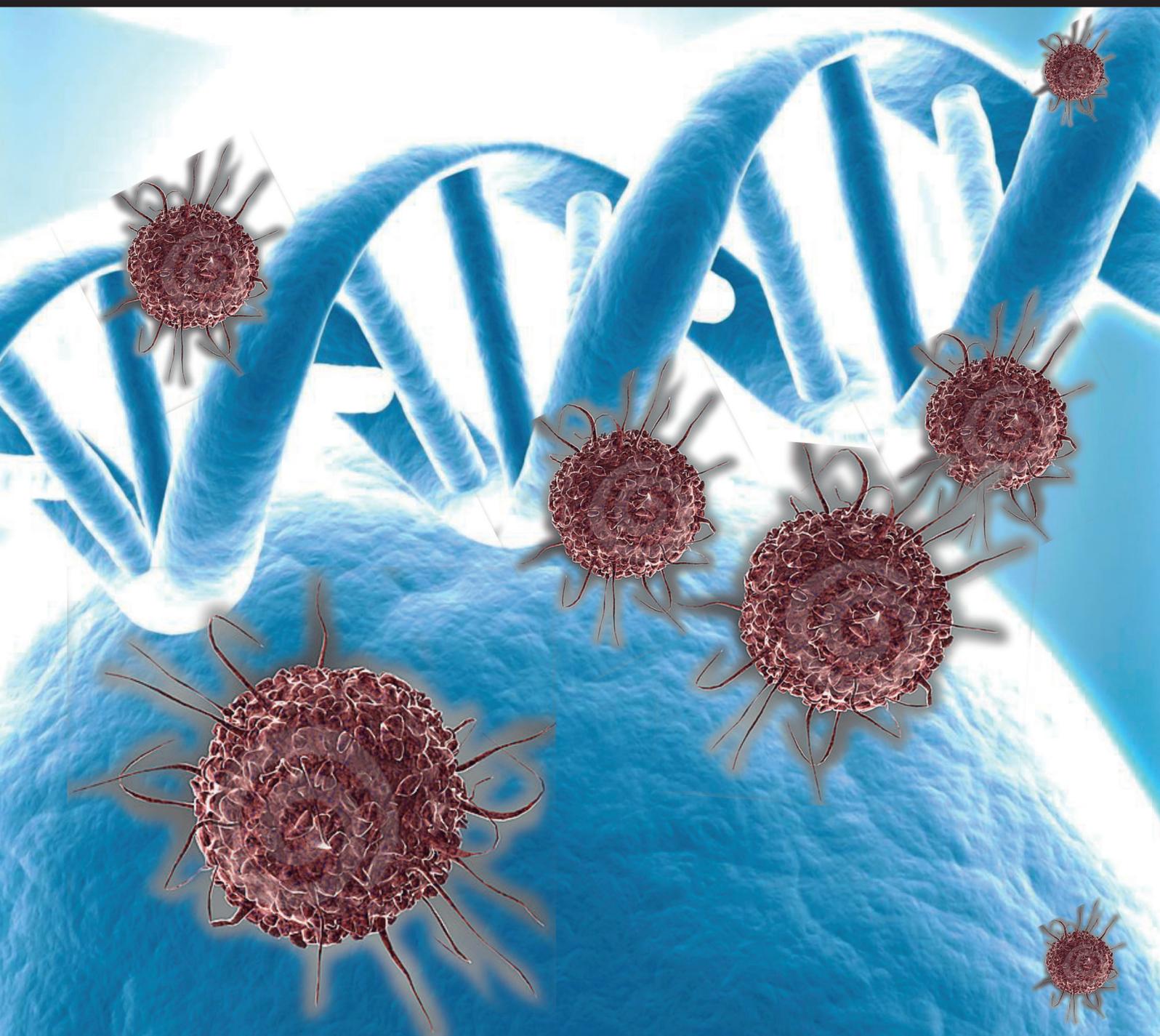


ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 11 - NÚMERO 3

AGOSTO / 2011



“A prevenção, o constante estudo e aprimoramento técnico, a parcimônia, o bom-senso e o humanismo continuam sendo nossos velhos e melhores aliados ao tomarmos decisões na Medicina e ao anteciparmos problemas. Não é diferente na cancerologia. Não será diferente nos anos vindouros”

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻³

- Desde o início para pacientes com DM2[†] não controlados com metformina¹
- Potência sustentada ao longo do tempo¹⁻³
- Sem aumento de peso²⁻⁴
- Baixo risco de hipoglicemia²⁻⁴



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

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

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

JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES: como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (homens), $\geq 1,4$ mg/dl (mulheres)] ou depuração anormal de creatinina; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS:** **Gerais:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina:** **Hipoglicemia:** a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** Acidose láctica: complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. **Hipoglicemia:** situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou álcool. Idosos debilitados ou desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente susceptíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na disposição da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, nas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estados hipoxícos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia que foram associadas à acidose láctica e podem causar azotemia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento da função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B₁₂:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 29 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET; qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estavam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabilizados com um esquema antidiabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporária glicêmica. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosa foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** **Gliburida:** foram observadas diminuições na AUC e na C_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. **Furosemida:** em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. **Nifedipina:** parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina. **Fármacos catiônicos:** amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hiperglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, compostos tireoidianos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico. A lista completa de reações adversas relacionadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nasofaringite. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: Geral:** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituíram o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros antidiabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE: Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. Cloridrato de metformina: já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**



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

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

O contexto atual do câncer e suas implicações socioeconômicas futuras

Em 2008, dos 57 milhões de morte no mundo, 63% foram em decorrência das chamadas doenças não comunicáveis (DNC) segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) as quais são representadas pelas doenças cardiovasculares, diabetes, cânceres e doenças respiratórias crônicas. Aproximadamente 80% das mortes em decorrência destas doenças ocorreram em países de rendas intermediária e baixa. Mesmo na África as mortes por DNC crescem rapidamente e superarão as mortes por doenças comunicáveis, maternal, perinatal e nutricional como as causas mais frequentes de mortes por volta de 2030. 29% das mortes por DNC ocorrem abaixo dos 60 anos de idade nos países de intermediária e baixa rendas, enquanto que nos países de alta renda este valor é de 13%.

Em 2008 houve 12,7 milhões de novos casos de câncer o que levou a 7,6 milhões de mortes. Em 2010 o câncer foi a doença que mais matou no mundo, superando as mortes por doenças cardiovasculares. Cerca de dois terços das mortes por câncer ocorrem em países de rendas intermediária e baixa. Estima-se que em 2020 mais de 60% dos novos casos de câncer ocorram em países menos desenvolvidos. As porcentagens estimadas de aumento da incidência de câncer em 2030, comparadas com 2008 serão maiores em países de baixa renda (82%) e nos de renda intermediária baixa (70%), e menores nos de renda intermediária alta (58%) e nos de alta renda (40%), o que gerará cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer diagnosticados, sendo cerca de dois terços destes casos em países de rendas baixa e intermediária. Os países de alta renda apresentam mais que o dobro da incidência de câncer de pulmão comparados aos países de baixa renda. A medida que o rendimento de um país aumenta, as incidências de cânceres de mama, próstata e cólon também o seguem em paralelo.

Apesar do século 21 estar presenciando avanços no diagnóstico precoce, no tratamento e na prevenção do câncer, as taxas de incidência, prevalência e mortalidade têm aumentado em todo mundo. Segundo dados da OMS o câncer global e todo seu ônus duplicou nos últimos 30 anos e é estimado que duplique novamente entre 2000 e 2020 e praticamente triplique por volta de 2030. O aumento da incidência do câncer em países em desenvolvimento é fruto de um rendimento crescente que leva a um conseqüente envelhecimento da população, somado às mudanças no estilo de vida e na exposição a fatores de risco (alimentação rica em gordura e proteína de origem animal, exposição a agentes infecciosos, tabagismo, etilismo, sedentarismo). Aqui também pode-se colocar o incremento das técnicas de diagnóstico que levam a um super-diagnóstico de tumores, muitos diagnosticados após os 70 anos de idade, que poderiam passar despercebidos pela ausência de manifestação clínica.

Disparidade nos custos também existem. Em 2009 estimou-se cerca de 12,9 milhões de novos casos de câncer no mundo com um custo estimado de 286 bilhões de dólares, incluindo custos médicos e não médicos como perda da produtividade em decorrência de afastamento do trabalho. Esta situação ameaça, indubitavelmente, os países emergentes como o Brasil onde os recursos são limitados e fatores outros como infra-estrutura inadequada do sistema de saúde, escassez de profissionais especializados, além de custos elevados de diagnóstico e tratamento, trazem como conseqüência, inabilidade em prover os regimes de tratamentos necessários e em realizar adequado *follow-up* do paciente com câncer.

Com o exposto, pode-se observar as dificuldades crescentes que profissionais da área de saúde, seguradoras e planos de saúde privados e os governos já enfrentam e passarão a enfrentar com maior vigor nas próximas décadas: a de suprir os pilares fundamentais que envolvem o câncer - o da prevenção, o do diagnóstico, o do tratamento e o da preservação. As doenças cardiovasculares ainda são as mais custosas em seu diagnóstico nos Estados Unidos. Segundo números do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue norte americanos os gastos com doenças cardiovasculares

em 2010 foram de cerca de 324,1 bilhões de dólares, enquanto que com câncer foram de 102,7 bilhões de dólares.

O câncer é uma doença cara. Os avanços na Cancerologia se devem ao investimento pesado feito pelos países ricos em pesquisas que geram o desenvolvimento de novas medicações e avanços no diagnóstico. Para os países ricos os gastos são exorbitantes; para países emergentes como o Brasil chegam a ser impraticáveis na maior parte de seu território, já que toda esta tecnologia é importada. Apenas pouquíssimos centros abastados deste país conseguem usar em quase sua totalidade todo o armamentário diagnóstico, terapêutico e de preservação de última geração existente nos países ricos. Mesmo os países ricos, têm enfrentado dificuldade em gerenciar e suprir estes gastos.

Grande parte do dinheiro gasto na área de Cancerologia é com o tratamento. Quanto mais avançado é o estadiamento da neoplasia maligna os gastos aumentam proporcionalmente, como por exemplo com as novas medicações advindas da oncologia molecular; muitas aumentam a sobrevida de determinados grupos de pacientes em semanas, gerando gastos muitas vezes impropriedades e não justificáveis. Assim, também, são os gastos com o seguimento de pacientes em tratamento por doença recidivada. Até mesmo no caso do paciente em sua fase terminal, quando este deveria ser envolvido por uma medicina prática, simplista e mais humana, vê-se cercado por drogas custosas, com efeitos colaterais que geram internamentos desnecessários, tudo para se obter uma sobrevida mínima que pouco justifica tamanho gastos financeiro e de energia humana. Isto deve-se em grande parte ao total despreparo que muitos profissionais da área de saúde, inclusive os especialistas, têm no trato com o paciente terminal; tanto por falta de protocolos adequados, quanto de conhecimento para lidar com situações extremadas. Além disto, as pressões exercidas pela indústria farmacêutica e, naturalmente, pela família do paciente que não aceitando o fim da vida de um ente querido, pressiona os gerenciadores de saúde e equipe médica a continuarem insistindo com o tratamento, nem que para isto os custos sejam descabíveis e inaceitáveis dentro de um determinado orçamento previamente estabelecido para gastos na área da saúde. Isto tudo justifica-se por um único fato: nenhuma doença causa tamanha comoção e notoriedade pública como o câncer. Nenhuma doença é mais devastadora que o câncer no âmbito psicossocial, principalmente na doença avançada ou em sua fase terminal.

E por que não investir em prevenção? Não seria mais barato?

Se ao mesmo tempo que os avanços importantíssimos na cancerologia, como na oncologia molecular tem possibilitado a criação de novas medicações que estão tornando o câncer uma doença crônica por possibilitarem um aumento significativo na sobrevida, e em casos selecionados até à cura, sendo esta área muito mais promissora do que se pode imaginar, ou seja a verdadeira oncologia do futuro, por outro lado é importante termos parcimônia na indicação destes tratamentos para pacientes que pouco se beneficiarão dos mesmos. Isto tudo deve ser ainda mais levado em conta quando falamos em tratamento do câncer em países emergentes como o Brasil. Acreditando nas perspectivas traçadas para os próximos anos, a de que mais de dois terços das novas neoplasias diagnosticadas estarão no eixo de países de rendas intermediária e baixa, esta preocupação com gastos exorbitantes deve ser ainda mais levada em conta, sob pena de quebra de um sistema de saúde frágil o que poderia prejudicar muitos pacientes que se beneficiariam de tratamentos mais sofisticados em oncologia e em outras especialidades, bem como também lesar doentes que realizariam tratamentos diversos, até mesmo os mais básicos, para outras inúmeras doenças.

A prevenção, o constante estudo e aprimoramento técnico, a parcimônia, o bom-senso e o humanismo continuam sendo nossos velhos e melhores aliados ao tomarmos decisões na Medicina e ao anteciparmos problemas. Não é diferente na cancerologia. Não será diferente nos anos vindouros.

Ricardo Ribeiro Gama

Professor das disciplinas de Cancerologia e de Técnica Operatória da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

Preceptor da Residência Médica em Cancerologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HUEC

Doutor em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Fonte: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.

Global status report on noncommunicable diseases, 2010

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

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 - HA-J- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.11, n3 (maio 2011). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1320-1360 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

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

CDD 616.4
CDU 612.34

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

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

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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) 3223-3277
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: endocrinohuc@yahoo.com.br - e-mail: m.gama@sul.com.br

Sumário

| | |
|--|------|
| Editorial | 1323 |
| Artigo de Revisão | |
| A Captação de Glicose nas Células Musculares Esqueléticas e o Exercício Físico <i>Physical inactivity is a strong predictor for the development of several chronic diseases such as obesity and Type 2 Diabetes Mellitus</i> | 1327 |
| Contribuição Original | |
| Tratamento do Hipogonadismo Masculino <i>Androgen deficiency is diagnosed by observation of signs and symptoms and testosterone levels consistently low</i> | 1333 |
| Artigos Originais | |
| Metabolismo Cardíaco de Ratos Hipertireoideanos Submetidos a Exercício Agudo de Natação <i>Cardiac metabolism of hyperthyroid rats submitted to acute swimming exercise</i> | 1337 |
| Análise dos parâmetros séricos em ratos diabéticos suplementados com óxido de magnésio <i>Magnesium oxide acted beneficially and shown to be effective in reversing, especially dyslipidemia and hyperglycemia caused by type 1 diabetes induced by streptozotocin</i> | 1342 |
| Prevalência de Processos Alérgicos Mediados por IgE em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide. <i>According to literature, patients with systemic lupus erythematosus have a higher prevalence of allergic phenomena</i> | 1347 |
| Relatos de Casos | |
| Derrame Pericárdico Sintomático como Primeira Manifestação de Hipotireoidismo Primário <i>It is unusual in the literature the report of pericardial effusion as first manifestation of primary hypothyroidism</i> | 1352 |
| Carcinoma Papilífero de Tireoide em Paciente com Doença de Graves <i>A case of association between Graves' disease and thyroid carcinoma, follicular variant of papillary thyroid carcinoma</i> | 1354 |

Capa: DNA Símbolo da vida e células cancerosas
Fonte: google

ARTIGO DE REVISÃO

A CAPTAÇÃO DE GLICOSE NAS CÉLULAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS E O EXERCÍCIO FÍSICO

THE GLUCOSE UPTAKE INTO SKELETAL MUSCLE CELLS AND PHYSICAL EXERCISE

FAGNER CORDEIRO VILAR MENDES¹
WILSON RINALDI¹
LAIZE PERON TÓFOLO¹
GABRIEL SERGIO FABRICIO¹
TATIANE APARECIDA DA SILVA RIBEIRO¹
ANANDA MALTA²
DOUGLAS LOPES DE ALMEIDA ²
ADRIANO RUY MATSUO¹
ROSIANE APARECIDA MIRANDA²
LUIZ FELIPE BARELLA²
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA²
CÉLIA REGINA DE GODOY GOMES³
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS²

Descritores: Músculo esquelético, Exercício físico, Glicose.
Key words: Skeletal muscle, Physical exercise, Glucose.

Resumo

A inatividade física é um forte preditor para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas como obesidade e diabetes melito Tipo 2 (DM2). O músculo esquelético é um dos principais locais de ação da insulina para a captação e utilização da glicose. Diversos estudos têm mostrado que o exercício físico aumenta a sensibilidade do músculo à insulina e norteia mecanismos intramiocelulares que captam a glicose independente da ação da insulina. Os mecanismos ainda não são bem compreendidos, porém dentre eles destacam-se o Ca⁺ do retículo sarcoplasmático e a adenosina monofosfato quinase (AMPK), ambos agindo na translocação do GLUT-4. A AMPK também atua no aumento da expressão do gene responsável pela síntese do GLUT-4 e do óxido nítrico (NO), que por sua vez é um coadjuvante no deslocamento do GLUT4 para a membrana das células musculares, através da atividade catalítica da AMPK. Entretanto, ainda não está claro se estes mecanismos de fato estão envolvidos nos benefícios do exercício físico no controle da homeostase glicêmica. Dessa forma, esta revisão aborda os mecanismos que são acionados pela atividade física tendo como alvo a captação de glicose pelas células musculares esqueléticas e sua contribuição para o ajustamento do controle da glicemia. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1327-1332.**

Abstract

Physical inactivity is a strong predictor for the development of several chronic diseases such as obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Skeletal muscle is one of the main sites of action of insulin for glucose uptake and utilization. Several studies have shown that physical exercise increases insulin sensitivity of skeletal muscles, guiding intramyocellular mechanisms that capture glucose independent of insulin. Those mechanisms are not well understood, such as increasing intracellular Ca²⁺ from the sarcoplasmic reticulum that lead to glucose transporter (GLUT-4) translocation; adenosine monophosphate kinase (AMPK) that also induces the translocation of GLUT-4 and increases the gene expression for synthesis of GLUT-4, and nitric oxide (NO), which also promotes the displacement of GLUT4 to the membrane of muscle cells, through the catalytic

activity of AMPK. However, it is unclear whether these mechanisms actually permeate the benefits of exercise in controlling the glycemic homeostasis. Thus this review tries to clarify mechanisms that are triggered by physical activity focusing the glucose uptake by skeletal muscle cells and their contributing towards the adjustment of glycemic homeostasis. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1327-1332.**

INTRODUÇÃO

A inatividade física é um forte preditor de doenças crônicas que podem ser prevenidas com a prática regular de exercícios, tais como doenças cardiovasculares (1), obesidade (2), diabetes melito tipo 2 (DM2) (3) e câncer (4). Dentre estas doenças, destaca-se a obesidade, um dos maiores problemas de saúde do mundo, atingindo diversos países e afetando mais de 300 milhões de pessoas (5). De etiologia multifatorial, pode ser ocasionada por alterações metabólicas, fatores genéticos, psicológicos, consumo de dietas ricas em calorias, sedentarismo, dentre outros distúrbios (6). A combinação de dieta e exercício tem sido demonstrada capaz de proporcionar os mais benéficos efeitos para os indivíduos obesos (7,8,9). No entanto, o exercício com ou sem restrição calórica, perfaz uma estratégia imprescindível no tratamento da obesidade, uma vez que melhora o estado diabético e a sensibilidade à insulina (10).

O tecido muscular é um dos principais locais de ação da insulina, para a estimulação da captação, armazenamento e utilização da glicose (11), é também responsável por aproximadamente 30% do consumo energético (12,13). Nosso laboratório de Biologia Celular tem demonstrado os efeitos benéficos na captação da glicose mediada por mecanismos do músculo esquelético atribuídos à prática do exercício físico em animais induzidos à obesidade por diversos modelos (Glutamato monossódico (MSG), ninhada reduzida e dieta hiperlipídica), contudo independente do modelo, os resultados com os exercícios foram significativamente positivos, visto que houve uma redução do peso corporal acompanhada de redução no acúmulo de gordura tecidual e uma reprogramação da atividade do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), com aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática. Apesar desses estudos não esclarecerem os mecanismos intracelulares, os resultados obtidos indiretamente reforçam os achados que predizem estes mecanismos (14,15,16,17).

¹Educação Física, Universidade Estadual de Maringá - UEM - PR.

²Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá - UEM - PR.

³Ciências Morfológicas, Universidade Estadual de Maringá - UEM - PR.

E-mail: pmathias@uem.br

Diversos relatos têm sugerido mecanismos desencadeados pelo exercício físico que promovem a melhora da glicemia através da translocação dos transportadores de glicose (GLUT-4) para a membrana das células musculares através da concentração do Ca^{+} intracelular, adenosina monofosfato quinase (AMPK) e óxido nítrico (NO) (18,19). Estes mecanismos são peças chave de um quebra-cabeça para a prevenção e/ou tratamento da obesidade e do DM2. Assim, o objetivo desta revisão é abordar as principais vias intracelulares decorrentes da atividade muscular que favorecem a captação da glicose, minimizando os efeitos da resistência periférica à insulina (RI).

Mecanismo de sinalização da insulina no músculo esquelético

No músculo esquelético, a insulina estimula a translocação da isoforma GLUT-4 (20,21), através de um processo de exocitose (17,22,23,24). A taxa de transporte da glicose para as células musculares é essencialmente regulada pela concentração de GLUT-4 na membrana da célula e pelo tempo que a proteína permanece neste local (25). O GLUT-4 é o maior transportador de glicose no músculo esquelético, e a sua migração para a membrana plasmática e túbulos T (invaginações da membrana que estão diretamente associados ao retículo sarcoplasmático) rapidamente permite a despolarização. Estes são importantes mecanismos através do qual tanto a insulina quanto o exercício aumentam o transporte de glicose no músculo esquelético (26,27).

