycarbamazepina e topiramato, devendo ser considerados como opção de tratamento (16).

No caso dos inibidores de bomba de prótons, não há medicação que possa substituir de maneira efetiva o bloqueio da produção ácida gástrica. Apesar de não haver muitos estudos a respeito do efeito dos bloqueadores dos receptores H2 na densidade mineral óssea, essa medicação apresenta eficácia inferior aos IBP's, não devendo ser a medicação de primeira escolha mesmo nos pacientes com risco de osteoporose (41)

Um consenso, a respeito do momento exato, para iniciar as medidas farmacológicas que previnam a osteoporose secundária à medicamentos, ainda não foi elaborado, exceto para os

glicocorticóides. A Sociedade Brasileira de Reumatologia, como prevenção, recomenda que pacientes na pós-menopausa que irão iniciar GC na dose de ≥ 5 mg/dia com duração prevista de tratamento igual ou maior que 3 meses devam receber medicação específica para osteoporose induzida por glicocorticóide (OPIG) e mudança de estilo de vida. A prevenção da OPIG para mulheres na pré-menopausa ou homens com menos de 40 anos, cujo risco de fraturas ainda não é estabelecido, deve ser individualizado (42).

O ácido zoledrônico, na dose de 5 mg em infusão endovenosa única, pode ser utilizado tanto na prevenção como no tratamento da OPIG (43).

A medicação teriparatida 20 μ g/dia subcutânea, também deve ser considerada tanto para a prevenção como tratamento da OPIG, com aumento significativo da DMO e redução de fraturas vertebrais, porém sem efeito comprovado nas fraturas não vertebrais. Devido ao elevado custo da medicação, esta droga é recomendada na falência (nova fratura ou perda de massa óssea na vigência de bisfosfonato) ou contra-indicação dos bisfosfonatos (44).

O tratamento farmacológico com bisfosfonados para a osteoporose secundária baseia-se nos mesmos critérios de tratamento da osteoporose primária. Em geral, recomenda-se alendronato na dose de 70mg/semana ou risendronato na dose de 35mg/semana.

A suplementação com cálcio e vitamina D é indicada independente da dose ou do tempo de uso de corticóide e já no início do tratamento com glicocorticóide (grau de evidência A) (29).

CONCLUSÃO

Reconhecer as medicações indutoras de osteoporose assim como suas medidas preventivas e as possibilidades de tratamento podem melhorar drasticamente a qualidade de vida dos pacientes. Ainda não existem protocolos bem definidos a respeito do tratamento farmacológico para osteoporose secundária as medicações, porém as recomendações de prevenção são bem conhecidas. Cessar tabagismo/etilismo, praticar exercícios físicos regularmente e incentivar uma dieta rica em cálcio e vitamina D, representam mudanças positivas e eficazes na vida dos pacientes.

Referências

- Pinheiro, Marcelo de Medeiros; EIS, Sérgio Ragi. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2010 ;54
- Bianchi Mari Luisa, Osteoporosis During Pregnancy **European Musculoskeletal Review**, 2009;4,30-34
- Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo, **Blood** 1996; 88:1314-1320
- Shaughnessy S G, Hirsh J, Bhandari M, et al. A Histomorphometric Evaluation of Heparin-Induced Bone Loss After Discontinuation of Heparin Treatment in Rats, **Blood** 1999; 93,1231-1236
- Maciel R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. **J Pneumol**. 2002;28,137-42.
- Richards J, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. **Arch Intern Med**. 2007;167,188-194.
- Rosen Hill: Drugs that affect bone metabolism, **uptodate.com**, 2012. Acessado abril 2012 <http://www.uptodate.com>
- Eric J. Rydber, M.D., John M. Westfall, M.D., M.P.H., and Richard A. Nicholas, M.D. Low-Molecular-Weight Heparin in Preventing and Treating DVT **Am Fam Physician**. 1999; 5,1607-1612
- Jack Hirsh, CM, MD, FCCP; and Robert Raschke, MD, MS, Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin, **Chest** 2004; 126:188S-203S
- Stephen G. Shaughnessy, Edward Young, Paula Deschamps, and Jack Hirsh, The Effects of Low Molecular Weight and Standard Heparin on Calcium Loss From Fetal Rat Calvaria, **Blood**, 1995; 86,1368-1373
- Munteanu L et al : Vitamin K and bone metabolism, **Revista Română de Medicină de Laborator** 2009;17, 7-16
- Pack A M: The impact of long term antiepileptic drug use on bone health. **Advance studies in medicine**.2005;5,567-575
- Vestergaard P: Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. **Acta Neurol Scand** 2005;112,277-286.
- Cock HR: Bone health in epilepsy, **Epilepsy Group, Centre for Neuroscience**, St Georges Hospital, University of London, Cranmer Terrace, London (2005)
- Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI 2006 Antiepileptic drugs and bone metabolism. **Nutr Metab** 3: 36
- Pack A M, Shane Elizabeth: Antiepileptic drugs and bone disease, **uptodate.com**, fev 2010 capturado em <http://www.uptodate.com>
- Richards JB, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. **CMAJ**. 2008;179:306-307
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. **Gastroenterology**. 2010;139,93-101
- Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? **J Bone Miner Res**. 2010;25,2786-2795
- Khalil H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. **BMJ** 2012;344,e372.
- Dal Paz K, Rodriguez T, Moraes Filho JP, Inibidores da bomba protônica / Proton pump inhibitors. **Rev.bras. med**; 2009;3, 66-69
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. **JAMA** 2006;296:2947-53
- Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. **Curr Drug Saf**. 2008;3:204-209
- Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun J-M, Ahn J-S. Use of acid suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. **Ann Fam Med**. 2011;9,257-267
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. **CMAJ** 2008;179,319-26
- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. **Arch Intern Med**. 2010;170,765-771
- Lanna, Carla M.M.; Montenegro JR., Renan M.; Paula, Francisco J.A.. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2003;47,9-18
- Mazziotti, Gherardo et al . Glucocorticoid-Induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2007;51,1404-1412
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Arthritis Care Res** (Hoboken) 2010; 62,1515-26.
- Feijo, Fernanda de Matos; Bertolucci, Marcello Casaccia; Reis, Cintia. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras**. 2011;57,74-77
- Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. **Am J Epidemiol** 2003;158,77- 84
- Haney EM, Chan BS, Diem SJ, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. **Arch Intern Med**. 2007;167,1246-1251.
- Haney EM, Chan BKS, Diem SJ. et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group, Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. **Arch Intern Med** 2007;167,1246- 1251
- Richards et al., 2007 J.B. Richards, A. Papaioannou, J.D. Adachi, L. Joseph, H.E. Whitson, J.C. Prior, D. Goltzman Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture **Arch. Intern. Med**.2007;167,188-194
- Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. **Bone**. 2010; 47(3):604-609.
- Nijenhuis T, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Bindels RJ. Localization and regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6 in the kidney. **J Am Soc Nephrol** 2003;14, 2731-2740
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease

- BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. **J Bone Miner Res** 2006;21,163- 170
38. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR. et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. **N Engl J Med.**1990;322,286-290.
39. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR; Approach to the patient with secondary osteoporosis; **European Journal of Endocrinology** 2010;162,1009–1020
40. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S, D'Angelo A, Calo L, Miozzo D, Fornasieri A, Gallieni M Curr Bleeding, vertebral fractures and vascular calcifications in patients treated with warfarin: hope for lower risks with alternative therapies; **Vasc Pharmacol.** 2011;9,763-9
41. Geller Aaron, Letter to the editor - Premature Discard of Proton Pump Inhibitors: Possible Osteoporosis vs Enhanced Gastrointestinal Bleed, Adenocarcinoma Efficacy; **Mayo Clin Proc.** • September 2011;86,916-917
42. Rosen HN, Saag KG: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Uptodate.com**, 2012. Acessado em abril 2012 <http://www.uptodate.com>
43. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. **Lancet** 2009;373,1253-63.
44. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. **Arthritis Rheum** 2009;60,3346-55.

Agradecimento:

Agradecemos a Professora Dra Gleyne K Biagini pela orientação e revisão do artigo

Recebido em: 02-04-2012

Revisado em: 17 e 19-04-2012

Aceito em: 30-04-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Joyce Miye Adatihara

Rua Desembargador Motta, 1243 apto 1102, Água Verde

CEP: 80250-060 Curitiba PR

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

HIPOPITUITARISMO, *DIABETES INSÍPIDUS* CENTRAL E OBESIDADE APÓS RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE CRANIOFARINGIOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

HYPOPITUITARISM, CENTRAL DIABETES INSIPIDUS AND OBESITY AFTER SURGICAL RESECTION OF CRANIOPHARYNGIOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

MURILO CALVO PERETTI¹
MARCELA ROBL¹
LUKA DAVID LECHINEWSKI¹
EDGAR MANUEL GARCETE FARIÑA²
LUIZ ROBERTO AGUIAR²
PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO³

Descritores: Craniofaringioma, hipopituitarismo, diabetes insípido central, obesidade
Key words: Craniopharyngioma, hypopituitarism, central diabetes insipidus, obesity

Resumo

Nosso objetivo é descrever um caso de craniofaringioma com evolução para hipopituitarismo, diabetes insípido central e obesidade após tratamento cirúrgico. Enfatizamos aspectos como avaliação diagnóstica do craniofaringioma, tratamento e consequências endócrinas após ressecção do tumor. Este é um relato de caso de um paciente masculino, 27 anos, com queixa de alteração visual. Foi submetido à ressonância nuclear magnética de crânio que evidenciou lesão expansiva supra-selar, dimensões 40x22x21 mm, contornos bem delimitados, deslocando superiormente o quiasma óptico e abaulando a porção anterior do III ventrículo. Indicou-se tratamento cirúrgico para descompressão do quiasma óptico através de microcirurgia, com neuronavegação e neuroendoscopia com acesso pterional direito clássico. A lesão tumoral comprimiu ambos os nervos ópticos, e descompressão foi realizada. Após ressecção do tumor, a avaliação histopatológica revelou lesão com fibrose, reação gigante celular e focos de hemorragia antiga, compatível com craniofaringioma. No pós-operatório imediato, o paciente evoluiu com diabetes insípido, resolvido em sete dias. No seguimento clínico, apresentou sinais e sintomas de hipopituitarismo, confirmado por dosagens hormonais, e obesidade. Seis meses após tratamento cirúrgico, relatou polidipsia e poliúria, com diminuição da densidade urinária, reapresentando sintomas de *diabetes insipidus*. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1409-1415.**

Abstract

Our objective is to describe a case of craniopharyngioma evolving hypopituitarism, central diabetes insipidus and obesity after surgical treatment. We emphasize aspects such as diagnostic assessment of craniopharyngiomas, treatment and endocrine consequences after tumor resection. This is a case report of a male patient, 27 years, with complaints of visual changes. The patient underwent nuclear magnetic resonance of the skull that showed suprasellar lesion, dimensions 40x22x21 mm, well-defined contours, displacing the optic chiasm superiorly and bulging the anterior portion of the third ventricle. Surgical treatment was indicated for decompression of the optic chiasm through microsurgery with neuronavigation and neuroendoscopy with right pterional classic access. The tumor compressed both optic nerves, and decompression was performed. After

tumor resection, histopathologic evaluation revealed a lesion with fibrosis, giant cell reaction and foci of old hemorrhage, compatible with craniopharyngioma. In the immediate postoperative period, the patient developed diabetes insipidus, resolved in seven days. In clinical follow-up, showed signs and symptoms of hypopituitarism, confirmed by hormonal measurements and obesity. Six months after surgery, reported polydipsia and polyuria, with decreased urine specific gravity, re-developing diabetes insipidus symptoms **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1409-1415.**

OBJETIVO

Nosso objetivo é relatar um caso de hipopituitarismo, *diabetes insípido* central e obesidade hipotalâmica em paciente adulto masculino submetido à ressecção de craniofaringioma, bem como discutir sobre avaliação diagnóstica do tumor, seu manejo e as consequências, em especial endócrinas, decorrentes do tratamento cirúrgico.

INTRODUÇÃO

O craniofaringioma é um tumor epitelial raro e geralmente benigno (1), diagnosticado durante a infância ou vida adulta (2), e apesar da aparência histológica benigna, pode ser localmente agressivo. Sua proximidade a estruturas vitais, como eixo hipotálamo-hipófise, tálamo e via óptica, torna o tumor um dos mais desafiadores e controversos dilemas em neurocirurgia (3). A maioria dos tumores envolve o espaço supraselar, sendo 4 a 25% apenas intraselar (4,5). Devido à sua localização anatômica, pode apresentar-se com disfunção endócrina (hipopituitarismo) e distúrbios visuais (1). Segundo *J.Ruthka*, "talvez não haja nenhum outro tumor cerebral primário, que evoque mais paixão, emoção, e, como resultado, controvérsia, que o craniofaringioma" (6).

RELATO DO CASO

Homem, de 27 anos, procurou atendimento médico por queixa de diminuição da acuidade visual, com evolução de oito meses, confirmada por teste de campimetria. Foi submetido à avaliação por imagem frente à suspeita de lesão intracerebral.

A ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio evidenciou lesão compatível com craniofaringioma (figuras 1 e 2).

¹ Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná

² Serviço de Neurocirurgia – Hospital Santa Cruz – Curitiba - PR

³ Serviço de Endocrinologia – Hospital Santa Cruz – Curitiba - PR

E-mail: marcelarobl@yahoo.com.br e prica.coutinho@gmail.com



Fig. 1: Corte sagital de RNM de crânio revela lesão expansiva selar e supraselar.

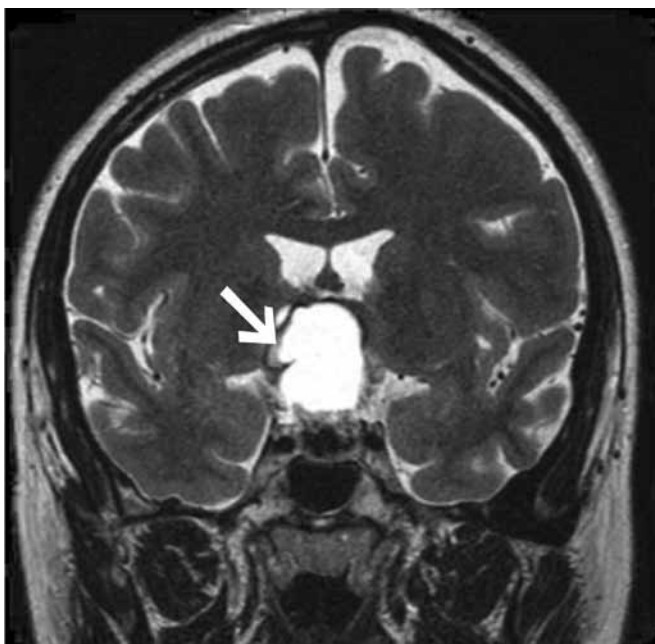


Fig. 2: Craniofaringioma em corte coronal de RNM de crânio.

Observou-se lesão expansiva selar e supraselar, de contornos bem delimitados, conteúdo hiperintenso em relação ao líquido em todas as sequências realizadas, halo hipointenso mais notável na sequência TR longo, com realce anelar após infusão de contraste. A lesão apresentava alto teor proteico, com possível calcificação. A hipófise apresentava intensidade de sinal heterogêneo em todas as sequências.

A lesão possuía as seguintes dimensões: 40 mm craniocaudalmente, 22 mm anteroposteriormente e 21 mm látero-lateralmente, deslocando superiormente o quiasma óptico, e abaulava a porção anterior do III ventrículo, deslocando superiormente o segmento A1 das artérias cerebrais anteriores e artéria comunicante anterior.

