



ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 10 - NÚMERO 3

SETEMBRO / 2010



Grécia o berço da democracia

ἡ δημοκρατία

εὐτυχία οὐδέ ποτε

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 suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na disposição da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, nas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estados hipoxicos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia que foram associadas à acidose láctica e podem causar azotemia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento da função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina 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 substituirão 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

Democracia é o governo do povo, pelo povo e para o povo (Abraham Lincoln).

A Grécia é o berço de nascimento da democracia, da filosofia ocidental, dos jogos olímpicos, da literatura ocidental, da história, da ciência política, dos princípios matemáticos. Representa também o nascimento do teatro ocidental, incluindo drama, tragédia e comédia. Lá viveram importantes filósofos e defensores da igualdade do ser humano como: Sócrates, Aristóteles e Péricles, que eleito pelo povo por 15 vezes, foi o grande consolidador do regime político de 443-429 aC. Conceitos de cidadania e democracia como ler, escrever eram de direito de toda população livre. As eleições para cargos públicos eram por sorteio, possibilitando igualdade de oportunidade, pois tanto ricos como pobres tinham lugares nos conselhos e tribunais. Assim, os cidadãos adquiriam experiência política e administrativa, interferindo, de certa forma, na estrutura do poder e classes. Todos estes conceitos foram desenvolvidos pelo povo e para o povo grego. A palavra *demokratia* significava que *demo* (o povo) era o poder e *kratos* o Estado. O Estado significava o espaço onde o povo como uma unidade exercia livremente a obrigação de lealdade e obediência às leis da comunidade. O lugar da palavra era a *ágora*, onde o povo discutia os problemas do Estado, sem que houvesse uma voz dominante. A vida em Atenas circulava na *ágora* com suas salas de danças religiosas (*orkhestra*); nos espaços para comer, negociar, e cumprir obrigações religiosas. O *poikile* era local de encontro da população. O *heliaia* era o principal tribunal popular da cidade onde era votada a *ostraka* uma lei usada para banimento das cidades os cidadãos desrespeitosos às leis A expulsão desonrosa era denominada de *ostracismo*. Os bens do exilado não eram confiscados, comprometendo-se o Estado a não causar nenhum dano a seus familiares, que ficavam sob sua proteção. Após os dez anos o exilado podia retornar e assumir plenamente os seus direitos de cidadania. Método de cumprimento de leis civilizado, sem pena de morte, perfeito!

O *bouleuterion* era a Casa do Conselho, onde quinhentas pessoas decidiam a pauta de discussões debatidas diariamente. A formação de um grupo de cidadãos que julgava os que desacatavam as leis era denominado *júri*. O maior exemplo de cumprimento real da lei foi o julgamento de Sócrates. O filósofo foi julgado, em 399 a.C, por 501 pessoas. Como 281 o condenaram e 220 votaram pela absolvição, ele foi sentenciado à morte.

A chave da democracia ateniense foi a representação direta, cuja assembléia atuava como autoridade máxima e qualquer cidadão tinha direito de intervir, debater, propor emendas, votar todo tipo de proposta, inclusive sobre guerra e paz, impostos, cultos, obras públicas e outras questões de maior ou menor importância. Portanto, todos os cidadãos tinham voz e voto em seus respectivos órgãos representativos.

As principais características da democracia grega foram:

- Soberania popular
- O uso do voto ou do sorteio na escolha dos juízes
- Caráter transitório dos cargos para evitar corrupção
- O uso da palavra, isto é da oratória como ferramenta de persuasão e domínio
- Direito à isonomia ou igualdade perante a lei, isocracia, igualdade de acesso aos cargos públicos e isegoria, direito igualitário ao uso da palavra.

No entanto o regime democrático grego durou apenas uns séculos. A democracia voltou a ser o regime grego em fins do século 18, mais de 2 mil anos depois de sua criação.

A democracia grega no entanto tinha um viés importante; negava a participação na *ágora* às mulheres, aos menores de idade, aos escravos e estrangeiros. O trabalho manual, considerado degradante, era feito pelos escravos. Portanto havia escravidão dentro de uma democracia quase... perfeita!

Nós, o povo brasileiro temos muito a aprender sobre o que é um regime democrático! O poder do voto é muito grande e deveria primar pela qualidade, honestidade do cidadão que escolhemos para nos representar perante o Estado. Queremos bom uso do dinheiro dos impostos, mais saúde para o pobre brasileiro, precisamos de proteção nas ruas e não de promessas vãs que somem

quando cada político ocupa seu lugar em Brasília ou nos Estados.

Queremos e merecemos um Brasil melhor com uma democracia exercida dignamente !

Cidadãos brasileiros da comunidade de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico De Curitiba

Referências

Durand, Matthieu de - **História Abreviada da Grécia Antiga**. Lisboa: Editorial Notícias.

Martin, Thomas R. - **Breve História da Grécia Clássica**. Lisboa: Editorial Presença, 1998.