A sinalização insulínica inicia-se com a ligação da insulina a um receptor específico de membrana, o receptor de insulina (IR), que contém duas subunidades α e duas subunidades β . (28,29). O receptor em seguida sofre uma série de reações intramoleculares (20), que resulta na transmissão de um sinal através da membrana plasmática que ativa o domínio da tirosina quinase intracelular da subunidade β , condição esta que permite a fosforilação em tirosina de vários substratos protéicos, principalmente os receptores substratos de insulina 1 (IRS1) e 2 (IRS2) (30). IRS1 e IRS2 quando fosforilados promovem a ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI-3), uma enzima importante no processo de transporte de glicose e também na diferenciação e proliferação celular. Essas proteínas, uma vez fosforiladas, recrutam e ativam diversos efetores intracelulares, com funções variadas (31). A ativação da enzima PI-3 quinase também promove a fosforilação da serina/treonina proteína quinase (AKT), uma proteína que interage com o transporte de glicose, provavelmente iniciando a translocação do GLUT-4 para a membrana.

Acúmulo do tecido adiposo branco intramuscular

Os mamíferos são capazes de armazenar em forma de tecido adiposo calorias consumidas em demasia, ainda que desnecessárias para as necessidades metabólicas imediatas. Essa condição há milhares de anos atrás garantia a sobrevivência das espécies. Em condições de escassez de alimentos, o tecido adiposo é um dos principais reservatórios energéticos do organismo. O tecido adiposo branco está distribuído em todo o corpo, e se comunica com o SNC, sendo um importante sinalizador metabólico. (32).

No músculo esquelético, têm sido propostas alterações funcionais que interrompem os sinais de ação da insulina, como os ácidos graxos livres (AGL) (33). O aumento de AGL no plasma diminui a oxidação de carboidratos e a captação de glicose. Os fatores que sustentam estas hipóteses são que o aumento plasmático de AGL induz beta oxidação com aumento da produção de acetil-CoA, levando à inibição da piruvato desidrogenase e oxidação do piruvato. Ao mesmo tempo, o aumento de citrato e ATP inibe a fosfofrutoquinase e a glicólise, resultando em acúmulo da G-6-P. Esta, por sua vez, leva à inibição da atividade da hexoquinase, com redução na captação e fosforilação da glicose.

Com isso, segundo *Dresner* e colaboradores (1998), no

músculo esquelético, a mitocôndria prioriza o metabolismo oxidativo dos AGL tendo como resultado a competição com a glicose, sugerindo então, que os ácidos graxos livres induzem a RI. A elevada concentração de ácidos graxos interrompe a ligação substrato e receptor da insulina (34,35). Estudos mostram que em curto prazo, a elevação de AGL tem sido uma causa importante para o DM2, pois induz a resistência à insulina por aumentar os níveis de estresse oxidativo no músculo esquelético (36).

O exercício físico é um mecanismo que pode prevenir o risco de DM2, através da redução da gordura visceral e do TNF- α circulante, aumento da massa muscular, dos níveis sanguíneos de adiponectina e da translocação do GLUT-4. Todos estes fatores geram o aumento na captação da glicose periférica (37).

A inflamação está diretamente envolvida na patogênese de diversas desordens crônicas (DM2, doenças cardiovasculares e câncer). A contração do músculo esquelético libera miocinas, as quais criam um sistema antiinflamatório e exercem efeitos endócrinos específicos na gordura visceral. Tais miocinas podem também atuar localmente, influenciando a oxidação da gordura e a utilização da glicose, favorecendo o gasto energético (Fig.1) (38).

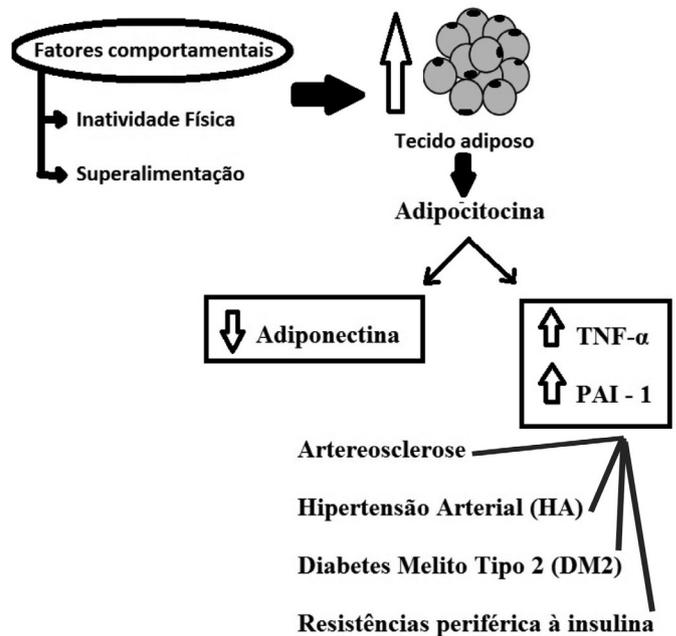


Figura 1 – Fatores comportamentais, como inatividade física e superalimentação, geram balanço metabólico positivo favorecendo o acúmulo de tecido adiposo, este por sua vez resulta na liberação de diversas adipocitocinas ofensivas e de defesa contra o excesso de gordura. Adaptado ref 37.

Atualmente é foco de discussão uma das mais importantes leucinas inflamatórias, a interleucina-6 (IL-6). Esta é uma citocina (39,40), sintetizada e liberada pelas células do retículo endotelial, mioblastos (41), fibroblastos (42), monócitos, osteoblastos e adipócitos (43, 44). Os níveis plasmáticos de IL-6 apresentam-se elevados durante e após o exercício, sendo esta liberação dependente do tipo, modo e intensidade do exercício (22,45,46,47,48). Poucos estudos têm sido realizados com o intuito de examinar a concentração da IL-6 de acordo com a intensidade do exercício. *Nielsen* e colaboradores (1996) observaram uma concentração duas vezes maior de IL-6 no plasma após 6 minutos de exercício de alta intensidade; em contraste não foi observado aumento de IL-6 em exercícios de endurance prolongado (49,50). Muito embora, além da intensidade do exercício interferir na concentração de IL-6, pesquisadores afirmam que o envolvimento de grandes grupos musculares com um maior recrutamento das fibras está diretamente relacionado com o aumento da concentração de IL-6, quando comparado a exercícios que utilizam pequenos grupos

musculares. Para evidenciar o importante papel da massa muscular, estudos realizados observaram maior concentração de IL-6 em maratonistas em comparação aos ciclistas (51,52).

A contração muscular promove o aumento da expressão do RNAm da IL-6, estimulando sua síntese no músculo esquelético, sendo este aumento localizado principalmente nas fibras musculares do tipo II de contração rápida ou glicolítica, mediada pelo aumento do Ca^{2+} citosólico que ocorre durante o processo contrátil. É importante observar que o músculo esquelético parece único na sua capacidade de liberar IL-6 em resposta à contração muscular, mesmo na ausência de um processo inflamatório. A IL-6 atua como antagonista da ação da insulina no fígado, por inibir a glicogênio-sintetase e acelerar a atividade da glicogênio-fosforilase. Contudo no músculo esquelético, a mesma IL-6 age aumentando a sensibilidade à insulina por estimular a glicogênio-sintetase no músculo, o que indica que a IL-6 exerce efeitos tecido-específicos na ação da insulina (53).

Mecanismos de sinalização intracelular para a captação de glicose independente da insulina

O músculo esquelético é um tecido metabolicamente ativo importante para a manutenção da homeostase energética (54). A captação de glicose pelo músculo provê uma fonte rica em energia para as fibras musculares, sendo também crucial para o controle glicêmico (55). No entanto, com a inatividade física e a conseqüente redução do gasto energético, há um favorecimento do armazenamento de gordura. Atualmente a gordura intramuscular tem sido caracterizada como um dos principais fatores da resistência periférica à insulina (56,57,58). Nos últimos anos, ocorreram avanços importantes no que se refere ao entendimento dos mecanismos de captação de glicose mediada por vias intracelulares independentes da ação da insulina. Destacamos três deles, de grande importância, que resultam na translocação do GLUT-4 dependente do aumento da concentração de cálcio intracelular, sinalização da AMPK e NO (Fig. 2) (15,16,59,60,61).

A importância do Ca^{2+} na translocação do GLUT-4

Em contraste com a sinalização mediada pela insulina, o Ca^{2+} intracelular tem sido reconhecido como um componente chave na captação de glicose (62). O estímulo mecânico, isto é, a contração muscular por si só aumenta a captação de glicose intramuscular (63,64). Isso se deve à elevação de alguns substratos mediadores deste processo, tais como, o Ca^{2+} livre intracelular, um íon estimulador da contração muscular, liberado de reservatórios celulares em resposta ao exercício físico (21). Segundo Richter e colaboradores (2001), o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} ocorre antes mesmo da contração muscular, agindo como um mecanismo preparatório para o desenvolvimento da contração muscular, o que ocasiona concomitantemente a translocação de GLUT-4 (65).

Segundo outro estudo, a concentração citoplasmática de Ca^{2+} é muito baixa para causar a contração muscular, mas é suficiente para induzir um aumento na atividade de transporte de glicose no músculo esquelético (66). Entretanto, Hayashi e cols. (1997) e Jessen e Goodyear (2005) mostraram que é improvável que o cálcio esteja envolvido diretamente na ativação do transporte de glicose no músculo esquelético, pois as concentrações de cálcio citoplasmático permanecem elevadas por apenas uma fração de segundos após cada contração muscular, e a captação de glicose permanece por um período considerável mesmo após cessar a contração. Acredita-se que uma ou mais proteínas reguladoras do Ca^{2+} citoplasmático podem estar atuantes na translocação do GLUT-4, dentre eles, a calmodulina, proteína quinase C (PKC) (26,67) e a família da calmodulina dependente de proteína quinase II (CAMKII) (68,69), todas importantes na transdução do sinal celular que leva à mobilização do GLUT-4.

O Ca^{2+} está envolvido em pelo menos duas etapas diferentes do processo de recrutamento insulín-dependente de GLUT-4 para a membrana plasmática. A primeira é a etapa de translocação, e a segunda é a fusão de vesículas de GLUT-4 na membrana plasmática, o que concorda com a hipótese de que Ca^{2+} /calmodulina desempenham um papel fundamental na ancoragem e fusão das vesículas contendo o GLUT-4 à membrana plasmática das células musculares (70,71).

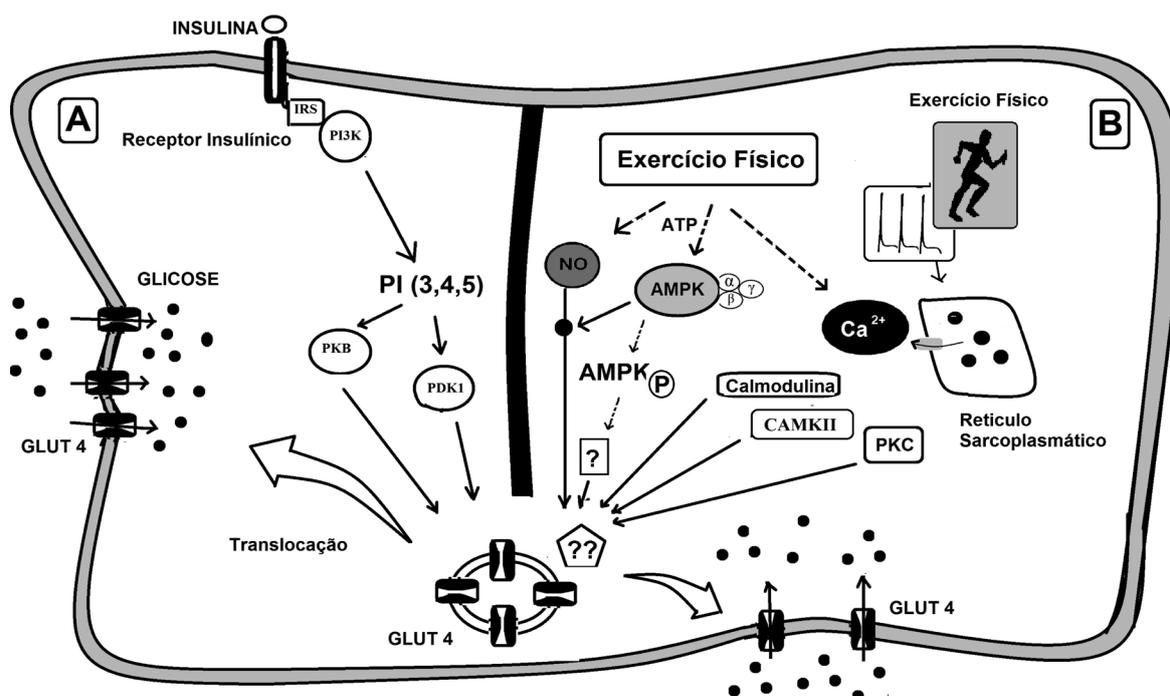


Figura 2– Mecanismos intracelulares do músculo esquelético para captação da glicose. a) - Representa a ação do principal mediador da captação de glicose, a insulina, que desencadeia uma cascata de sinalização e transloca as vesículas de GLUT-4 à membrana plasmática. b) – Mecanismos norteados pela contração muscular; Ca^{2+} , AMPK e NO que translocam vesículas de GLUT-4 à membrana, favorecendo a captação da glicose independente da insulina. Adaptado de (26,62).

Mecanismos de sinalização da AMPK

Outro mecanismo proposto para a captação da glicose intramuscular é o da AMPK (72,73), uma proteína caracterizada como um medidor do combustível celular, ativada em resposta ao aumento da concentração de adenosina monofosfato (AMP), diminuição de ATP e fósforo-creatina (CP) (74,75). Este mecanismo favorece a homeostase glicêmica por uma via de sinalização que ainda não é muito bem compreendida (76,77), diferente e independente da insulina.

A AMPK é uma enzima de grande importância para a manutenção da energia intracelular, principalmente em situações de estresse, tais como, o exercício físico e a ausência e/ou redução drástica da alimentação. Com formação heterotrimérica, a AMPK é composta por duas partes regulatórias conhecidas como β e γ (78), e uma parte catalítica conhecida como α , desempenhando um papel importante como um sensor do combustível metabólico através da modulação do SNA (79). Estudos sugerem a LKB1, uma serina/treonina proteína quinase presente no músculo, como o principal modulador da AMPK quinase (AMPKK) em resposta a mudanças no nível energético celular (80). A ativação da AMPK se dá através da fosforilação de resíduos de treonina 172 da alça de ativação da subunidade α , ocasionada principalmente pelo decréscimo do status energético celular (81). A relação AMP-ATP neste quadro esta aumentada, e em consequência, ocorre uma alteração conformacional da molécula de AMPK, tornando-a susceptível à fosforilação e ativação pela AMPKK.

Após fosforilada, a AMPK ativa vias que geram o aumento de ATP, como a oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose, ao mesmo tempo em que atua na inibição de vias anabólicas que consomem o ATP, como a síntese de ácidos graxos e gliconeogênese, a fim de regular o nível celular de energia (82). A AMPK ativada também inibe a atividade da acetil-CoA carboxilase (ACC), reduzindo a expressão da enzima ácido graxo-sintase (FAS), enquanto ativa a malonyl-CoA descarboxilase (MCD), minimizando a disponibilidade de substratos na via da síntese de ácidos graxos (83).

A contração muscular aumenta o gasto de ATP na miofibrila e, por conseguinte, induz a ativação da AMPK em sua forma fosforilada pela maior disponibilidade de AMP intracelular. Segundo Lage (2008), a ativação da AMPK durante a contração muscular aumenta a translocação dos GLUT-4 para a membrana celular e regula a expressão gênica de enzimas envolvidas na síntese destes transportadores (83,84). Tanto a captação de glicose como a supressão do processo gliconeogênico, mediado pela atividade da AMPK, ocorrem de maneira independente da transmissão do sinal da insulina, durante e após o exercício. Towler e Hardie (2007) relatam que a ativação da via AMPK/ACC em estado de resistência à insulina e/ou de DM2 possa ser uma possibilidade terapêutica no futuro (85,86).

NO e seus mecanismos intracelulares

O NO é uma importante molécula abundante no SNC e SNA e encontrado no endotélio vascular, que desempenha várias funções biológicas incluindo a transdução de sinais neurais e hormonais. Sua síntese é dependente da presença de cálcio (87). O seu papel no metabolismo humano inclui a liberação de neurotransmissores, dilatação dos vasos sanguíneos, redução da resistência vascular, aumento da motilidade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo regional, contração dos músculos liso e esquelético, atividade neuroendócrina e função imunológica. Algumas pesquisas vêm apontando sua importância no metabolismo da glicose (88,89,90). É produzido pela conversão da L-arginina em L-citrulina numa reação promovida por enzimas óxido nítrico-sintase (NOS), encontradas nas isoformas endotelial (eNOS) e neural (nNOS) (90,91). Alguns estudos mostram que o NO estimula o transporte de glicose no músculo esquelético aumentando os níveis de GLUT-4 na superfície da célula (92), sendo este evento relacionado com aumento significativo

da atividade da subunidade catalítica da AMPK (93).

O mecanismo vasodilatador da insulina, aumenta o transporte da glicose intra celular, mediado pelo NO (94), que estimula in vitro, em células endoteliais humanas, a translocação do GLUT-4, (95).

CONCLUSÃO

É importante considerarmos que os mecanismos que auxiliam a captação de glicose no músculo esquelético ainda não são bem compreendidos; porém, diversos estudos recentes vêm mostrando que o exercício físico provoca aumento na captação de glicose, não só no próprio músculo, como também em outros tecidos periféricos, principalmente no tecido adiposo. A captação de glicose estimulada pela atividade física envolve mecanismos dependentes e independentes da ação da insulina. Recentemente vem sendo focalizadas vias que são acionadas por AMPK, cálcio, NO e IL-6. Apesar de ainda não conhecermos claramente os mecanismos celulares e moleculares da captação de glicose estimulada pelo exercício físico, é possível sugerir intervenções preventivas ou de tratamento de doenças metabólicas, como obesidade e suas comorbidades através de programas de treinamento físico, além de abrir perspectivas terapêuticas explorando os conhecimentos sobre as vias e mecanismos pelos quais a contração muscular favorece uma melhora na regulação da glicemia.

Referências

- Lavie CJ, Milani RV. Prevalence of anxiety in coronary patients with improvement following cardiac rehabilitation and exercise training. *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):336-9.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1530-8.
- Grey M, Berry D, Davidson M, Galasso P, Gustafson E, Melkus G. Preliminary testing of a program to prevent type 2 diabetes among high-risk youth. *J Sch Health* 2004 Jan;74(1):10-5.
- Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, Thun M. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2002 Mar-Apr;52(2):92-119.
- Velloso LA. The brain is the conductor: diet-induced inflammation overlapping physiological control of body mass and metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):151-8.
- Tanuseputro P, Manuel DG, Leung M, Nguyen K, Johansen H. Risk factors for cardiovascular disease in Canada. *Can J Cardiol*. 2003 Oct;19(11):1249-59.
- Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacommini J. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002 Aug;8(4):206-15.
- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1981-6.
- Thompson WG, Cook DA, Clark MM, Bardia A, Levine JA. Treatment of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007 Jan;82(1):93-101; quiz -2.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Apr;12(2):151-8.
- Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Jan;54(1):8-14.
- Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J, Ruotsalainen U, Teras M, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Voipio-Pulkki LM, Wegelius U, et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest*. 1992 Jun;89(6):1767-74.
- Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. [New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Jun;53(4):399-408.
- Scomparin DX, Grassioli S, Gomes RM, Torrezan R, de Oliveira