O tratamento cirúrgico foi indicado, para descompressão das vias ópticas e ressecção da lesão, considerando-se sua localização e que encontrava-se aderida a estruturas nobres como nervo óptico, quiasma óptico e talo hipofisário. Realizou-se microcirurgia, com neuronavegação para pla-

nejamento e auxílio intra-operatório e neuroendoscopia para revisão transoperatória. Para protocolo de neuronavegação, foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de crânio com contraste. A TC demonstrava lesão com características sugestivas de craniofaringioma. Observou-se lesão expansiva predominantemente cística selar e supraselar bem delimitada, aproximadamente 39x21x24 mm, em seus maiores eixos craniocaudal, transverso e ântero-posterior, apresentando realce periférico homogêneo após contraste e várias calcificações alongadas na porção intrasselar, medindo até 6 mm no maior eixo. A lesão estendia-se superiormente, comprimindo e deformando o assoalho do III ventrículo, deslocando as artérias que compõem o polígono de Willis.

Para o procedimento cirúrgico, optou-se pelo acesso pterional direito clássico. Durante a cirurgia, foi visualizada lesão tumoral de coloração cinza, consistência fibrosa, com bom plano de clivagem. A lesão era anterior, inferior e posterior ao quiasma óptico, causando compressão de ambos os nervos ópticos. À abertura do saco tumoral, observou-se a saída de secreção castanho-esverdeada. O nervo óptico foi descomprimido com técnica microcirúrgica. O neuroendoscópio foi introduzido para explorar a porção infero-posterior ao quiasma, confirmando a ressecção total da porção supra-selar. Através do diafragma da sela, observou-se porção residual aderida ao seio cavernoso do lado direito, que foi ressecada com cureta e dissecador, obtendo-se ressecção total do tumor.

A avaliação da peça cirúrgica revelou, à macroscopia, dois segmentos irregulares de tecido rotulado como de região selar e supraselar, medindo o maior 1,5 x 1,0 x 0,7 cm, com superfície acastanhada, aspecto granular, e consistência macia e friável. À microscopia, os cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina demonstravam fragmentos teciduais com características arquiteturais e celulares que corroboravam com o diagnóstico de craniofaringioma com fibrose e reação gigante celular a cristais de colesterol, com focos de hemorragia antiga (grau I da OMS) (3).

Nos pós-operatório imediato, o paciente evoluiu com diabetes insípido central transitório, resolvido em sete dias. Dois meses após tratamento cirúrgico, apresentou ganho significativo de peso (10 kg), queixa de astenia e perda da libido.

A fig. 3 mostra os exames laboratoriais antes e após cirurgia de ressecção. Dosagem hormonal após ressecção demonstrou níveis reduzidos de testosterona, deficiência de hormônios tireoidianos e de crescimento, e evolução para hipopituitarismo. O paciente estava em uso de prednisona 7,5 mg ao dia e portanto não foi avaliado na ocasião o nível sérico de cortisol. Instituímos tratamento com levotiroxina 100 mcg ao dia, cipionato de testosterona 200 mg intramuscular a cada 28 dias e a reposição com prednisona foi reduzida para 5 mg ao dia.

Em dois meses, a RNM demonstrou lesão residual em III ventrículo, hipointensa em TR longo, com realce após contraste, de 16 x 15 x 10mm; e na sela túrcica, imagem hipointensa em todas as sequências, principalmente em T2 na porção da adeno-hipófise.

O paciente relatou melhora do quadro clínico após reposição de andrógenos, corticosteroide e hormônio tireoidiano, no entanto, passou a apresentar polidipsia e poliúria. Nesta fase, mediou ingestão hídrica diária de 5 litros com diurese de mesmo valor. O nível de sódio sérico era normal (145 mEq/L) e a densidade urinária, baixa (1006 g/cm³). Teste terapêutico com desmopressina (DDAVP) via oral foi instituído com normalização da ingestão líquida diária que ficou ao redor de 1,5 litro e houve normalização da diurese, confirmando-se o diagnóstico de *diabetes insípido central*.

Exames laboratoriais e valores de referência	Pré - ressecção	2 meses pós ressecção	**6 meses pós ressecção	***9 meses pós ressecção
Prolactina (0,6 – 14 ng/mL)	16	15,5	12,69	16,82
TSH (0,3 – 5,0 uU/mL)	2,62	3,58	*	*
T4 livre (0,7 – 1,8 ng/dL)	*	0,57	0,3	1,16
HGH (<10 ng/mL)	0,07	0,09	*	*
Somatomedina C (100 – 494 ng/mL)	*	104	93	*
FHS (1,4 – 18,1 mUI/mL)	*	0,3	*	*
LH (1,5 – 9,3 mUI/mL)	*	0,07	*	*
Testosterona total (206 – 1200 ng/dL)	*	<12	85	243
SHBG (13 – 71 nmol/L)	*	15,4	42,6	28,5
Testosterona livre (3,4 – 24,6 ng/dL)	*	*	1,33	5,1
Testosterona biodisponível (82 – 626 ng/dL)	*	*	31	119
Cortisol (4 – 22 µg/dL)	*	*	0,3	*
Androstenediona (0,3 – 3,1 ng/ml)	*	*	*	1,07
DHEA sulfato (51 – 295 µg/dL)	*	*	*	325

Fig. 3: Exames laboratoriais antes e após ressecção cirúrgica

*Não dosados **Após prescrição e uso de levotiroxina, prednisona e cipionato de testosterona ***Após prescrição e uso de levotiroxina, prednisona, cipionato de testosterona e S-DHEA

DISCUSSÃO

Definição de craniofaringioma

O craniofaringioma é também conhecido como tumor da bolsa de Rathke, tumor do ducto craniofaringeo, adamantinoma pituitário ou tumor do ducto hipofisário (1). Deriva-se de restos de células escamosas nos remanescentes da bolsa de Rathke entre a adenohipófise e neurohipófise (7). Seu trajeto de desenvolvimento compreende desde a faringe até o assoalho da sela túrcica (8). Bolsa de Rathke é o nome dado à evaginação do tecido que cresce superiormente para formar a adenohipófise (9).

O tumor frequentemente surge na região selar, supraselar, e apenas excepcionalmente é reconhecido em outros locais, como nasofaringe, ângulo pontocerebelar, ou dentro de um dos seios paranasais (1). Pode surgir em qualquer local ao longo dos vestígios do divertículo estomodeu, e presume-se originar mais frequentemente na região do infundíbulo, onde já é sabido haver restos epiteliais escamosos. Com menor frequência, pode surgir ao longo dos remanescentes do ducto craniofaringeo, incluindo a nasofaringe, o osso esfenóide, ou como lesões intraventriculares primárias (4).

Dois principais padrões de craniofaringioma são reconhecidos: adamantinomatoso e escamo-papilar. A variante adamantinomatosa é frequentemente diagnosticada nas primeiras duas décadas de vida. Pela teoria embriogenética, surge de remanescentes epiteliais do ducto craniofaringeo ou da bolsa de Rathke, ambos derivados do estomodeu, que forma os dentes primordiais (10). Apresenta-se comumente como tumores císticos, geralmente com um componente sólido (1,8).

É constituído por calcificação, mais notadamente na forma de osso ou dente dentro da massa tumoral (9). Fibrose extensa e inflamação são observadas, resultando em aderência a estruturas adjacentes e muitas vezes impossibilitando a ressecção completa do tumor (1,8,11).

A variante escamo-papilar é quase exclusiva em adultos, compreendendo 14 a 50% dos craniofaringiomas em adultos (1,4,8). Pela teoria metaplásica, resulta de restos de células metaplásicas que são remanescentes da parte do estomodeu que contribui para a mucosa bucal (10). Geralmente contém apenas componente sólido, é bem circunscrito, com menor infiltração a estruturas cerebrais adjacentes, menos suscetível à ressecção cirúrgica e tipicamente sem calcificações (1,8). A histopatologia demonstra frequentemente epitélio escamoso que forma pseudopapilas, sem nódulos de queratina ou cálcio (4).

Diagnósticos diferenciais do craniofaringioma incluem os cistos da fenda de Rathke, adenomas pituitários, cistos dermóides/epidermóides e pituitomas (1). A diferenciação de lesões císticas das regiões selar e para-selar é um dilema diagnóstico para neurocirurgiões, radiologistas e patologistas (4)

Epidemiologia

O craniofaringioma corresponde de 1,2 a 4,6% de todos os tumores intracranianos, e não há predileção por raça ou sexo (8,12). Representa de 5 a 13% das neoplasias intracranianas na infância, sendo o tumor cerebral de origem não glial mais comum em crianças e correspondendo a 54% de todos os tumores selares e paraselares (4,8,13). Aproximadamente dois terços dos casos ocorre em indivíduos menores de 20 anos (7).

Uma distribuição etária bimodal tem sido demonstrada, com taxas de pico de incidência em crianças de 5 à 14 anos e adultos de 50 à 74 anos (8). Entretanto, pode ser diagnosticado em qualquer idade (4). A incidência estimada de craniofaringioma é de 0,13 casos por cem mil ao ano (8).

Avaliação diagnóstica

O diagnóstico de craniofaringioma é baseado em achados clínicos (sintomas endócrinos e neurológicos) e radiológicos, e confirmado por aspectos histológicos (10). As características clínicas associadas ao tumor incluem um amplo espectro de sinais e sintomas, refletindo seus efeitos pressóricos sobre estruturas cerebrais (eixo hipotalâmico-hipofisário, vias ópticas, parênquima cerebral, vasos sanguíneos e sistema ventricular) (8). Sintomas comuns incluem baixa estatura, obesidade, puberdade atrasada, defeitos visuais, hipopituitarismo e diabetes insípido, assim como sinais de hipertensão intracraniana, dentre os quais cefaléia e vômitos (14).

A morbidade é significativa mesmo ao diagnóstico, incluindo sinais relacionados à hipertensão intracraniana (em mais de 50% dos casos), perda visual (30 à 60%), acometimento hipotalâmico (até 30%), e manifestações endócrinas como hipopituitarismo anterior (20 à 30%) e diabetes insípido (6 à 57%) (15,16,17). Alucinações visuais e olfatórias, convulsões e demência também já foram relatadas (1).

A disfunção visual decorre da compressão do quiasma óptico ou outros componentes da via óptica, podendo apresentar-se clinicamente como visão turva em um ou ambos os olhos, dessaturação da cor, diplopia e perda de campo visual. Classicamente, os pacientes apresentam-se com hemianopsia bitemporal (1,9)

Disfunção endócrina antes da cirurgia de ressecção está presente em 56 à 95% dos pacientes, podendo ser permanente (10,17). Ao diagnóstico do tumor, 85% dos pacientes já apresentam-se com um a três déficits hormonais (16), 35 à 95% apresentam deficiência de GH, 38 à 82% de FSH/LH, 21 à 62% de ACTH e 21 à 42% de TSH (16). Hiperprolactinemia pode ocorrer em 16,7 à 32,4% dos pacientes (18).

As manifestações clínicas estão associadas à localização do tumor: intraselar (dor de cabeça e endocrinopatia), pré-quiasmática (sintomas visuais) e retroquiasmáticas (sinais de pressão intracraniana aumentada). Também há diferenças clínicas conforme a idade: aumento da pressão intracraniana em crianças, anormalidades de desenvolvimento sexual em adolescentes, defeitos visuais e hipopituitarismo em adultos e prejuízo cognitivo em idosos (8). Até 80% das crianças apresentam disfunção endócrina ao diagnóstico, com 75% demonstrando deficiência de GH (7)

Em adultos, sintomas endocrinológicos predominam em tumores intraselares. Tumores com invasão supraselar apresentam-se com anormalidades visuais e endócrinas, bem como defeitos neurológicos, como ataxia e convulsões. Oitenta e oito por cento dos homens acometidos relatam diminuição da libido. Grandes tumores em adultos podem provocar déficits cognitivos (perda de memória, apatia e confusão) e sintomas psiquiátricos. Sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana são menos comuns nos adultos que na infância (8).

Assim, a apresentação clínica varia desde pacientes assintomáticos até aqueles com anormalidades endocrinológicas, visuais, relacionadas à hipertensão intracraniana ou psicológicas, algumas das quais evoluem despercebidas pelos pacientes (8). Os sintomas desenvolvem-se insidiosamente e tornam-se aparentes apenas depois do tumor alcançar maiores dimensões (1,8,9).

Há uma variedade de exames de imagens úteis para a detecção de craniofaringiomas. A TC e a RNM revelam-nos geralmente como tumores císticos da região intraselar e/ou supraselar (1). São tipicamente descritos como lesões císticas e/ou sólidas, calcificadas, de forma lobular e diâmetro de 20 a

40 mm (4). Aproximadamente 38% dos tumores são císticos, 10% sólidos e os restantes mistos (19). Ocorrem nas regiões supraselar (75%), intraselar/intraselar (5%) ou em ambas (20%) (10). Ocasionalmente expandem-se para a fossa anterior, média ou posterior, e podem invadir assoalho ou paredes do terceiro ventrículo. Hidrocefalia pode ser encontrada em até 38% dos casos, mais frequente na infância (4).

A TC fornece informações detalhadas da anatomia da sela túrcica, assim como dos componentes sólidos e císticos do tumor, de invasão local e compressão de estruturas adjacentes (1). É a modalidade ideal para a avaliação da anatomia óssea e para diferenciar os componentes sólidos e císticos do tumor (11). Na TC, calcificação está presente em 60% dos tumores e é mais comum em casos pediátricos e no subtipo adamantinomatoso, que é tumor sólido-cístico ou predominantemente cístico, com aparência lobulada (4).

A RNM é útil para a avaliação estrutural e topográfica do tumor (1). Delineia sua extensão e o envolvimento do hipotálamo, sendo a investigação de escolha para planejar a cirurgia (10). Os elementos sólidos são frequentemente iso ou hipointensos em imagens T1, de alta intensidade e heterogêneos em T2, com realce heterogêneo após gadolínio. Os elementos císticos do tumor adamantinomatoso exibem hiperintensidade em imagens T1, intensidade alta ou mista em T2, e realce ao contraste na parede cística. O subtipo escamo-pilar é encontrado em um terço dos craniofaringiomas em adultos, e raramente apresenta calcificações. A maioria é predominantemente sólido ou misto, de forma esférica, e exibe baixa intensidade em T1, alta intensidade em T2 e realce da parede cística após gadolínio. A imagem das regiões sólidas é similar àquela encontrada na variante adamantinomatosa (4).

Tratamento cirúrgico

A terapêutica preferida em todos os casos de craniofaringioma é a cirúrgica, e as abordagens diferem, a depender do tamanho do tumor e grau de comprometimento de estruturas adjacentes, em especial o hipotálamo (9). Sua proximidade a estruturas vitais torna-se motivo de controvérsia em relação ao tratamento neurocirúrgico (3), que pode variar desde uma abordagem agressiva, na qual o objetivo é a excisão completa do tumor, até uma abordagem conservadora, compreendendo biópsia, drenagem do cisto, descompressão do quiasma ou nenhuma intervenção, a qual poderia afetar o infundíbulo ou o hipotálamo (20). A decisão sobre intervenção cirúrgica é baseada no quadro clínico geral e achados radiológicos; confirmação diagnóstica é baseada no exame histológico (9). Nenhuma técnica cirúrgica pode ser considerada como melhor abordagem para todos os pacientes, melhor conduzidos através de plano cirúrgico individualizado, que visa de forma realista e com segurança atingir os objetivos operatórios propostos (21).

Diferentes classificações cirúrgicas têm sido desenvolvidas para auxiliar no planejamento pré-operatório e determinação da abordagem cirúrgica. Os craniofaringiomas podem ser classificados quanto à localização com relação ao diafragma da sela, quiasma óptico e terceiro ventrículo, sendo descritos como intraselares, puramente intraventriculares, subquiasmáticos, pré-quiasmáticos ou retroquiasmáticos (1). Estendem-se horizontalmente em várias direções à medida que crescem. Progridem anteriormente para a cisterna pré-quiasmática e espaços subfrontais, ou posteriormente para as cisternas pré-pontina e interpeduncular, ângulo pontocerebelar, terceiro ventrículo, fossa posterior e forame magno. Podem estender-se lateralmente em direção aos espaços subtemporais, e raramente, para a área nasofaríngea, ou abaixo da coluna cervical (9).