<http://pt.wikipedia.org/> Acessado em 24-07-2010

<http://www.guiageo-grecia.com/acropolis.htm> Acessado em 26-07-2010

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.X - 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.10, n3 (setembro 2010). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1193-1228 : 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

Camile Cruzeta, Ana Carolina Ossowski, Marina Rech Bay, Mariella Müller Michaelis

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 Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3223-3277
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrin.com - www.estudoprojetodoce.com
e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br - e-mail: m.gama@sul.com.br

Sumário

Editorial.....	1195
Artigo de Revisão	
Update em doença gordurosa hepática não alcoólica: fisiopatologia, tratamento clínico e cirurgia bariátrica <i>The association between fatty liver, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and obesity is commonly seen.....</i>	1199
Contribuição Original	
Mecanismos intracelulares envolvidos no controle da secreção de insulina e na sobrevivência das células beta pancreáticas <i>Diabetes and obesity are two of the main and most prevalent metabolic complications in humans.....</i>	1207
Relato de caso e revisão da literatura	
Síndrome de Asperger associada ao diabetes mellitus: controle das hipoglicemias com vildagliptina associada à insulina glargina.....	1213
Artigos Originais	
Uso de anti TNF- α em 62 pacientes com doenças reumáticas. Experiência de um hospital universitário <i>Drugs with anti TNF- α action may be used in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) and Spondyloarthritis (SP) patients.....</i>	1216
Prevalência de cefaléia e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome de fibromialgia <i>Fibromyalgia can be defined as a disease with generalized pain associated with constitutional symptoms and sensibility on palpation of tender points.....</i>	1219
Capa: Phartenon	
Grécia o berço da democracia	
Foto do acervo da Total Editora	

ARTIGO DE REVISÃO

UPDATE EM DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA: FISIOPATOLOGIA, TRATAMENTO CLÍNICO E CIRURGIA BARIÁTRICA *UPDATE IN FATTY LIVER: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL TREATMENT AND BARIATRIC SURGERY*

MARIANA MONCLARO PUPPI CARDOSO*
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA*
ANA CAROLINA OSSOWSKI*

Descritores: Doença gordurosa hepática não alcoólica, Esteatose hepática, Cirurgia bariátrica, Obesidade
Keywords: Fatty liver, liver steatosis, Bariatric surgery, Obesity

Resumo

A associação entre esteatose hepática, síndrome metabólica, *diabetes mellitus* tipo 2 e obesidade é vista na atualidade. A fisiopatologia da esteatose hepática (acúmulo de gordura hepática) parece estar relacionada com citocinas inflamatórias, metabolismo hepático de gordura e a sinalização de insulina. A crescente incidência de cirurgia bariátrica parece melhorar a doença hepática gordurosa e algumas drogas como a vitamina E, as tiazolidinedionas, ácido nicotínico e os fibratos estão sendo estudadas para o tratamento desta morbidade. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1199-1206.**

Abstract

The association between fatty liver, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and obesity is commonly seen. The fatty liver's physiopathology (liver steatosis) seems to be related to inflammatory cytokines, hepatic fat metabolism and insulin signaling. The increasing incidence of bariatric surgery seems to improve fatty liver disease and some drugs such as vitamin E, thiazolidinediones, nicotinic acid and fibrates are being studied for the treatment of this disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1199-1206.**

INTRODUÇÃO

A incidência crescente da obesidade e síndrome metabólica na atualidade (1) é fonte de interesse em pesquisas clínicas envolvendo a fisiopatologia e o tratamento dessas morbidades. Neste contexto está a doença gordurosa hepática não alcoólica (DGHNA), fator possivelmente associado a ambas e ao risco de doença cardiovascular (2,3,4).

A cirurgia bariátrica é uma das formas de tratamento da obesidade e da conseqüentes síndrome metabólica, DGHNA e diabetes tipo 2. Esta cirurgia teve um aumento importante em sua incidência na última década subindo de 13.365 procedimentos em 1998 para 71.177 em 2002, segundo casuística americana (5). Dos pacientes submetidos eletivamente à cirurgia bariátrica, 1 a 2 % possuem DGHNA descoberta no ato cirúrgico (6).

O objetivo desse artigo é fazer uma revisão sobre as causas da DGHNA, os benefícios da cirurgia bariátrica sobre esta patologia, e citar seus possíveis tratamentos clínicos.

PREVALÊNCIA

O termo doença gordurosa hepática não alcoólica (DGHNA) ou esteatose hepática é usado para descrever a presença de gordura no fígado, na ausência de consumo excessivo de álcool (menos de 20 g/dia) e de outras causas específicas de esteatose hepática (EH), entre elas: nutricional (má nutrição ou rápida perda de peso), metabólica (abetalipoproteinemia e

lipodistrofia), droga-induzida (glicocorticóides, metotrexate), doenças intestinais (diverticulite jejunal com super-crescimento bacteriano, doença intestinal inflamatória). Estudos têm utilizado técnicas avançadas de imagem no diagnóstico da DGHNA, entre elas a medida da gordura hepática feita por ressonância magnética por espectroscopia de prótons (7).

Quando comparada a pacientes controles (16% de prevalência), a esteatose hepática é mais comum entre adultos obesos (75%) e diabéticos tipo 2 (34-74%), sendo quase universal em pacientes obesos com diabetes tipo 2 (8,9). Tem sua prevalência maior também no sexo masculino, em indivíduos com idade avançada e particularmente em alguns grupos étnicos como hispânicos (10) e asiático-indianos (11). Sua incidência tem crescido em crianças obesas (38%) e em crianças diabéticas obesas (48%).