- JC, Gravena C, Pera CC, Mathias PC. Low-Intensity Swimming Training after Weaning Improves Glucose and Lipid Homeostasis in MSG Hypothalamic Obese Mice. **Endocr Res.** 2011;36(2):83-90.
15. Scomparin DX, Gomes RM, Grassioli S, Rinaldi W, Martins AG, de Oliveira JC, Gravena C, de Freitas Mathias PC. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine.** 2009 Dec;36(3):510-7.
16. Andreazzi AE, Scomparin DX, Mesquita FP, Balbo SL, Gravena C, De Oliveira JC, Rinaldi W, Garcia RM, Grassioli S, Mathias PC. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol.** 2009 Jun;201(3):351-9.
17. Scomparin DX, Grassioli S, Marcal AC, Gravena C, Andreazzi AE, Mathias PC. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sci.** 2006 Oct 26;79(22):2151-6.
18. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J Appl Physiol.** 2002 Aug;93(2):788-96.
19. Wright DC, Geiger PC, Holloszy JO, Han DH. Contraction- and hypoxia-stimulated glucose transport is mediated by a Ca²⁺-dependent mechanism in slow-twitch rat soleus muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2005 Jun;288(6):E1062-6.
20. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J Clin Invest.** 2000 Jul;106(2):165-9.
21. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. **Curr Genomics.** 2007 Apr;8(2):113-28.
22. Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Meer JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. **J Appl Physiol.** 1995 Nov;79(5):1497-503.
23. Jhun BH, Rampal AL, Liu H, Lachaal M, Jung CY. Effects of insulin on steady state kinetics of GLUT4 subcellular distribution in rat adipocytes. Evidence of constitutive GLUT4 recycling. **J Biol Chem.** 1992 Sep 5;267(25):17710-5.
24. Yang J, Holman GD. Comparison of GLUT4 and GLUT1 subcellular trafficking in basal and insulin-stimulated 3T3-L1 cells. **J Biol Chem.** 1993 Mar 5;268(7):4600-3.
25. Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. **Trends Cell Biol.** 2002 Feb;12(2):65-71.
26. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. **Am J Physiol.** 1997 Dec;273(6 Pt 1):E1039-51.
27. Xiong W, Jordens I, Gonzalez E, McGraw TE. GLUT4 is sorted to vesicles whose accumulation beneath and insertion into the plasma membrane are differentially regulated by insulin and selectively affected by insulin resistance. **Mol Biol Cell.** 2010 Apr;21(8):1375-86.
28. Kahn CR, Crettaz M. Insulin receptors and the molecular mechanism of insulin action. **Diabetes Metab Rev.** 1985;1(1-2):5-32.
29. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. **Annu Rev Med.** 1985;36:429-51.
30. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor--a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **J Basic Clin Physiol Pharmacol.** 1998;9(2-4):89-109.
31. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature.** 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
32. Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2000;44(1):7.
33. Czech A, Taton J, Piatkiewicz P. Cellular glucose transport disturbances in the pathogenesis and therapy of type 2 diabetes mellitus. **Endokrynol Pol.** 2010 May-Jun;61(3):292-302.
34. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. **J Clin Invest.** 1999 Jan;103(2):253-9.
35. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. **J Clin Endocrinol Metab.** 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S57-63.
36. He B, Zhao S, Zhang W, Li Y, Han P. Effect of sodium salicylate on oxidative stress and insulin resistance induced by free fatty acids. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.** 2010 Feb;9(1):49-53.
37. Flack KD, Davy KP, Hulver MW, Winett RA, Frisard MI, Davy BM. Aging, resistance training, and diabetes prevention. **J Aging Res.** 2010;2011:127315.
38. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. **J Biomed Biotechnol.** 2010;2010:520258.
39. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. **Adv Immunol.** 1998;70:281-312.
40. Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. **J Clin Invest.** 1999 Sep;104(6):761-7.
41. Bartocconi E, Michaelis D, Hohlfield R. Constitutive and cytokine-induced production of interleukin-6 by human myoblasts. **Immunol Lett.** 1994 Oct;42(3):135-8.
42. De Rossi M, Bernasconi P, Baggi F, de Waal Malefyt R, Mantegazza R. Cytokines and chemokines are both expressed by human myoblasts: possible relevance for the immune pathogenesis of muscle inflammation. **Int Immunol.** 2000 Sep;12(9):1329-35.
43. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. **Ann Thorac Surg.** 1993 Nov;56(5 Suppl):S92-6.
44. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. **Intensive Care Med.** 1998 May;24(5):481-6.
45. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. **J Physiol.** 1998 May 1;508 (Pt 3):949-53.
46. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. **J Physiol.** 1998 Dec 15;513 (Pt 3):889-94.
47. Rohde T, MacLean DA, Richter EA, Kiens B, Pedersen BK. Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. **Am J Physiol.** 1997 Jul;273(1 Pt 1):E85-91.
48. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. **Curr Diab Rep.** 2003 Aug;3(4):293-8.
49. Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, Pedersen BK. Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. **Am J Physiol.** 1996 Jul;271(1 Pt 2):R222-7.
50. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. **Eur J Appl Physiol.** 2001 Mar;84(3):244-5.
51. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. **J Physiol.** 2001 Jun 1;533(Pt 2):585-91.
52. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev.** 2008 Oct;88(4):1379-406.
53. Engler D. Hypothesis: Myostatin is a hormone secreted by skeletal muscle, the body's largest endocrine organ. Evidence for actions on the endocrine pancreas to restrain the beta-cell mass and to inhibit insulin secretion and on the hypothalamus to co-ordinate the neuroendocrine and appetite responses to exercise. **Acta Bio-med.** 2007;78 Suppl 1:156-206.
54. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. **Obesity (Silver Spring).** 2009 Dec;17 Suppl 3:S27-33.
55. Toyoda T, An D, Witczak CA, Koh HJ, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ. Myo1c regulates glucose uptake in mouse skeletal muscle. **J Biol Chem.** 2010 Dec 2.
56. Song GY, Gao Y, Wang C, Hu SG, Wang J, Qu DM, Ma HJ. Rosiglitazone reduces fatty acid translocase and increases AMPK in skeletal muscle in aged rats: a possible mechanism to prevent high-fat-induced insulin resistance. **Chin Med J (Engl).** 2010 Sep;123(17):2384-91.
57. Stumvoll M, Jacob S, Wahl HG, Hauer B, Loblein K, Grauer P, Becker R, Nielsen M, Renn W, Haring H. Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans. **J Clin Endocrinol Metab.** 2000 Oct;85(10):3740-5.
58. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in

- obesity. **Diabetes**. 1999 Apr;48(4):839-47.
59. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
60. Kraniou GN, Cameron-Smith D, Hargreaves M. Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. **J Appl Physiol**. 2006 Sep;101(3):934-7.
61. Nedachi T, Kanzaki M. Regulation of glucose transporters by insulin and extracellular glucose in C2C12 myotubes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2006 Oct;291(4):E817-28.
62. Lanner JT, Bruton JD, Katz A, Westerblad H. Ca(2+) and insulin-mediated glucose uptake. **Curr Opin Pharmacol**. 2008 Jun;8(3):339-45.
63. Chambers MA, Moylan JS, Smith JD, Goodyear LJ, Reid MB. Stretch-stimulated glucose uptake in skeletal muscle is mediated by reactive oxygen species and p38 MAP-kinase. **J Physiol**. 2009 Jul 1;587(Pt 13):3363-73.
64. Silva JL, Giannocco G, Furuya DT, Lima GA, Moraes PA, Nachev S, Bordin S, Britto LR, Nunes MT, Machado UF. NF-kappaB, MEK2, MEF2D and HIF1- α involvement on insulin- and contraction-induced regulation of GLUT4 gene expression in soleus muscle. **Mol Cell Endocrinol**. 2005 Aug 30;240(1-2):82-93.
65. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. **J Physiol**. 2001 Sep 1;535(Pt 2):313-22.
66. Youn JH, Gulve EA, Holloszy JO. Calcium stimulates glucose transport in skeletal muscle by a pathway independent of contraction. **Am J Physiol**. 1991 Mar;260(3 Pt 1):C555-61.
67. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol**. 2005 Jul;99(1):330-7.
68. Witczak CA, Fujii N, Hirshman MF, Goodyear LJ. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase- α regulates skeletal muscle glucose uptake independent of AMP-activated protein kinase and Akt activation. **Diabetes**. 2007 May;56(5):1403-9.
69. Witczak CA, Jessen N, Warro DM, Toyoda T, Fujii N, Anderson ME, Hirshman MF, Goodyear LJ. CaMKII regulates contraction- but not insulin-induced glucose uptake in mouse skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2010 Jun;298(6):E1150-60.
70. Lanner JT, Katz A, Tavi P, Sandstrom ME, Zhang SJ, Wretman C, James S, Fauconnier J, Lannergren J, Bruton JD, Westerblad H. The role of Ca²⁺ influx for insulin-mediated glucose uptake in skeletal muscle. **Diabetes**. 2006 Jul;55(7):2077-83.
71. Whitehead JP, Molero JC, Clark S, Martin S, Meneilly G, James DE. The role of Ca²⁺ in insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 cells. **J Biol Chem**. 2001 Jul 27;276(30):27816-24.
72. Price TB, Krishnan-Sarin S, Rothman DL. Smoking impairs muscle recovery from exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2003 Jul;285(1):E116-22.
73. Mora S, Pessin JE. The MEF2A isoform is required for striated muscle-specific expression of the insulin-responsive GLUT4 glucose transporter. **J Biol Chem**. 2000 May 26;275(21):16323-8.
74. Carling D, Sanders MJ, Woods A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases. **Int J Obes (Lond)**. 2008 Sep;32 Suppl 4:S55-9.
75. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. **J Appl Physiol**. 2005 Jul;99(1):338-43.
76. Barnes BR, Zierath JR. Role of AMP-activated protein kinase in the control of glucose homeostasis. **Curr Mol Med**. 2005 May;5(3):341-8.
77. Nielsen JN, Mustard KJ, Graham DA, Yu H, MacDonald CS, Pi-legaard H, Goodyear LJ, Hardie DG, Richter EA, Wojtaszewski JF. 5'-AMP-activated protein kinase activity and subunit expression in exercise-trained human skeletal muscle. **J Appl Physiol**. 2003 Feb;94(2):631-41.
78. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. **Endocrinology**. 2003 Dec;144(12):5179-83.
79. Viollet B, Andreelli F, Jorgensen SB, Perrin C, Geloën A, Flamez D, Mu J, Lenzner C, Baud O, Bennoun M, Gomas E, Nicolas G, Wojtaszewski JF, Kahn A, Carling D, Schuit FC, Birnbaum MJ, Richter EA, Burcelin R, Vaulont S. The AMP-activated protein kinase α 2 catalytic subunit controls whole-body insulin sensitivity. **J Clin Invest**. 2003 Jan;111(1):91-8.
80. Witczak CA, Sharoff CG, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase in skeletal muscle: from structure and localization to its role as a master regulator of cellular metabolism. **Cell Mol Life Sci**. 2008 Nov;65(23):3737-55.
81. Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? **Eur J Biochem**. 1997 Jun 1;246(2):259-73.
82. Fulco M, Sartorelli V. Comparing and contrasting the roles of AMPK and SIRT1 in metabolic tissues. **Cell Cycle**. 2008 Dec;7(23):3669-79.
83. Lage R, Dieguez C, Vidal-Puig A, Lopez M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. **Trends Mol Med**. 2008 Dec;14(12):539-49.
84. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, Carvalho-Filho MA, Moraes JC, De Souza CT, Velloso LA, Carvalheira JB, Saad MJ. Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obese Wistar rats. **J Physiol**. 2008 Jan 15;586(2):659-71.
85. Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. **Diabetes**. 1999 May;48(5):1198-214.
86. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. **Circ Res**. 2007 Feb 16;100(3):328-41.
87. Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2002 Mar;3(3):214-20.
88. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thürlitz C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. **Circulation**. 1995 Mar 1;91(5):1314-9.
89. Tanaka T, Nakatani K, Morioka K, Urakawa H, Maruyama N, Kitagawa N, Katsuki A, Araki-Sasaki R, Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Wada H, Nobori T, Sumida Y, Adachi Y. Nitric oxide stimulates glucose transport through insulin-independent GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. **Eur J Endocrinol**. 2003 Jul;149(1):61-7.
90. Balon TW. Role of nitric oxide in contraction induced glucose transport. **Adv Exp Med Biol**. 1998;441:87-95.
91. Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol**. 1997 Jan;82(1):359-63.
92. Higaki Y, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ. Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle. **Diabetes**. 2001 Feb;50(2):241-7.
93. Fryer LG, Hajdúch E, Rencurel F, Salt IP, Hundal HS, Hardie DG, Carling D. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase. **Diabetes**. 2000 Dec;49(12):1978-85.
94. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. **Am J Physiol**. 1998 Apr;274(4 Pt 1):E692-9.
95. Bergandi L, Silvagno F, Russo I, Riganti C, Anfossi G, Aldieri E, Ghigo D, Trovati M, Bosia A. Insulin stimulates glucose transport via nitric oxide/cyclic GMP pathway in human vascular smooth muscle cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2003 Dec;23(12):2215-21.

Recebido em: 30-06-2011

Revisado em: 11-07-2011

Aceito em: 26-07-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

Departamento de Biologia Celular e Genética, Bloco H-67, Sala 19

Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790,

CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

TRATAMENTO DO HIPOGONADISMO MASCULINO

TREATMENT OF HYPOGONADISM IN MEN

GRETA BARRIQUEL POMPERMAIER

Descritores: Andropausa, Hipogonadismo, Testosterona

Keywords: Andropause, Hypogonadism, Testosterone

Resumo

Deficiência androgênica é diagnosticada pela constatação de sinais e sintomas e pelos níveis de testosterona consistentemente baixos. A apresentação clínica varia com a idade de seu início, fatores genéticos, tratamentos prévios e outros fatores do hospedeiro. A deficiência androgênica pode ser tratada usando as formulações de testosterona presentes no mercado após uma análise da farmacocinética, preferência do paciente, custo e efeitos adversos. A terapia com testosterona deve ser acompanhada por um plano de monitoramento padronizado, que inclui apuração periódica de sintomas do trato urinário inferior e melhora sintomática, medições do nível de testosterona, hematócrito, PSA e exame digital da próstata. O benefício do tratamento é geralmente favorável em homens jovens, saudáveis e com hipogonadismo clássico. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1333-1336.**

Abstract

Androgen deficiency is diagnosed by observation of signs and symptoms and testosterone levels consistently low. The clinical features varies with the age at onset, genetic factors, previous treatment, and other host factors. Androgen deficiency can be treated using the formulations of testosterone present in the market after an analysis of pharmacokinetics, patient's preference, cost and adverse effects. Testosterone therapy should be accompanied by a standardized monitoring plan that includes periodic verification of symptomatic improvement and lower urinary tract symptoms, measurements of testosterone's levels, hematocrit, PSA and digital examination of the prostate. The benefit of treatment is generally favorable in healthy young men with classic hypogonadism. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1333-1336.**

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, a reposição hormonal era o tratamento de mulheres na menopausa. No entanto, o uso de terapia de reposição de testosterona para prevenir e tratar aspectos da andropausa ganhou o interesse de pesquisadores e clínicos. Isto coincide com a tendência de dados demográficos do envelhecimento, que mostram um aumento da porcentagem de homens mais velhos, inclusive na América Latina (1). O conceito de deficiência androgênica se dá pela constatação de sinais e sintomas específicos e de níveis de testosterona baixos, medidos de preferência na parte da manhã, usando um ensaio confiável (2).

Segundo a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), 10 a 20% dos homens com mais de 50 anos apresentam queda na produção de testosterona, sendo que a diminuição média do hormônio, a partir dos 30 anos, é de 1% ao ano. Estima-se que 1 em cada 8 homens na faixa etária dos 50 anos e um terço daqueles com mais de 60 anos apresentem níveis baixos de testosterona no sangue. Nos Estados Unidos essa condição atinge 2 a 4 milhões de homens e a prevalência tende a au-

mentar com o envelhecimento da população (3).

O hipogonadismo pode ser tratado usando qualquer uma das formulações aprovadas de testosterona, após uma análise da farmacocinética, preferência do paciente, custo e potencial de formulação específica, além de efeitos adversos (2).

Este artigo tem como objetivo orientar uma revisão rápida sobre o assunto com base nas mais novas publicações.

DEFINIÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia o hipogonadismo masculino é definido como "Síndrome clínica que resulta da falência do testículo para produzir níveis fisiológicos de testosterona e diminuição da espermatogênese, devido ao rompimento de um ou mais níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal" (4).

CLASSIFICAÇÃO

O hipogonadismo hipergonadotrófico tem como causa os transtornos primários dos testículos e está associado a baixos níveis de testosterona, diminuição da espermatogênese e níveis elevados de FSH e LH. Já o hipogonadismo hipogonadotrófico é secundário a distúrbios do hipotálamo e hipófise e está associado a baixos níveis de testosterona, diminuição da espermatogênese e níveis baixos de LH e FSH (5).

As causas mais comuns de insuficiência testicular primária incluem a síndrome de Klinefelter, criptorquidia não corrigida em tempo hábil, quimioterapia, radioterapia, e orquiectomia. As causas de hipogonadismo secundário incluem neoplasias da hipófise, hiperprolactinemia, hemocromatose, doenças infiltrativas, distúrbios genéticos da secreção de GnRH, incluindo hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático sem e com anosmia (Síndrome de Kallman), doenças genéticas da secreção ou ação das gonadotrofinas, doenças genéticas do desenvolvimento da hipófise, distúrbios alimentares, uso de anabolizantes e esteróides. Algumas condições, tais como o envelhecimento, o etanol, administração de glicocorticóides, HIV e hemocromatose, podem afetar a função gonadal, exercendo efeitos nos testículos e no eixo hipotálamo-hipofisário (2,5).

DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA

O valor de testosterona com o qual a maioria dos homens tem uma maior probabilidade de ter sintomas ainda é controverso, porém acredita-se que seja inferior a 300 ng/dL (10,4 nmol/L) sendo que o normal para a população geral varia de 280-1000 ng/dL (2,5). O diagnóstico da deficiência androgênica é baseado no conjunto de sinais e sintomas associado a níveis de testosterona diminuídos, medidos por um ensaio confiável, nas primeiras horas da manhã, em duas ou mais ocasiões (2,4).

Os sintomas e sinais de deficiência androgênica variam dependendo da idade de início, da severidade, da duração e das comorbidades associadas. Se a deficiência androgênica se inicia antes da conclusão do desenvolvimento puberal, ocorre então atraso ou desenvolvimento sexual incompleto, voz aguda, falta de recessão temporal do cabelo com o avançar

da idade e distribuição feminina de gordura. Já a deficiência androgênica que ocorre após a conclusão da puberdade está associada com redução da atividade sexual, diminuição da libido, diminuição das ereções espontâneas, perda de pêlos no corpo, infertilidade, redução da força e da massa muscular, perda de altura devido à fratura atraumática, testículos pequenos e ginecomastia.

Osteoporose e associação com síndrome metabólica predispõe o homem hipogonádico a fraturas e doenças cardiovasculares, respectivamente. Outros sintomas inespecíficos como fraqueza, falta de motivação, humor deprimido, falta de concentração e memória, distúrbios do sono, aumento da sonolência, aumento da gordura corporal e menor capacidade física ou de trabalho, também podem estar associados com deficiência de androgênios (1,2,5,6). Muitos homens com testosterona baixa são relativamente assintomáticos. Outro ponto é que homens com níveis mais altos de testosterona não possuem maior libido do que homens com níveis no limite inferior da normalidade. Isso pode ser explicado pelo fato que a testosterona biologicamente ativa pode não corresponder aos níveis de testosterona total devido a diferenças na SHBG (*sex hormone binding protein*), resultando em níveis divergentes de testosterona (4).

As concentrações de testosterona total são afetadas pelo ritmo circadiano, sendo mais elevadas ao despertar e mais baixas durante a noite e, portanto, a coleta deve ser realizada preferencialmente pela manhã (2). Se a mesma estiver diminuída, este resultado deverá ser confirmado através da repetição do exame. Atualmente, o melhor método disponível para medir o valor da testosterona é a espectrometria de massa com cromatografia líquida, sendo este o método mais específico para a medição de esteróides sexuais (6).

A testosterona circula no plasma em três formas: testosterona livre (FT, 02-03% do total), testosterona ligada à proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) (60-70%) e testosterona ligada à albumina (30-40%). SHBG se liga fortemente e de forma estável com a testosterona, enquanto que a interação com albumina é significativamente mais fraca.

A diálise de equilíbrio é o método de referência para a medição da testosterona livre ou também chamada de testosterona biodisponível. O termo refere-se à fração da testosterona circulante que não está ligada à SHBG mas sim à albumina, e reflete a visão de que a testosterona ligada à albumina pode dissociar-se a nível tecidual tornando-se biodisponível em alguns órgãos. Concentrações de testosterona livre e biodisponível podem ser calculadas a partir de concentrações de testosterona total e SHBG usando a equação da lei da ação das massas (2).

Concentrações de testosterona total, que representa a soma da testosterona ligada e não ligada, são afetadas por mudanças na SHBG. Condições como obesidade, diabetes mellitus, resistência insulínica, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, uso de glicocorticóides, progesterona e androgênios estão associadas a diminuição das concentrações da SHBG, enquanto envelhecimento, cirrose hepática, hipertireoidismo, estrógenos e infecção pelo HIV estão associadas com aumento das concentrações de SHBG (7).

Não há evidências suficientes para justificar a triagem da população geral para a deficiência de androgênios, pois não existem dados sobre o impacto de saúde pública. A dosagem da testosterona total pode ser indicada em homens com alto risco para a deficiência, como os que se apresentam com sintomas de disfunção sexual, fratura com trauma de baixo impacto, infecção pelo HIV e perda de peso, em fase terminal da doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, *diabetes mellitus* tipo 2 e os que recebem glicocorticóides ou opióides (2). Os *guidelines* recomendam a dosagem da testosterona total para o diagnóstico do hipogonadismo. A testosterona livre deve ser reservada para os casos em que a testosterona

total encontra-se nos valores limítrofes da normalidade (2,4,5)

BENEFÍCIOS E RISCOS DA REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA

Em jovens, a terapia com testosterona tem muitas vantagens e está associada a um baixo risco de eventos adversos graves. A administração de testosterona aumenta a frequência de pensamentos espontâneos e fantasias sexuais, melhora a atenção aos estímulos eróticos e aumenta a frequência e duração das ereções noturnas. A terapia não altera a resposta erétil aos estímulos eróticos visuais ou a frequência de orgasmos em homens com hipogonadismo, embora aumente o volume do ejaculado (2).

Contra-indicação

Terapia com testosterona pode promover crescimento do câncer de próstata metastático ou câncer de mama e não deve ser administrada em homens com essas desordens. Homens com nódulo prostático ou PSA elevado devem ser submetidos a uma avaliação urológica antes do início do tratamento. Outras contra-indicações incluem: hematócrito >50%, sintomas graves do trato urinário inferior, PSA maior que 4 ng/ml ou PSA >3 ng/ml em homens com alto risco de câncer de próstata, tais como africanos americanos ou homens com um parente de primeiro grau com câncer de próstata, câncer sem avaliação urológica, insuficiência cardíaca congestiva não controlada, infarto do miocárdio, evento coronariano agudo, angina instável, procedimento de revascularização coronariana nos últimos seis meses e apnéia do sono obstrutiva grave não tratada (2,5,8,9).

OPÇÕES DE TRATAMENTO

Há várias formas e preparações disponíveis no mercado:

1) Testosterona injetável

Enantato e cipionato de testosterona possuem cinéticas similares e são amplamente disponíveis para o tratamento do hipogonadismo. O undecanoato de testosterona, um éster de testosterona de ação mais prolongada, está disponível na Europa, mas não foi aprovado para uso clínico nos EUA. Depois de uma injeção intramuscular de 200 mg de enantato ou cipionato de testosterona, os níveis de testosterona sérica aumentam acima do fisiológico dentro de 24-48 horas e depois diminuem gradualmente para a faixa de hipogonadismo nas próximas duas semanas (2,10).

2) Gel de testosterona percutânea

Dois preparações em gel de testosterona estão disponíveis no mercado. Cinco gramas de gel de testosterona a 1% contém 50 mg de testosterona. Assumindo uma entrega percutânea nominal de 10%, 5 mg de testosterona serão liberados para a corrente sanguínea em 24 horas. Aproximadamente 25% dos pacientes tratados com o gel de 5 gramas não irá atingir as concentrações de testosterona para a faixa-alvo e uma pequena fração terá níveis acima do limite superior do intervalo normal. As vantagens do gel de testosterona são a facilidade de aplicação e sua excelente tolerabilidade na pele, com baixa frequência de irritação. Uma preocupação sobre o uso do gel é o potencial de transferência de testosterona para um parceiro sexual ou para crianças que podem estar em contato direto com o paciente (2,10,11)

3) Testosterona transdérmica

Um ou dois adesivos com 5 mg de testosterona podem ser aplicados sobre a pele. Um adesivo com 5 mg pode não ser suficiente para aumentar a concentração sérica de testosterona. Pode ocorrer irritabilidade cutânea no local (2,11,12). Preparações de testosterona transdérmica são mais difíceis que a intra muscular para ajustar a dose e garantir aderência (4).