As modalidades cirúrgicas incluem ressecção total, ou parcial seguida de radioterapia (10). Os craniofaringiomas são tratados cirurgicamente com acesso transcraniano ou transesfenoidal, dependendo da localização do tumor, forma, tamanho, consistência e grau de calcificação (22). Há consenso sobre

a melhor abordagem para lesões selares (transesfenoidal, microscópica e/ou endoscópica) e puramente intraventriculares (abordagem transcalosa ou transcortical para o terceiro ventrículo, microscópica, e/ou endoscópica), mas a escolha da abordagem para os demais locais permanece controversa. Para lesões supraselares, a escolha do acesso (transcraniano ou endonasal) depende de características da lesão, características do paciente e preferência do cirurgião (1).

A seleção da abordagem cirúrgica é ditada pelo tamanho do tumor e sua localização relativa às estruturas neurovasculares. Tumores de localização principalmente pré-quiásmática (anterior ao quiasma óptico), ou aqueles com significativa extensão supraselar para o hipotálamo ou sistema ventricular, podem ser preferencialmente abordados via uma das várias operações transcranianas. Tais técnicas operatórias incluem as abordagens subfrontal, pterional-transilviana, interhemisférica-transcalosa e transcortical. Para grandes tumores de localização retroquiásmática, uma operação mais extensa de base de crânio, como a abordagem transpetrosa, pode ser exigida. Embora as técnicas transcranianas geralmente ofereçam excelente visualização e exposição do tumor, elas podem requerer remoção óssea significativa e/ou retração cerebral em alguns casos (21).

Desde a introdução de técnicas microcirúrgicas décadas atrás, várias abordagens transcranianas têm sido amplamente utilizadas e com sucesso(1). Tumores com largo componente intraselar, ou com porção de localização retroquiásmática, podem ser preferencialmente submetidos a ressecção com abordagem de base de crânio transesfenoidal menos invasiva. A cirurgia transesfenoidal oferece abordagem de linha média e exposição do tumor, e evita necessidade de retração cerebral (21). Recentemente, a cirurgia endonasal endoscópica mostrou-se como nova alternativa terapêutica (1). Avanços tecnológicos recentes, como microscopia operatória, instrumentos de neuroimagem e neuronavegação, e neuroendoscopia, facilitaram a otimização da ressecção tumoral, enquanto minimizam as complicações cirúrgicas (21).

Pós-operatório e sobrevida pós-ressecção

Noventa por cento dos pacientes desenvolvem *diabetes insípido* no pós-operatório, quadro que se mantém permanente em 60 à 80% dos casos (23,24). Agressividade na ressecção cirúrgica parece desenvolver papel fundamental nos resultados funcionais da cirurgia (1). Ressecção total está frequentemente associada a graves efeitos colaterais, como mortalidade operatória, hemorragia intra-operatória, dano ao eixo hipotalâmico-hipofisário e ao sistema óptico, e disfunção do lobo frontal (25). A intervenção cirúrgica raramente ou nunca restaura déficits hormonais preexistentes (16).

Após tratamento cirúrgico, os pacientes apresentam taxas de mortalidade três a seis vezes maior do que na população em geral (2). A sobrevida é alta e varia de 80 à 91% em cinco anos e de 83 à 92,7% em dez anos, para isto contribuindo recentes avanços em endocrinologia, neurocirurgia, oncologia e neurorradiologia (2,8).

Recorrência

O craniofaringioma, apesar da histologia benigna, pode mostrar comportamento maligno. Há uma tendência a invasão de estruturas próximas e recorrência após ressecção (9). A remoção cirúrgica total do tumor é o tratamento de escolha para se alcançar a cura e prevenir recorrência (10).

A aderência do tumor à haste hipofisária, hipotálamo ou vasos cerebrais podem inviabilizar a remoção total ou mesmo torná-la de alto risco. Ressecção subtotal ou parcial associada à radioterapia pós-operatória é uma opção quando a ressecção total estiver associada com morbidade e mortalidade significativas (1). A mais consistente característica preditiva de recorrência é a extensão da ressecção na operação cirúrgica inicial (26).

Índices de recorrência diferem conforme a modalidade de tratamento, variando de zero a 62% em 10 anos para ressecções completas e 25 à 100% em ressecções parciais do tumor (27). Taxas de recorrência seguintes à cirurgia transcraniana variam de 9 à 51%, e a média de tempo para recorrência entre 26 à 96 meses (26). A recorrência é rara após ressecção completa, mas pode alcançar 69% em ressecções subtotais, fazendo-se necessário tratamento adjuvante, como a radioterapia (22).

Opções de tratamento para craniofaringioma recorrente incluem nova cirurgia, radioterapia e terapia com bleomicina intracística (26). Radioterapia por feixe externo é comumente usada para tumores residuais. Outras opções incluem irradiação intracística ou bleomicina para craniofaringiomas císticos, radiocirurgia estereotáxica para lesões residuais ou pequenas, e radioterapia estereotáxica e quimioterapia sistêmica para tumores com transformação maligna (22). Muitas controvérsias existem a respeito do tratamento cirúrgico de escolha para este tumor (1). Ainda, os protocolos de terapêutica ideal não estão determinados (22).

Consequências endócrinas após ressecção tumoral

A deterioração da função endócrina em pacientes com craniofaringioma pode ser atribuída ao dano pelo próprio tumor e sua possível recorrência, às intervenções cirúrgicas (primária ou para recorrência), bem como aos efeitos colaterais da radioterapia (13). A tendência infiltrativa do tumor e seu comportamento agressivo, mesmo após tratamento aparentemente bem sucedido, podem resultar em significativa morbidade, representando um considerável problema social (2). Embora a cirurgia possa ser fator contributivo para o déficit endócrino, não pode ser considerada a responsável primária pela disfunção endócrina, porque mesmo pacientes não operados já apresentam-se frequentemente com sério comprometimento da função hipofisária (14). Panhipopituitarismo e diabetes insípido são particularmente comuns após ressecção tumoral (1). A morbidade a longo prazo é frequente, e está associada à própria doença ou ao tratamento, o que pode comprometer o desempenho social, familiar, acadêmico e profissional (8).

O manuseio intra-operatório da haste hipofisária e da glândula hipófise pode afetar a função endócrina. A haste hipofisária é estrutura crucial na cirurgia do craniofaringioma porque é a estrutura na qual frequentemente o tumor surge. A tentativa de preservar a haste é demorada e exigente, mas é recompensada por melhores resultados endócrinos (5). A ablação do craniofaringioma comumente amplia a perda de hormônios hipofisários e às vezes de hormônio antidiurético (ADH) (14).

Frequentemente, o tumor está próximo ao hipotálamo, que também pode ser comprometido na cirurgia. Esta área do cérebro exerce controle sobre a homeostase e controle dos sistemas endócrino e nervoso autônomo, assim como o sistema imune. Caso haja dano ao hipotálamo, funções como comer, dormir, reprodução e manutenção da temperatura corporal podem ser afetadas, assim como comprometimento do controle das emoções, devido à conexão com o sistema límbico (28). Problemas emocionais e psicológicos também podem ser secundários à disfunção endócrina, que resulta em mudanças na aparência, como obesidade e baixa estatura (29). Distúrbios psiquiátricos estão frequentemente associados a alterações em parâmetros endócrinos, ao comportamento de dormir e de comer, e às funções do sistema nervoso autônomo (28).

Endocrinopatias pós-operatórias não são incomuns e incluem deficiência de hormônios de crescimento, tireoidianos e/ou de gonadotrofinas, além de diabetes insípido (30). A ressecção total aumenta a taxa de distúrbios hormonais, comparada à ressecção subtotal com ou sem radioterapia. Mais da metade dos pacientes submetidos à ressecção completa evolui com ao menos uma endocrinopatia, e mais de dez por cento evoluem com panhipopituitarismo (31). Taxas de hipopituitarismo após

a ressecção variam de 50 à 90%, e ocorrem em 79 à 95% dos pacientes submetidos a ressecção completa (17).

Deficiências hormonais variam de 88 à 100% para GH, 80 à 95% para FSH/LH, 55 à 88% para ACTH, 39 à 95% para TSH e 25 à 86% para ADH (32). *Diabetes insípido* é encontrado em 25 à 86% dos pacientes (8). As taxas de surgimento de nova endocrinopatia, após ressecção com acesso transcraniano, variam de 24 à 66% para panhipopituitarismo e 43 à 79% para diabetes insípido. Já após cirurgia com acesso endonasal, a ocorrência de panhipopituitarismo varia de 18 à 67%, e de diabetes insípido, 8 à 48%. Menores índices de endocrinopatia após ressecção cirúrgica parecem ocorrer quando o acesso endonasal é escolhido, provavelmente pela melhor visualização do infundíbulo, da haste hipofisária e da hipófise superior (1).

Para o endocrinologista, os distúrbios da sede e do apetite são os de manejo mais desafiante (15). Os centros da sede e da saciedade/apetite estão localizados nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, e podem ser lesados pelo tumor ou durante sua ressecção (30). Obesidade hipotalâmica não é infrequente após ressecção, podendo atingir 25 à 75% dos pacientes (8). Há algumas hipóteses para explicar o mecanismo da obesidade. Uma delas associa a obesidade à ruptura dos centros de apetite hipotalâmicos, resultando em hiperfagia, seguida de obesidade e hiperinsulinemia. Uma outra hipótese postula uma desinibição das eferências vagais, afetando as células beta pancreáticas, provocando hipersecreção de insulina, armazenamento energético no tecido adiposo e obesidade (15).

Assim, a obesidade provavelmente ocorre por ruptura dos núcleos arqueado, paraventricular, ventromedial e dorsomedial do hipotálamo, que controlam saciedade e fome. Tais áreas são responsáveis por integrar a informação metabólica sobre as reservas de nutrientes e a via sensorial aferente sobre a disponibilidade de alimento. Danos a estas áreas podem provocar hiperfagia e obesidade (30). O manejo da obesidade hipotalâmica, sem grande eficácia, engloba mudança de estilo de vida, análogos de somatostatina e cirurgia bariátrica (8,15).

Outros distúrbios hipotalâmicos incluem sonolência e fadiga. Apneia do sono, definida como cessação ou redução periódica da respiração durante o sono, pode ocorrer nos pacientes com craniofaringioma. Está associada à obesidade e modificação do peso. Visto que tanto obesidade como sonolência são comuns em pacientes com craniofaringioma, apneia do sono pode ser complicação da obesidade. Se não tratada, é uma possível explicação para mortalidade de causa respiratória nestes pacientes (33).

O comprometimento hipotalâmico pode também alterar o balanço osmolar e de água, quando centros da sede ou o núcleo produtor e ADH no hipotálamo são atingidos. O ADH é sintetizado no hipotálamo e armazenado na hipófise posterior, sendo liberado em resposta à hiperosmolaridade plasmática, promovendo maior reabsorção renal de água (30). O *diabetes insípido* é caracterizado pelo excesso de produção de urina diluída, e manifesta-se com poliúria e polidipsia. O subtipo craniano ou hipotalâmico é aquele relacionado à falta do ADH proveniente da hipófise posterior. Isto decorre da destruição dos neurônios vassopressinérgicos magnocelulares ou interrupção do transporte ou processamento do ADH à medida em que se move ao longo dos axônios destes neurônios para liberação nos terminais nervosos na hipófise posterior. Poliúria e polidipsia significativas podem ser tratadas com DDAVP oral ou intranasal (34).

Caso ocorra secção cirúrgica completa da haste hipofisária, a secreção de ADH ocorre em um padrão trifásico (35). A fase inicial de *diabetes insípido* central, caracterizada pela disfunção transitória de secreção de ADH, ocorre 24 horas após a cirurgia, seguida pela segunda fase, de oligúria, devido à síndrome de secreção inapropriada do ADH, com liberação descontrolada de ADH, e pela terceira fase, em até duas semanas após a cirurgia, quando há depleção dos estoques de

ADH, instalando-se o diabetes insípido crônico (35,36). Caso haja trauma ou dano parcial de alguns axônios hipotalâmicos conectados à hipófise posterior, pode haver diabetes insípido transitório ou uma segunda fase de síndrome da secreção inapropriada de ADH isolada (35).

Há maior possibilidade de ocorrer diabetes insípido e distúrbios da sede em tumores grandes, aderentes ao hipotálamo, e tumores que exijam ressecção radical (37). Devido à íntima relação neuroanatômica das estruturas hipotalâmicas responsáveis pela osmorregulação da sede e produção de ADH, lesões hipotalâmicas estão associadas a defeitos combinados em ambos os processos (34). Dezenove por cento dos adultos após ressecção que desenvolvem *diabetes insípido* também apresentam sensação ausente ou impedida de sede (16). Sede ausente ou reduzida em associação ao *diabetes insípido* hipotalâmico predispõe à desidratação hipernatrêmica (34). Pacientes com lesão dos núcleos hipotalâmicos produtores de ADH, mas com centro da sede intacto, não desenvolvem hipernatremia, porque o centro da sede é ativado em resposta à hiperosmolaridade (30).

Doenças hipofisárias em geral estão associadas com menor qualidade de vida e disfunção social, apesar de estratégias ideais de reposição hormonal para insuficiência hipofisária. Hipopituitarismo e radioterapia são fatores importantes para prejudicar a qualidade de vida. O decréscimo na qualidade de vida é principalmente manifestado no âmbito físico, mais que no psicossocial (38).

CONCLUSÃO

Descrevemos um caso de craniofaringioma em paciente com idade incomum (27 anos) para a frequente distribuição etária bimodal (5 a 14; 50 a 74 anos), com evolução para hipopituitarismo, *diabetes insípido* central e obesidade. Hipopituitarismo após ressecção completa ocorre em 79 à 95% dos pacientes. Diabetes insípido central pode surgir pelo comprometimento do núcleo hipotalâmico produtor e regulador de ADH, e a obesidade, pelo hipopituitarismo ou ruptura dos centros de apetite hipotalâmicos.

O surgimento de *diabetes insípido* central tardio neste paciente pode estar relacionado com a recidiva tumoral em topografia de neurohipófise ou mesmo ser decorrente de lesão pela ressecção tumoral e ter manifestado-se posteriormente após reposição dos hormônios hipofisários, uma vez que hipocortisolismo e hipotireoidismo podem reduzir o clearance de água livre, mascarando o quadro de diabetes insípido que passa a ocorrer após a reposição destes hormônios.

O seguimento endócrino pós-operatório em pacientes afetados por craniofaringioma, a longo prazo, inclui a avaliação da função hipofisário-hipotalâmica e a reposição de hormônios, como no paciente do caso, sendo importante o acompanhamento clínico pelo endocrinologista.