CAUSAS DE ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA (EHNA) – DGHNA

Sabe-se que o estilo de vida com dieta inadequada e sedentarismo é um determinante na fisiopatologia da EH, sendo o alto consumo energético o principal fator (2,7). O excesso de gordura visceral, metabolicamente mais ativo que o tecido gorduroso subcutâneo, tem um papel importante na liberação de fatores humorais reguladores da EHNA. Fatores genéticos que propiciam uma menor oxidação lipídica hepática e lipogênese defeituosa também têm importância (7).

Existe uma correlação entre porcentagem de gordura visceral (estimada pela circunferência abdominal) e o índice de massa corpórea com a esteatose hepática, como demonstrado em alguns estudos (12,13,14). A possível explicação para a associação entre gordura hepática e gordura visceral é a inflamação do tecido adiposo hipertrófico, infiltrado por macrófagos e inundado de citocinas pró-inflamatórias que induzem, insulino-resistência (15,16,17).

A insulino-resistência inibe a supressão da lipólise, com aumento do pool de ácidos graxos (Gxs) na circulação e maior oferta destes na circulação porta. O acúmulo de triglicerídios no fígado aumenta a produção de VLDL, fechando um ciclo vicioso, denominado de "hipótese portal" (18,19,20).

Os ácidos graxos captados pelos hepatócitos são ligados a coenzima A (CoA). Essa nova molécula (formada pela coenzima A ligada aos ácidos graxos - FACoA), aumenta os triglicerídios intra-hepáticos, além de interferir na sinalização insulínica (21). A FACoA também pode induzir inflamação intracelular e insulino-resistência por se ligar aos *tool-like-receptors*, estimulando o NF κ B (22) e o desencadeamento de fatores que contribuem para inflamação e apoptose celular. Portanto, o excesso de ácidos graxos ofertados ao fígado pelo tecido adiposo visceral induz, por mecanismos diferentes, o acúmulo de gordura intra-hepática (7).

*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: marianapuppi@hotmail.com

O tecido adiposo também produz grandes quantidades de citocinas como a interleucina 6 (IL6) e o TNF- α (15,16,17). A IL6 suprime a secreção de adiponectina, uma adipocina sensibilizadora da insulina que age através da transcrição gênica feita pelos PPARs (23-24). O TNF- α , por sua vez, parece reduzir a sensibilidade do tecido adiposo à insulina (23,25). A adiponectina circulante está diretamente associada ao conteúdo de gordura intra e inter-hepatócito (26,27), bem como com a resistência hepática à insulina (27).

A diminuição da atividade da adiponectina por defeitos genéticos de seu receptor afeta seu papel na oxidação dos ácidos graxos no fígado e músculo esquelético, por redução da ativação da AMPK (AMP-activated protein kinase) e redução da indução do *peroxisome proliferator activated receptor alpha* (PPAR- α). A adiponectina diminui a ação de enzimas responsáveis pela síntese de ácidos graxos, inibindo o acúmulo de gordura intra e extra-hepática (músculo esquelético) (7,26,27).

A leptina é outro fator contribuinte no metabolismo dos ácidos graxos não só por reduzir a ingestão de alimentos, mas também por inibir a lipogênese e aumentar a oxidação lipídica (28). A resistência central à ação da leptina inibe sua ação estimulatória em peptídeos da saciedade como a POMC (pro-opiomelanocortina) e inibitória em peptídeos da fome como o neuropeptídeo Y (NPY). Com o aumento da ingestão alimentar e inabilidade de estocagem da gordura no tecido gorduroso periférico, perpetua-se a resistência insulínica no fígado e tecido muscular. A resistência a leptina é, portanto, outro fator desencadeante do ciclo-vicioso causador da DHGNA (29).

Questiona-se sobre o papel do hiperinsulinismo no processo do acúmulo lipídico no fígado, sendo este, talvez, induzido por dieta específica. Sabe-se que a insulina ativa o SREBP1c (transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c), um fator de transcrição que regula a expressão de enzimas envolvidas na síntese de ácido graxos hepático e na utilização da glicose, considerado como um gene poupador (thrifty gene) (19,25,30,31). O hiperinsulinismo estimula a síntese “de novo” dos ácidos graxos, principalmente se associado a uma dieta rica em carboidratos (CHOs) (32,33,34,35).

Por sua vez a glicose ativa a ChREBP (Carbohydrate responsive element-binding protein) que exerce, similarmente à SREBP1c, efeitos estimulatórios na expressão de genes envolvidos na lipogênese e síntese de triglicerídeos. A hiperatividade destas vias foi demonstrada em animais de estudo submetidos à dieta rica em CHOs, com conseqüente hiperinsulinismo e infiltração gordurosa hepática (31,33,34,35,36,37).

O PAPEL DOS ÁCIDOS BILIARES (AB) NO METABOLISMO DA GLICOSE E DOS ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos biliares primários são secretados para dentro dos canalículos biliares, estocados dentro da vesícula biliar e entram no intestino durante a ingestão de alimentos. No lúmen intestinal, agem como detergentes para a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. No íleo, 95% dos sais biliares são reabsorvidos por um sistema de transporte do Na⁺ e cerca de 5% dos AB chegam ao cólon para formar os AB secundários. Tanto os AB primários como secundários são reabsorvidos e retornam ao fígado pelo sistema porta, processo este denominado ciclo entero-hepático dos AB. A perda total dos AB é de cerca de 500mg dia totalizando, com isso, excreção de 90% do colesterol metabolizado diariamente (38,39).