4) Testosterona em comprimidos

O comprimido de 30 mg de testosterona deve ser usado a cada 12 horas, geralmente é bem tolerado porém existe risco

de toxicidade hepática. A adesão ao tratamento é baixa devido as 2 doses diárias em horários a serem observados (2,11).

5) Implantes de testosterona

Implantes de testosterona cristalina são inseridos no tecido subcutâneo através de uma pequena incisão. Três a seis implantes de 200 mg podem manter as concentrações séricas de testosterona por até seis meses. A necessidade de incisão na pele para inserção e remoção, e fibrose no local da inserção do implante são desvantagens potenciais dessa formulação (2).

6) Novas formulações de andrógeno

Novas formulações de andrógeno com melhor farmacocinética ou atividade mais seletiva estão em desenvolvimento. Estes incluem a testosterona em microesferas, ésteres de testosterona, formulações bucal, axilar e *sprays* nasais (2).

EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS À TERAPIA COM TESTOSTERONA

A frequência de eventos adversos relacionados ao uso de testosterona em estudos publicados, com homens saudáveis e jovens é baixa. Os principais eventos adversos relacionados ao tratamento em homens idosos incluem: eritrocitose, sensibilidade mamária, ginecomastia, edema de membros, agravamento de insuficiência cardíaca e piora da apnéia obstrutiva do sono. Estes eventos são infrequentes em jovens mesmo em uso de dose suprafisiológica sendo observados com maior frequência pele oleosa, acne, dislipidemia e alterações de humor. Revisões sistemáticas de estudos randomizados com homens mais velhos (> 65 anos), com disfunção sexual, ou infectados pelo HIV, ou com perda de peso, e em homens com uma variedade de outras condições, relataram que a administração de testosterona foi associada com maior aumento na hemoglobina, hematócrito e PSA, e com uma maior diminuição do nível de colesterol HDL em relação ao placebo. A base de dados incluídos na metanálise foi discutida devido ao *n* dos ensaios estudados, a baixa adesão dos pacientes, resultados inconsistentes entre os estudos e relatórios incompletos de efeitos adversos (2,5,12).

Existe forte relação entre as formulações específicas de testosterona e a frequência dos eventos adversos. Flutuações dos níveis de testosterona durante a administração de ésteres de testosterona são frequentemente associados com alterações de humor e de falta de energia. Estas flutuações podem ser minimizadas através da administração de doses menores de ésteres de testosterona em intervalos mais curtos. Assim, a administração semanal de 100 mg de enantato de testosterona está associada com menores variações nos níveis de testosterona do que um regime de 200 mg a cada duas semanas (12,13).

Tosse tem sido raramente relatada após administração intramuscular de undecanoato de testosterona e mais raro ainda após enantato e cipionato de testosterona. O mecanismo de tosse após as injeções intramusculares de ésteres de testosterona é desconhecido (14).

Toxicidade hepática tem sido relatada principalmente com androgênios orais 17-alfa-alkilados e não tem sido observado com os ésteres de testosterona injetáveis ou com formulações de testosterona transdérmica (13,14).

Aplicação de gel de testosterona está relacionada com risco de transferência de testosterona para outra pessoa que possa entrar em contato íntimo com o paciente. Adesivo de testosterona está associado com alta frequência de irritação da pele, incluindo hiperemia, ardência e formação de bolhas no local da aplicação. Irritação bucal e alteração do paladar têm sido relatadas com o uso de testosterona bucal (2,14).

MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Homens que recebem terapia com testosterona devem ser seguidos através de um plano de monitoramento padronizado para determinar se a terapia é eficaz na correção dos sintomas

de deficiência de testosterona e para facilitar a detecção precoce dos eventos adversos. Exames de hemoglobina e hematócrito, PSA, e exame digital da próstata devem ser realizados 3 a 6 meses após o início da terapia com testosterona e, em seguida, periodicamente, em intervalos regulares.

A questão mais difícil no seguimento da terapia com testosterona diz respeito aos critérios a serem utilizados para orientar a decisão de realizar biópsia de próstata. O PSA médio pode aumentar após o início da terapia com testosterona em jovens até 0,3 ng/mL e em homens mais velhos até 0,44 ng/mL. O aumento nos níveis de PSA após a suplementação de testosterona, em geral é inferior a 0,5 ng/mL e um incremento acima de 1,0 ng/mL ao longo de um período de 3 a 6 meses é infrequente. A recomendação é que um aumento superior a 1,4 ng/mL em amostras retiradas com 3-6 meses de intervalo deve justificar uma avaliação urológica (2,5). Em homens de 40 anos ou mais, com valores basais de PSA superiores a 0,6 ng/mL, deve-se realizar exame de toque retal, verificar o nível de PSA antes de iniciar o tratamento e posteriormente seguir a cada 3 a 6 meses (6). Uma velocidade de incremento do PSA de 0,4 ng/ml/ano e/ou a detecção de uma anormalidade prostática no toque retal, fornecem respaldo para a interrupção do tratamento (2,13).

Deve-se avaliar o paciente 3 a 6 meses após o início do tratamento e depois anualmente para averiguar se os sintomas respondem ao tratamento e se o paciente está apresentando quaisquer efeitos adversos. Se o hematócrito for maior ou igual a 54%, é recomendado suspender a terapia até que o hematócrito diminua para um nível seguro, avaliar o paciente quanto a hipóxia e apnéia do sono, e re-iniciar o tratamento com uma dose reduzida. É necessário realizar densitometria óssea após 1 a 2 anos de terapia com testosterona em homens com hipogonadismo com osteoporose ou fratura por trauma leve (2,10,13).

Com relação aos eventos cardiológicos observou-se que o uso da testosterona como anabolizante cursa com hipertrofia de ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e sistólica e pode também promover aumento da inflamação, da agregação plaquetária e da viscosidade sanguínea. Em homens idosos pode contribuir para a hipertensão, edema e insuficiência cardíaca congestiva. Estudos mostraram que a testosterona é efetiva em idosos para aumentar a força muscular dos membros inferiores, demonstrada através da melhora em subir escadas (13,14). Apesar dos conflitos relatados entre riscos e benefícios, o idoso em uso de testosterona deve ser monitorado com frequência evitando-se abusos na esperança de resultados milagrosos com o tratamento com a testosterona (14).

CONCLUSÃO

O diagnóstico da deficiência androgênica é realizado através da verificação dos sinais e sintomas em conjunto com níveis de testosterona consistentemente baixos, em pelo menos duas ocasiões. Em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico, avaliação adicional pode ser necessária para excluir a presença de outros distúrbios do hipotálamo ou da hipófise.

Terapia com testosterona está contra-indicada em homens com câncer de próstata ou de mama, hematócrito superior a 50%, apnéia do sono obstrutiva grave não tratada, insuficiência cardíaca descompensada, sintomas graves do trato urinário inferior e em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares. O tratamento deve ser acompanhado periodicamente com monitorização dos níveis de testosterona, hematócrito, PSA e exame digital da próstata além de avaliação geral de saúde.

Não há evidências suficientes para apoiar a recomendação de administração de testosterona a todos os homens mais velhos com baixos níveis de testosterona. A terapia nesta população, pode ser considerada de forma individualizada, após uma discussão explícita de benefícios e riscos potenciais.

Referências

1. Martits, A. M; Cost, E. M. F. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. **Rev Assoc Med Bras**, 2004, 50(4):358 – 359.
2. Bhasin, S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2011, 25 (2):251 – 270.
3. Fregonesi, A; Ros, C. T; Bertero, E. B; Martello, R. Doenças Urológicas: Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM). **Sociedade Brasileira de Urologia**. Disponível em <<http://www.sbu.org.br/2010/03/impotenciasexual/>>. Acesso em 29 jul. 2011.
4. Cunningham, G. R; Toma, S. M. Why Is Androgen Replacement in Males Controversial? **J Clin Endocrinol Metab**, 2011, 96 (1):38 – 52.
5. Bhasin, S. Testicular disorders. In Kronenberg, H. M; Melmed, S; Polonsky, K. S; Larsen, P. R. Eds. **Williams' Textbook of Endocrinology**, 11th Ed. Elsevier, 669 – 2008, 672.
6. Bhasin, S; Zhang, A; Coviello, A et al. The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. **Steroids**, 2008, 73 (13):1311 – 1317.
7. Clapauch, R; Carmo, A. M; Marinheiro, L; Buksman, S; Pessoa, I. Laboratory diagnosis of late-onset male hypogonadism andropause. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2008, 52 (9):1430 – 1438.
8. Bhasin, S; Cunningham, G. R; Hayes, F. J; Matsumoto, A. M; Snyder, P. J; Swerdloff, R. S; Montori, V. M. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, 2010, 95 (6):2536 – 2559.
9. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. **Heart** 2010; 96:1821–1825.
10. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Micek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S Adverse events associated with testosterone administration. **N Engl J Med** 2010; 363: 109–122.
11. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95:2536–2559.
12. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Fabregas G, Biskup B, Mansoor G. Effects of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 2002;57: M460-M465.
13. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1092-8.
14. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo- controlled trials. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 2005;60:1451-7.
14. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clin Proc** 2007;82:29-39.

Recebido em: 13-06-2011

Revisado em: 17-06-2011

Aceito em: 30-06-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Greta Barriquel Pompermaier

Rua Ituporanga, 135 – Apto. 303

CEP 89222-430

Joinville - SC

ARTIGO ORIGINAL

METABOLISMO CARDÍACO DE RATOS HIPERTIREOIDEANOS SUBMETIDOS A EXERCÍCIO AGUDO DE NATAÇÃO

CARDIAC METABOLISM OF HYPERTHYROID RATS SUBMITTED TO ACUTE SWIMMING EXERCISE

WLADIMIR RAFAEL BECK*
RODRIGO AUGUSTO DALIA*
JOSÉ ALEXANDRE CURIACOS DE ALMEIRA LEME*
ELIETE LUCIANO*

Descritores: Hipertireoidismo, Metabolismo cardíaco, Exercício
Keywords: Hyperthyroidism, Cardiac metabolism, Exercise

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise das alterações causadas no tecido cardíaco por uma sessão aguda de exercício físico de 20 minutos, em animais eutireóides e com hipertireoidismo. Foram utilizados 26 ratos Wistar, distribuídos em quatro grupos: Controle repouso (CR); Controle agudo (CA); Hipertireoidismo repouso (HR) e Hipertireoidismo Agudo (HA). O hipertireoidismo experimental foi induzido através da administração diária, via intraperitoneal, de levotiroxina sódica (25 µg/100 g de peso corporal), por um período de 10 dias e o exercício físico consistiu de 20 minutos de natação com sobrecarga de 5% do peso corporal. Foram coletadas amostras sanguíneas e do tecido cardíaco para as determinações bioquímicas. Os dados foram analisados pelo teste de ANOVA *one-way* com *post Hoc* de *Newmann-Keuls*, com nível de significância de 5%. Foi encontrada diferença significativa na concentração de glicogênio, que foi maior no grupo HA em relação à HR e no CR em relação à HR. Não foram encontradas diferenças significativas nos dados de proteínas totais, DNA e razão proteína/DNA do tecido cardíaco, demonstrando a ausência de hipertrofia e hiperplasia celulares no tecido em questão. Sendo assim, concluímos que o hipertireoidismo experimental aplicado parece ser capaz de alterar os níveis de glicogênio no tecido cardíaco e, que 10 dias de indução, conforme o modelo estudado parece não ser capaz de promover hipertrofia ou hiperplasia cardíaca. Ainda, uma sessão de exercício físico parece ser capaz de aumentar as concentrações de glicogênio no músculo cardíaco de ratos com hipertireoidismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1337-1340.**

Abstract

The aim of this study was to analyze the changes in heart tissue caused by an acute bout of exercise of 20 minutes in euthyroid and hyperthyroid animals. Were employed 26 Wistar rats, divided in four groups: Control Rest (CR), Acute Control (AC); Hyperthyroidism Rest (HR) and Acute Hyperthyroidism (AH). The experimental hyperthyroidism was induced by intraperitoneal administration of levothyroxine sodium daily (25 µg/100g body weight) for 10 days, and physical exercise consisted of 20 minutes of swimming with an overload of 5% of body weight. Were collected blood and heart tissue samples for biochemical determinations. The data were analyzed by the one-way ANOVA with post hoc *Newmann-Keuls* and significance level set of 5%. Was found significant differences in glycogen concentration, which was higher in the AH in rela-

tion to HR and CR in relation to HR. There were no significant differences in the data of total protein, DNA and protein ratio / DNA of heart tissue, demonstrating the absence of cellular hypertrophy and hyperplasia this tissue. Thus, we conclude that the disease seems to be able to alter the glycogen levels in cardiac tissue and that 10 days to induced hyperthyroidism, by this model, does not seem to be able to promote hypertrophy / hyperplasia in the heart tissue. Still, an exercise session seems to be able to increase the concentrations of glycogen in cardiac muscle of rats with hyperthyroidism. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1337-1340.**

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da tireóide têm sido alvo de investigações científicas no decorrer dos anos por causarem diversas alterações metabólicas. Conhecidamente, os hormônios produzidos pela glândula tireóide atuam no organismo estimulando o aumento da taxa metabólica e regulando o crescimento e a atividade celular. A hiperfunção da glândula tireóide pode gerar o hipertireoidismo (1) doença classicamente conhecida por causar aumento do metabolismo basal, podendo conduzir a algumas manifestações clínicas, como perda de peso, fraqueza muscular, além de manifestações comportamentais como irritabilidade e distúrbios do sono (1,2,3). Não obstante, esta doença promove um aumento do débito cardíaco e deficiência na contratilidade do miocárdio, conduzindo a uma baixa tolerância ao exercício físico em indivíduos por ela acometidos (4), mostrando uma relação entre o metabolismo cardíaco e o exercício em indivíduos com hipertireoidismo. Porém, enquanto alguns estudos relatam anomalias cardíacas por conta da patologia (5,6), outros parecem não encontrar tal alteração (7), mostrando uma falta de consenso e maior necessidade de investigação sobre o assunto.

O exercício físico é conhecido por causar modificações no metabolismo energético, principalmente dos carboidratos e lipídeos, moduladas por hormônios e enzimas de maneira dependente da intensidade e duração do esforço. Além disso, quando executado cronicamente a partir de uma apropriada prescrição, é conhecido por fortalecer o sistema imunológico. Assim, o exercício físico tem sido utilizado como uma alternativa não farmacológica complementar no estudo e tratamento de diversas doenças, como diabetes (8), hipertensão (9) e obesidade (10). Neste contexto, o modelo animal pode ser empregado para a investigação da atuação destes mecanismos em nível tecidual, sendo possível a indução ao hipertireoidismo experimental (11).

Apesar da possibilidade de investigação do hipertireoidismo e do exercício em modelos experimentais, poucos estudos

*Departamento de Educação Física - Instituto de Biociências
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Rio Claro - São Paulo
E-mail : eliete@rc.unesp.br

investigaram o efeito agudo de um exercício com intensidade controlada sobre o tecido cardíaco de ratos hipertireoideanos. Com isso, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise das possíveis alterações metabólicas causadas, por uma sessão aguda de exercício físico de 20 minutos em animais eutireoídeos e com hipertireoidismo, no tecido cardíaco.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra foi constituída por 26 ratos *Wistar*, com 100 dias de idade. Os animais foram alojados em gaiolas de polietileno e mantidos à temperatura ambiente de $25^{\circ}\text{C} \pm 1$, ciclo claro/escuro de 12/12 horas, tendo acesso contínuo à ração balanceada (padrão Purina para laboratório) e água. O experimento foi realizado de acordo com a legislação brasileira corrente e as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e respeitou a declaração de Helsinki de 1979.

O desenho experimental contou com a distribuição dos animais em quatro grupos, sendo dois grupos controles e dois grupos experimentais. Os grupos experimentais foram induzidos ao hipertireoidismo através da administração via intraperitoneal diária de levotiroxina sódica ($25\ \mu\text{g}/100\ \text{g}$ de peso corporal), por um período de 10 dias (11). Um grupo controle permaneceu em repouso (controle repouso (CR – $n=6$) enquanto que o outro grupo controle foi submetido a exercício físico, sendo denominado grupo controle agudo (CA – $n=6$). Da mesma maneira, o grupo hipertireoidismo foi subdividido em repouso (HR – $n=7$) e agudo (HA – $n=7$).

Os animais que foram submetidos ao exercício físico foram primeiramente adaptados ao meio líquido, às manipulações dos pesquisadores, ao estresse térmico e ao exercício físico. Tal adaptação consistiu em sessões iniciais de exposição ao meio líquido, visando o estresse térmico, e subsequente submissão ao exercício físico, de maneira crescente. O exercício físico realizado pelos grupos CA e HA consistiu em uma sessão única de natação com duração de 20 minutos e intensidade correspondente a 5% do peso corporal. Tal procedimento foi possível através da utilização de pesos de chumbo alocados em pequenas mochilas com um velcro, que o animal conduziu durante o esforço. O exercício foi realizado em um tanque de natação específico para ratos, com 100 centímetros de comprimento, 70 centímetros de largura e 60 centímetros de altura, sendo a temperatura da água mantida em $31 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Durante o período experimental o peso corporal dos animais foi registrado diariamente para fins de posterior análise.

Transcorridos os 10 dias de indução ao hipertireoidismo e os procedimentos relativos à adaptação dos animais ao esforço físico, conforme o grupo, os animais foram anestesiados em uma câmara de gás carbônico, sendo posteriormente sacrificados por decapitação. Os animais dos grupos CA e HA foram sacrificados imediatamente após a sessão aguda de exercício.

Após a eutanásia, amostras sanguíneas foram coletadas e centrifugadas, sendo o soro sobrenadante utilizado para a análise de glicose por meio do método enzimático colorimétrico através de *kit* comercial (Labolab®). Foram também coletadas amostras do tecido cardíaco dos animais para as análises de glicogênio através do método colorimétrico, do fenol em meio ácido (12), quantificação de proteínas por meio do método colorimétrico (13) e DNA através do método da difenilamina (14), todos analisados em espectrofotômetro.

Todas as amostras foram submetidas ao protocolo de *Shapiro-Wilk* para fins de verificação dos padrões de normalidade. ANOVA *one-way com post Hoc de Newmann-Keuls* para os dados teciduais e teste *t* para análise dos resultados de peso, sendo pareado para análise entre mesmo grupo (dia 1 e dia 10) e não pareado para análises entre grupos. Para todos os casos foi utilizado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em média \pm desvio

padrão. Como os animais foram divididos nos grupos agudo e repouso apenas antes do sacrifício, os resultados referentes ao peso são apresentados como grupos hipertireoidismo e controle. Quando comparados os grupos, apenas o peso final (no décimo dia de experimento) foi diferente significativamente. No grupo hipertireoidismo foi encontrada uma redução de peso de 4,35% no final (décimo dia, $362,63 \pm 30,98\ \text{g}$) em relação ao início (primeiro dia, $379,11 \pm 41,66\ \text{g}$), enquanto, no grupo controle foi encontrado um aumento de peso de 6,63% ($399,95 \pm 34,22\ \text{g}$ e $426,45 \pm 39,56\ \text{g}$ nos dias 1 e 10 respectivamente).

As concentrações de glicose apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sendo que os dois grupos exercitados apresentaram maiores concentrações em relação a repouso. No CA foi encontrada uma concentração maior em relação a HA, conforme consta da tabela 1.

Tabela 1. Resultados da concentração de glicose sanguínea (Glicemia) em milimols (mM), determinadas nos grupos controle (repouso [CR] e exercitado [CA]) e hipertireoidismo (repouso [HR] e exercitado [HA]), apresentados em média \pm desvio padrão.

| | CR | CA | HR | HA |
|---------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Glicemia (mM) | 6,58 \pm 0,71 | 11,72 \pm 1,63 ^a | 6,14 \pm 0,68 ^b | 8,76 \pm 1,69 ^{abc} |

^a $p < 0,05$ em relação a CR; ^b $p < 0,05$ em relação a CA; ^c $p < 0,05$ em relação a HR.

Através da coleta do tecido cardíaco dos ratos após o sacrifício foi possível também determinar valores referentes a proteínas totais no tecido, DNA e a razão proteína/DNA. Não foram encontradas diferenças significativas nestes resultados, que estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados de proteínas totais (PROT), DNA e razão proteína/DNA (PROT/DNA) do tecido cardíaco para os grupos hipertireoidismo repouso (HR), hipertireoidismo agudo (HA), controle repouso (CR) e controle agudo (CA), expressos em média \pm desvio padrão.

| | PROT (mg/100mg) | DNA (mg/g) | PROT/DNA |
|----|--------------------|------------------|-------------------|
| HR | 2,96 \pm 0,79 | 0,06 \pm 0,008 | 48,80 \pm 10,27 |
| HA | 3,31 \pm 0,23 | 0,07 \pm 0,008 | 49,27 \pm 6,02 |
| CR | 3,29 \pm 0,55 | 0,07 \pm 0,005 | 49,26 \pm 4,73 |
| CA | 3,64 \pm 0,24 | 0,07 \pm 0,01 | 52,55 \pm 7,48 |

DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi analisar os efeitos de uma sessão de exercício sobre o metabolismo do músculo cardíaco em animais com hipertireoidismo induzido. Uma das características do hipertireoidismo é a diminuição de peso, que geralmente está correlacionada com o aumento da taxa metabólica. Isso foi verificado em nosso estudo, onde os animais possuíam o mesmo padrão de peso no início do experimento e uma diferença significativa após o período de indução à patologia, demonstrando fortes indícios de sucesso no procedimento de indução ao quadro de hipertireoidismo, utilizado em nosso experimento.