Referências

1. Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Devaney KO, Stojan P, Suárez C, Genden EM, Rinaldo A, Ferlito A. Craniopharyngioma: A pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck* 2011; 16(10): 21771.
2. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006; 27(4): 371-397.
3. Rushing EJ, Giangaspero F, Paulus W, Burger PC: Craniopharyngioma, in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: **IARC Press** 2007, 238-240.
4. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus* 2010; 28(4): E4.
5. Jung TY, Jung S, Choi JE, Moon KS, Kim IY, Kang SS. Adult craniopharyngiomas: surgical results with a special focus on endocrinological outcomes and recurrence according to pituitary

- stalk preservation. **J Neurosurg** 2009; 111(3): 572-577.
6. Rutka JT. Craniopharyngioma. **J Neurosurg** 2002; 97: 1-2.
 7. Huang BY, Castillo M. Nonadenomatous tumors of the pituitary and sella turcica. **Top Magn Reson Imaging** 2005; 16(4): 289-99.
 8. Queiros J, Magalhaes A, Medina JL. Craniopharyngioma: same dangers, different age. **Endocrinol Nutr** 2007; 54(3): 131-133.
 9. Sowka JW, Gurwood AS, Kabat, AG. Craniopharyngioma. **Review of Optometry** 2010; supl. Apr 15: 54-55.
 10. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. **Orphanet J Rare Dis** 2007; 2: 18.
 11. Kaltsas GA, Evanson J, Chrisoulidou A, Grossman AB. The diagnosis and management of parasellar tumours of the pituitary. **Endocr Relat Cancer** 2008; 15: 885-903.
 12. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. **J Neurosurg** 1998; 89(4): 547-551.
 13. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansoorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005; 62(4): 397-409.
 14. Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA, Verhelst J. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. **Eur J Endocrinol** 2005; 152: 557-567.
 15. Gleeson H, Amin R, Maghnie M. 'Do no harm': management of craniopharyngioma. **Eur J Endocrinol** 2008; 159 supl. 1: 95-9.
 16. Karavitaki N. Hypopituitarism oddities: craniopharyngiomas. **Horm Res** 2007; 68 supl. 5: 151-153.
 17. Dusick JR, Fatemi N, Mattozo C, McArthur D, Cohan P, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary function after endonasal surgery for nonadenomatous parasellar tumors: Rathke's cleft cysts, craniopharyngiomas, and meningiomas. **Surg Neurol** 2008; 70(5): 482-490.
 18. Gonc EN, Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. **Pediatr Neurosurg** 2004; 40(3): 112-119.
 19. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ et al. Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84: 3972-3982.
 20. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. **Curr Opin Pediatr** 2007; 19: 471-479.
 21. Zada G; Laws ER. Surgical management of craniopharyngiomas in the pediatric population. **Horm Res Paediatr** 2010; 74(1): 62-66.
 22. Koutourousiou M, Kontogeorgos G, Seretis A. Non-adenomatous sellar lesions: experience of a single centre and review of the literature. **Neurosurg Rev** 2010; 33(4): 465-476.
 23. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. **J Neurosurg** 1999; 90: 251-257.
 24. De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R, Watkins KE & Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? **J Neurosurg** 1996; 85: 73-81.
 25. Isaac MA, Hahn SS, Kim JA, Bogart JA, Chung CT. Management of craniopharyngioma. **Cancer J** 2001; 7(6): 516-520.
 26. Liubinas SV, Munshey AS, Kaye AH. Management of recurrent craniopharyngioma. **J Clin Neurosc** 2011; 18(4): 451-457.
 27. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, et al. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. **Neurosurgery** 1994; 35: 1001-1010.
 28. Bellhouse J, Holland A, Pickard J. Psychiatric, cognitive and behavioural outcomes following craniopharyngioma and pituitary adenoma surgery. **Brit J Neurosurg** 2003; 17(4): 319-326.
 29. Ondruch A, Maryniak A, Kropiwnicki T, Roszkowski M, Daszkiewicz P. Cognitive and social functioning in children and adolescents after the removal of craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst** 2011; 27(3): 391-397.
 30. Colleran K, Sanchez-Goettler L, Sloan A. Hypothalamic obesity complicated by adipsic central diabetes insipidus following surgical resection of a craniopharyngioma. **J Clin Hypertens (Greenwich)** 2009; 11(10): 608-610.
 31. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. **J Neurooncol** 2011; 101(3): 463-476.
 32. Falavigna, A, Kraemer, JL. Infrassellar Craniopharyngioma. **Arq Neuropsiquiatr** 2001; 59 (2-B): 424-430.
 33. Crowley RK, Woods C, Fleming M, Rogers B, Behan LA, O'Sullivan EP, Kane T, Agha A, Smith D, Costello RW, Thompson CJ. Somnolence in adult craniopharyngioma patients is a common, heterogeneous condition that is potentially treatable. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2011; 74(6): 750-755.
 34. Ball S. Diabetes insipidus. **Medicine** 2009; 37(8): 414-415.
 35. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2006; 19 supl. 1: 413-421.
 36. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab** 2007; 3(6): 489-494.
 37. Smith D, Finucane F, Phillips J, Baylis PH, Finucane J, Tormey W, Thompson CJ. Abnormal regulation of thirst and vasopressin secretion following surgery for craniopharyngioma. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004; 61(2): 273-279.
 38. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. **Eur J Endocrinol** 2006; 154(3): 483-489.

Recebido em: 10-04-2012

Revisado em: 18-04-2012

Aceito em: 27-04-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Priscilla Rizental Coutinho

Hospital Santa Cruz

Avenida Batel, 1889 – Batel - CEP 80420-090 - Curitiba - PR.

ARTIGO ORIGINAL

SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA C SOBRE A DISLIPIDEMIA E LESÃO TECIDUAL NO *DIABETES MELLITUS* TIPO1: ESTUDO EXPERIMENTAL

SUPPLEMENTATION OF VITAMIN C ON DYSLIPIDEMIA AND TISSUE INJURY IN *DIABETES MELLITUS* TYPE 1: EXPERIMENTAL STUDY

DANIELLE AYR TAVARES DE ALMEIDA¹
CAMILA PEREIRA BRAGA¹
FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA²
ANA ANGÉLICA HENRIQUE FERNANDES³

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1, Estreptozotocina, Vitamina C
Keywords: Type 1 diabetes mellitus, Streptozotocin, Vitamin C

Resumo

Objetivo: O *Diabetes mellitus* (DM) é um problema de Saúde Pública, já que sua alta prevalência e incidência estão associadas a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos. Buscando-se evitar estas complicações, diversas alternativas estão sendo estudadas, dentre as quais se destacam antioxidantes como a vitamina C. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da vitamina C sobre alguns parâmetros bioquímicos séricos em ratos diabéticos induzidos. **Material e Métodos:** Foram utilizados 32 ratos *Wistar*, machos, distribuídos nos 4 grupos experimentais (n=8): G1 (normais, controle); G2 (normais, tratados com vitamina C); G3 (diabéticos); G4 (diabéticos, tratados com vitaminas C). O DM foi induzido com STZ (60mg/kg, i.p., dose única) e a vitamina C (250mg/kg) foi administrada por gavagem, em intervalos de 7 dias, durante 30 dias. O nível de significância adotado foi de 5% de probabilidade. **Resultados:** A administração da vitamina C diminuiu (p<0.05) o consumo alimentar e a glicemia em animais diabéticos, além disso, apresentou efeito benéfico (p<0.05) sobre o colesterol total, LDL-colesterol, creatinina e proteínas totais. **Conclusão:** Conclui-se que mesmo a vitamina C apresentando melhora de alguns parâmetros, ela não conseguiu reverter à dislipidemia causada pelo estado diabético e proteger dos danos causados pela estreptozotocina. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1416-1421.**

Abstract

Objective: Diabetes mellitus is a public health problem, since its high prevalence and incidence are associated with complications that compromise the productivity, quality of life and survival of individuals. Seeking to avoid these complications, several alternatives are being studied, among which stand out as the antioxidant vitamin C. Given the above, the present study was to evaluate the effect of vitamin C on some biochemical parameters in induced diabetic rats. **Material and Methods:** We used 32 male *Wistar* rats, were divided in the four experimental groups (n = 8): G1 (normal control), G2 (normal, treated with vitamin C), G3 (diabetes), G4 (diabetic treated with vitamin C). DM was induced with STZ (60mg/kg, ip, single dose) and vitamin C (250mg/kg) was administered by gavage at 7 days, 30 days. The level of significance was set at 5% probability. **Results:** The administration of vitamin C decreased (p <0.05) reduced food intake and blood glucose in diabetic animals also had a

beneficial effect (p <0.05) on total cholesterol, LDL-cholesterol, creatinine and total protein. **Conclusion:** We conclude that vitamin C even with improvement in some parameters, it was unable to reverse the dyslipidemia caused by diabetogenic state and protect from damage caused by streptozotocin. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1416-1421.**

INTRODUÇÃO

A vitamina C (ácido ascórbico) é hidrossolúvel e está presente especialmente em frutas cítricas e hortaliças (1). Dentre as inúmeras atuações farmacológicas da vitamina C destaca-se a sua propriedade antioxidante por neutralizar a ação de radicais livres. Estes estão envolvidos no processo precoce de envelhecimento, além de desencadear doenças crônicas degenerativas, como câncer, cardiovasculares e diabetes mellitus entre outras. Das várias funções do ácido ascórbico, a que se destaca é a sua capacidade de ceder e receber elétrons, caracterizando-se como substância antioxidante (1). O papel antioxidante da vitamina C reside na reação com os radicais hidróperóxido, formando-se radicais ascórbicos. Esta vitamina também participa da reciclagem da vitamina E através da redução do radical α -tocoferoxil ao α -tocoferol (2).

O *Diabetes mellitus* (DM) é considerado problema de Saúde Pública, uma vez que está associado a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento (3).

Há substancial evidência que o diabetes mellitus está associado à produção aumentada de radicais livres derivados do oxigênio molecular, denominadas de espécies reativas de oxigênio (ERO) (4).

As membranas celulares são susceptíveis ao estresse oxidativo, pois a EROs causam peroxidação em seus fosfolípidios, promovendo alterações estruturais com perda da integridade das membranas biológicas, da seletividade catiônica e liberação de conteúdo celulares conduzindo a morte celular (4). Esta citotoxicidade pode levar o extravasamento de certas enzimas como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), presentes no fígado e tecido cardíaco, para a corrente sanguínea. A presença de vitaminas antioxidantes pode manter a integridade da membrana plasmática ao impedir a liperoxidação (5). Estudos indicam a associação entre o aumento da atividade da ALT e disfunção hepática acompanhada por lesão hepatocelular, provocada frequentemente por esteatose com elevado risco de desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos com diabetes tipo 1 (6, 7, 8).

¹Programa de Pós-Graduação Ciências Biológicas (Farmacologia)/Instituto de Biociências - UNESP "Campus de Botucatu"

²Pós-Doutorando do Departamento de Anatomia /Instituto de Biociências - UNESP "Campus de Botucatu"

³Departamento de Química e Bioquímica/Instituto de Biociências - UNESP "Campus de Botucatu.

E-mail: braga_ca@yahoo.com.br

A administração de estreptozotocina (STZ) consiste num modelo experimental eficiente para indução do *diabetes mellitus* tipo 1, possibilitando o estudo de mecanismos patofisiológicos e a atividade hipoglicêmica de certos fármacos. É considerada agente diabotogênico, pois destrói seletivamente parte das células β -pancreáticas através da geração de ERO, com isso ocorre baixa atividade das enzimas antioxidantes e produção de ácido nítrico, que esgotam os níveis intracelulares de NADPH2 (9,10).

Estudos epidemiológicos indicam que a doença arterial coronariana e cerebrovascular ocorrem mais frequentemente em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 em relação àqueles não diabéticos (11, 12, 13). Estas complicações cardiovasculares, como relatado por Trevisan et al. (2006) (14), estiveram relacionadas ao perfil lipídico com potencial aterogênico, ou seja, elevada concentração de colesterol total, VLDL, LDL e triacilgliceróis e baixo nível de HDL, observado no diabetes mellitus tipo 1.

Evidências mostram que a hiperglicemia induz a o estresse oxidativo por mecanismos que envolvem a auto-oxidação da glicose, formação de produtos avançados finais de glicação avançada e ativação da via dos polióis (4, 15).

Assim, a administração de antioxidantes exógenos pode ser essencial no controle do diabetes mellitus e suas complicações (16). Estudos epidemiológicos estabelecem que uma nutrição rica em antioxidantes encontra-se relacionada inversamente com a ocorrência de doenças crônicas degenerativas mediadas por radicais livres (17).

Desde de que a hiperglicemia está associada ao estresse oxidativo em pacientes diabéticos, possivelmente em função de elevada geração de radicais e, até mesmo pelo esgotamento de componentes antioxidantes, a suplementação da vitamina C pode ser uma alternativa terapêutica, no sentido de amenizar as complicações clínicas estabelecidas no DM. Neste contexto, e diante dos relatos em torno das propriedades farmacológicas da vitamina C, o presente estudo teve como objetivo avaliar as alterações bioquímicas no diabetes mellitus tipo 1 e ação da vitamina C, através da glicemia, dislipidemia e toxicidade hepática e cardíaca.

MATERIAL E MÉTODOS

Instalação do experimento e grupos experimentais

Os procedimentos experimentais adotados estão de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, previstos pelo *Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA)*, e foram aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal do Instituto de Biociências/ UNESP - Campus de Botucatu.

Os animais foram provenientes do Biotério Central da UNESP - Campus de Botucatu e transferidos para o Laboratório de Experimentação Animal do Departamento de Química e Bioquímica/IB-UNESP-Botucatu. Foram utilizados 32 ratos (*Rattus norvegicus*), raça wistar, machos, com peso inicial em média de 250g, com 30 dias de idade. Os animais foram mantidos em gaiolas de plástico, num ambiente com temperatura ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) e fotoperíodo (ciclos 12:12 horas claro/escuro) controlados.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente e constituíram os seguintes grupos experimentais: G1= (n=8; controle não tratado) – ratos normais que receberam apenas ração comercial e água; G2= (n=8; controle tratado – vitamina C) – ratos normais que receberam ração comercial, água e vitamina C; G3= (n=8; diabéticos não tratados) – ratos diabéticos que receberam apenas ração comercial e água; G4= (n=8; diabéticos tratados – vitamina C) – ratos diabéticos que receberam ração comercial, água e vitamina C.

Indução do diabetes

O DM experimental foi induzido através da administração intraperitoneal de estreptozotocina (STZ), em dose única, na concentração de 60 mg/kg de peso corporal. A STZ foi diluída em tampão citrato de sódio 0,1M pH 4,5 e os animais

receberam 1 mL da solução preparada. Após 48 horas foram retiradas amostras sanguíneas por punção da cauda e a glicemia foi determinada através de glicosímetro (Advantage). Os animais que apresentaram concentração de glicose acima de 220 mg/dL foram considerados diabéticos e utilizados na experimentação (18).

Administração da vitamina C

Com o estabelecimento do estado diabético, a vitamina foi administrada através da via intragástrica (gavagem). Os animais pertencentes aos grupos G2 e G4 receberam vitamina C, na forma de ácido ascórbico (SIGMA - A-4544) na concentração de 250mg/kg de peso corporal (19). Os animais receberam a vitamina durante 30 dias, em intervalos de 7 dias.

Obtenção das amostras

As amostras de sangue e teciduais foram obtidas 7 dias após a última administração da vitamina, ou seja, no final do período experimental de 30 dias. Os animais receberam água e ração comercial (Purina Labina, Campinas-SP) *ad libitum* durante o período experimental. O controle de ingestão de água e de ração foi realizado diariamente e a pesagem dos animais efetuada semanalmente.

No final do período experimental (30 dias), os animais foram anestesiados (cloridrato de cetamina 10%, 0,1 mL/100g de peso corporal, i.p.) e sacrificados por fratura cervical e decapitação. O sangue foi coletado e o soro separado por centrifugação a 6000 rpm, por 15 minutos, e utilizado para determinação de proteínas totais, glicose, triacilgliceróis, colesterol total, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, uréia, creatinina, bem como a atividade da lactato desidrogenase (LDH – EC 1.1.1.27) e da alanina aminotransferase (ALT – EC 2.6.1.2).

Determinações séricas

As proteínas totais foram dosadas segundo método de *Biuret* (19), glicose sanguínea através do método colorimétrico na presença ação da glicose-oxidase (20), Triacilgliceróis pelo método enzimático segundo *Soloni* (20), Colesterol pela colesterol oxidase (19). As lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL) são precipitadas seletivamente pelo ácido fosfotungstíco. No sobrenadante encontram-se as lipoproteínas de alta densidade (HDL) determinadas pelo colesterol incorporadas as mesmas (19). Os valores de LDL e VLDL-colesterol foram obtidos pela equação de *Friedewald* (21). Creatinina dosada pelo método de *Folin-Wu* (19), uréia enzimaticamente através da urease (22), atividade da alanina aminotransferase e lactato desidrogenase através do consumo NADH2, segundo *Wilkinson* et al. (1965) (23).