Os ácidos biliares atuam como moléculas sinalizadoras regulando a homeostase energética e metabólica, com ação em receptores nucleares ou de membrana e através da modulação do fator de crescimento tipo 9 e 21 (FGF) (39).

Receptores nucleares (7,38,39,40,41)

Receptor FXR

Dentre estes receptores, o tipo FXR ou receptores farne-

sóides, são os mais estudados. Eles regulam o transporte e o ciclo entero-hepático dos AB, protegendo o fígado e o intestino de seus efeitos deletérios. Os FXRs promovem a liberação do FGF-19 (fibroblast growth factor) no íleo, durante a ingestão de alimentos. Na fase pós-prandial, a ativação dos FXRs reduz a glicólise, estimula a estocagem de glicogênio e inibe a síntese “de novo” dos ácidos graxos. Estes também são responsáveis, através do FGF19, pela supressão do CYP7a, um sistema enzimático da família P450 tipo 7, com conseqüente inibição da secreção dos AB. Uma superexpressão do FGF19 aumenta o gasto energético, diminui o acúmulo de gordura hepática, estimula a captação da glicose pelos adipócitos, inibe o glucagon e estimula a secreção de insulina.

A ativação do FXR também reduz a conversão do colesterol nos AB coadjuvado pelo FGF19 e pelo HNF4 alfa (hepatocyte nuclear factor), bem como reduz a apoproteína A1, o HDL e os triglicerídios, reduzindo sua síntese e aumentando seu *clearance*.

Portanto, os receptores tipo FXR agem com um elo entre os ácidos biliares e o metabolismo da glicose e dos lipídios, regulando genes alvos.

Receptores LXR (7,42)

São outro tipo específico de receptores nucleares ligados ao transporte reverso do colesterol dos macrófagos para o HDL no fígado. Eles aumentam a gordura intra-hepática e os triglicerídios via SREBP-1c.

Receptores de membrana acoplados à proteína G (38,43,44)

São receptores de superfície celular do tipo TGR5. Eles medeiam o efeito de imunossupressão dos AB sobre os macrófagos, bem como estimulam a secreção do GLP1 com diminuição do apetite, secreção de insulina e diminuição da síntese do glucagon.

Os receptores TGR5 também induzem o PGC-1 α (coativador do PPAR γ) com aumento da atividade mitocondrial e a beta oxidação. Hiperativam a 2 iodotironina deiodinase (D2,) que converte T4 em T3, com aumento do gasto energético e o consumo de oxigênio, regulando a homeostase energética (44).

Seus efeitos, portanto, diferem dos promovidos pelos receptores FXR

ATIVIDADE MITOCONDRIAL E ESTEATOSE HEPÁTICA

As mitocôndrias, por outro lado, têm grande importância na fisiopatogênese da esteatose hepática, uma vez que representam o primeiro sítio de oxidação de ácidos graxos. Elas ocupam 18% no volume do hepatócito (45). Quando há queda da função mitocondrial ou excesso de substrato (ácidos graxos), o que ocorre com freqüência na doença hepática gordurosa, há formação de radicais livres que levam ao estresse oxidativo, importante na inflamação hepática e progressão para fibrose (46).

O PAPEL DA GENÉTICA NA ESTEATOSE HEPÁTICA

Quanto à genética, não existe muita informação sobre seu papel na esteatose hepática em humanos. É possível que variantes do gene ADIPORT1, que codificam a adiponectina, estejam relacionados à sensibilidade insulínica e conteúdo hepático de gordura.(7)

A biogênese e a atividade mitocondrial estão associadas à transcrição do PGC1 α e PGC1 β (47,48) A expressão destes genes é baixa em condições normais, porém aumenta no estado de jejum, aumentando a oxidação de ácidos graxos por indução do PPAR α . (7)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do fígado gorduroso é definido pela *The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* como o acúmulo de gordura hepática acima do equivalente a

5% do peso corporal. A biópsia hepática é considerada padrão ouro para a estimacão de gordura intra-hepatócito (49). A ultra-sonografia hepática, método comumente usado, somente detecta esteatose de moderada a severa e tem sensibilidade mais confiável quando a deposição de gordura observada na biópsia excede de 33% do peso corporal. A tomografia detecta sinais de baixa densidade devido à deposição gordurosa e pode ser usada para quantificá-la (50,51). Já a ressonância magnética por espectroscopia determina a quantidade de triglicéridos (TG) hepática, mostrando que muitas vezes não existe relação linear entre a quantidade de TG estocada e a circulante (50). Existe, no entanto, uma forte relação entre o estoque hepático e a gordura visceral. Portanto, a simples medida de circunferência abdominal pode ser uma excelente coadjuvante diagnóstica (49).

Em relação aos exames laboratoriais, 70% dos pacientes apresentam exames de transaminases elevados. Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamil transferase (Gama GT) e a fosfatase alcalina correlacionam-se melhor com a esteatose do que com a adiposidade. Clinicamente, os sintomas são vagos como os de plenitude gástrica, dor mediana e insidiosa no quadrante superior direito, fraqueza, *acantosis nigricans* (demonstrando a intensa insulino resistência), obesidade visceral, hipertrigliceridemia. Com o avançar da doença, os sinais e sintomas tornam-se característicos de cirrose hepática. Em portadores de hipertrigliceridemia severa com idade maior que 45 anos, obesidade andróide e relação ALT/AST maior que 1, a biópsia hepática é mandatória (50).