Quanto às concentrações de glicose analisadas no presente estudo, ocorreu o esperado no sentido de os grupos exercitados apresentarem valores mais elevados em relação aos animais em repouso, visto que o exercício agudo é capaz de alterar os padrões normais de glicemia. Possivelmente, o aumento da concentração de glicose nos exercitados tenha ocorrido em resposta a liberações hormonais no momento do esforço (adrenalina, glucagon, hormônio do crescimento e cortisol), advindas dos estoques hepático (15,16).

Em estudos que envolvem o exercício físico é extremamente

importante a descrição do volume (tempo de exercício) e intensidade (grau de esforço, sendo que o limiar anaeróbio é uma variável largamente utilizada nas ciências do esporte como parâmetro de intensidade de esforço. *Gobatto et al.* identificaram que a intensidade correspondente ao limiar anaeróbio de ratos é em torno de 5% do seu peso corporal (17), motivo pelo qual utilizamos tal sobrecarga em nosso experimento.

Em um estudo relacionando o exercício com o hipertireoidismo, *Kahaly et al.* observaram que o exercício tolerado na intensidade correspondente ao limiar anaeróbio é reduzido em indivíduos hipertireoideanos quando comparados com eutireoídeos (18). Segundo os autores, essa intolerância seria devido a disfunções mitocondriais oxidativas que geram uma acidose intracelular, além de que indivíduos hipertireoideanos apresentaram menor eficiência da função cardiopulmonar, explicando em parte tal intolerância ao esforço. Possivelmente, a relação de intensidade para indivíduos com hipertireoidismo seja distinta de indivíduos eutireoídeos.

Além disso, o efeito do exercício físico sobre os hormônios da glândula tireóide parece ser dependente da intensidade e duração do esforço aplicado. Assim, diferentes informações são encontradas na literatura que descreve a relação entre os hormônios tireoideanos e exercício físico. Enquanto um exercício agudo em intensidade correspondente a 90% da frequência cardíaca máxima provocou aumento da concentração de tiroxina sérica livre, a triiodotironina total diminuiu. (19). Outro experimento analisou o efeito do exercício de *endurance* sobre as concentrações séricas dos hormônios tireoideanos e concluiu que as alterações causadas variaram consideravelmente em relação à duração do esforço (20). Apesar disso, *Siddiqui et al.* não encontraram diferenças significativas nos níveis dos hormônios tireoideanos após uma sessão aguda de exercício máximo em humanos (21), enquanto *Fortunato et al.* relatam que imediatamente após uma sessão de exercício, ratos apresentaram elevados níveis de T3, sendo que tais concentrações diminuíram significativamente após 60 minutos (22).

Em respeito às concentrações de glicogênio cardíaco, nossos resultados apontam menores concentrações nos grupos induzidos ao hipertireoidismo. Uma aceleração da frequência cardíaca pode ocasionar um aumento do consumo de glicogênio local (23). Além disso, o coração é um tecido altamente sensível aos hormônios da tireóide (17) e como já abordado, alguns autores relatam baixa tolerância ao esforço físico em portadores desta patologia, justificada pela redução da força contrátil do miocárdio gerando um menor débito cardíaco. (4).

Heron e Rakusan (1996), estudando os efeitos do hiper e hipotireoidismo na densidade capilar cardíaca encontraram diferença significativa entre o peso do ventrículo direito dos animais com hipertireoidismo em relação a animais com hipotireoidismo após 12 dias de administração de triiodo L-tironina. Quando comparados os animais controle e hipertireoidismo esta diferença não foi encontrada aos 12 dias de administração, sendo apenas constatada após 28 dias, mostrando que os resultados se modificam ao longo do tempo (24). Em nosso estudo, não foram encontradas diferenças significativas nos dados de proteína tecidual, razão proteína/DNA e DNA do músculo cardíaco em função do exercício físico e/ou do hipertireoidismo experimental. Entendemos que o período estudado (10 dias) não foi suficiente para causar qualquer tipo de alteração no sentido da hipertrofia cardíaca, relatada na literatura como uma consequência do hipertireoidismo (25). Além disso, o exercício realizado, de 20 minutos, também parece não ter sido um estímulo capaz de causar qualquer alteração a nível tecidual.

CONCLUSÃO

Animais hipertireoideanos apresentaram menor concentração basal de glicogênio cardíaco, sendo observado um aumento da concentração deste metabólito após o exercício. Já os animais eutireoídeos, apresentaram maior concentração

de glicogênio cardíaco basal em relação aos hipertireoideanos, e o exercício físico gerou uma depleção de glicogênio neste tecido. Concluímos assim, que o hipertireoidismo e o exercício causam diferentes efeitos sobre o glicogênio cardíaco e que o exercício físico parece ser capaz de modular a concentração de glicogênio em função da condição clínica. Além disso, 10 dias de indução ao hipertireoidismo conforme o modelo estudado parece não ser um período capaz de promover hipertrofia cardíaca.

Referências

- Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroid and antithyroid drugs. In: **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics** 2006; 11 edition, chapter 56.
- Stedman K.E. Dicionário Médico, 25 edição ilustrado, 1996. **Editora Guanabara Koogan S.A.**
- Smith J.W., Evans A.T., Costall B., Smythe J.W. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. **Neurosci Behav Reviewers** 2002; 26:45-60.
- Gonçalves A., Resende E.S., Fernandes M.L.M.P., Costa A.M. Influência dos hormônios tireoideanos sobre o sistema cardiovascular, sistema muscular e a tolerância ao esforço: uma breve revisão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2006; 87:N3.
- Biondi B., Fazio S., Carella C., Amato G., Cittadini A., Lupoli G., Sacca L., Ballastella A., Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metab** 1993; 77: 334-338.
- Biondi B., Fazio S., Cosco C., Nocera M., Sacca L., Filetti S., Lombardi G., Pertiscone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85: 4701-4705.
- Shapiro L.E., Sievert R., Ong L., Ocampo E.L., Chance R.A., Lee M., Nanna M., Ferrick K., Surks M.I. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of l-thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82: 2592-2595.
- Pravenec M., Kurtz T.W. Recent advances in genetics of the spontaneously hypertensive rat. **Curr Hypertens Rep** 2010; 12(1):5-9.
- Mota S.A.M., Ribeiro C., De Araújo G.G., DE Araújo M.B., Manchado-Gobatto B., Voltarelli F.A., Oliveira C.A., Luciano E., Mello M.A. Exercise training in the aerobic/anaerobic metabolic transition prevents glucose intolerance in alloxan-treated rats. **BMC Endocr Disord** 2008; 2;8:11.
- Gobatto C.A., Mello M.A., Souza C.T., Ribeiro I.A. The monosodium glutamate (MSG) obese rat as a model for study of exercise in obesity. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol** 2002;111(1-4):89-101.
- Hu L.W., Benvenuti L.A., Liberti E.A., Carneiro-ramos M.S., Barreto-chaves M.L. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2003; 285(6):R1473-80.
- Dubois B., Gilles K.A., Hamilton J.K., Rebers P.A. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. **Analytical Chemistry** 1956; 28:350-6.
- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folinphenol reagent. **Journal of Biological Chemistry** 1951;193(1):265.
- Giles C.Y., Myers A. An improved diphenylamine method for the estimate for the stimulation of desoxyribonucleic acid. **Nature** 1965; 206: 93.
- Rogatto G.P., Luciano E. Efeitos do treinamento físico intenso sobre o metabolismo de carboidratos. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde** 2001; 6(2):39-46.
- Forjaz C.L.M., Cardoso C.G., Rezk C., Santaella D., Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness** 2004; 44:54-62.
- Gobatto C.A., Mello M.A.R., Sibuya C.Y., Azevedo J.R.M., Santos L.A., Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A** 2001; 130: 21-27.
- Kahaly G.J., Kampmann C., Mohr-kahaly S. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. **Thyroid**

- 2002; 12:6: 473-81.
19. Ciloglu F., Peker I., Pehlivan A., Karacabey K., Ilhan N., Saygin O., Ozmerdivenli R. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. **Neuro Endocrinol Lett** 2005; 26(6): 830-4.
20. Graves E.A., Schott 2nd H.C., Marteniuk J.V., Refsal K.R., Nachreiner R.F. Thyroid hormone responses to endurance exercise. **Equine Vet J Suppl** 2006; 36:32-6.
21. Siddiqui A.R., Hinnefeld R.B., Dillon T., Judson W.E. Immediate effects of heavy exercise on the circulating thyroid hormones. **Br J Sports Med** 1983; 17; 180-183.
22. Fortunato R.S., Ignácio D.L., Padron A.S., Peçanha R., Marassi M.P., Rosenthal D., Werneck-de-castro J.P.S., Carvalho D.P. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. **Journal of Endocrinology** 2008; 198: 347-353.
23. Mcdonald C.H., Boyle R.W., Degroat A.F. Hiperthyroidism and cardiac glycogen. Research paper no 518, **Journal Series, University of Arkansas** 1938;742- 749.
24. Heron M.I., Rakusan K. Short- and long-term effects of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary arterioles in rat. **Am J Physiol** 1996; 271 (Heart circ Physiol. 40): H1746-H1754.
25. Morgan H.E., Baker K.M. Cardiac hypertrophy, mechanical, neural, and endocrine dependence. **Circulation** 1991; 83:13-25.

Recebido em: 04-07-2011

Revisado em: 25-08-2011

Aceito em: 25-08-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço Para Correspondência:

Eliete Luciano

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Instituto de Biociências / RIO CLARO

Departamento de Educação Física.

Avenida 24A, 1.515, Bela Vista – 13.506-900 – Rio Claro, SP

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

ANÁLISE DOS PARÂMETROS SÉRICOS EM RATOS DIABÉTICOS SUPLEMENTADOS COM ÓXIDO DE MAGNÉSIO

ANALYSIS OF SERUM PARAMETERS IN DIABETIC RATS SUPPLEMENTED WITH MAGNESIUM OXIDE

ANA ANGÉLICA HENRIQUE FERNANDES¹
FELIPE GILBERTO VALERINI²
BRUNO TSUTOMU NAKATANI²
HEITOR CLÁUDIO NAKAO²
ADRIANA LÚCIA MENDES³
CAMILA PEREIRA BRAGA⁴

Descritores: Estreptozotocina, Óxido de magnésio, Diabetes experimental, Dislipidemia, Danos hepático e cardíaco
Keywords: Streptozotocin, Magnesium oxide, Experimental diabetes, Dyslipidemia, Hepatic and cardiac injury

Resumo

Objetivo: O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da administração de óxido de magnésio sobre parâmetros séricos em ratos diabéticos tipo I induzido experimentalmente. **Material e Métodos:** Foram utilizados 32 ratos machos, wistar, com peso aproximado de 250g, divididos aleatoriamente em 4 grupos (8): G1 (controle), G2 (controle tratado com óxido de magnésio), G3 (diabético), G4 (diabético tratado com óxido de magnésio). O diabetes foi induzido através da administração intraperitoneal de estreptozotocina (60 mg/kg). O óxido de magnésio (50 mg/mL/kg) foi administrado por gavagem, em intervalo de 7 dias, durante 30 dias. **Resultados:** A suplementação de magnésio reduziu ($p < 0.05$) a glicemia, colesterol total e triacilgliceróis em ratos diabéticos (G4), comparativamente àqueles não tratados (G3). A concentração sérica de HDL-colesterol aumentou na presença de magnésio nos animais diabéticos. O tratamento com magnésio, em ratos diabéticos (G4), preveniu alterações na atividade das aminotransferases (ALT e AST), bem como da lactato desidrogenase (LDH), indicando o efeito protetor do magnésio contra a toxicidade tanto hepática como cardíaca causada pela STZ. **Conclusão:** O óxido de magnésio atuou de forma benéfica sobre os parâmetros bioquímicos analisados e mostrou-se eficiente em reverter a dislipidemia e a hiperglicemia instalados no diabetes mellitus tipo 1 induzido pela estreptozotocina. Desta forma, evidenciou-se o efeito antidiabetogênico do magnésio. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1342-1346.**

Abstract

Objective: The objective was to evaluate the effect of administration of magnesium oxide on serum parameters of rats experimentally induced type I diabetes. **Material and Methods:** We used 32 Wistar rats, weighing about 250g, they were randomly divided into four groups (8): G1 (control), G2 (control treated with magnesium oxide), G3 (diabetic), G4 (diabetic treated with magnesium oxide). Diabetes was induced by intraperitoneal administration of streptozotocin (60 mg/kg) and magnesium oxide (50 mg / mL) administered weekly by gavage, during the entire experimental period (30 days). **Results:** In relation to the concentration of glucose, total cholesterol and triacylglycerol administration of magnesium oxide showed a significant reduction ($p < 0.05$) in G4 compared to those not treated (G3), and an increase in plasma HDL. The ALT, AST

and LDH decreased in G4 and differed ($p > 0.05$) of control (G1). **Conclusion:** Magnesium oxide acted beneficially on the parameters analyzed and shown to be effective in reversing, especially dyslipidemia and hyperglycemia caused by type 1 diabetes induced by streptozotocin. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1342-1346.**

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus, síndrome de etiologia múltipla, é decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina em exercer de forma adequada sua ação, resultando, portanto num conjunto de alterações metabólicas.

Wild et al. estudando dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) projetaram para 2030 uma incidência de aproximadamente de 4,4% da população mundial, representando cerca de 366 milhões de pessoas acometidas pelo diabetes mellitus (1).

O diabetes mellitus tipo 1 resulta da destruição das células β -pancreáticas e tendência a cetoacidose. Este tipo de diabetes pode ser induzido pela estreptozotocina, que consiste em modelo animal experimental eficiente possibilitando o estudo dos mecanismos patofisiológicos de agentes hipoglicêmicos. A estreptozotocina é um agente diabetogênico que destrói seletivamente parte das células β -pancreáticas (2).

A dislipidemia frequentemente é observada em pacientes com diabetes mellitus e contribui para o desenvolvimento de doenças cardíacas sendo a principal responsável pela redução da sobrevida desses pacientes (3).

Os micronutrientes ocupam papel central no metabolismo e são essenciais para a manutenção da função tecidual. Recentemente, o efeito de traços de elementos tanto na prevenção como no tratamento de doenças são extensivamente estudadas (4,5). O magnésio é o quarto cátion mais abundante do organismo e o segundo no meio intracelular (6).

Dentre os micronutrientes o magnésio é considerado um dos mais estudados e está distribuído praticamente em três compartimentos: 65% na fase mineral óssea; 34% no espaço intracelular e somente 1% no fluido extra-celular (4).

Dados experimentais mostram que o magnésio é necessário como co-fator importante em muitas reações enzimáticas com ação expressiva no metabolismo glicídico, especialmente aquelas envolvidas em reações de fosforilação (7,8). É essencial praticamente em todos os sistemas de transdução de energia, na via glicolítica, no metabolismo energético oxidativo, é requerido na síntese e oxidação de ácidos graxos, na síntese de proteínas, na contração muscular e na atividade da ATPase

¹Departamento de Química e Bioquímica - Instituto de Biociências/Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Campus de Botucatu

²Curso de Medicina - Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho"-UNESP - Campus de Botucatu

³Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho"-UNESP - Campus de Botucatu

⁴Programa Ciências Biológicas (Farmacologia) - Instituto de Biociências/Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Campus de Botucatu
E-mail: angélica@ibb.unesp.br; braga_ca@ibb.com.br

(9). Além disso, o magnésio participa de sistema de sinalização intracelular, em reações de fosforilação e desfosforilação que ativam ou inibem determinadas enzimas (10).

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração de óxido de magnésio sobre parâmetros bioquímicos séricos de importância clínica, bem como sobre a avaliação de peso corporal, consumo de ração e água de ratos com *diabetes mellitus* tipo 1 induzido experimentalmente.

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi instalado no Laboratório de Experimentação Animal do Departamento de Química e Bioquímica/IB – UNESP–Botucatu e aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal. Foram utilizados 32 ratos (*Rattus norvegicus*), raça *Wistar*, machos, pesando em média 250g, com 30 dias de idade. Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos experimentais ($n=8$): G1= controle, ratos normais; G2= ratos normais tratados com óxido de magnésio; G3= ratos diabéticos não tratados e G4= ratos diabéticos tratados com o óxido de magnésio. O diabetes mellitus foi induzido através da administração intraperitoneal de estreptozotocina (STZ), em dose única, na concentração de 60 mg/kg de peso corporal. 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 no experimento (11). Com o estabelecimento do estado diabético, os animais pertencentes aos grupos G2 e G4 receberam o óxido de magnésio na concentração de 50 mg/mL de peso corporal através de gavagem, em intervalo de 7 dias, durante o período experimental (30 dias).

No final do período experimental, os animais foram anes-

tesiadados (pentobarbital sódico 3%, 0,1 mL, i.p.) e sacrificados por fratura cervical e decapitação. O sangue foi coletado e o soro separado por centrifugação 6000 rpm, por 15 minutos, e utilizado para determinações bioquímicas. A concentração de glicose foi determinada através do método enzimático colorimétrico segundo *Trinder*, que consiste na oxidação da glicose pela ação da glicose oxidase a ácido glicônico com formação de H₂O₂. A determinação dos triacilgliceróis foi realizada através de sua hidrólise enzimática na qual há produção de glicerol e ácidos graxos (11). O colesterol total foi determinado enzimaticamente pela atuação da colesterol oxidase (12). A lipoproteína HDL-colesterol foi determinada quando precipitadas seletivamente pelo ácido fosfotungstíco. O LDL-colesterol foi obtido através da equação de *Friedewald* (13). Para a análise da atividade da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e da Lactato desidrogenase (LDH) utilizou-se o método UV otimizado, onde o consumo de NADH₂ é medido, sendo proporcional à atividade da enzima presente na amostra, segundo *Wilkinson et al.* (15).

Para a análise estatística foi utilizado o delineamento inteiramente casualizado com 4 tratamentos e 8 repetições, segundo esquema da análise de variância ANOVA. As médias de tratamento foram comparadas através do Teste de *Tukey* a 5% de probabilidade, segundo *Zar* (16).

RESULTADOS

A Tabela 1 demonstra que os animais diabéticos que não receberam suplementação de magnésio (G3), obtiveram maior consumo de ração e água; porém menor peso corporal em relação ao grupo controle G1. Entretanto, o tratamento com magnésio em animais diabéticos (G4) foi eficiente em aumentar o peso corporal e reduzir o consumo de água, ($p<0.05$), o que evidencia melhor controle da poliúria.

Tabela 1. Resultados médios obtidos para ingestão de ração (g), água (mL) e peso corporal (g), referentes à última semana de experimento.

| | G1 | G2 | G3 | G4 |
|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Peso | 395,2±15,2 3b | 401,37±26,1 b | 223,42±20,4 3a | 280,32±22,8 9b |
| Ração | 25,12±1,4 33b | 22,39±0,9 5a | 62,45±8,3 0d | 36,142±1,2 3c |
| Água | 32,58±2,6 9a | 30,87±2,4 2a | 124,21±4,5 0c | 88,73±2,5 7b |

Médias ± Desvios Padrão

Médias seguidas de letras distintas indicam diferenças significativas entre os grupos ($p<0.05$), portanto, para cada parâmetro (variável analisada separadamente; como por exemplo: peso; ingestão e etc.) se a letra diferir, significa que houve diferença estatística $p<0.05$.

Na Tabela 2, observa-se que a concentração sérica de glicose aumentou ($p<0.05$) nos animais diabéticos não tratados (G3), ao passo que aqueles diabéticos tratados com magnésio (G4) apresentaram redução no nível sérico glicêmico, porém sem atingir valores próximos aos obtidos pelos animais pertencentes ao grupo controle (G1).

A dislipidemia diabética, no grupo G3, foi caracterizada pela elevação na concentração de triacilgliceróis, colesterol total e redução da HDL-colesterol. A administração do óxido de magnésio reduziu ($p<0.05$) a concentração sérica tanto de colesterol total como a de triacilgliceróis e aumentou a de HDL-colesterol em animais diabéticos (G4).

Tabela 2. Resultados médios obtidos para a concentração sérica de glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triacilgliceróis (mg/dL) e HDL-colesterol (mg/dL) nos diferentes grupos experimentais.

| | G1 | G2 | G3 | G4 |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Glicemia | 85,51±7,7 9a | 79,42±7,2 6a | 235,94±26,0 3c | 128,73±12,5 3b |
| Triacilgliceróis | 146,85±8,9 1a | 141,69±12,7 2a | 276,18±50,6 4b | 180,07±24,4 7a |
| Colesterol | 90,06±17,8 1a | 92,31±9,2 3a | 184,12±58,3 5b | 132,68±21,9 1a |
| HDL | 60,12±6,4 4c | 60,64±5,2 7c | 36,94±4,4 1a | 48,78±5,8 5b |

Médias ± Desvios Padrão

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

A atividade sérica da ALT, AST e LDH aumentou de forma significativa em animais diabéticos (G3) e em animais diabéticos que receberam o óxido de magnésio (G4), comparativamente

aos demais grupos. Contudo, animais diabéticos suplementados com magnésio apresentaram redução ($p > 0.05$) na atividade sérica tanto de AST quanto de LDH (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados médios obtidos para a atividade sérica da ALT (U/L) e AST (U/L).

| | G1 | G2 | G3 | G4 |
|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ALT | 70,54±6,87a | 65,27±5,49a | 112,53±9,42b | 108,49±8,18b |
| AST | 95,18±8,05a | 102,67±8,95a | 175,18±10,12c | 143,19±10,63b |
| LDH | 245,58±11,09a | 232,90±10,76a | 385,76±22,13c | 290,43±17,08b |

Médias ± Desvios Padrão

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

DISCUSSÃO

Hiperfagia, polidipsia, hiperglicemia e perda de peso corporal são as principais características estabelecidas em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (16).

No presente estudo o grupo diabético não tratado (G3) apresentou menor peso corporal ($p < 0.05$) em relação ao grupo diabético tratado (G4); revelando a manifestação de processos catabólicos característicos do *diabetes mellitus* naqueles animais.