Análise estatística

Para as variáveis bioquímicas estudadas foi utilizado o delineamento inteiramente casualizado, segundo esquema da análise de variância (ANOVA). O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5% de probabilidade e as estatísticas F foram significativas quando $p < 0.05$. Foi utilizado Teste de *Tukey* para a comparação entre as médias (24).

RESULTADOS

Através da Tabela 1 verifica-se que o ganho de peso dos animais diabéticos não tratados (G3) e tratados com vitamina C (G4), não diferiram entre si, mas demonstram-se diminuídos em relação ao controle (G1). O consumo de ração pelo G3 foi maior ($p < 0.05$) em comparação ao obtido para os animais diabéticos tratados com a vitamina C (G4). Embora a administração da vitamina tenha reduzido a quantidade de ração ingerida em animais diabéticos, não demonstrou queda em relação ao grupo controle (G1).

Em relação à ingestão de água pode-se verificar que os animais diabéticos não tratados (G3) e aqueles submetidos

ao tratamento com a vitamina C (G4) apresentaram maior ingestão de água, em relação aos grupos controle. Animais diabéticos também apresentaram aumento ($p < 0.05$) na concentração sérica de glicose, porém a administração da vitamina C em animais diabéticos demonstrou redução significativa neste parâmetro.

Na Tabela 2 estão apresentadas as determinações associadas ao perfil lipidêmico dos grupos experimentais. Animais diabéticos apresentaram elevação ($p < 0.05$) nas concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e de triacilgliceróis. Por outro lado, a administração da vitamina C em animais diabéticos reduziu os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol.

A concentração tanto de VLDL-colesterol como de triacilgliceróis permaneceu inalterada nos diabéticos suplementados com a vitamina C (G4). Quanto à concentração de HDL-colesterol, verifica-se queda ($p < 0.05$) para os animais submetidos à estreptozotocina (G3) bem como naqueles tratados com a

vitamina C (G4), em relação aos demais grupos experimentais.

A atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT) e de lactato desidrogenase (LDH) aumentou de forma significativa em animais diabéticos (G3) e em animais diabéticos que receberam vitamina C (G4), em comparação aos demais grupos (Tabela 3).

A concentração sérica de uréia aumentou ($p < 0.05$) em animais diabéticos não tratados (G4) e naqueles tratados com vitamina C (G5), comparativamente aos demais grupos, os quais não diferiram entre si. Considerando a concentração sérica de creatinina, o tratamento com a vitamina C em animais submetidos ao diabetes experimental (G4) provocou queda significativa neste parâmetro, mas não atingiu valores próximos aqueles obtidos para o grupo controle (G1).

Os resultados obtidos para os níveis de proteínas totais séricas indicam diminuição ($p < 0.05$) para os animais diabéticos (G3) ao passo que a administração da vitamina C (G4), aumentou ($p < 0.05$) este parâmetro comparativamente a estes animais. (tabela 4)

Tabela 1: Resultados médios obtidos para o peso corporal, consumo alimentar e consumo de água, e para a concentração sérica de glicose, para os diferentes grupos experimentais, na quarta semana analisada

GRUPOS	peso corporal (g)	consumo alimentar (g/dia)	consumo de água (mL/dia)	glicose (mg/dL)
G1	404,40 ± 20,56 b	23,56 ± 2,05 a	33,22 ± 0,91 a	99,86 ± 7,48 a
G2	412,49 ± 18,23 b	25,80 ± 0,79 a	36,06 ± 0,56 a	92,68 ± 6,18 a
G3	309,95 ± 17,39 a	43,42 ± 1,89 c	180,55 ± 25,80 b	311,36 ± 39,41 c
G4	289,18 ± 47,23 a	38,83 ± 2,72 b	165,63 ± 22,25 b	278,30 ± 19,61 b

Médias ± Desvio Padrão

Médias seguidas de letras distintas indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0.05$).

Tabela 2: Resultados médios obtidos para a concentração sérica de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triacilgliceróis e de HDL-colesterol, para os diferentes grupos experimentais.

GRUPOS	colesterol total (mg/dL)	LDL-colesterol (mg/dL)	VLDL-colesterol (mg/dL)	triacilgliceróis (mg/dL)	HDL-colesterol (mg/dL)
G1	102,98±9,92a	36,95±15,93a	15,62±1,50a	78,14±7,49a	50,41±11,34b
G2	104,97±9,58a	36,68±10,64a	15,39±1,38a	76,99±6,92a	52,90±11,16b
G3	271,60±16,42c	219,29±16,27c	27,43±2,87b	137,15±14,37b	24,89±5,50a
G4	251,69±14,53b	195,23±15,37b	26,48±3,12b	138,66±11,06b	30,00±5,93a

Médias ± Desvio Padrão

Médias seguidas de letras distintas indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0.05$).

Tabela 3: Resultados médios obtidos para a atividade da alanina aminotransferase (ALT) sérica e hepática, e da lactato desidrogenase (LDH) sérica e cardíaca, para os diferentes grupos experimentais.

GRUPOS	ALT (U/L)	LDH (U/L)
G1	94,63 ± 5,12 a	232,45 ± 22,66a
G2	94,72 ± 8,94 a	261,80 ± 24,66a
G3	209,97 ± 24,89b	497,50 ± 31,06b
G4	236,45 ± 26,28c	495,65 ± 36,97b

Médias ± Desvio Padrão

Médias seguidas de letras distintas indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0.05$).

Tabela 4: Resultados médios obtidos para a concentração sérica de uréia e creatinina e proteínas totais para os diferentes grupos experimentais

GRUPOS	uréia (mg/dL)	creatinina (mg/dL)	proteínas totais (g/dL)
G1	53,12 ± 10,65 a	0,71 ± 0,10 a	7,3 ± 0,8 c
G2	49,10 ± 9,06 a	1,92 ± 0,17 bcd	7,1 ± 0,9 c
G3	99,97 ± 9,27 b	2,19 ± 0,22 d	4,3 ± 0,7 a
G4	87,25 ± 23,92 b	1,87 ± 0,20 bc	5,6 ± 0,9 b

Médias ± Desvio Padrão

Médias seguidas de letras distintas indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0.05$).

DISCUSSÃO

O consumo alimentar e de água aumentou em animais diabéticos não tratados (G3) assim como a glicemia, porém sem aumento do peso corporal. Estes resultados são consistentes com *Evelson et al.* (10) e *Saeed et al.* (5), ao relatarem que a administração de estreptozotocina (STZ) desencadeia sintomas clássicos de DM tipo 1, tais como, hiperglicemia, polidipsia, poliúria, perda de peso corporal e aumento na ingestão alimentar.

Delfino et al. (9) e *Lenzen* (25) relataram que o efeito diabético da STZ é especificamente sobre as células β -pancreáticas devido à similaridade com a molécula da glicose, permitindo que a mesma seja internalizada via transportador GLUT2. Segundo os autores, a ação da STZ parece envolver a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) capazes de promoverem depleção às bases nitrogenadas da molécula de DNA em vários níveis, causando alterações letais no metabolismo das células β -pancreáticas e, conseqüentemente, comprometendo a produção e a secreção de insulina.

O elevado volume de água ingerido é decorrente da excessiva excreção de urina, altamente concentrada de glicose, decorrente de uma hiperglicemia persistente (26).

O decréscimo no peso corporal de animais diabéticos pode ser resultado da degradação excessiva de proteínas teciduais e/ou estruturais, principalmente as musculares, os quais contribuem expressivamente para manutenção do peso corporal (27).

Craven et al. (28) relataram que diversas alternativas estão sendo estudadas para manter o nível glicêmico dentro da faixa da normalidade, dentre as quais destacam a suplementação das vitaminas antioxidantes, em especial a vitamina C por suas ações potencialmente benéficas, reportadas no DM humano e experimental.

Embora tenha ocorrido o restabelecimento da homeostase glicêmica com a administração da vitamina C, não houve melhora no peso corporal.

A administração da vitamina C reduziu a glicemia em animais diabéticos, revelando maior utilização da glicose pelos tecidos periféricos, o que possivelmente contribuiu para controlar o consumo alimentar. Estes resultados são consistentes com *Upritchard et al.* (29) e *Evelson et al.* (10) ao reportarem o efeito benéfico da suplementação da vitamina C em pacientes diabéticos.

Estudos demonstram que a dislipidemia é considerado fator de risco importante na prevalência de eventos cardiovasculares relacionados principalmente à aterosclerose. As conseqüências da doença vascular aterosclerótica constituem uma das principais causas de morbimortalidade a pacientes diabéticos (30).

No presente estudo, animais com DM tipo 1 (G3) demonstraram aumento na concentração sérica tanto de colesterol total e como de LDL-colesterol em relação ao controle. Estes resultados encontram respaldo na literatura ao avaliar estudos em pacientes diabéticos com perfil lipídico aterogênico, ou seja, taxas elevadas de colesterol total e LDL-colesterol plasmáticos,

o que esteve relacionada com a hiperglicemia (14, 31, 32).

Além disso, a glicemia elevada pode promover a glicação de partículas de LDL-colesterol. As LDL-colesterol glicadas apresentam baixa especificidade com receptores de membrana, o que poderia prejudicar a endocitose e a internalização da lipoproteína na célula (33). O acúmulo de LDL glicada apresenta efeitos pró-aterogênicos, tendo início o processo inflamatório local, que consiste em uma série de eventos como toxicidade às células endoteliais, recrutamento de células de *foam* e aterosclerose (34).

A suplementação da vitamina C promoveu redução no nível sérico de colesterol total e conseqüentemente de LDL-colesterol em animais diabéticos. Estes resultados podem ser explicados, desde que a vitamina C acelera a conversão de colesterol em ácidos biliares, e assim excretado (35).

No presente estudo, a concentração sérica tanto de triacilgliceróis como de VLDL-colesterol não diminuiu com a administração da vitamina C em ratos diabéticos. resultados opostos foram obtidos por *Krarakilcil et al.* (36) ao demonstrar queda nestes lipídios no *diabetes mellitus* tipo 1, na presença de vitamina C.

Vários estudos relatam que o aumento da atividade da ALT na corrente sanguínea no sangue de indivíduos diabéticos é atribuído à disfunção hepática envolvendo alterações na integridade das membranas celulares e injúria tecidual, provocadas pelo estresse oxidativo, estabelecido nesta condição patológica (37,38). No presente estudo a administração da vitamina C em animais diabéticos (G4) diminuiu a atividade sérica da alanina aminotransferase. Este resultado pode ser explicado desde que a vitamina C apresente atividade antioxidante e atue reduzindo a lipoperoxidação e, conseqüentemente a preservação da integridade das membranas biológicas (39,40), impedindo, portanto, o aumento excessivo desta enzima. Este achado é consistente com os relatos de *Karakilcik et al.* (36) que ao observarem queda na atividade sérica da ALT concluíram que a vitamina C reduziu os danos hepáticos estabelecidos no estado diabético. A literatura relata quadro clínico de disfunção hepática no *diabetes mellitus* tipo 1, uma vez que o hipoinulinismo estimula a mobilização de ácidos graxos e a hiperglicemia estabelecida induz estresse oxidativo, o que pode provocar peroxidação lipídica e lesão celular (40).

No *diabetes mellitus* tipo 1 ocorre alteração no metabolismo de carboidratos, os quais não são adequadamente oxidados para gerar energia. Neste caso, proteínas teciduais são degradadas e a cadeia carbônica dos aminoácidos é empregada como combustível metabólico e o grupamento α -amino, na forma de íon amônio (NH_4), é convertido em uréia no fígado (41).

No presente estudo, os resultados mostram aumento no nível sérico tanto de uréia como de creatinina no grupo de animais diabéticos. De acordo com *El-Demerdash et al.* (42) a alta concentração de uréia no plasma sanguíneo é indicação de elevado catabolismo de proteínas. Além disso, a disfunção renal, em condições diabéticas, pode contribuir para a elevação

tanto de uréia como de creatinina (5). A suplementação da vitamina C em ratos diabéticos reduziu a concentração de uréia, porém de forma não significativa, e de creatinina. Resultados semelhantes foram reportados por *Bonnefont-Rousselot* (16), onde a vitamina C foi eficiente em reduzir danos renais no DM, comprovado pelos níveis reduzidos de creatinina.

Desta forma, pode-se associar o decréscimo da uréia a baixa produção pelo fígado, indicando maior controle sobre a degradação protéica e melhora na função renal, uma vez que o nível de creatinina também diminuiu nestes animais. Em adição, o controle sobre a hiperglicemia pode ter contribuído para reduzir os danos renais. Vários mecanismos explicam a relação entre disfunção renal, acompanhada por proteinúria e, dislipidemia. *Vaziri et al.*(43) verificaram que a hipoalbuminemia estimula a atividade da hidroximetilglutaril-CoA redutase e consequentemente aumento da síntese de colesterol e hipercolesterolemia. A baixa concentração de HDL também esteve associada a proteinúria elevada, uma vez que as anormalidades renais reduzem a atividade da lecitina-colesterol acil transferase (44).

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que o diabetes mellitus tipo 1 promoveu alterações metabólicas reveladas pela hiperglicemia e dislipidemia e a vitamina C foi eficiente em controlar a colesterolemia. A exposição à estreptozotocina, na ausência e presença da vitamina C, causou danos hepáticos e cardíacos, evidenciados pela elevação na atividade das enzimas ALT e LDH. A vitamina C reduziu os níveis de uréia e de creatinina e elevou a concentração sérica de proteínas, provavelmente pela queda da proteinúria, em ratos diabéticos.

Referências

- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz: Fundamentos de Química Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- Dutra-Oliveira JE, Marchini JS. Ciências Nutricionais. 3ª reimpressão. São Paulo: Sarvier, 2003.
- Williams R, Airey M. Epidemiology and public health consequences of diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18:1-12.
- Fakher SH, Djalali M, Tabei SMB, Zeraati H, Javadi E, Sadeghi MR, Mostafavi E, Fatehi F. Effect of vitamins A, E, C and Omega-3 fatty acids on lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetes rats. *Iranian Journal of Public Health* 2007; 36: 58-63.
- Saeed MK, Deng Y, Dai R. Attenuation of biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats by oral administration of extracts and fractions of *Cephalotaxus sinensis*. *Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition* 2008; 42: 21-28.
- Munns CFJ, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch, J. Hepatic glycogenesis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *Journal of Paediatric Child Health* 2000; 36: 449-452.
- Lleds JS, Forman EM, Morley S, Scott AR, Tesfaye S, Sanders DS. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabetic Medicine* 2009;26: 1235-1241.
- Manna P Das J, Ghosh J, Sil PC. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I κ B α /NF- κ B, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radical Biology & Medicine* 2010; 48: 1465-1484.
- Delfino VDA, Figueiredo JF, Matsuo T, Favero ME, Matni AM, Mocelin AJ. Diabetes mellitus induzido por estreptozotocina: comparação em longo prazo entre duas vias de administração. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2002; 24: 31-36.
- Evelson P, Susemihl C, Villarreal I, Liesuey S, Rodríguez R, Peredo H, Lemberg A, Perazzo J, Filinger E. Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocin-diabetes rats. *Annals of Hepatology* 2005; 4: 115-120.
- Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY study (Pathological Determinant of Atherosclerosis in Youth). *Annals NY Academic Science* 1997; 817: 179-188.
- Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner