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS DA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-GORDUROSA?

Atualmente, a DHGNA faz parte da plêiade de co-morbidades que compõem a síndrome metabólica e mostra uma forte associação com os outros componentes desta patologia.

Insulinorresistência

O acúmulo de gordura hepática prejudica a ação da insulina via IRS1 (insulin receptor substrate) e na tirosinofosforilação do IRS2, o que aumenta a gluconeogênese (7). A DHGNA tem uma maior relação, segundo alguns estudos, com a insulino-resistência (IR) do que com a gordura visceral. O *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico com marcador hepático para estimar a supressão da produção hepática de glicose, confirma a relação de que quanto maior a deposição de gordura, maior a resistência à insulina. Estudos têm mostrado também a correlação entre a DHGNA e a deposição de gordura cardíaca. A "esteatose cardíaca" tem relação com a doença vascular e estes transtornos metabólicos do miocárdio talvez sejam semelhantes aos decorridos no fígado, tendo como elo a insulino-resistência. (51,52,53)

Pergunta-se: Se existe insulinorresistência em fígado, músculo e tecido adiposo qual seria o órgão iniciador?

Estudos *in vivo* mostram que a hiperativação das SOCS 1 e 3, proteínas indutoras de citocinas, reduz a habilidade da insulina em fosforilar o IRS1 e estimula, com isso, o SREBP-1c, sendo este um mecanismo de acúmulo particular de gordura hepático. Drogas agonistas do PPARs confirmam isto, pois aumentam a captação periférica de glicose e diminuem a insulino-resistência. A atividade do PPAR gama é muito maior no fígado que no músculo esquelético e a sensibilização insulínica que ocorre neste tecido nos usuários de agonistas de PPARs, sugere que o fígado seja o primeiro órgão insulino resistente, e liberador de fatores que agem no músculo esquelético (53,54,55).

O fígado é o maior produtor da Fetuína, uma proteína também produzida com menor importância pela placenta e língua,

que inibe a ação da insulina em seu receptor tirosino quinase tanto *in loco* como no músculo esquelético. Estudos têm mostrado ser esta proteína o maior regulador da insulino-sensibilidade em ambos os tecidos. Os níveis plasmáticos da fetuína correlacionam-se diretamente com DGHNA, IR e aumento da proteína C reativa. Esta é uma hepatoquina que promove a liberação de citocinas nos monócitos e adipócitos, além de diminuir a liberação da adiponectina. Estudos têm demonstrado que esta hepatoquina é a responsável pela resposta tecidual destrutiva ao acúmulo de gordura. O desencadeamento da resposta inflamatória à fetuína leva à esteatohepatite e em graus mais graves à cirrose e fibrose. Esta situação é denominada fígado gorduroso maligno (56).

O FGF (fibroblast growth factor) 19 e 21, também produzidos pelo fígado, regulam a sensibilidade a insulina, diminuem a deposição de gordura e aumentam a liberação de insulina pela célula beta (57).

Outra proteína produzida pelo fígado e tecido adiposo é a RBP4 (retinol binding protein 4), que aumenta a IR, a deposição de gordura e está diretamente relacionada com a gordura visceral (58).

Dislipidemia

A dislipidemia está fortemente ligada a IR hepática com aumento da produção de VLDL, diminuição do HDL2 (fração anti aterogênica), diminuição da atividade da lipase lipoprotéica, e aumento das *small dense* LDL, e apoproteína B (7).

Resposta metabólica ao acúmulo ectópico de gordura

As células de *Küpper* respondem por cerca de 20% da celularidade hepática e são responsáveis pela resposta imune desencadeada pelo dano celular. São derivadas dos monócitos e funcionam como células protetoras, fagocitando microorganismos e debris celulares além de trocarem informações com linfócitos e outras células apresentadoras de antígenos. Têm papel importante na proliferação e diferenciação celular assim como produzem citocinas responsáveis pela fase pré-inflamatória, como o TNF-alfa, o maior indutor de IR. Este pode ser ativado pelo lipopolissacarídeo de membrana de microorganismos intestinais, álcool e pela dieta gordurosa e é considerado o mais importante desencadeador da esteatose hepática. Com a inflamação desencadeia-se o aumento do estresse oxidativo no retículo endoplasmático e posteriormente mitocondrial (fonte importante de O₂ reativo) com ativação da via JNK (c-Jun N-terminal kinase) que estimula a atividade de enzimas envolvidas na neo glicogênese e na produção hepática de glicose. O JNK é uma resposta importante à ativação do TNF-alfa, formando um elo entre estresse oxidativo, inflamação, esteatose e insulino-resistência. Todo este processo é regulado pelo PPAR alfa e pode ser estimado pela medida da PCR. Assim, a PCR, além de indicar inflamação hepática, correlaciona-se também com aterosclerose (59,60,61).

As figuras 1 e 2 a seguir mostram etapas do metabolismo dos ácidos graxos em um fígado normal e em outro com DHGNA.