Embora tenha havido aumento na ingestão alimentar, animais diabéticos apresentaram diminuição no peso corporal final. Estas observações foram relacionadas à condição metabólica especial dos animais diabéticos, que são incapazes de utilizar a glicose como substrato oxidativo, utilizando lipídios provenientes do tecido adiposo, através da lipólise, e de proteínas teciduais (hepáticas e musculares) como combustível metabólico para a produção de energia.

Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais têm demonstrado correlação significativamente inversa entre a ingestão de Mg e a incidência de diabetes. O interesse neste elemento na patologia diabética deriva da sua função como chave no metabolismo da glicose e na homeostase da insulina (10,18).

Eibl et al. (19) relataram que a hipomagnesemia é uma condição frequentemente presente em pacientes diabéticos e está envolvida com as alterações metabólicas, e consequentemente a patogênese das complicações crônicas e agudas. Uma possível explicação seria o aumento da excreção urinária de magnésio, especialmente em indivíduo com pior controle glicêmico, associado à glicosúria e a nefropatia diabética.

A hiperglicemia observada em animais diabéticos não suplementados com magnésio, é considerada a anormalidade primária decorrente da incapacidade da célula em utilizar as moléculas de glicose, nos processos oxidativos. Assim lipídios e proteínas são oxidados, fazendo com que a glicose permaneça em alta concentração no sangue, caracterizando a hiperglicemia com desordens metabólicas (20).

Na literatura é descrita que estados hiperglicêmicos podem predispor à maior excreção de Mg urinário (21). A hiperglicemia leva à poliúria, que além da glicosúria, leva à maior excreção de minerais, dentre eles, o magnésio.

A suplementação com magnésio, neste estudo, diminuiu o nível sérico de glicose nos animais diabéticos, indicando melhor aproveitamento da glicose nos processos oxidativos e consequentemente maior controle na ingestão alimentar e de água, bem como a recuperação do peso corporal, devido à preservação do tecido muscular e adiposo.

Morán & Romero (22) observaram redução na glicemia de jejum e baixa hemoglobina glicada com a suplementação com magnésio. E sugeriram que o magnésio exerce papel essencial sobre a entrada de glicose na célula. Além disso, evidências experimentais demonstram que a resistência à insulina, devido

à baixa atividade dos receptores tirosina quinase, esteve ligada a baixa concentração sérica de magnésio. Através disso, sugere o possível benefício da suplementação de magnésio, como fator coadjuvante na terapia do diabetes e principalmente na prevenção de complicações associadas (23).

Suarez et al. (7) relataram a necessidade de um nível intracelular adequado de magnésio para manter o nível intracelular de cálcio e consequentemente a atividade da tirosina quinase, dependente de cálcio. O mecanismo celular ou molecular pelo qual a ingestão de magnésio influencia o metabolismo de glicose ainda não está totalmente esclarecido. Mas segundo os autores, a célula poderia aumentar a utilização de energia das ligações de fosfato altamente energéticas na presença do magnésio, uma vez que este atua como co-fator de enzimas que catalisam a hidrólise destas reações.

O decréscimo da concentração de magnésio resulta em deficiência na atividade dos receptores tirosina-quinase e reduz a auto fosforilação da subunidade β do receptor insulínico, exercendo efeito deletério sobre o metabolismo da glicose, devida a redução na sensibilidade da ação insulínica, o que contribui para o baixo controle metabólico em indivíduos diabéticos (24).

Tongyai et al. (25) observaram que a interação entre insulina e seu receptor melhorou na presença de magnésio, e na condição de hipomagnesemia a afinidade entre hormônio-receptor diminuiu, aumentando desta forma, a resistência à insulina.

De qualquer forma, pode-se inferir que o óxido de magnésio foi eficiente, no estudo, em reduzir a glicemia, promovendo proteção contra efeitos desencadeados pela hiperglicemia e evitando, as possíveis complicações associadas às condições diabéticas.

O aumento do peso corporal e o menor consumo de ração e de água verificados em animais diabéticos tratados com magnésio (G4) no presente estudo podem ser atribuída à ação hipoglicêmica exercida pelo mineral.

A doença cardiovascular é a principal responsável pela redução da sobrevida dos pacientes diabéticos, sendo a causa mais frequente de mortalidade. No presente estudo, animais com *diabetes mellitus* demonstraram dislipidemia, ou seja, aumento na concentração sérica de triacilglicéris, colesterol total e queda no nível de HDL-colesterol. Estes resultados são respaldados na literatura ao avaliar estudos em pacientes diabéticos com perfil lipídico aterogênico, ou seja, elevados níveis de colesterol total e baixo HDL-colesterol (26). Desta forma ocorre elevação no fator de risco para os acidentes cardiovasculares em pacientes diabéticos. Segundo *Ranade & Somberg* (27) a depleção de magnésio no diabetes mellitus está associada com hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e decréscimo na concentração de HDL-colesterol.

A administração de magnésio em ratos diabéticos, no presente estudo, reduziu o nível sérico tanto de colesterol total como de triacilglicéris a valores similares aos obtidos para os animais controle. *Bo & Pisy* (10) relataram o efeito benéfico da suplementação de magnésio sobre o nível de triacilglicéris

e HDL-colesterol. Além disso, descreveram a relação inversa entre ingestão de magnésio e síndrome metabólica.

Djurhuus et al. (28) relataram que a deficiência de Mg em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 esteve associada ao perfil lipídico aterogênico e conseqüentemente ao desenvolvimento de aterosclerose coronariana. Os autores concluíram que em pacientes com melhor controle metabólico, especialmente o glicêmico, resultou tanto na diminuição da excreção renal de Mg como no risco de acidentes cardiovasculares. Estudos populacionais têm indicado que a alta concentração sérica de Mg plasmática associa-se a baixa lipídemia e decréscimo na mortalidade por acidentes cardiovasculares (27).

Dieta com alimentos ricos em Mg reduziu a mortalidade de indivíduos predispostos à desenvolver doenças cardíacas isquêmicas. Por outro lado, o aumento na prevalência de sintomas indicativos de isquemia cardíaca foi encontrado em pacientes com baixa ingestão dietética de Mg (29).

Gebre & Kylbrg (30) relataram que a suplementação de Mg reduziu a concentração tanto de colesterol total como a de LDL-colesterol, além de aumentar a disponibilidade de glicose à célula e favorecer o metabolismo energético, indicado pela elevação na taxa de oxidação celular da glicose.

Paolisso & Barbagallo (24) observaram aumento na captação de glicose pelas células do tecido muscular esquelético, durante a suplementação de Mg em pacientes diabéticos. Contudo, os autores descreveram o papel protetor do mineral ao reduzir o risco de desenvolver aterosclerose pelo decréscimo na concentração de colesterol e de LDL-colesterol.

Segundo *Song & Levitan* (31) a baixa concentração de Mg relaciona-se diretamente com a prevalência de síndrome metabólica (hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade visceral), que esteve associada de forma inversa, com a ingestão de Mg. Neste sentido, há evidências que o efeito benéfico do Mg pode estar associado ao melhor controle na homeostase da glicose e também ao metabolismo de lipídios em indivíduos diabéticos (28,32).

Em várias formas de toxicidade hepática e cardíaca, os níveis e/ou atividade sérica de numerosas enzimas citossólicas, mitocondriais e associadas à membrana estão aumentadas no plasma sanguíneo. A atividade das aminotransferases e da lactato desidrogenase eleva-se sempre que o processo patológico afeta a integridades da célula e aumenta a permeabilidade da membrana às enzimas (33). Desta forma, o conhecimento da atividade destas enzimas – ALT, AST e LDH – no plasma torna-se importante no diagnóstico de lesões celulares, principalmente ocorridas nos tecidos hepáticos e cardíacos, respectivamente, uma vez que a alteração na membrana celular é seguida pela liberação das enzimas na corrente sanguínea.

A alta atividade sérica da alanina aminotransferase e da lactato desidrogenase observada em animais diabéticos não tratados (G4), deste estudo, comprovam que o diabetes induzido pela estreptozotocina pode ter provocado algum grau de toxicidade hepática e cardíaca, pois segundo *Kumar et al.* (34) essas lesões provocam o extravasamento das aminotransferases e da lactato desidrogenase do meio intracelular para corrente sanguínea.

Vários estudos relatam que o aumento da atividade da ALT no sangue de indivíduos diabéticos é atribuído a disfunção hepática envolvendo alterações na integridade das membranas celulares e injúria tecidual, estabelecida nesta condição patológica (35).

A suplementação do magnésio nos animais diabéticos, do estudo, foi eficiente em minimizar os efeitos tóxicos da estreptozotocina. A redução da catálise observada para os animais que receberam magnésio, revela, possivelmente, o seu potencial hepatoprotetor

sobre os parâmetros bioquímicos analisados e mostrou-se eficiente em reverter, principalmente, a dislipidemia e a hiperglicemia provocados pelo *diabetes mellitus* tipo 1 induzido pela estreptozotocina. Verificou-se redução na atividade das aminotransferases e da lactato desidrogenase, promovendo o efeito hepato/cardioprotetor, bem como melhora dos sintomas comumente associados ao diabetes mellitus tipo 1 como hiperfagia, polidipsia e perda de peso corporal.

Referências

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetics: estimates for the year 2000 and projections for 2010. **Diabetes Care** 2004; 27:1047-1053.
2. Evelson P, Susemihl C, Villarreal I, Llesuey S, Rodriguez 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.
3. Rebolledo OR, Dato SMA. Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia generated glycoxidative stress: its contribution to the pathogenesis of diabetes complications. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences** 2005; 8:26-36.
4. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A. Role magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. **Molecular Aspects of Medicine** 2003; 24:39-54.
5. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. **Nutrition** 2004; 20: 632-44.
6. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. **American Journal of Clinical Pathology** 1994; 102: 616-622.
7. Suarez A, Pulido N, Casla A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. **Diabetologia** 1995; 38:1262-1270.
8. Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical, and analytical aspects. **Clinica Chimica Acta** 2000; 294:1-26.
9. Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. **Critical Care Clinics** 2001; 17:155-173.
10. Bo S, Pisy E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. **Current Opinion in Lipidology** 2008; 19:50-56.
11. Badu PSSrinivasan K. Renal lesion in streptozotocin induced diabetic rats maintained on onion and capsaicin containing diets. **Journal Nutritional Biochemistry** 1999; 10:477-483.
12. Soloni FG. Simplified manual micromethod for determination of serum triglycerides. **Clinical Chemistry** 1971; 17:529-34.
13. Moura R.A. Técnicas de laboratório. 2ª ed. São Paulo: **Atheneu Editora**, 1982.
14. Fawcett JK, Scoth J.E. A rapid and precise method for determination of urea. **Journal of Clinical Pathology** 1960; 13:156-9.
15. Wilkinson JH. Introducción al diagnóstico enzimático. **Ediciones Toray**, 1972, p.310.
16. ZAR, JH. Bioestatistical analysis. 4. ed. New Jersey: **Prentice Hall**, 1996.
17. Robert WC. Ultrasound imaging: principle and applications in rodent research. **International Laboratory Animal Research** 2001; 42:233-247.
18. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. **Medical Hypotheses** 2001; 58:163-170.
19. Eibl N, Schnak C, Scherthner G. Magnesium supplementation in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 1998; 21:2031-2032.
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes** 2005; 54:1615-1625.
21. Wang MJL, Shaw MS, Yeh SY, Kao MD. Magnesium status and association with diabetes in the Taiwanese elderly. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition** 2005; 14:263-269.
22. Morán MR, Romero FG. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. **Diabetes Care** 2003; 26:1147-1152.
23. Elwood PC, Fehily AM, Sweetnam PM, Yaneil JW. Dietary magnesium and prediction of heart disease. **Lancet** 1992; 32:340-483.
24. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. **American Journal of Hypertension** 1997; 10:346-355.
25. Tongyai R, Rayssiguier Y, Motta C. Mechanism of increased erythrocyte membrane fluidity during magnesium deficiency in weanling rats. **American Journal of Physiology - Cellular Physiology** 1989; 257:270-276.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o óxido de magnésio atuou de forma bené-

26. Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, Ley K. Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2007; 4:131-140.
27. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *American Journal of Therapeutics* 2001; 8:345-357.
28. Djurhuus NAH, Klitgaard KK, Pederson O, Blaabjerg BM, Altura BT, Henriksen JE. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentration in type 1 diabetes. *Metabolism* 2001; 50:1409-1417.
29. Singh RB. Effect of dietary magnesium supplementation in the prevention of coronary heart disease and sudden cardiac death. *Magnesium Trace Element* 1990; 9:143-151.
30. Gebre MM, Kylberg EEU. Dietary intake, trace elements and serum protein status in young diabetics. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1985; 320:38-43.
31. Song Y, He K, Levitan EB. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine* 2006; 23:1050-1056.
32. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Cellular and Molecular Research* 1995; 41:347-359.
33. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz: Fundamentos de Química Clínica. 6aed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
34. Kumar G, Murugesan AG, Rajasekara PM. Effect of Helictres isora bark extract on blood glucose and hepatic enzymes experimental diabetes. *Pharmazie* 2006;61:353-355.
35. 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.

Recebido em: 05-07-2011

Revisado em: 14-07-2011

Aceito em: 29-07-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Ana Angélica Henrique Fernandes

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

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

PREVALÊNCIA DE PROCESSOS ALÉRGICOS MEDIADOS POR IGE EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTRITE REUMATÓIDE

PREVALENCE OF IGE-MEDIATED ALLERGY PROCESSES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

ELLEN BALIELO MANFRIM*
THELMA L. SKARE*

Descritores: Alergia mediada por IgE, Hipersensibilidade, Atopia, Lúpus eritematoso sistêmico
Key words: IgE-mediated allergy, Hypersensitivity, Atopy, Systemic lupus erythematosus

Resumo

Justificativa: Segundo a literatura, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico têm uma maior prevalência de fenômenos alérgicos. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de doenças alérgicas, tais como Rinite Alérgica, Asma, Conjuntivite Alérgica, Alergia Alimentar e Alergia Medicamentosa, em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), comparando-os a pacientes portadores de Artrite Reumatóide (AR) e à população sem colagenose. **Material e Métodos:** Foram entrevistados 61 pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico do Paraná, sendo a amostra composta por 31 pacientes portadores de LES e 30 de AR e 32 controles. Os questionários foram padronizados para Rinite Alérgica, Asma, Conjuntivite Alérgica, Alergia Medicamentosa e Alergia Alimentar e foram aplicados pelos pesquisadores. **Resultados:** Não houve relação significativa entre prevalência de alergia e LES. Dentre os tipos de atopia pesquisados, apenas alergia medicamentosa apresentou tendência significativa quanto à prevalência em pacientes lúpicos (48,38%). A presença do mesmo tipo de alergia foi de 33,3% nos pacientes com AR e 21,87% no grupo sem colagenose. Em relação aos demais tipos de alergia, não houve significância estatística quanto à prevalência da atopia e o LES. **Conclusão:** Não foi verificada maior prevalência de alergia mediada por IgE em pacientes com LES do que na população controle, embora existisse uma tendência para maior prevalência de alergia medicamentosa. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1347-1350.**

Abstract

Background: According to literature, patients with systemic lupus erythematosus have a higher prevalence of allergic phenomena. **Objective:** To assess the prevalence of allergic diseases mediated by IgE, such as hayfever, asthma, allergic conjunctivitis, food allergy and drug allergy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), comparing them to patients with rheumatoid arthritis (RA) and the population without collagen. **Material and Methods:** We interviewed patients in the clinic of Rheumatology of the Evangelical Hospital of Paraná. The sample comprised 31 patients with SLE, 30 RA and 32 controls. The questionnaires were standardized for Allergic Rhinitis, Asthma, Allergic Conjunctivitis, drug allergy, Food Allergy and were applied by the researchers. **Results:** There was no significant relationship between prevalence of allergy

and SLE. Among the types of atopy surveyed, only allergy medication showed significant trend in the prevalence in SLE patients (48.38%). The presence of the same type of allergy was 33.3% in patients with RA and 21.87% in the group without collagen disease. Compared to other types of allergy was no statistical significance regarding the prevalence of atopy and SLE. **Conclusion:** There was no higher prevalence of IgE-mediated allergy in SLE patients than in the control population, although there was a trend toward higher prevalence of drug allergy. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1347-1350.**

INTRODUÇÃO

As colagenoses, também chamadas de doenças do tecido conectivo, são afecções inflamatórias e degenerativas que acometem o tecido conjuntivo, causando um amplo espectro de manifestações sistêmicas (1). Dentre essas, enquadram-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Artrite Reumatóide, duas importantes doenças que podem comprometer a qualidade de vida dos portadores devido à sintomatologia que acarretam (1). Estudos recentes têm demonstrado correlação entre colagenoses e reações de hipersensibilidade, já que ambas são causadas pela desregulação dos mecanismos imunológicos (2).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma patologia auto-imune crônica, de etiologia desconhecida e com maior ocorrência no sexo feminino entre os 20 e 40 anos de idade. Nesta patologia, os agentes responsáveis pela proteção imunológica atacam as células do próprio organismo. Os auto-anticorpos e os complexos antígeno-anticorpos atacam diversos tecidos, causando inflamação e lesão (1). As manifestações cutâneas são frequentes, disseminadas ou localizadas, podendo confundir o quadro com hipersensibilidade (2,3).

Em 1995, *Elkayam e cols.* encontraram concentrações aumentadas de anticorpo IgE no Lúpus ativo, sugerindo a participação dessa imunoglobulina na patogênese da doença citada (4). Porém, *Morton e cols.* demonstraram através de um estudo randomizado com 49 portadores de Lúpus e 98 controles, que a hipersensibilidade não tem aumento significativo em pacientes lúpicos, mas se relaciona às condições ambientais e hereditárias dos indivíduos (5). Outros trabalhos também confirmam que a presença de processos alérgicos é tão comum em portadores de Lúpus quanto em não portadores (6,7,8,9). Porém *Pope e col.* concluíram, ao realizar um estudo em 2002 com 145 pacientes lúpicos e 104 pacientes controle, que há prevalência de hipersensibilidade a determinadas drogas em pacientes lúpicos (10), corroborando resultados de trabalhos anteriores (11,12).

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

O esclarecimento de um aumento ou não de reações de hipersensibilidade no Lúpus é de extrema importância por pelo menos dois motivos:

1) Os pacientes sofrem de manifestações cutâneas pelo próprio LES que muitas vezes se assemelham a reações alérgicas, mas com origem e tratamento diferentes;

2) Os pacientes estão sujeitos a polifarmácia, devido às necessidades de tratamento do LES. Assim, direciona-se o tratamento conforme as manifestações clínicas se evidenciam.

Analisar o grau de alergias num paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico pode ser difícil, já que essa população está mais exposta a agentes medicamentosos potencialmente ofensivos. Assim, o presente estudo tem como objetivo verificar a prevalência de doenças alérgicas mediadas por IgE, tais como Rinite Alérgica, Asma, Conjuntivite Alérgica, Alergia Alimentar e Alergia Medicamentosa, em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, comparando-os a pacientes portadores de Artrite Reumatóide, os quais são igualmente expostos a polifarmácia, e à população sem colagenose.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, prospectivo e transversal. Foram selecionados aleatoriamente 31 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e 30 pacientes com Artrite Reumatóide acompanhados no ambulatório da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica atendidos no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. O grupo controle foi composto por 32 pacientes portadores de Osteoartrose atendidos pelo mesmo serviço.

Assim, a população foi constituída de 93 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão: preencher os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para Artrite Reumatóide e Lúpus; ter acima de 18 anos e concordar em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná pelo protocolo 4378/09. Os pacientes foram informados sobre o motivo da pesquisa e a confidencialidade dos dados e, estando de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após esta abordagem, procedeu-se à coleta dos dados por meio de entrevista.

Para o diagnóstico de provável Rinite Alérgica, foi aplicado um questionário composto por 4 questões fechadas e 2 abertas seguindo o protocolo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) validado para Curitiba (13). O grupo de indivíduos com provável rinite foi composto por aqueles que já tiveram problemas como espirros, prurido nasal, escorrimo ou obstrução nasal acompanhados de sintomas oculares sem estar gripados ou resfriados, visto que essa é a questão com maior especificidade para rinite alérgica de acordo com os critérios do ISAAC, segundo *Asher e cols* (6,13,14).

Os parâmetros utilizados para o diagnóstico de provável

asma se basearam no questionário padronizado da GINA (Iniciativa Global para Asma), o qual contém 6 perguntas fechadas e 1 pergunta com 7 itens também de resposta afirmativa ou negativa (15). Segundo a GINA, uma questão positiva tem alto valor preditivo para asma. Assim, foram considerados asmáticos aqueles que responderam sim à primeira questão e tiveram ao menos mais uma resposta afirmativa no questionário GINA (6,15).

Para o diagnóstico clínico de Conjuntivite Alérgica, foi utilizado um questionário composto por 3 questões fechadas, sendo que a primeira possui 7 itens para análise, a segunda possui 2 itens e a terceira não possui itens. Tal questionário foi elaborado com base em trabalhos científicos sobre tal doença alérgica (16,17,18). A resposta positiva para as questões referentes a prurido, sensação de areia e hiperemia ocular são as de maior especificidade, corroborando o diagnóstico de conjuntivite alérgica junto à pergunta "você já teve conjuntivite alérgica?" (19).

A alergia a medicamentos foi diagnosticada através da aplicação de um questionário contendo 6 perguntas fechadas e 1 aberta. Dentre as de resposta afirmativa ou negativa, a primeira contém 7 itens, a segunda contém 4, a terceira possui 10, a quarta possui 5, a sexta tem 3 itens. Tal questionário foi baseado em estudos recentes sobre alergia medicamentosa e pode considerar tal patologia quando o paciente possui como uma das respostas afirmativas o prurido associado à lesão de pele ocorrendo nos primeiros 30 minutos após o uso da medicação (5,20,21).

O diagnóstico clínico de alergia alimentar foi realizado com a aplicação de um questionário composto por 5 questões fechadas e 1 aberta. Dentre aquelas, a primeira possui 7 itens, a segunda 2 itens, a terceira 11 itens, a quarta e a quinta possuem 3 itens cada. Este questionário foi elaborado segundo informações diagnósticas contidas em recentes trabalhos sobre alergia a alimentos (5,22,23,24). Foram considerados alérgicos aqueles pacientes que, dentre todos os sintomas questionados, responderam sim a perguntas referentes a prurido associado a lesão de pele ocorrendo nos primeiros 30 minutos após a ingestão alimentar e que citaram o alérgeno (5).