- SM. Report of the national heart, lung, and blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005; 111: 3489-3493.
- Raile, K., Galler, A., Hofer, S., Herbst, A., Dunstheimer, D., Busch, P., Holl, R.W. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30: 2523-2528.
- Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006, 17:145-147.
- Bruce-Chertow JC. Advances in Diabetes for the the millennium: vitamins and oxidant stress in Diabetes na its complications. *Medscape General Medicine* 2004; 6: 124-130.
- Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treatments in Endocrinology* 2004; 3: 41-52.
- Bray TM. Dietary antioxidants and assessment of oxidative stress. *Nutrition* 2000; 16: 578-581.
- Babu PS, Srinivasan K. Renal lesions in streptozotocin induced diabetic rats maintained on onion capsaicin containing diets. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1995; 10: 477-483.
- Moura RA. Técnicas de Laboratório, 2ª ed., São Paulo: Atheneu, 1982.
- Soloni FG. Simplified manual method for determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry* 1971 17: 531-534.
- Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by different methods. *Clinical Chemistry* 1977; 23: 882-884.
- Fawcett JK, Scoth JE. A rapid and precise method for the determination of urea. *Journal of Clinical Pathology* 1960; 13: 156-159.
- Wilkinson JH. Introducción al diagnóstico enzimático. 3.ed. Buenos Aires: Ediciones Toray, 1965. 310p.
- Zar JH. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice, 1996. 718p.
- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 216-226.
- Devlin TM. Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas. 6ª ed. São Paulo: Blücher, 2007.
- Kumar G, Murugesan AG, Rajasekara PM. Effect of *Helicteres isora* bark extract on blood glucose and hepatic enzymes in experimental diabetes. *Pharmazie* 2006; 61: 353-355.
- Craven PA, Derubertis FR, Kagan VE, Melhem M, Studer RK. Effects of supplementation with vitamin C or E on Albuminuria, Glomerular TGF- α , and Glomerular size in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997; 8: 1405-1414.
- Upritchard JE, Sutherland WHF, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 733-738.
- Alderson NL, Chachich ME, Frizzell N, Canning P, Metz TO, Januszewski AS, Youssef NN, Stitt AW, Baynes JW, Thorpe SR. Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in the streptozotocin diabetic rat. *Diabetologia* 2004; 47: 1385-1395.
- Haidara M, Khioussy H, Ammar H. Impact of α -tocopherol and vitamin C on endothelial markers in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Medical Science Monitor*, 2004; 10: 41-46.
- Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, Ley K. Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2007; 4: 131-140.
- Valastyan S, Thakur V, Johnson A, Kumar K, Manor D. Novel transcriptional activities of vitamin E: inhibition of cholesterol biosynthesis. *Biochemistry* 2008; 47: 744-752.
- Matheus ASM, Cobas RA, Gomes MB. Dislipidemias no Diabetes melito tipo 1: abordagem atual. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo* 2008; 52: 334-426.
- Fidanza, A.; Audisio, M. Vitamins and lipid metabolism. *Acta vitaminologica et Enzymologica* 1982; 4: 105-114.
- Karakilcik AZ, Zerim M, Arslan O, Nazligul Y, Vural H. Effects of vitamin C and E on liver enzymes and biochemical parameters of rabbits exposed to aflatoxin B1. *Veterinary & Human Toxicology* 2004; 46: 190-192.
- Arkkila P, Koskinen IM, Ronnema T, Seppanen E, Vliikari JS. Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2001; 52: 113-118.
- Takaiki H, Uchigata Y, Iwasaki N, Iwamoto Y. Transient elevation of

- liver transaminase after starting insulin therapy for diabetic ketosis or ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Research & Clinical Practice** 2004; 64: 27-32.
39. Çelik S, Baydaş G, Yılmaz Ö. Influence of vitamin E on the levels of fatty acids and MDA in some tissues of diabetic rats. **Cell Biochemistry and function** 2002; 20: 67-71.
40. Alper G, Olukman M, İrer S, Çağlayan O, Duman E, Yılmaz C, Ülker S. Effect of vitamin E and C supplementation combined with oral antidiabetic therapy on the endothelial dysfunction in the neonatally streptozotocin injected diabetic rat. **Diabetes / Metabolism Reviews** 2005; 22: 190-197.
41. Voet D, Voet JG, Pratt C.W. Fundamentos de bioquímica. 6.ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2008.
42. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and farlic in alloxan-induced diabetic rats. **Food & Chemical Toxicology** 2005; 43: 57-63.
43. Vaziri ND, Liang K, Park JS. Acquired lecithin: cholestrol acyltransferase (LCAT) deficiency in nephrotic syndrome. **American Journal Physiology** 2001; 49: 823-829.
44. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanism of altered cholesterol metabolism in focal glomerulosclerosis. **Kidney International** 2003; 632: 1756-1763.

Recebido em: 03-04-2012

Revisado em: 18-04-2012

Aceito em: 26-04-2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Camila Pereira Braga

Rubião Júnior – Cep: 18618-970, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Departamento de Química e Bioquímica - Instituto de Biociências - UNESP

Trabalho foi desenvolvido no Departamento de Química e Bioquímica/Instituto de Botucatu - UNESP, e teve apoio financeiro, através de bolsa de mestrado, concedida pelo CNPq.

LIGA PARANAENSE DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA



GRUPO DE ESTUDOS
TRABALHOS CIENTÍFICOS
CURSOS E PALESTRAS
PROJETOS NA COMUNIDADE

Membros 1º semestre 2012:

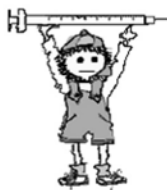
Fernanda Mayara Lazare Magrini
Laís Zanlorenzi
Francielly Gonçalves Blum
Juliana Carla Hecke
Marcela Cunha da Silva
Michelle Giovanella
Camilla Galo Pilger
Graziella Esmanhotto Facin
Mariana Pirajá Genta
Marcela Robl
Patricia Oliboni do Amaral

COORDENAÇÃO DOCENTE: Dra. Mirnaluci Ribeiro Gama

COORDENAÇÃO ACADÊMICA: Patricia O. do Amaral



HUEC



Projeto DOCE



Unidade de Diabetes
do HUEC

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ANTICORPOS ANTI RNP E ANTI SM EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

ANTI RNP AND ANTI SM AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

MARINA ZAPONI MELEK**
MELISSA FAVILE ERDMANN**
THELMA L SKARE*

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico, Auto anticorpos, Anti SM, Anti RNP
Key Words : Systemic lupus erythematosus, Auto antibodies, Anti SM, Anti RNP

Resumo

Justificativa – Anticorpos anti RNP e anti Sm têm sido associados com diferentes manifestações clínicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) conforme o grupo populacional estudado. **Objetivo:** Estudar a prevalência de anticorpos anti-Sm e anti-RNP numa população sul brasileira assim como suas associações clínicas e sorológicas com cada um de maneira isolada ou com a presença de ambos. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 209 pacientes com LES quanto a achados clínicos e sorológicos, dividiu-se em 4 grupos: 1- só com anti RNP positivo; 2- só com anti Sm positivo, 3- com os dois auto anticorpos e 4- com nenhum deles. **Resultados:** A prevalência do anticorpo anti Sm foi de 24,15% e do anti-RNP de 25,6%. Uma associação positiva entre a presença do anti RNP com anti-Sm foi encontrada ($p < 0.0001$). Encontraram-se associações entre a presença simultânea dos dois auto-anticorpos estudados com fenômeno de *Raynaud* ($p = 0.0012$), leucopenia ($p = 0.001$) e linfopenia ($p < 0.0001$). O anti-Ro estava associado com a presença simultânea dos dois auto anticorpos ($p = 0.008$) e com a do anti-RNP isolado (0,027); a presença de miosite ($p = 0.009$) e de hipertensão pulmonar ($p = 0.029$) com anti-Sm. **Conclusão:** A presença de anticorpos anti-RNP e anti-Sm deve alertar o clínico para uma vigilância mais cuidadosa no que se refere a manifestações hematológicas (leucopenia e linfopenia), *Raynaud*, miosite e hipertensão pulmonar. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1423-1427.**

Abstract

Background: Anti-RNP and anti-Sm auto antibodies have been associated with different clinical manifestations in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) according to the studied population. **Objective:** To study the prevalence of anti-Sm and anti-RNP in a southern Brazilian population as well as their clinical and serological associations with each one or both. **Methods:** This is a retrospective study of 209 patients with SLE and the clinical and serologic findings, dividing them into four groups: 1 - only with anti RNP positive; 2 - with only positive anti Sm, 3 - with the two autoantibodies and 4 - without any of them. **Results:** The prevalence of anti-Sm was 24.15% and anti-RNP of 25.6%. A positive association between presence of anti RNP and anti-Sm was found ($p < 0.0001$). Associations were found between the simultaneous presence of two studied autoantibodies with Raynaud's phenomenon ($p = 0.0012$), leukopenia ($p = 0.001$)

and lymphopenia ($p < 0.0001$). The anti-Ro was associated with the simultaneous presence of two autoantibodies ($p = 0.008$) and with anti-RNP alone (0.027); the presence of myositis ($p = 0.009$) and pulmonary hypertension ($p = 0.029$) with anti-Sm. **Conclusion:** The presence of anti-RNP and anti-Sm should alert the clinician to a more careful surveillance with regard to hematologic manifestations (leukopenia and lymphopenia), Raynaud's phenomenon, myositis, and pulmonary hypertension. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1423-1427.**

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença heterogênea. Seu fenótipo pode ser modulado por fatores ambientais e raciais os quais influem não só no espectro clínico mas, também, no perfil sorológico e gravidade da doença (1).

Anticorpos anti-Sm e anti-RNP têm sido encontrados em pacientes com LES numa prevalência que vai de 10 a 30% para o anti Sm e de 30 a 40% para o anti RNP (1). A presença do anti-RNP tem sido descrita como mais alta na raça negra e em asiáticos do que em caucasianos (2,3); o anti-Sm é mais comum em afro descendentes (4) e tanto anti-RNP como anti-Sm tem sido associados com a presença de HLA DR2 e 4 o que pode explicar uma agregação familiar destes auto anticorpos (1).

Os anticorpos anti-Sm são considerados altamente específicos para o LES fazendo inclusive parte dos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico dessa doença (5); já os anticorpos anti-RNP tem sido encontrado em uma grande variedade de doenças nas quais se incluem o LES, lúpus discóide, artrite reumatóide, esclerose sistêmica, polimiosite, Síndrome de Sjögren e doença mista do tecido conjuntivo (4,5,6).

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP são dirigidos contra proteínas do espliceossoma que estão dentro do núcleo, promovendo o aparecimento de FAN positivo do tipo pontilhado grosso (4,7). O espliceossoma é formado por complexos RNA/proteínas que catalizam a excisão dos íntrons da molécula de pré-RNA mensageiro. São encontradas em várias partes da célula como núcleo, nucléolo, citoplasma e mitocôndria. Aquelas que estão no núcleo são conhecidas como snRNPs (*small nuclear ribonucleoprotein complex*) e podem ser divididas em 6 porções homólogas que são denominadas de U1 até U6-snRNP (5). Anticorpos anti-Sm são dirigidos contra proteínas no centro das U1, U2, U4 e U5 snRNP; os anti-RNP reagem contra proteínas associadas ao U1-RNP (5).

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (FEPAR)

**9º Período do Curso de Medicina Faculdade Evangélica do PR

E-mail: tskare@onda.com.br

Altos títulos de anti-Sm tem sido observados em lúpus mais ativo, com maior envolvimento do SNC (8). Já a presença do anti-RNP parece estar ligada ao fenômeno de *Raynaud*, miosite, dismotilidade de esôfago e ausência de nefrite, em estudos feitos com uma população mista, abrangendo tanto pacientes com LES como pacientes de doença mista do tecido conjuntivo (9).

Segundo *Fisher* e cols (10) todo paciente de LES com anti-Sm tem também anti-RNP; aqueles que porventura apresentem só o anti-Sm virão a desenvolver o anti-RNP mais tarde. Essa íntima associação entre eles torna difícil saber exatamente qual dos anticorpos está influenciando na clínica apresentada.

No presente estudo analisamos a população de LES no Sul do Brasil no sentido de avaliar a possível associação dos auto anticorpos anti-RNP e anti-Sm com achados clínicos e sorológicos da doença nessa população.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Após aprovação do presente estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa local foram estudados retrospectivamente 207 pacientes com diagnóstico de LES acompanhados no ambulatório nos últimos 5 anos. Todos os pacientes completavam pelo menos 4 critérios classificatórios para diagnóstico de LES do Colégio Americano de Reumatologia (11). Os prontuários foram revisados para dados demográficos (sexo, idade, idade ao diagnóstico, tempo de doença e etnia), achados clínicos e sorológicos. Os achados clínicos listados foram os incluídos nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia para Classificação de LES de 1982 e por eles definidos (11). A saber: eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, pleurite, pericardite, proteinúria (>0,5g/dia), hemólise, leucopenia (<4.000leu/mm³), linfopenia (<1.500 /mm³) e trombocitopenia (<100.000/mm³). Além disso, procurou-se presença de *Raynaud*, artralguas, síndrome sicca, enxaqueca associada, miosite, hipertensão pulmonar, trombozes, fibromialgia secundária e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) secundária. A presença de *Raynaud* foi definida como palidez de dedos de mãos e/ou pés após exposição ao frio ou estresse. Artralgia foi definida como dor articular sem achados inflamatórios locais; síndrome sicca como a presença de queixas de securas oculares e orais não atribuídos a uso de medicamentos. Miosite foi identificada pela clínica e de fraqueza proximal e aumento de enzimas musculares. Trombozes foram consideradas quando identificadas pelo médico ou por exame de imagem. Hipertensão pulmonar foi definida como achados ecocardiográficos ou de cateterismo com achados de pressão de artéria pulmonar acima de 30mm Hg em repouso. Para diagnóstico de SAF secundária e de fibromialgia secundária adotaram-se os critérios do ACR de 2006 para SAF e de 1990 para fibromialgia para a classificação da forma primária dessas entidades (12,13). Enxaqueca foi definida como tal seguindo-se a definição da Classificação Internacional de Cefaléias (14). Febre foi considerada quando a temperatura encontrada estava acima de 37.5 sem nenhuma infecção a que pudesse ser atribuída.

A seguir coletaram-se dados de auto-anticorpos. Para fins de análise estatística a amostra foi dividida em 4 grupos:

- 1) grupo dos pacientes com presença de anti-Sm e de anti-RNP (denominado RNP e Sm+);
- 2) grupo com anti-RNP positivo e anti-Sm negativo (denominado RNP+);
- 3) grupo de pacientes com-Sm positivo e anti-RNP negativo (denominado Sm +) e
- 4) grupo de anti-RNP e anti-Sm negativos (denominado Sm e RNP-).

Os dados foram agrupados em tabelas de contingência e de frequência sendo realizados os testes de *Fisher* e de

qui-quadrado para dados nominais e de T de student, *Mann Whitney*, *one way ANOVA* e *Krukall Wallis* para os numéricos com auxílio do software *Graph Pad Prism* versão 4.0. A significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

a) Características da amostra estudada

A amostra compunha-se de 207 pacientes com idade entre 15 e 75 anos (média de 38.91±12,54 anos) com diagnóstico feito entre 8 e 69 anos (média de 29,75 ±12,09 anos) sendo 10 (4,8%) homens e 197 (95,16%) mulheres. Com tempo de doença entre 1 a 38 anos (mediana de 8 anos). Existiam dados acerca de etnia de pacientes em 119 pacientes sendo 36 (30,2%) afro-descendentes (pardos, mulatos e negros), 81(68,06%) caucasianos e 1 (0,8%) de origem asiática.. Nesta amostra existiam 167/207 (80,6%) pacientes com fotossensibilidade; 99/207 (47,8%) com eritema malar, 35/207 (16,9%) com lúpus discóide, 100/207 (48,3%) com úlceras orais, 21/208 (10,1%) com convulsões, 16/207 (7,72%) com psicose, 25/207 (12,1%) com pericardite, 33/207 (15,9%) com pleurite, 87/207 (42,1%) com glomerulonefrite, 68/207 (32,8%) com leucopenia; 27/207 (13,1%) com linfocitopenia, 20/207 (9,6%) com anemia hemolítica; 39/307 (18,8%) com plaquetopenia, 90/207 (43,3%) com fenômeno de *Raynaud*, 40/207 (19,3%) com sintomas de síndrome sicca, 16/207 (7,7%) com trombose, 136/207 (65,7%) com artrite, 53/207 (25,6%) com artralguas, 11/206 (5,3%) com miosite; 92/207 (44,4%) com enxaqueca, 25/207 (12,1%) com SAF secundária, 32/207(15,4%) com fibromialgia secundária, e 9/207(4,3%) com hipertensão pulmonar.