O QUE HÁ DE NOVO NO TRATAMENTO DA DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA NÃO ALCÓLICA?

Não existe uma terapêutica aprovada para a DHGNA. Estratégias visando a redução de peso, consumo de gordura saturada aliadas à prática de atividade física são atualmente o tratamento inicial mais apropriado para a esteatose hepática (9). A diminuição do acúmulo de gordura hepática diminui a IR, o risco para doença cardiovascular, a evolução para cirrose e a incidência de carcinoma hepatocelular. Recomenda-se emagrecimento inicial de 5-10% do peso, pois se o emagrecimento for muito rápido, pode ocorrer deterioração da histologia hepática (9,25,37).

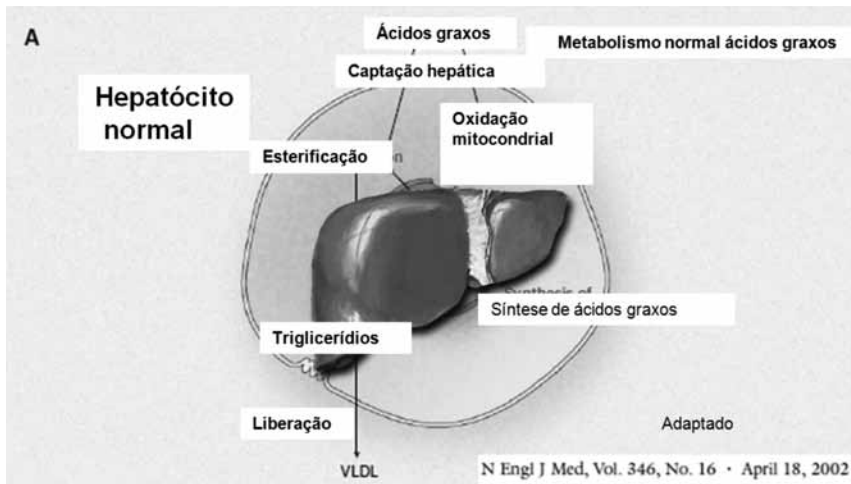


Figura 1

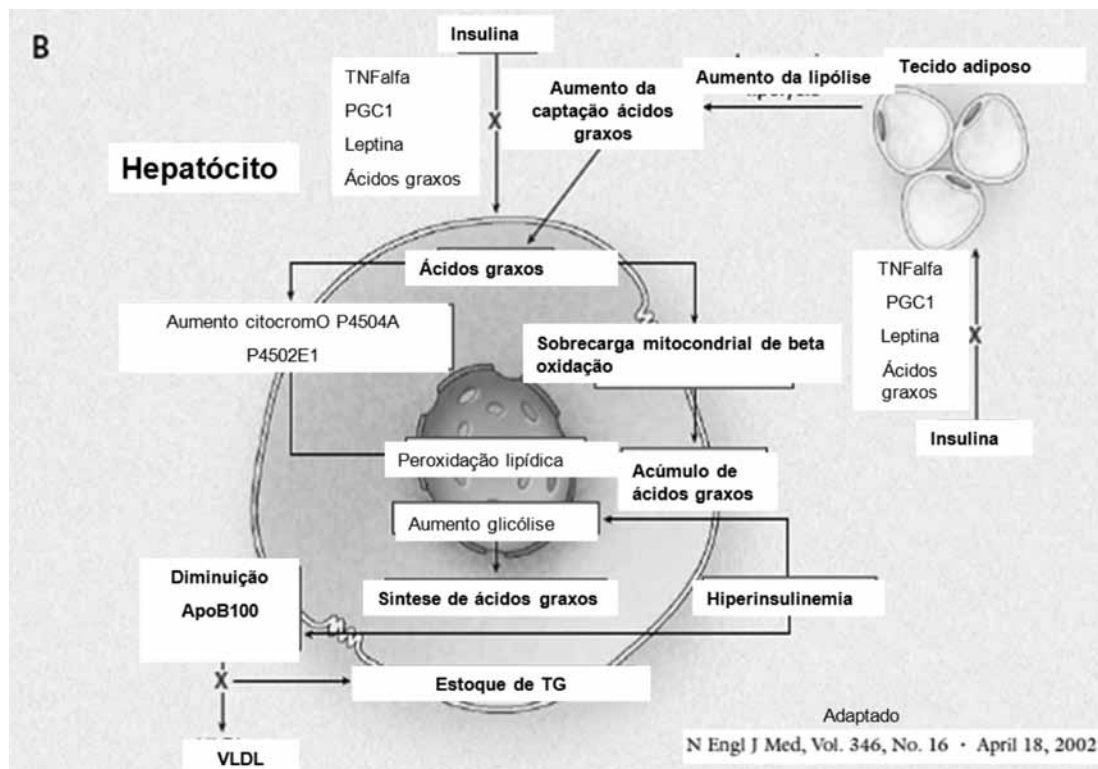


Figura 2

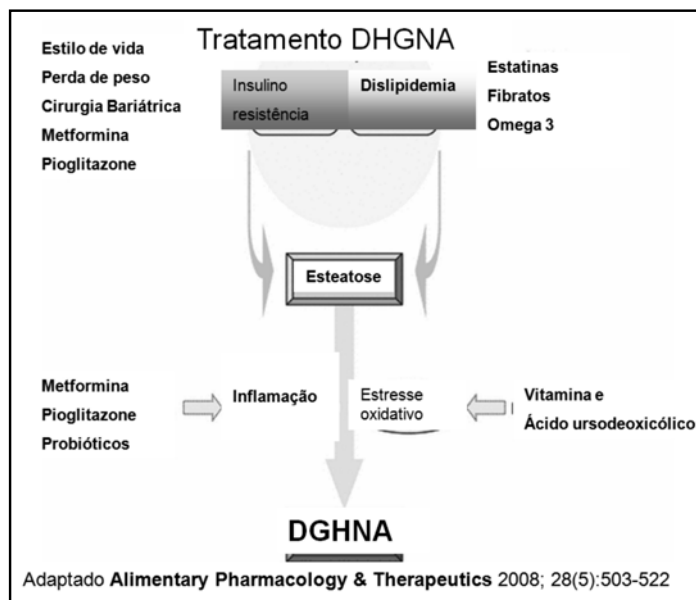


Figura 3

O tratamento da DHGNA baseia-se no controle da insulino-resistência, uma vez que, com diminuição da mobilização dos ácidos graxos e da produção hepática de glicose, há melhora do aproveitamento periférico da glicose pelo tecido adiposo e muscular. Drogas que intervêm nestas vias contribuem com a diminuição da inflamação e do dano celular hepático. A figura 3 na página anterior mostra onde agem estas drogas coadjuvantes no tratamento da DHGNA(62).

Fenofibrato e niacina no tratamento da esteatose hepática não alcoólica (EHNA)

A EHNA tem, entre outras características, o aumento da produção dos triglicerídeos (TG) intra-hepáticos levado por desequilíbrio entre a absorção plasmática de ácidos graxos livres e sua incorporação nas partículas de VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa) e a lipogênese “de novo”. Duas classes medicamentosas são usadas para prevenir doença cardiovascular por redução de triglicerídeos: fibratos e derivados de ácido nicotínico, que agem alterando o metabolismo hepático de triglicerídeos e provavelmente o conteúdo destas partículas no órgão.

Os fibratos estimulam o PPAR α , que por sua vez regula a expressão de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos mitocondriais (63). O ácido nicotínico inibe transitoriamente a lipólise do tecido adiposo, resultando numa menor liberação de ácidos graxos na circulação, podendo reduzir a secreção hepática de VLDL-TG (64,65).