Para verificar o grau de associação entre as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado e *Kruskall Wallis* com 5% de significância. Os cálculos foram realizados pelo software *Graph Pad Prism* versão 4.0 com significância adotada de 5.

RESULTADOS

A amostra estudada compunha-se de 93 pacientes entrevistados, sendo que 86 (86,4%) eram do sexo feminino e 7 (7,52%) do sexo masculino. A idade dos mesmos variou de 18 a 76 anos (média de 46,2±13,6).

A comparação entre faixa etária e sexo dos três grupos do estudo está representada na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição da amostra estudada segundo doença de base, sexo e idade

| Grupos | LES | AR | CONTROLE | TOTAL | P |
|------------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|
| Idade | 36.19±11.88 | 53.07±9.54 | 48.53±13.12 | | p=<0.0001 |
| Sexo | | | | | p=0,1064 |
| Feminino | 31 | 27 | 28 | 86 (92,5%) | |
| Masculino | 0 | 3 | 4 | 7 (7,5%) | |

A prevalência de rinite alérgica, ou seja, sintomas nasais associados a oculares, foi menor nos pacientes lúpicos (29,03%) do que no grupo com Artrite Reumatóide (40%) e no controle (40,6%), embora sem significância estatística.

A prevalência de provável asma foi menor nos pacientes com LES (35,48%) quando comparados ao grupo com AR (60%) e ao grupo controle (53,12%), evidenciando que os pacientes com artrite reumatóide têm maior sintomatologia para asma que os demais, embora sem significância estatística.

Dentre os pacientes lúpicos, 61,29% apresentaram sintomas equivalentes à conjuntivite alérgica, contra 60% dos pacientes com artrite e 59,37% dos pacientes controle, notando-se equivalência da incidência desta oftalmopatia na população referida.

A ocorrência de alergia medicamentosa, referida por prurido

e lesões cutâneas, foi de 48,38% nos pacientes com Lúpus, 33,3% no grupo com Artrite e 21,87% no grupo controle. Assim, a prevalência desta atopia é relativamente maior nos pacientes com Lúpus do que nos demais, com tendência à significância estatística.

Notou-se menor prevalência de alergia alimentar nos pacientes com Artrite Reumatóide (16,66%) e maior nos pacientes com Lúpus (29,33%) e no grupo controle (28,12%), porém sem significância estatística.

Quando pesquisada a incidência de qualquer forma de alergia nos grupos em estudo, notou-se que 80,6% dos pacientes lúpicos, 83,3% dos pacientes com Artrite Reumatóide e 81,25% dos pacientes do grupo controle referiram algum tipo das cinco atopias pesquisadas.

A tabela abaixo mostra a prevalência dos tipos de alergia estudados e a correlação com o valor de significância p.

Tabela 2. Dados comparativos de processos alérgicos na população com Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e Controles.

| Dados comparativos das amostras | | | | |
|--|-------------------|------------------|------------------------|---------------|
| | LES (N=31) | AR (N=30) | CONTROLE (N=32) | P |
| Rinite | 9 (29,03%) | 12 (40%) | 13 (40,6%) | 0,5660 |
| Asma | 11 (35,48%) | 18 (60%) | 17 (53,12%) | 0,1403 |
| Conjuntivite alérgica | 19 (61,29%) | 18 (60%) | 19 (59,37%) | 0,9876 |
| Alergia medicamentosa | 15 (48,38%) | 10 (33,3%) | 7 (21,87%) | 0,0852 |
| Alergia alimentar | 9 (29,03%) | 5 (16,66%) | 9 (28,12%) | 0,4597 |
| Qualquer forma de alergia | 25 (80,6%) | 25 (83,3%) | 26 (81,25%) | 0,9603 |

DISCUSSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Artrite Reumatóide são doenças que acometem mais mulheres que homens. Em nosso trabalho, os resultados também mostraram uma prevalência das doenças no sexo feminino, contabilizando 92,5%, enquanto somente 7,5% dos pacientes eram do sexo masculino. Devido à epidemiologia das doenças em estudo, LES tem maior incidência entre os 20 e 40 anos enquanto AR entre os 40 e 60 anos, houve dificuldade para o pareamento da amostra de pacientes em relação à idade (1). Assim, o grupo que representou os pacientes com LES apresentou uma média de 36.19 anos, semelhante ao resultado do estudo de *Sekigawa e col.*, que teve uma média de 33.7 anos, enquanto o de AR teve 53.07 anos (6).

Como os pacientes lúpicos apresentam muitas lesões cutâneas durante o curso da doença, e essas manifestações são semelhantes a reações alérgicas, a descoberta da prevalência de diversas atopias mediadas por IgE entre pacientes com LES poderá indicar se as lesões são causadas por hipersensibilidade ou pela patologia. O não reconhecimento dessas situações poderá implicar em um reforço terapêutico, com aumento nas doses medicamentosas para tentar controlar a doença de base. Tal medida, tanto não é efetiva, como poderá ser prejudicial ao paciente pelos efeitos colaterais das drogas utilizadas (1,3,4).

No presente estudo, encontrou-se incidência de rinite alérgica em 29,03% dos pacientes lúpicos contra 40% dos pacientes com artrite reumatóide e 40,6% do grupo controle. Visto a falta de significância estatística desses números, evidencia-se a não correlação entre lúpus e aumento da prevalência de rinite alérgica, como já observada por outros autores (4,5,6,8,9), estudos demonstraram maior prevalência de doenças alérgicas em pacientes lúpicos quando comparados à população em geral (2,25,26).

Quanto à associação de provável asma em pacientes portadores de Lúpus, apenas 35,48% dos pacientes lúpicos apresentaram provável asma, contra 60% dos com artrite e 53,12% do grupo controle, evidenciando que não há aumento da prevalência dessa doença nos pacientes em estudo, corroborando as pesquisas de outros autores (4,5,6,8,9). Já *Sequeira e col.*, estudando tipos de alergias em 132 pacientes com Lúpus, encontraram aumento significativo de asma na população acometida pela doença, enquanto o número foi estatisticamente menor nos 66 pacientes do grupo controle (2); confirmando a hipótese de trabalhos anteriores (25,26).

Quando comparada a prevalência de conjuntivite alérgica, encontramos resultados semelhantes para os três grupos em estudo, corroborando resultados anteriores de que essa doença incide tanto no grupo lúpico quanto nos demais (5,9).

Neste estudo, encontramos prevalência de 48,38% de alergia medicamentosa dentre os pacientes com Lúpus, 33,3% dentre os com artrite reumatóide e 21,87% no grupo controle, embora sem significância estatística. Tal resultado corrobora com Pope e col., que entrevistaram 145 pacientes com lúpus e 104 controle e não encontraram maior prevalência de alergia medicamentosa no grupo lúpico (10), tal qual outros estudos (5). Já *Aceves-Avila e col.* entrevistaram 293 pacientes com artrite reumatóide e 58 pacientes com Lúpus, evidenciando que a presença de alergia a medicamentos é mais freqüente em pacientes lúpicos, e que a principal manifestação da doença foi o *rash* cutâneo (12). Esses achados são semelhantes a outros estudos que comprovam aumento de alergia a medicamentos nos pacientes portadores de Lúpus (2,8,11,25,27). Apesar da falta de significância, pode-se notar uma tendência para a associação de LES com alergia medicamentosa, que talvez se tornasse evidente com aumento da amostra estudada.

Alergia alimentar cursando com *rash* cutâneo e prurido foi encontrada em 29,03% dos pacientes com Lúpus, 16,66% dos com Artrite Reumatóide e 28,12% do grupo controle, não apresentando significância estatística. *Morton e col.*, num estudo com 49 pacientes lúpicos e 98 controle, também concluiu que não há aumento de alergia alimentar em pacientes com LES (5).

Analisando-se a prevalência de alergias em geral, nota-se acometimento de 80,6% dos pacientes com Lúpus, 83,3% dos pacientes com artrite reumatóide e 81,25% do grupo controle, não havendo significância estatística. A literatura mostra resultados contraditórios quanto à presença de atopias em pacientes lúpicos, mostrando que há aumento dessa doença nos pacientes com LES e que, provavelmente essa suscetibilidade aumentada é devido à desregulação do sistema imune causada pelo LES (26).

CONCLUSÃO

Conclui-se que não há maior prevalência de alergia mediada por IgE nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos em nosso ambulatório comparados a população controle, salvo com uma tendência aumentada para alergia medicamentosa. Os pacientes com Artrite Reumatóide, os quais fazem uso de tanta medicação quanto os pacientes lúpicos, são mais acometidos por asma. Estudos com maior número de pacientes e com acompanhamento dos mesmos poderão fornecer maiores informações e esclarecer as dúvidas existentes.

Referências

- Skare TL. Reumatologia: Princípios e Prática. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2007. p. 97-123.
- Sequeira JF, Cestic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashta MA, Hughes GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2(3):187-91.
- Paradela S, Martínez-Gómez W, Fernández-Jorge B, Castiñeiras I, Yebra-Pimentel T, Llinares P, Fonseca Capdevila E. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 741-745.
- Elkayam O, Tamir R, Pick AI, Wysenbeek A. Serum IgE concentrations, disease activity, and atopic disorders in systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995; 50: 94-6.
- Morton S, Palmer B, Muir K, Powell RJ. IgE and non-IgE mediated allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 660-663.
- Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus: prevalence and family history. *Lupus* 2002; 11: 426-429.
- Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic diseases in systemic lupus erythematosus: Prevalence and immunological considerations. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: 117-121.
- Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E, Samochocki Z, Zak-Prelich M. Allergic diseases, drug adverse reactions and total immunoglobulin E levels in lupus erythematosus patients. *Mediators Inflamm* 2003;12 :95-99.
- Jimenez-Alonso J, Jimenez-Jaimez J, Almazan MV. Pollen allergies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(9):1873.
- Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(3):480-484.
- Jeffries M, Bruner G, Glenn S, Sadanandan P, Carson CW, Harley JB, Sawalha AH. Sulpha allergy in lupus patients: a clinical perspective. *Lupus* 2008; 17(3):202-205.
- Aceves-Avila FJ, Benites-Godinez V. Drug allergies may be more frequent in systemic lupus erythematosus than in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(5):261-263.
- Esteves PC; Trippia SG; Rosário Filho NA; Caleffe LG. Validação do questionário do ISAAC para rinite alérgica perene e sazonal (polinose) em Curitiba. *Rev. bras. alergia imunopatol* 1999;22(4):106-13.
- Asher MI; Keil U; Anderson HR; Beasley R; Crane J; Martinez F; et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995;8:483-491.
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; c2000. [cited 2008 Mar 4]. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention updated** 2007. Available from: <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=60>.
- Marback PMF, Freitas D, Paranhos Junior A, Belfort Junior R. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70 (2):312-6.
- Bousquet J et al. - ARIA - Manejo da Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma (Guia de Bolso). **Organização Mundial da Saúde**, 2002
- Goulart DA, Tacla MA, Marback PMF, Solé D, Paranhos Junior A, Perez HB, Freitas D, Sato EH. Redes neurais artificiais aplicadas no estudo de questionário de varredura para conjuntivite alérgica em escolares. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69(5):707-713.
- Borowsky C; Bellini LP. Atualização no diagnóstico e tratamento das conjuntivites. *Rev AMRIGS* 2007; 51(3):222-225.
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr* 2004;80 (4):259-266.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Picher WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999; 54:999-1003.
- Botelho C, Rodrigues J. Hipersensibilidade a meios de contraste – questionário. *Port Imunoalergologia* 2006; 14(2):99-103.
- Bessie HM. Alergias alimentarias. *Gastr Latinoam* 2007; 18(2):144-151.
- Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr* 2007; 83(1):7-20.
- Goldman JA, Klimek GA, Ali E. Allergy in systemic lupus erythematosus: IgE levels and reaginic phenomenon. *Arthritis Rheum* 1976;19: 669-76.
- Shahar E, Lorber M. Allergy and SLE: common and variable. *Isr J Med Sci* 1997;33:147-9.
- Petri M, Ailbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 1992;19 (2):265-9.

Recebido em: 08-06-2011

Aceito em: 23-06-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

João Alencar Guimarães, 796

80 310-420 - Curitiba - PR

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES

HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

RELATO DE CASO

DERRAME PERICÁRDICO SINTOMÁTICO COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

SYMPTOMATIC PERICARDIAL EFFUSION AS FIRST MANIFESTATION OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM

ROBERTA MARCHIORI*
ALISSON VENZA*
GISLAINE TEREZINHA DE QUEIROZ*
GABRIEL UTZUMI*
MARIANA COSTA ESPIGA*
MARIANA MORAES TAVARES COLFERAI*
CARLA SAKUMA DE OLIVEIRA BREDT*
GERSON LUIZ BREDT JUNIOR*
JOSÉ HENRIQUE DE ALMEIDA NETO*

Descritores: Hipotireoidismo primário, Derrame pericárdico, Dor torácica
Key Words: Primary hypothyroidism, Pericardial effusion, Chest pain

Resumo

É incomum na literatura o relato de derrame pericárdico como primeira manifestação de hipotireoidismo primário. Os autores descrevem um caso de paciente do sexo feminino admitida em serviço terciário de saúde apresentando quadro de dor torácica de longa data, cuja investigação com exames complementares evidenciou derrame pericárdico como complicação cardiovascular de um hipotireoidismo primário grave. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1352-1353.**

Abstract

It is unusual in the literature the report of pericardial effusion as first manifestation of primary hypothyroidism. The authors describe a case of a female patient admitted in a tertiary health care center presenting with long time chest pain, whose investigation with complementary exams evidenced pericardial effusion as cardiovascular complication of a severe primary hypothyroidism. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1352 -1353.**

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos, com lentificação dos processos metabólicos. A dose usual de reposição com levotiroxina é de 1,6 a 2,0 mcg/kg do peso ideal; sendo que cerca de 80% da dose administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal (1).

O hipotireoidismo primário é mais comum na raça branca e em mulheres, podendo cursar com derrames cavitários. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de derrame pericárdico sintomático como manifestação inicial de hipotireoidismo primário ocorrido no ano de 2010.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 60 anos, caucasiana, agricultora, procedente de Ibema, encaminhada da Unidade Básica de Saúde ao Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná para investigação de história de dor em região anterior de hemitórax esquerdo, com evolução de 8 meses, caracterizada como em pontada, intermitente, de forte intensidade (que às vezes acordava a paciente), com irradiação para o dorso e duração de até 1 hora, sem relação com esforço físico e que melhorava com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Negava dispnéia e palpitações.

Costumes e hábitos de vida: sem história de tabagismo ou etilismo.

História progressa: Referia hipertensão arterial sistêmica há 8 anos, em tratamento com a associação de Valsartana e Besilato de Anlodipino 325/5mg uma vez ao dia. Não havia epidemiologia para tuberculose, nem história recente de infecção viral ou trauma torácico fechado.

História familiar: filha de 26 anos com tireoidopatia, em tratamento há três anos.

Exame: Ao exame de admissão no serviço, encontrava-se em bom estado geral, acianótica, anictérica, afebril, normocorada, sem ingurgitamento de jugulares. Pressão arterial 160x80mmHg, frequência cardíaca 64 bpm, frequência respiratória de 18 irpm. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdome flácido, sem visceromegalias ou dor à palpação, ruídos hidroaéreos presentes. Membros inferiores sem edema, ausência de empastamento ou dor em panturrilhas mediante dorsoflexão do tornozelo. Ao exame da tireóide, não foram detectados nodulações, com glândula homogênea à palpação, de tamanho normal.

Nos exames complementares: De imagem, foi evidenciado aumento de área cardíaca, com acentuação de imagens vasculares, sem sinal de inversão dos padrões e infiltrado intersticial sem obliteração dos seios costofrênicos na radiografia de tórax. Eletrocardiograma com ritmo sinusal, com baixa voltagem de complexos QRS nas doze derivações. Exames laboratoriais demonstraram: hematócrito de 37,5%, hemoglobina 12,9 g/dL, VCM 86,4 fL, leucócitos totais 5230/mm³, 4% de bastões, plaquetas 273000/mm³, uréia 45 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, fator reumatóide normal, FAN negativo. TSH acima de 100 uUI/mL (vr: 0,27-4,2 uUI/ml), T4 livre 0,36 ng/mL (vr: 0,93-1,7 ng/dl) e T3 livre 1,65 ng/mL (vr: 0,58-1,59 ng/ml). A pesquisa sorológica demonstrou anti-tireoperoxidase (anti-TPO) acima de 600 U/ml (vr: abaixo de 35), anti-tireoglobulina 61,9 U/l (vr: até 40) e anticorpo anti-receptor de TSH (TRAB) de 1,04 U/l (vn: inferior a 1,75 U/l). Foi realizado ecocardiograma, que evidenciou derrame pericárdico importante, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) de 66%, disfunção diastólica de VE por alteração do relaxamento e ausência de sinais de tamponamento cardíaco.

Foi então iniciado tratamento com Levotiroxina 50mcg por dia. Após o início da terapêutica, a paciente apresentou boa evolução. Houve melhora da sintomatologia e recebeu alta hospitalar no terceiro dia de internamento, com dose de levotiroxina

*Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná
E-mail: robertamarchiori@yahoo.com.br

de 100mcg/dia. Abaixo, na tabela 1, estão demonstradas as dosagens hormonais no decorrer do tratamento:

Tabela 1 – Dosagens hormonais:

| | 04/05/2010 | 26/08/2010 | 02/09/2010 | 21/10/10 |
|---------------------|------------|------------|------------|----------|
| TSH (μ Ui/ml/) | 124,37 | 94,74 | 80,11 | 30,51 |
| T4L (ng/ml) | 0,36 | 0,48 | 0,48 | 0,72 |

Atualmente a paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, em uso de 225mcg de Levotiroxina. Apesar de ainda não ter ocorrido normalização do TSH com a dose prescrita, a reposição de hormônios tireoideanos permitiu a resolução do derrame pericárdico, sem desenvolvimento de outras manifestações da doença.

DISCUSSÃO

A despeito do quadro clássico de sintomatologia descrito para pacientes com hipotireoidismo (apatia, fragilidade de fâneros, alterações do sono e humor, ganho de peso, etc), há algumas manifestações atípicas notavelmente raras, entre elas eclâmpsia na gestação e macroglossia aguda (2,3,4). Apesar de ser menos incomum do que os anteriores, o derrame pericárdico como única manifestação do hipotireoidismo é pouco relatado e ainda mais raro como primeiro achado clínico da doença.

Evidências sugerem que a ocorrência de derrame pericárdico no hipotireoidismo está diretamente associada à intensidade e duração da disfunção glandular (5). Sua incidência em paciente com hipotireoidismo varia de 3% em estágios iniciais da doença a 80% quando já existe instalação mais grave da mesma como, por exemplo, o mixedema (6,7).

Referente à fisiopatologia do derrame cavitário em pacientes com hipotireoidismo, é consenso que ocorre aumento na permeabilidade capilar, o que acarreta na passagem de proteínas para o interstício (8). No caso descrito, apesar do importante volume encontrado ao ecocardiograma, justifica-se a ausência de repercussão hemodinâmica ou tamponamento cardíaco pelo fato do acúmulo de glicosaminoglicanos e hialurônicos no espaço pericárdico ocorrer de forma bastante insidiosa, associada à elevada capacidade de distensibilidade adaptativa da membrana que envolve o coração, permitindo assim notável adaptação hemodinâmica concomitante à instalação do quadro (2,9).

O diagnóstico de derrame pericárdico pode ser feito de maneira bastante precisa com o auxílio de ecocardiografia, um exame que conta com especificidade de 98%, sensibilidade de 96% e acurácia de 97,5%, tornando-o padrão ouro para o diagnóstico (10). Em pacientes com achado de derrame pericárdico sem outras comorbidades ou etiologia definida, é fundamental a hipótese de hipotireoidismo associado ou, como no presente relato, causando o distúrbio, principalmente em indivíduos de meia idade ou idosos.

Pacientes em uso de doses adequadas de levotiroxina (LT4), cujo controle clínico e laboratorial não esteja adequado, são de ocorrência incomum. Nesta situação, deve-se pensar na má absorção da levotiroxina, na não aderência ao tratamento e em possíveis interações medicamentosas (11,12). Mal absorção de tiroxina pode ocorrer devido a situações clínicas em que há redução da absorção intestinal da droga devido a doença da mucosa intestinal (doença celíaca, doença de Chron, ressecção intestinal, entre outras). Os medicamentos que podem estar envolvidos aumentando a necessidade de levotiroxina são: sulfato ferroso, sucralfato, colestiramina, carbamazepina, fenitoína, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio e lovastatina (12,13,14). Os pacientes devem ser orientados a tomar LT4 pelo menos 3 horas depois da administração dessas medicações (15). O *clearance* da levotiroxina também pode aumentar independente do tempo entre sua ingestão e a alimentação (16,17,18). Nenhuma das

possibilidades acima se aplicava a esta paciente, excetuando a má absorção por possível doença celíaca que ainda não fora investigada. No entanto, tendo em vista o exposto e a difícil compensação laboratorial desta paciente, deve-se considerar um *screening* para tal doença.

CONCLUSÃO

Por fim, concluímos que, uma vez firmado o diagnóstico de derrame pericárdico secundário à hipotireoidismo, sem repercussão hemodinâmica, é seguro afirmar que o tratamento baseado apenas na reposição de hormônios tireoideanos leva à resolução total do derrame em um período entre 2 e 12 meses.