No que se refere aos achados sorológicos: 68/207 (32,8%) tinham anti-Ro, 38/207 (18,3%) tinham anti-La, 72/207 (34,7%) tinham anti-dsDNA, 34/207 (16,4%) tinham anticardiolipina IgG positivo, 37/207 (17,8%) tinham aCl IgM positiva e 34/194 (17,52%) tinham LAC positivo.

O anti-Sm foi positivo em 50/207 (24,15%) e o anti-RNP em 53/207 (25,6%) Estudando-se a associação da presença do anti-RNP com anti-SM encontrou-se uma associação positiva (p<0.0001; OR =13,39; 95%IC de 6,32 a 28,36)

b) Estudos de associação anti RNP e anti SM com as características clínicas, demográficas e sorológicas

Observando-se a variabilidade dos dados demográficos em associação com a presença dos anticorpos anti-Sm e RNP conforme os quatro grupos anteriormente definidos encontraram-se os dados dispostos na **tabela 1**.

Na **tabela 2** encontra-se a análise das associações entre variáveis clínicas e a presença dos anticorpos anti-Sm e anti-RNP de acordo com os grupos previamente estabelecidos, podendo-se observar diferenças significantes quanto à presença de *Raynaud*, leucopenia e linfopenia, miosite e hipertensão pulmonar.

Estudando-se o perfil sorológico nestes mesmos pacientes, encontraram-se os dados da **tabela 3** onde é possível notar diferença estatisticamente significativa para o anti-Ro/SS-A.

As variáveis que demonstraram diferença estatística, a saber: presença de *Raynaud*, miosite, leucopenia e linfocitopenia, hipertensão pulmonar e presença de anti Ro, foram re-estudadas no sentido de esclarecer entre quais grupos se encontrava essa diferença. Os achados encontram-se na **tabela 4**. Sua análise mostra que a presença do fenômeno de *Raynaud* é maior naqueles que têm os dois auto anticorpos (Sm e RNP) simultaneamente, assim como as leucopenias e linfocitopenias, embora nestas últimas exista uma tendência para associação com o RNP. A hipertensão pulmonar e a miosite é mais freqüente nos anti-Sm positivos; o anti-Ro é mais comum naqueles com anti-RNP (isolado ou junto com o Sm).

TABELA 1- Dados demográficos em 207 pacientes com lúpus eritematosos sistêmico de acordo com presença de ANTI RNP E ANTI SM

	SM e RNP + n=33	RNP + n=20	Sm + n=17	SM e RNP - n=137	p
Homens/mulheres	3H/30M	1H/19M	1H/16M	5H/132M	0,62
Idade média ao diagnóstico (anos)	25,55±10,57	30,70±8,933	31,00±9,772	30,48±12,96	0,18
Idade media atual (anos)	32,73±11,02	40,00±8,49	40,18±9,20	40,09±13,35	0,02
Tempo médio de diagnóstico (anos)	7,21±5,11	9,30±5,60	9,62±5,56	9,77±7,08	0,25
Etnia	C- 80,9% A-19,0%	C- 75% A- 25%	C- 63,6% A- 36,3%	C- 68% A- 32%	0,63

H= Homens; M= mulheres; C= caucasianos; A=afrodescendentes

Tabela 2 - Dados clínicos em 207 pacientes com lúpus eritematosos sistêmico de acordo com presença de ANTI RNP E ANTI SM

	SM e RNP + n=33	RNP + n=20	Sm + n=17	SM e RNP - n=137	p
Fotossensibilidade	23/33 (69,6%)	17/20 (85%)	13/17(76,4%)	112/137 (81,75%)	0,41
Aftas	15/33 (45,4%)	6/20 (30%)	8/17 (47,1%)	49/137 (35,7%)	0,53
Raynaud	22/33 (66,6%)	9/20 (45%)	10/17 (58,8%)	19/137 (13,8%)	<0,0001
Serosite	8/33 (24,2%)	4/20 (20%)	6/17 (35,2%)	19/137 (13,8%)	0,11
GNF	17/33 (51,5%)	8/20 (40%)	8/17 (47,1%)	45/137 (32,8%)	0,19
Leucopenia	20/33 (60,6%)	9/20 45%	3/17 (17,6%)	39/137 (28,4%)	0,0016
Linfopenia	11/33 (33,3%)	4/20 (20%)	1/17 (5,8%)	10/137 (7,2%)	0,0004
A, hemolítica	5/33 (15,1%)	2/20 (10%)	1/17 (5,8%)	12/137 (8,7%)	0,66
Plaquetopenia	8/33 (24,2%)	2/20 (10%)	0/17 (0%)	27/137 (19,7%)	0,13
S, sicca	5/33 (15,1%)	4/20 (20%)	6/17-(35,2%)	29/137 (21,1%)	0,43
Trombose	3/33 (9,1%)	1/20 (5%)	0/17 (0%)	11/137 (8,0%)	0,62
Artrite	23/33 (69,6%)	15/20 (75%)	11/17 (64,7%)	88/137 (64,2%)	0,77
L. discóides	9/33 (27,2%)	5/20 (25%)	3/17 (17,6%)	17/137 (12,4%)	0,13
Miosite	1/33 (3,03%)	1/19 (5,2%)	4/17 (23,5%)	6/137 (4,3%)	0,049
Enxaqueca	15/33 (45,4%)	10/20 (50%)	5/17 (29,4%)	62/137 (45,2%)	0,60
Convulsões	2/33 (6,1%)	1/20 (0,5%)	1/17 (5,8%)	17/137 (12,4%)	0,51
Psicose	5/33 (15,1%)	0/19 (0%)	3/17 (17,6%)	8/137 (5,8%)	0,06
Artralgia	6/33 (18,1%)	4/20 (20%)	5/17 (29,4%)	29/137 (21,1%)	0,82
Eritema malar	17/33 (51,5%)	8/20 (40%)	7/17 (41,1%)	67/137 (48,9%)	0,79
Febre	3/33 (9,1%)	1/20 (5%)	0/17 (0%)	5/137 (3,6%)	0,43
SAF secundária	6/33 (18,1%)	3/20 (15%)	1/17 (5,8%)	11/137 (8,0%)	0,27
FM secundaria	4/33 (12,1%)	4/20 (20%)	3/17 (17,6%)	21/137 (15,3%)	0,88
H, pulmonar	1/33(3,1%)	1/20 (5%)	3/17 (17,6%)	4/137 (2,9%)	0,044

GNF=- glomerulonefrite; A, hemolítica= anemia hemolítica; S sicca= síndrome sicca; L, discóide = lesões discóides, SAF= síndrome do anticorpos antifosfolípide; FM= fibromialgia; H, pulmonar= hipertensão pulmonar

Tabela 3 – Dados sorológicos em 207 pacientes com lúpus eritematosos sistêmico de acordo com presença de ANTI RNP E ANTI SM

	SM e RNP + n=33	RNP + n=20	Sm + n=17	SM e RNP - n=137	p
Anti RO	17/33 (51,5%)	10/20(50%)	4/16 (25%)	38/137 (27,7%)	0,02
Anti La	7/32 (21,8%)	7/20 (35%)	4/17 (23,5%)	20/137 (14,5%)	0,13
Anti DNA	17/33 (51,5%)	6/20 (30%)	8/16 (50%)	41/137 (29,9%)	0,11
aCl IgG	5/31 (16,1%)	3/20 (15%)	2/16 (25%)	24/135 (17,7%)	0,94
aCl IgM	7/32 (31,8%)	4/20 (20%)	4/17 (23,5%)	22/137 (16,1%)	0,76
LAC	6/32 (18,7%)	4/18 (22,2%)	2/15 (13,3%)	21/127 (16,5%)	0,90

aCl= anticardiolipina; LAC= lúpus anticoagulante

Tabela 4 - Análise dos subgrupos de pacientes com lupus eritematoso sistêmico e com raynaud, hipertensão pulmonar, miosite, leucopenia e linfocitopenia e anti ro associados de acordo com reseqção?? Do anti rnp e sm.

	Anti RNP+ X Anti SM+	Anti RNP e SM+ X Anti RNP e SM -	Anti RNP + X Anti RNP e SM-	Anti Sm+ X Anti RNP e SM -
Raynaud	RNP+ 45% Sm+ 58,8% p=0,51	RNP e SM+ 66,6% RNP e SM - 35,76% p=0,001	RNP+ 45% RNP e SM - 35,7% p=0,42	Anti Sm+ 5,8% RNP e SM - 35,7% P=0,06
Hipertensão pulmonar	RNP+ 5% Sm+ 17,6% p=0,31	RNP e SM+ 3,0% RNP e SM - 2,9% p=1,00	RNP+ 5% RNP e SM - 2,9% p= 0,49	Anti Sm+ 17,6% RNP e SM - 2,9% p= 0,02
Anti Ro	RNP+ 52,6% Sm+ 33,3% p=0,16	RNP e SM+ 52,6% RNP e SM - 27,7% P=0,008	RNP+ 52,6% RNP e SM - 27,7% p= 0,027	Anti Sm+ 25% RNP e SM - 20,4% p= 1,00
Leucopenia	RNP+ 45% Sm+ 17,6% p=0,09	RNP e SM+ 57,5% RNP e SM - 28,4% p=0,0010	RNP+ 45% RNP e SM - 28,4% p=0,08	Anti Sm+ 17,6% RNP e SM - 28,46% p= 0,24
Linfopenia	RNP+ 20% Sm+ 23,5%	RNP e SM+ 33,3%	RNP+ 20% RNP e SM -	Anti Sm+ 5,8% RNP e SM - 7,35%

DISCUSSÃO

A análise do perfil de auto-anticorpos no LES pode auxiliar o clínico a prever as manifestações clínicas esperadas. Exemplos dessas associações são a presença do anti-dsDNA que tem sido ligada a manifestações renais (15), a do anti-Ro que tem sido associada com lúpus neonatal e fotossensibilidade (16) e a dos anticorpos antifosfolípidos que acompanham as trombozes venosas e arteriais (17). Todavia no que se refere aos demais auto anticorpos, os achados não são tão uniformes. É o caso do anti-RNP e do anti-Sm.

Hoffman et al (18), ao estudarem 289 pacientes europeus com LES encontraram associação entre a presença do anti-RNP com Raynaud, febre, artrite, leucopenia e eritema malar. Outros confirmaram a associação deste anticorpo com Raynaud (19,20). Furtado et al (21) encontraram associação entre anti-

-RNP, achados capilaroscópicos com padrão SD e fenômeno de Raynaud ao estudar 100 pacientes com lúpus. O envolvimento renal em pacientes com anti-RNP foi considerado mais branda por determinados autores (22), embora Bastian et al (23) tenham encontrado uma associação entre sua presença e a de nefrite lúpica. Tang et al (24) ao estudar população do sul da China observou associação do anti-RNP com Raynaud e fotossensibilidade e do anti-Sm com pericardite, leucopenia, eritema malar e lesão discóide.

No que se refere ao anti-Sm, Winn et al (25) encontraram associação desse anticorpo com anti-dsDNA em pacientes com doença grave do sistema nervoso central e com doença renal mais branda. Já To et Petri (26) ao estudarem grupos de auto-anticorpos em pacientes com LES, observaram que o grupo de pacientes com anti-RNP e anti-Sm tinham menor

grau de proteinúria, de linfocitopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica e, ao contrário do encontrado do pesquisador anterior, não acharam associação com anti-dsDNA. Neste mesmo estudo não se observou maior prevalência de *Raynaud* nos que tinham simultaneamente o anti-Sm e anti-RNP quando comparados com pacientes que tinham o grupo de anticorpos anti-ds DNA, anti-Ro e anti-La ou dos que tinham o grupamento composto por anti-ds DNA, LAC e aCIs (26).

No que concerne à doença renal e presença simultânea dos dois autoanticorpos os achados também são contraditórios: enquanto alguns pesquisadores acreditam que ela está associada com uma doença mais grave com maior envolvimento renal (27) outros não conseguiram demonstrar este fato (15,26).

No presente estudo procurou-se reconhecer as associações do anti-Sm e anti-RNP com achados clínicos da população local. Encontraram-se associações entre a presença simultânea dos dois auto-anticorpos estudados com fenômeno de *Raynaud*, leucopenia, linfopenia. O anti-Ro estava associado com a presença simultânea dos dois autoanticorpos e com a do anti-RNP isolado; a presença de miosite e de hipertensão pulmonar com anti-Sm. Nenhum tipo de associação pode ser notado com anti-dsDNA e com nefrite.

Como se percebe, existe muita variabilidade nos achados. Uma das possíveis explicações para o fato é a dificuldade em se analisar de maneira isolada a influência de dois auto-anticorpos que tendem a aparecer de maneira simultânea. Estando tais auto anticorpos em uma frequência variável nos diversos grupos populacionais é possível acreditar que existam diferentes graus de composição dessa associação. Além disso, não se pode distinguir exatamente qual a relação causal entre um achado clínico e presença de um deles, nem mesmos quais são seus efeitos somatórios ou inibitórios. Segundo *Migliorini et al* (4), no que concerne a gravidade de doença renal, anticorpos anti-RNP e anti-Sm tendem a apresentar efeitos opostos.

Modulações raciais e ambientais são outras explicações possíveis para a variabilidade encontrada nessas associações. Neste aspecto, o Brasil, tem peculiaridades próprias uma vez que conta com uma população altamente miscigenada, o que a torna única do ponto de vista genético.

Concluindo, pode-se afirmar que, na presente amostra, os anticorpos anti-RNP e anti-Sm estão associados com um perfil clínico peculiar e que esse perfil sorológico deve alertar o clínico para uma vigilância mais cuidadosa no que se refere a manifestações hematológicas como leucopenia e linfopenia, *Raynaud*, miosite e hipertensão pulmonar.

Referências

- Lutz CA, James JA. Antibodies to spliceosomal components. In Wallace DJ, Hahn BH (Eds) *Dubois' Lupus Erythematosus*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, p.500-13.
- Ticky M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1996;15:261-5
- Garcia CO, Molina JF, Gutierrez-Urena S, Scopelitis E, Wilson WA, Gharavi AE et al. Autoantibody profile in African American patients with lupus nephritis. *Lupus* 1996; 5:602-5.
- Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti Sm and anti RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 47-54.
- Conner, GE, Nelson R, Wisniewolski R, Lahita RG, Blobel G, Kunkel HG. Protein antigens of the RNA protein complexes detected by anti Sm and anti RNP antibodies found in serum of patients with systemic lupus erythematosus and related disorders. *J Exp Med* 1982; 156:1475-85.
- Marçon CR, Moraes MR, Lanzelotti SM, Simis ARC, Novaes GS. Marcadores de envolvimento sistêmico no lúpus eritematoso crônico discóide. *Rev Bras Reumatol* 2004;44: 333-8.
- Dellavance A, Gabriel Jr A, Nuccitelli B, Taliberti BH, von Müllen CA, Bichara CDA et al. 3º Consenso brasileiro para pesquisa de auto anticorpos em células Hep-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de auto anticorpos em células Hep-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49:89-109.
- Fritsler MJ, Chan EKL. Antibodies to non histone antigens in systemic lupus erythematosus. In Lahita RG (ed). **Systemic lupus erythematosus**, Elsevier, Amsterdam 2004; p.349-376.
- Reichlin M, van Veeroij WJ. Autoantibodies to URNP particles; relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991;83:286-90.
- Fisher DE, Reeves WH, Wisniewolski R, Lahita RG, Chirassi N. Temporal shifts from Sm to ribonucleoprotein reactivity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1348-55.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25: 1271-7.
- Lockshin MD Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006;64:57-9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990: 33:160-72.
- Glesen J. The international classification of headache disorders., 2nd Edition: application to practice. *Funct Neurol*. 2005; 20 :61-8
- Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003;42:276-9.
- Franceschini F, Cavazzana I. Anti Ro-SSA and La-SSB. **Autoimmunity** 2005; 38:55-63.
- Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Hematol* 2007;14:494-9.
- Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer I, Isenberg D et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-8.
- ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CG. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1990; 20:164-73.
- Greenan Dm, Bunn C, Hughes GR, Buchanan WW., Dick WC. Frequency and clinical significance of antibodies to ribonucleoprotein in SLE and other connective tissue disease subgroups. *Ann Rheum Dis* 1977;36:442-7.
- Furtado RNV, Pucinelli MLC, Cristo VV, Andrade LEC, Sato EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti U1 NP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002;11:35-41.
- Tapanes FJ, Vasquez M, Ramires R, Matheus C, Rodriguez MA, Bianco N. Cluster analysis of antinuclear antibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti extractable nuclear antibodies protective? *Lupus* 2000; 9:437-44.
- Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ et al. LUMINA study group. Lupus in Minority populations: nature vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152-60.
- Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and serologic correlations and autoantibody cluster in systemic lupus erythematosus. A retrospective review of 917 patients in south China. *Medicine* 2010;89: 62-7.
- Winn Dm, Wolf JF, Lindberg DA, Fristoe FH, Kingsland L, Sharp GC. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm Antigen. *Arthritis Rheum* 1979;22:1334-7.
- To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003-10.
- Thompson D, Juby A, Davis P. The clinical significance of autoantibodies profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2;15-9.