Um estudo randomizado placebo-controlado (66) com 27 obesos com EHNA comparou o fenofibrato na dose de 200mg/dia por oito semanas com Niaspam (niacina de liberação prolongada) 200mg/dia por 16 semanas e placebo por 8 semanas. Avaliou-se a ação de ambas classes medicamentosas quanto à sua ação na concentração intra-hepática de TG, sensibilidade insulínica e metabolismo do VLDL em indivíduos obesos com EHNA. Tanto a niacina quanto o fenofibrato não alteraram a concentração intra-hepática de triglicerídeos. O fenofibrato agiu aumentando o *clearance* do VLDL-TG ($p < 0,05$), mas não reduziu sua secreção. A niacina reduziu a secreção do VLDL-TG ($p < 0,05$) sem alterar seu *clearance*. Ambas reduziram a secreção de VLDL-apoB e melhoraram a dislipidemia associada à EHNA, mas não melhoraram a ação da insulina. A niacina até piorou a sensibilidade insulínica nos tecidos periféricos. Este estudo não avaliou os efeitos desta droga na histologia hepática (66).

Pioglitazona e Vitamina E

Estudos pilotos já demonstraram a eficácia das tiazolidinedionas e antioxidantes como a vitamina E no tratamento da EHNA (67,68,69,70,71,72,73).

No estudo PIVENS (Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis) foram alocados 247 adultos com EHNA sem diabetes de maneira randomizada recebendo pioglitazona 30mg/dia (80 pacientes), vitamina E 800 UI/dia (84 pacientes) e placebo (83 pacientes) por 96 semanas. A melhora ou não da EHNA, foi analisada através de biópsia hepática. Ao final deste estudo concluiu-se que a vitamina E foi superior ao placebo na melhora da EHNA (43 vs 19%, $p = 0,001$), mas a pioglitazona não atingiu significância estatística na superioridade em relação ao placebo (34 vs 19% $p = 0,04$). Houve redução das transaminases hepáticas com ambas as drogas comparadas ao placebo ($p < 0,001$) e ambos agentes reduziram a esteatose hepática ($p = 0,005$ para vitamina E e $p < 0,001$ para pioglitazona), e inflamação lobular ($p = 0,002$ para vitamina E e $p = 0,004$ para pioglitazona) mas sem melhora na fibrose ($p = 0,24$ para vitamina E e $p = 0,12$ para pioglitazona). Os indivíduos que receberam pioglitazona tiveram maior ganho de peso, o que não aconteceu com os que receberam vitamina E ou placebo (74).