Referências

1. Fish LH, Schwartz HI, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. **N Engl J Med** 1987; 316: 764-770.
2. Zimmerman J, Yahalom J, Bar. Clinical spectrum of pericardial effusion as the presenting feature of hypothyroidism. **Am Heart J** 1983;106:770-1
3. Petel S, Robinson S, Bidgood RJ, et al. A pre-eclampsia syndrome associated with hypothyroidism during pregnancy. **Q J Med** 1991;79:435-41.
4. Meares N, Braude S, Burgess K. Massive macroglossia as a presenting feature of hypothyroid associated pericardial effusion. **Chest** 1993;104:1632-3.
5. Shang-Lin Chou, Chii-Hwa Chern, Chorng-Kuang How, Lee-Min Wang, Chun-I Huang, Chen-Hsen Lee. **Journal of Emergency Medicine** 2005; 28: 293-96.
6. U.M. Kabadi and S.P. Kumar, Pericardial effusion in primary hypothyroidism, **Am Heart J** 1990; 120: 1393–1395.
7. A. Hardisty, D.R. Naik and D.S. Munro, Pericardial effusion in Hypothyroidism, **Clin Endocrinol** 1980; 359–364.
8. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema-increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. **N Engl J Med** 1979;301:460-5.
9. Cabrerizo JL, Zalba B, Ridruejo R. Cardiac tamponade for massive pericardial effusion secondary to primary hypothyroidism. **Med Intensiva** 2009;33:151.
10. A.S. Manolis, P. Varriale and R.M. Ostrowski, Hypothyroid cardiac tamponade, **Arch Intern Med** 1987; 147: 1167–1169.
11. Ogawa D, Otsuka F, Mimura Y, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M, et al. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. **Endocr J** 2000;47:45-50.
12. Eledrisi MS, Szymajda A, Alshanti M, Urban RJ. Noncompliance with medical treatment: pseudomalabsorption of levothyroxine. **South Med J** 2001;94:833-6.
13. Bonetti L, Bennet PA, Malet D, Hoff M, Louvet JP, Caron P. Gluten-induced enteropathy (Celiac Disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in sixty-eight-year-old patient: A case report. **Thyroid** 2002;12:633-6.
14. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman JV. Celiac diseases—Associated autoimmune endocrinopathies. **Clin Diag Lab Immunol** 2001;8:678-85.
15. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. **Ann Intern Med.** 1993;119(6):492-502. Review.
16. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. **J Clin Endocrinol Metab.** 1996;81(2):857-9.
17. Bell DS, Ovalle F. Use of soy supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. **Endocr Pract** 2001;7(3):193-4. Review
18. A.A. Khaleeli and N. Memon, Factors affecting resolution of pericardial effusions in primary hypothyroidism: a clinical, biochemical and echocardiographic study, **Postgrad Med J**1982; 58: 473–476

Recebido em: 06-06-2011

Revisado em: 15-06-2011

Aceito em: 23-06-2011

Endereço para correspondência: Roberta Marchiori

Departamento de Clínica Médica do HUOP

Av. Tancredo Neves, 3224, Santo Onofre, CEP 85806-470 - Cascavel, PR

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE EM PACIENTE COM DOENÇA DE GRAVES

PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN A PATIENT WITH GRAVES' DISEASE

JACY MARIA ALVES*

Descritores: Doença de Graves, Carcinoma de tireoide, Carcinoma papilífero de tireoide
Key words: Graves' disease, Thyroid carcinoma, Papillary thyroid carcinoma

Resumo

Relata-se um caso de associação entre doença de Graves e carcinoma de tireoide, do subtipo carcinoma papilífero variante folicular, numa paciente com exame clínico normal e compensada em relação ao hipertireoidismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1354-1356.**

Abstract

A case of association between Graves' disease and thyroid carcinoma, follicular variant of papillary thyroid carcinoma subtype in a patient with normal clinical examination, and well-controlled hyperthyroidism. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1354-1356.**

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de tireoide tem aumentado nos últimos anos e atualmente é o sétimo mais frequente em mulheres, sendo que o carcinoma papilífero de tireoide é o subtipo mais comum, correspondendo a cerca de 80% dos casos, seguido pelo carcinoma folicular, carcinoma de células de Hurtle, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado, linfoma e outras neoplasias raras de tireoide. A principal forma de disseminação do carcinoma papilífero de tireoide é para linfonodos cervicais, sendo que a presença de metástases a distância é incomum nesse tipo de tumor (1).

A coexistência de hipertireoidismo (especialmente doença de Graves, que é a causa mais comum desta condição) e carcinoma de tireoide é um tema controverso, sobretudo no que tange à sua incidência e comportamento clínico. A ocorrência de carcinoma de tireoide em associação com doença de Graves tem sido relatada em diversos estudos, com taxas que variam entre 0,1% e 21,5% conforme as séries, de acordo com a metodologia empregada e os critérios de seleção de pacientes para tireoidectomia (2-14). Este risco é semelhante ao da população em geral (eutiroidiana) e leva a controvérsias quanto ao papel desta doença na patogênese do carcinoma de tireoide e qual deve ser o tratamento mais adequado a ser indicado. O comportamento destes tumores também desperta opiniões discordantes, havendo autores que descrevem maior agressividade do que a habitual (3,5,7), enquanto outros encontram, na maioria dos casos, microcarcinomas diferenciados sem expressão clínica significativa (6,8,9,13).

A patogênese do desenvolvimento do carcinoma de tireoide em pacientes com doença de Graves ainda não é bem estabelecida. Postula-se que as alterações histológicas do hipertireoidismo tais como hiperplasia marcada das células epiteliais foliculares e frequentes figuras de mitose, possam representar o passo inicial no desenvolvimento do carcinoma de tireoide (10). Outros autores acreditam que o anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) possa desempenhar um papel promotor da carcinogênese tireoidiana (3,5,8).

O tratamento cirúrgico mais aceito para os carcinomas

de tireoide é a tireoidectomia total com ou sem esvaziamento cervical. Alguns serviços preconizam que em casos de microcarcinoma papilífero selecionados, o tratamento de eleição deverá ser a lobectomia. Porém, por se tratar de uma neoplasia de evolução lenta (na maioria dos casos), o seu seguimento se torna difícil, e não há consenso na literatura sobre o melhor tratamento em todos os casos (1,15).

A seguir, relata-se um caso de associação entre doença de Graves e carcinoma de tireoide, em uma paciente bem compensada em relação a sua doença de base, ou seja, sem tireotoxicose no momento do diagnóstico do nódulo tireoidiano.

RELATO DO CASO

Identificação: SCP, feminino, 45 anos, natural de Londrina e procedente de Curitiba, solteira, secretária.

História da doença atual: A paciente foi atendida no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, não apresentava queixas no momento da consulta e trazia apenas uma ultrassonografia de tireoide alterada, que mostrava a presença de dois nódulos tireoidianos.

História mórbida progressa: Diagnóstico de doença de Graves com oftalmopatia, no ano de 2003, e optado por tratamento conservador desde então. A paciente estava em uso de Metimazol 30 mg/dia e Propranolol 40 mg/dia.

História familiar: Mãe com hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2.

Revisão de sistemas: Sem alterações.

História social e hábitos de vida: Negava etilismo ou tabagismo.

Exame físico:

Altura 1,52 m Peso 61 Kg IMC: 26,40
PA:120x70 mmHg FC: 68 bpm

Tireoide: Pouco aumentada de volume, sem nódulos à palpação.

Olhos: Presença de retração palpebral e proptose leve.

Exame cardiovascular e pulmonar normais.

Abdome sem particularidades ao exame físico.

Exames de imagem:

Ultrassonografia de tireoide (março de 2011): tireoide de dimensões discretamente aumentadas, contornos lobulados e ecotextura finamente heterogênea, com fluxo discretamente aumentado ao doppler. Presença de dois pequenos nódulos isoecoicos com fluxo predominantemente periférico ao doppler e contornos regulares, sendo um destes localizado no terço superior do lobo direito/istmo medindo 12x6x8 mm e o outro no terço médio do lobo esquerdo medindo 6 mm. Volume glandular total de 14,9 cm³. Conclusão: Tireoide com dimensões aumentadas, textura finamente heterogênea e fluxo discretamente aumentado ao doppler sugerindo tireoidite crônica. Dois pequenos nódulos isoecoicos na tireoide, conforme acima descritos.

Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia de tireoide (abril de 2011): nódulo isoecoico, finamente heterogêneo de contornos parcialmente nítidos e

*Departamento de Clínica Médica do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.
E-mail: jacy.alves@yahoo.com.br

regulares, em região de transição de pólo superior de lobo direito com o istmo, de 12 x 6 x 8 mm de diâmetro, sem vascularização significativa ao doppler. Realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF) deste nódulo.

Laudo do aspirado do nódulo de istmo de tireoide, guiado por ultrassonografia (abril de 2011): carcinoma papilífero variante folicular.

Exames laboratoriais de 07/02/11:

TSH 0,6 uUI/ml (vr : 0,27-4,2 uUI/ml)

T4 livre 1,41 ng/dl (vr : 0,93-1,7 ng/dl)

T4 8,36 ug/dl (vr : 4,87-11,72 ug/dl)

T3 0,73 ng/ml (vr : 0,58-1,59 ng/ml)

Evolução: A paciente foi submetida à tireoidectomia total em 1º de junho de 2011, sem intercorrências.

Laudo anátomo-patológico: tireoide com superfície capsular lisa e brilhante, com 20g e o conjunto 5,0 x 4,0 x 2,5 cm. Carcinoma papilífero variante folicular, não encapsulado, invasor, medindo 1,0 x 0,6 x 0,8 cm. Parênquima adjacente com nódulo adenomatoso incidental. Sem invasão perineural ou embolia vascular. Margens cirúrgicas livres. Ausência de paratireoide.

Atualmente a paciente está assintomática e em uso de Levotiroxina 125 mcg/dia, com TSH e T4 livre dentro dos limites normais de referência.

DISCUSSÃO

Este caso mostrou a associação entre doença de Graves e carcinoma bem diferenciado de tireoide, com indicadores de bom prognóstico como tamanho menor que 2 cm, sem extensão extratireoidiana. Em concordância com a literatura, que mostra maior incidência de tumores pequenos nos pacientes com doença de Graves, nossa paciente apresentava um tumor de apenas 1 cm, em sua maior extensão (16).

A detecção precoce de nódulos tireoideanos tem sido possível com a ultrassonografia de tireoide, que tem revelado uma grande quantidade de nódulos que não são palpáveis através do exame físico, como é o caso da paciente apresentada nesse estudo. Carcinomas de tireoide de dimensões pequenas têm sido descobertos através de exames de imagem, como um achado incidental em pacientes com doença de Graves (17,18). Tem-se sugerido que pacientes com doença Graves e diagnóstico de carcinoma de tireoide, com tumor de tamanho pequeno e diagnóstico apenas à ultrassonografia, parecem apresentar melhor prognóstico que pacientes com carcinomas de tireoide com tamanho também pequeno, mas com manifestação clínica, ou seja, palpável ao exame físico (18,19).

Há alguns anos, ainda se acreditava que carcinoma de tireoide e doença de Graves raramente coexistiam e que o nódulo encontrado nesses pacientes geralmente era benigno (20,21), porém outros estudos mostraram maior incidência de neoplasia maligna de tireoide nos pacientes com doença de Graves (2-14). Dessa forma, atualmente a doença de Graves não é mais considerada um fator protetor para o carcinoma de tireoide, mas se essa condição determina um risco de carcinoma de tireoide maior do que o da população em geral, ainda não está estabelecido e requer maiores estudos.

Este relato de caso apresentado vai ao encontro de dados publicados no trabalho de Lee e cols em 2008 (12) que mostrou uma média de idade de incidência de carcinoma bem diferenciado de tireoide em pacientes com doença de Graves de 40.8 ± 12.7 , compatível com a idade da nossa paciente que era de 45 anos. No seguimento médio do estudo de 116 meses, idade acima de 45 anos ($p=0.031$), tamanho do tumor maior que 10 mm ($p=0.049$), múltiplos focos ($p=0.007$), invasão extracapsular ($p=0.021$) e carcinoma com expressão clínica ($p=0.035$) foram mais prevalentes em pacientes com recorrência locoregional do que aqueles sem recorrência no seguimento do estudo em questão (12). Tendo em vista que a paciente deste estudo encontra-se em dois limites de prognóstico (que é tumor

de 10 mm e idade de 45 anos) devemos ter um cuidado em seu seguimento ao longo do tempo, mas vale ressaltar que o tratamento de escolha para ela foi a tireoidectomia total, haja vista a presença desses fatores relacionados ao prognóstico a longo prazo.

Em relação ao tipo histológico dos carcinomas de tireoide, sabe-se que aproximadamente 90% destes são considerados bem diferenciados, sendo que o carcinoma papilífero corresponde a aproximadamente 80% dos casos e o carcinoma folicular, a 10% dos casos, baseado nas características histológicas da lesão (22). O carcinoma papilífero variante folicular, que é o caso da paciente desse estudo, é também classificado como um tumor misto, sendo considerado o subtipo mais comum de carcinoma papilífero (23). Historicamente, o carcinoma papilífero variante folicular foi caracterizado como mais agressivo que os outros carcinomas bem diferenciados de tireoide (24), sendo que alguns estudos relatam a presença mais comum de metástases pulmonares em relação aos pacientes que apresentam carcinoma papilífero considerado puro (25). Apesar disso, um estudo de Zidan e cols (23), que seguiu 143 pacientes com carcinoma papilífero puro e 100 pacientes com carcinoma papilífero variante folicular por cerca de 11 anos, demonstrou que o comportamento clínico, fatores prognósticos e sobrevida desses dois grupos de pacientes foram semelhantes, demonstrando que ambos devem ser tratados da mesma maneira, de acordo com as evidências publicadas até então.

Ainda não há consenso quanto ao comportamento biológico do carcinoma de tireoide associado à doença de Graves e o manejo mais adequado dessa condição. Alguns autores observam que essa associação possui um curso mais agressivo em relação ao carcinoma de tireoide associado aos pacientes que são eutireoidianos (26,27). Pellegriti e cols (28) sugeriram que a cirurgia nesses pacientes deve ser bem extensa, envolvendo ao menos tireoidectomia total e ressecção de linfonodos, seguido de terapia com iodo radioativo (^{131}I). Em contraste, outros estudos afirmam que a agressividade e o prognóstico dos carcinomas de tireoide bem diferenciados em pacientes com doença de Graves são similares aos encontrados em pacientes com função tireoidiana normal (9,18). Portanto, ainda existe controvérsia em relação ao tratamento cirúrgico mais adequado nesses casos.

Em relação aos fatores prognósticos, continuam prevalecendo aqueles já conhecidos e bem estabelecidos pela literatura e estes servem para guiar a forma de tratamento e o acompanhamento a longo prazo dos pacientes com carcinomas bem diferenciados de tireoide, sejam estes pacientes eutireoidianos ou acometidos por doença de Graves, pois até o momento não temos evidências relevantes que nos orientem a tratá-los de maneira diferente. Diversos fatores influenciam no prognóstico desses pacientes, sendo que os principais são: idade avançada no momento do diagnóstico, sexo masculino, tamanho do tumor, extensão extratireoidiana, metástases linfonodais e a distância, embora ainda haja controvérsia em relação à presença de metástase linfonodal e sua verdadeira contribuição para o prognóstico dos pacientes (29). Além disso, existem sistemas de classificação para os carcinomas bem diferenciados de tireoide, que são propostos para identificar os casos de risco. Acredita-se que a idade no momento do diagnóstico inicial é o fator independente mais importante relacionado à sobrevida dos pacientes, com influência direta na mortalidade e na sobrevida livre de doença (30). Pacientes acima de 40 anos e, em outros estudos, acima de 55 anos (31,32), têm maior risco de recorrência e menor taxa de sobrevida quando comparados a pacientes mais jovens, sendo que pacientes com mais de 60 anos apresentam aumento significativo da mortalidade. Outros fatores que também têm influência no prognóstico são as características do tumor, como extensão da lesão primária, invasão local, necrose, invasão vascular, mutação do gene BRAF e presença de metástases (30). A paciente apresentada

nesse estudo não apresentava nenhum desses fatores de mau prognóstico, exceto pela idade acima de 40 anos.

CONCLUSÃO

A paciente desse estudo apresentava doença de Graves com achado incidental de um nódulo tireoidiano através de ultrassonografia, que após investigação, foi feito o diagnóstico de carcinoma papilífero variante folicular, com doença localizada na glândula tireoide. O que temos de dados da literatura até o momento é que o carcinoma de tireoide nos pacientes com hipertireoidismo, em especial com doença de Graves, não é uma situação rara, mas sim uma situação cujo diagnóstico se faz na mesma frequência que na população em geral (eutiroidiana) e portanto, a princípio, seu rastreamento e tratamento devem ser baseados nos mesmos critérios utilizados para pacientes com função tireoidiana normal.

Referências

- Elaraj DM, Clark OH. Changing management in patients with papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8(4): 305-13.
- Behar R, Arganini M, Wu TC, McCormick M, Straus FH, DeGroot LJ. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100(6): 1121-7.
- Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4): 830-5.
- Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998; 8(8): 647-52.
- Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Tushima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990; 14(3):437-41.
- Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970; 26(6): 1261-70.
- Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002; 12(4): 305-11.
- Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid cancer in Graves' disease. *Surgery* 1985; 98(6): 1148-53.
- Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3): 886-9.
- Hancock BW, Bing RF, Dirmikis SM, Munro DS, Neal FE. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer* 1977; 39(1): 298-302.
- Rieger R, Pimpi W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1989; 106(1): 6-10.
- Lee J, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Clinicopathologic features and treatment outcomes in differentiated thyroid carcinoma patients with concurrent Graves' Disease. *J Korean Med Sci* 2008; 23(5): 796-801.
- Peixoto MC, Taboada GF, Wagman MB, Reuters VS, Sieiro APV, Henriques JM, Vaisman M. Avaliação da incidência e do comportamento do carcinoma de tireoide em pacientes com doença de graves submetidos a tireoidectomia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(5): 566-571.
- Araújo Filho VJF, Sondermann A, Yoon HS, Gomes PCM, Ferraz AR. Carcinoma papilífero de tireoide em doença de graves. *Rev Col Bras Cir* 2001; 28(4): 245-248.
- qVini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(7): 407-14.
- Ramos DM, Mahmoud RRGL, Volpi EM, Araújo Filho VJF, Brandão JG. Análise comparativa da incidência de carcinoma em pacientes operados com e sem hipertireoidismo. *Rev Bras Cir Câncer Pescaço* 2010; 39(3): 161-168.
- Cantalamesa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159(15): 1705-1708.
- Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S & Kawamoto H. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *British Journal of Surgery* 2006; 93(4): 434-439.
- Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, Poole A, Reeve TS, Wilmshurst E & Wiseman J. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3): 886-889.
- Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38(6): 976-998.
- Livadas D, Psarras A, Koutras A. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976; 63(9): 726-728.
- Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994; 31(12): 933-1012.
- Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment and survival. *Cancer* 2003; 97(5): 1181-1185.
- LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994; 4(2): 233-236.
- Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55(4): 805-828.
- Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, Demura H, Yamaguchi S, Shibuya M. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Graves' immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96(3): 1295-302.
- Kashima K, Yokoyama S, Daa T, Takahashi K, Nakayama I, Noguchi S. C-myc expression is associated with increased proliferation activity in thyroid follicle cells of Graves' disease as stimulated by autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 1996; 135(1): 69-76.
- Pellegri G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2805-9.
- Ito Y and Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of thyroid. *Endocrine Journal* 2009; 56(2): 177-192.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology - Thyroid carcinoma, 2011; V.3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf > acesso em 01 jul. 2011.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extra-thyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006; 30(5): 780-786.
- Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Ichihara K, Kuma K. Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping. *World J Surg* 2007; 31(4): 838-848.

Recebido em: 08-07-2011

Aceito em: 22-07-2011

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Jacy Maria Alves

Rua Professor Álvaro Jorge, 140

CEP 80320-040 – Vila Izabel

Curitiba – PR

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também 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 tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico). Na supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócio eutróxicos, inclusive nódulos tireoideanos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropindependentes da tireoide. Como agente diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide 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 tireoide, 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 tireoide 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 tireoide. **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 antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar as dosagens requeridas das drogas antitireoide. As drogas antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano. A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorigênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** 1- anticoagulantes orais: pacientes em terapia com anticoagulantes requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoideanos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose). 2- resinas de troca-iônica (ex.: colestiramina ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 3- medicamentos para o trato gastrointestinal (ex.: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 4- medicamentos indutores enzimáticos (ex.: 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 tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir / ritonavir concomitantemente. 6- sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 7- Estrogênios (ex.: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos. Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de PURAN T4® com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção. **REAÇÕES ADVERSAS:** Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo. Podem ocorrer: taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, dor de cabeça, dor de garganta, dor de cabeça, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, câibras, intolerância ao calor, sudorese, fôlegos, 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 tireoide) / nódulos / bócio eutróxicos 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 tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena. **Posologia para crianças:** No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia. Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos. A suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior. **Pacientes Idosos:** No idoso a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com PURAN T4® (levotiroxina sódica) deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia. **SUPERDOSAGEM:** A tempestade tireoideana foi relatada seguindo a uma ingestão massiva ou intoxicação crônica e convulsões; causando arritmias cardíacas, falha cardíaca, coma e até mesmo morte. Em superdosagens agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereze deve ser considerada. A superdosagem com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em triiodotironina. No adulto a superdosagem manifesta-se por tireotoxicose, caracterizado por cefaléia, irritabilidade, taquicardia, sudorese. Nesses casos as doses devem ser reduzidas consideravelmente ou deve suspender-se o tratamento durante alguns dias, para ser retomado mais tarde com doses menores. Na criança, além da tireotoxicose, uma superdosagem prolongada pode dar origem a uma precocidade da maturação óssea e até mesmo, durante os primeiros meses de vida, a uma craniossinostose prematura. O tratamento poderá ser realizado por meio da administração de medicamentos capazes de antagonizar os efeitos centrais e periféricos dos hormônios, principalmente os decorrentes da atividade simpática aumentada (p. ex. propranolol). Em caso de insuficiência cardíaca, usar digitálicos. Na ingestão aguda de grandes doses de levotiroxina deve-se utilizar medidas visando reduzir sua absorção, hidratação e terapia sintomática. **APRESENTAÇÕES:** Cartucho contendo 30 comprimidos de 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.1300.1023 Farm. Resp.: Antônia A. Oliveira - CRF-SP 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