Recebido em: 06-03-2012

Aceito em: 27-03-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Centro Médico

Rua: 7 de setembro, 4713, 2º Andar
80240 000 Curitiba PR



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
0800 14 44 88
Novembro/2009



ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

USO DE SULFATO DE CONDROITINA VIA ORAL PARA TRATAMENTO DE OLHO SECO: UM ESTUDO PROSPECTIVO PLACEBO CONTROLADO DE 33 PACIENTES

ORAL CHONDROITIN SULFATE FOR TREATMENT OF DRY EYE: A PROSPECTIVE, PLACEBO CONTROLLED STUDY IN 33 PATIENTS

FERNANDA ROSA WILLRICH GEHLEN¹
MARISTELA APARECIDA DE SOUZA KUPKA¹
ANNA PAULA REINHOLD FAGUNDES²
RAFAELLA GAYA ROSA³
RAPHAEL GIUSEPPE BAGGIO²
MARCELO GEHLEN²
THELMA L SKARE³

Descritores: Olho seco, Sulfato de condroitina, Inflamação
Key words: Dry eye, Chondroitin sulfate, Inflammation

Resumo

Justificativa: O olho seco resulta de uma anomalia na unidade lacrimal funcional com ativação do processo inflamatório. O sulfato de condroitina tem demonstrado atividade anti-inflamatória por inibir a transcrição de genes responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias. **Objetivo:** Verificar os possíveis benefícios de uso oral do sulfato de condroitina em pacientes com olho seco. **Metodologia:** Trinta e três pacientes foram estudados por uma análise prospectiva, duplo-cega, placebo-controlada. Nesta amostra 17 pacientes receberam condroitina, 400mg 3x/dia por via oral por 6 semanas e 16 receberam placebo. O teste de Schirmer e escala visual analógica (de zero a dez) para medida dos sintomas foram feitos antes e depois do uso do medicamento. **Resultado:** Não se observou diferença significativa na produção do filme lacrimal entre usuários de condroitina e de placebo (p=0,45) nem dos sintomas (p=0.64) **Conclusão:** O sulfato de condroitina por via oral não se mostrou efetivo no tratamento do olho seco. **Endocrinol diabetes clin exp 1427; 1429-1431.**

Abstract

Background: Dry eye results from an abnormality in the lacrimal functional unit which results in the activation of the inflammatory process. Chondroitin sulfate has demonstrated anti-inflammatory activity by inhibiting the transcription of genes responsible for the production of pro-inflammatory cytokines. **Objective:** To investigate the possible benefits of oral chondroitin sulfate in patients with dry eye. **Methodology:** Thirty-three patients were studied through a prospective, double-blind, placebo-controlled analysis. In this sample, 17 patients received chondroitin, 400 mg orally 3x/day for 6 weeks and 16 received placebo. The Schirmer test and visual analogue scale (from zero to ten) to measure the symptoms were made before and after using the drug. **Results:** There was no significant difference in the production of tear film among users of chondroitin sulfate and placebo (p = 0.45) or in the dry eye symptoms (p = 0.64). **Conclusion:** Chondroitin sulfate used orally was not effective in the treatment of dry eye. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1429-1431.**

INTRODUÇÃO

O sulfato de condroitina (SC) é um glicosaminoglicano natural que está presente na matriz extracelular, sendo abundante em cartilagens e ligamentos, pele, vasos sanguíneos e tecidos do sistema nervoso (1). Essa substância exibe propriedades anti-inflamatórias, uma vez que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL)-1 β e fator de necrose tumoral (TNF)- α , ciclo-oxigenase (COX)-2 e óxido-nítrico sintetase-2 (NOS-2) (2). O uso do sulfato de condroitina tem sido indicado em pacientes para tratamento de doenças reumáticas (principalmente a osteoartrite), (3) doenças neuro-degenerativas (1) e o seu uso tem sido proposto em psoríase (4) e em doença inflamatória intestinal (2).

O olho seco é uma entidade comum na qual se observa hiperosmolaridade do filme lacrimal com consequente ativação de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam o processo (5). O tratamento desta entidade está baseado no uso de lágrimas artificiais e ciclosporina tópica além de medidas de conservação do filme lacrimal (6). Medicamentos de uso sistêmico, como corticóides (6,7,8), cloroquina (9), imunossuppressores (6,8) e agentes biológicos (10) têm sido utilizados nos casos de olho seco de etiologia auto-imune. Todavia faltam evidências que comprovem a sua efetividade.

No presente estudo procurou-se observar a atuação do SC por via oral em pacientes com olho seco com a hipótese de que a atividade anti-inflamatória desse medicamento pudesse melhorar a produção lacrimal.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, duplo cego, placebo controlado devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição local. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra constituiu-se de 40 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de artrite reumatóide e olho seco que comprovaram a existência de secura ocular pelo teste de Schirmer em pelo menos 1 olho. Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente por ordem de chegada para consultas e disponibilidade em participar do estudo. Excluíram-se pacientes grávidas, com história anterior de alergia a condroitina, pacientes em uso de

¹Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

²Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-

³Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: tskare@onda.com.br

antidepressivos, diuréticos e medicamentos hipotensores, anti-colinérgicos ou outro medicamento sabidamente relacionado a olho seco, pacientes com história de queimaduras e doenças de pele em região periorbitária, aqueles previamente submetidos a cirurgias oculares ou com história de uveítes, esclerites ou outro processo inflamatório intraocular, diabéticos, pacientes com HIV ou hepatite C. Nenhum dos pacientes incluídos modificou o tratamento para a sua artrite reumatóide durante o período do estudo.

Após a realização do teste de *Schirmer* e a graduação dos sintomas de secura ocular por uma escala visual analógica (EVA) de zero até dez, na qual zero significa ausência de sintomas e 10 a intensidade máxima possível dos mesmos, os pacientes receberam aleatoriamente sulfato de condroitina (400mg) ou placebo em comprimidos a serem ingeridos 3 vezes ao dia por 6 semanas. Os comprimidos eram de aparência igual e estavam acondicionados em frascos iguais. Pacientes e médicos participando da coleta de dados desconheciam o teor dos mesmos. Após o uso do medicamento (ou placebo) os pacientes retornavam para nova avaliação na qual era feita nova medida do *Schirmer* e da escala visual analógica dos sintomas de secura ocular.

O teste de *Schirmer* (11) foi realizado com a introdução de um papel de filtro de 5mm de largura por 35 mm de comprimento no saco conjuntival por cinco minutos, sendo feita a medidas das porções úmidas após cinco minutos. Foram considerados positivos os testes no qual não se conseguiu obter até 10 mm de umidade na fita. Para fins de análise estatística dos valores do *Schirmer* utilizou-se, para cada paciente, a média obtida entre os dois olhos.

A análise estatística foi feita pelos testes de *Student* não pareado adotando-se a significância de 5%. Variáveis como as dos valores de diferença entre o primeiro e segundo teste de

Schirmer e primeira e segunda avaliação da EVA de sintomas foram transformados em logaritmos (Log10) devido à variabilidade e assimetria dos valores para obtenção de distribuição normal.

Resultado:

Sete pacientes não retornaram para a segunda avaliação e foram excluídos do estudo. A amostra avaliada constituiu-se, portanto, de 33 pacientes sendo 21,2% homens e 78,7% mulheres com idade média de 51,8±10,0 anos e tempo médio de artrite reumatóide de 10,8±6,78 anos. Destes, 16 receberam placebo e 17 receberam condroitina. Figura 1.

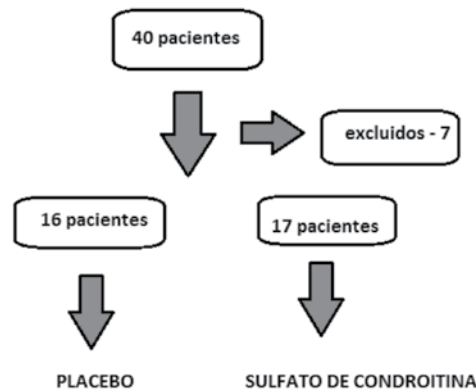


Figura 1- Desenho esquemático da distribuição dos pacientes no grupo de estudo.

As características de cada um dos grupos assim como as respostas observadas no teste de *Schirmer* e na EVA de sintomas podem ser observadas na tabela 1, onde é notada a ausência de resposta ao uso do sulfato de condroitina.

Nenhum efeito colateral foi descrito pelos usuários.

Tabela 1- Características dos grupos de olho seco tratados com placebo e com sulfato de condroitina (400mg 3x/dia)

	Placebo N=16	Sulfato de condroitina N=17	P
<i>Schirmer</i> antes do tratamento	0,5 a 13,50 Media de 6.1±1.1	0,5 a 11 Media de 4.3±0.7	0,1614
EVA antes do tratamento	0 a 9 Media de 4,4 ±0,76	0 a 1 mediana de 2,50 Media de 3,50±1,04	0,3882
<i>Schirmer</i> depois do tratamento	0 a 30 Media de 9.6±2.1	1 a 26 Media 6.0±1.4	0,1366
EVA dep ois	0 a 8 Media de 3,4±0.6	0 a 8 Media de 2,9±0.8	0,6420
Δ EVA (*)	-6 a +3 Media de -0.9±0.5	-5 a +3 Média de -0.4±0.46	0,5875
Δ <i>Schirmer</i> (*)	-7,5 a +16 Media de 3,43±2.3	-4 a 15mm Media de 1.5±1.1	0,4589

EVA= escala visual analógica para sintomas de olho seco

Δ = valor obtido na segunda visita menos o valor obtido na primeira visita

Média expressa em valores nédios ± SEM

DISCUSSÃO

Tem sido demonstrado que o sulfato de condroitina atua como agente inibidor do fator de transcrição nuclear NFκ B (1,2). O fator NFκ B desempenha um papel chave na homeostase do processo imune e na indução do processo inflamatório, uma vez que sua ligação com o material genético aumenta a expressão dos genes de citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases, óxido nítrico sintetase e ciclo-oxigenases (1). O olho seco, que é atualmente considerado uma desordem quantitativa e qualitativa do filme lacrimal associada com inflamação da superfície ocular (5), poderia se apresentar como um alvo terapêutico

em potencial para o uso curativo desta substância. Citocinas pró-inflamatórias como a IL-1β e a IL-6 e TNF alfa têm sido detectadas em níveis aumentados em filme lacrimal de pacientes com olho seco (12). Esses mediadores desempenham papel na perpetuação do processo inflamatório e no prejuízo da função da glândula lacrimal.

Não foi possível demonstrar a atuação do sulfato de condroitina por via oral, na melhoria dos sintomas, nem dos achados objetivos dos pacientes com olho seco no presente estudo. Este trabalho tem por viés um número pequeno de participantes, o que pode ter contribuído para a falha na detecção de

um achado positivo. A dose de sulfato de condroitina usada no presente estudo (400mg 3x/dia) foi a mesma utilizada para tratamento em pacientes com osteoartrite (3) sendo muito bem tolerada. Muitos autores consideram-na como um agente nutracêutico (13). Outro fator que pode ter contribuído para a falha observada é a possibilidade de não penetração adequada do sulfato de condroitina em meios oculares uma vez que não existem estudos acerca de sua distribuição. Aplicações tópicas poderiam – neste caso – oferecer um resultado diferente. O sulfato de condroitina já foi utilizado na oftalmologia como tratamento de olho seco em sua formulação tópica (14) com estudos comprovando que, por essa via, a substância promove efeito lubrificante melhorando os testes de Schirmer e tempo de ruptura lacrimal. Em alguns trabalhos experimentais com coelhos, a injeção de sulfato de condroitina via subconjuntival foi eficaz na redução da inflamação conjuntival e corneana (15). Em animais, a substância usada via tópica obteve importante melhora na cicatrização de úlceras corneanas (16). No entanto, o uso oral desta substância não estava correlacionado na literatura estudada como coadjuvante na terapêutica clínica e manejo do paciente com olho seco. Devido à eficácia local do sulfato de condroitina e suas atribuições de melhora clínica articular, suspeitou-se que seu uso oral poderia incrementar os índices de avaliação do filme lacrimal, o que não foi possível demonstrar.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se afirmar que, pelo presente estudo, não se observou que o sulfato de condroitina por via oral tenha resultado em melhora do olho seco. Todavia outros estudos, com um maior número de pacientes, são necessários antes de se excluir esta possibilidade terapêutica.

Referências

1. Egea J, García AG, Verges J, Montell E, López MG. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: S24-27.
2. Vallières M, du Souich P. **Modulation of inflammation by chondroitin sulfate** *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18:S1-6.
3. Bucsi I, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (S-A):S31-6.
4. Verges J, Montell E, Herrero M, Perna C, Cuevas J, Perez M et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*

- 2005; 11: 31.
5. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006; 62: 885-98.
6. Ramos-Casals M, Tzioufas Ag, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogrens syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 28: 304:452-60.
7. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007; 26: 805-9.
8. Carson SE. Issues related to clinical trials of oral and biologic disease-modifying agents for Sjögren's syndrome. *Rheum Dis N Am* 2008 ; 34:1011-23.
9. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome *Rheumatology* 2009; 48:796-9.
10. Mariette X, Ravaut P, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50:1270-6.
11. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SCI. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999; 106: 803-10.
12. Yoon K-C, Jeong I-Y, Park Y-G, Yang S-Y. Interleukin-1 and tumor necrosis factor α levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431-7.
13. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:103-8.
14. Limberg MB, McCaa C, Klissling GE, Kaufman HE. Topical application of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 194-7.
15. Gehlen, M. Estudo da reação inflamatória corneana aguda em modelo experimental após queimadura química e injeção subconjuntival. Tese de mestrado. **Universidade Federal do Paraná. Curitiba** 2005.
16. Ledbetter EC, Munger RJ, Ring RD, Scarlett JM. Efficacy of two chondroitin sulfate ophthalmic solutions in the therapy of spontaneous chronic corneal epithelial defects and ulcerative keratitis associated with bullous keratopathy in dogs. *Vet Ophthalmol.* 2006; 9:77-87.

Recebido em: 17-04-2012

Revisado em: 24-04-2012

Aceito em: 30-04-2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420- 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

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



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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

01 Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

02 Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

03 Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

04 Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para m.gama@sul.com.br. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

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

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

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

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

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

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também 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, contudo 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. **Uso 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 antitireóide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar as dosagens requeridas das drogas antitireóide. As drogas antitireóide, 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 tumorogênico. 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.: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, 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 e ritonavir concomitantemente. 6- sais de ferro: os sais de ferro reduzem 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 cabeça, dor de garganta, dor de cabeça, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, câibras, intolerância ao calor, sudorese, fogaços, 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-se 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.: Antônio A. Oliveira - CRF-SP 5854 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

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

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