Peculiaridades no tratamento

- Os sequestrantes dos sais biliares usados no tratamento da hipercolesterolemia diminuem a atividade do FXR, portanto aumentam os triglicerídios (7)
- Os exercícios aeróbicos intensos diminuem o acúmulo de gordura no fígado por aumentar o número e o alargamento das mitocôndrias nas fibras tipo1 (de maior consumo energético) do músculo esquelético. No entanto, estudos mostram que a ação do exercício na mitocôndria é dependente de polimorfismos no PCC1 e no PPAR gama fatores de transcrição importantes para a atividade mitocondrial (75).
- Deve-se ter cuidado no uso de estatinas em DGHNA severa, pois podem fazer injúria celular inclusive com aumento da alanina amino transferase (76).
- O pioglitazone diminui a gordura hepática, mas não pode ser usado em portadores de doença cardiovascular (77).

Cirurgia Bariátrica

A maioria dos pacientes com obesidade mórbida (classe III) possui esteatose hepática mesmo que mediana, variando de inflamação com algum grau de fibrose até cirrose não-alcoólica estabelecida (6,78,79). Numa revisão de 12 estudos observacionais com 1620 pacientes, a prevalência de esteatose era de 91% (85-98%), de esteato hepatite não-alcoólica de 37% (24-98%) e de cirrose era de 1,7% (1-7%) (80).

Pacientes com mais de 45 anos, obesos e com diabetes têm risco maior para ter fibrose avançada (78,79). Por isso, esse grupo de pacientes se beneficiaria substancialmente da perda de peso (79). Todavia, a literatura é escassa de trabalhos com evidência científica que suportem a abordagem mais adequada nos portadores obesidade extrema e cirrose avançada (6,80).

Efeitos da Cirurgia Bariátrica na Esteatose, Esteato Hepatite e Cirrose

Os benefícios da redução de peso e alterações metabólicas na EHNA decorrentes da cirurgia bariátrica já foram bem documentados. Ocorre perda de peso, reversão (em parte) da síndrome metabólica e da dislipidemia, e melhora da sensibilidade insulínica (80,81,82). Além disso, a perda de peso promove melhora e, frequentemente, reversão completa da esteatose e esteato-hepatite (83). Alguns estudos ainda sugerem que possa haver regressão da cirrose após o procedimento cirúrgico. Num estudo com 104 pacientes submetidos a biópsias repetidas após cirurgia de *switch* duodenal, 28 pacientes com cirrose severa tiveram redução da mesma, 11 pacientes tiveram melhora da fibrose. Os pacientes que apresentaram persistência ou piora da fibrose após a cirurgia tiveram outras causas de dano hepático como consumo alcoólico, hemossiderose e doença biliar obstrutiva (84).

A cirurgia em Y de Roux é a recomendada para quem tem esteatohepatite e até mesmo cirrose mediana, pois é rápida (cerca de 2 horas) e causa pouca desabsorção (82,83,84).

Cirrose conhecida ou diagnosticada durante o ato cirúrgico não é contra-indicação formal para a cirurgia. No entanto, a hipertensão portal não deve ser severa (maior que 12 mmHg), e deve existir função hepática residual razoável (82,83,84). Se existem alterações importantes das transaminases, o procedimento restritivo é preferível (82). Muitas vezes, a cirurgia bariátrica é um procedimento paliativo da espera do transplante hepático (80). No entanto, os procedimentos desabsorptivos são de alto risco para pacientes com cirrose hepática, mesmo que mediana. Possíveis explicações se atribuem a desnutrição protéica, deficiência de fatores hepatotróficos, supercrescimento bacteriano com produção de endotoxinas e acúmulo de ácidos graxos livres (6,85). O super-crescimento bacteriano é mais encontrado nos pacientes com EHNA que em indivíduos normais (85). O excesso de bactérias no intestino delgado leva à produção de etanol (86,87,88) e lipopolissacarídeos (89), que induzem a produção de TNF α pelas células de K \ddot{u} pf \ddot{e} r, pro-

movendo inflamação hepática (90). Após a cirurgia bariátrica, existe melhora do processo inflamatório, do acúmulo de gordura, da quantidade de fibrose, e inclusive formação de nódulos regenerativos na biópsia, observados por diversos autores (84).

DGHNA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

O fígado gorduroso está francamente relacionado com o espessamento da íntima/média (I/M) de carótidas. Num estudo, a gravidade da esteatohepatite também teve forte correlação com o espessamento I/M (91). Em jovens com DHGNA, sem obesidade ou hipertensão arterial, já apresentavam disfunção ventricular esquerda precoce.

Pacientes com DM2 e DHGNA apresentaram redução da perfusão miocárdica, mostrada na ressonância magnética por espectroscopia, independente dos fatores de risco tradicionais como a obesidade visceral e a IR.

Fraser e cols mostraram que a γ -glutamyltransferase é um fator preditor de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) tanto em homens como em mulheres. Todavia, a elevação das transaminases não teve associação com DCV (92).

O elo entre DGHNA e DCV é feito através da expansão da gordura visceral com produção de citocina (em particular o TNF alfa), com ativação da cascata inflamatória, ativação NF κ B, da via JNK com o desencadeamento da IR, aumento da mobilização dos ácidos graxos, recrutamento dos macrófagos, aumento dos produtos glicosados, que são os *gatekeepers* do sistema imune inato. Em indivíduos magros, a IR está dissociada do tecido adiposo, mas correlacionada com acúmulo de gordura no tecido muscular (gordura ectópica). O hiperinsulinismo promove o aumento da produção do VLDL, iniciando-se o ciclo vicioso citado anteriormente neste texto (93). O mecanismo de associação da DHGNA e DCV é mostrado na figura abaixo:

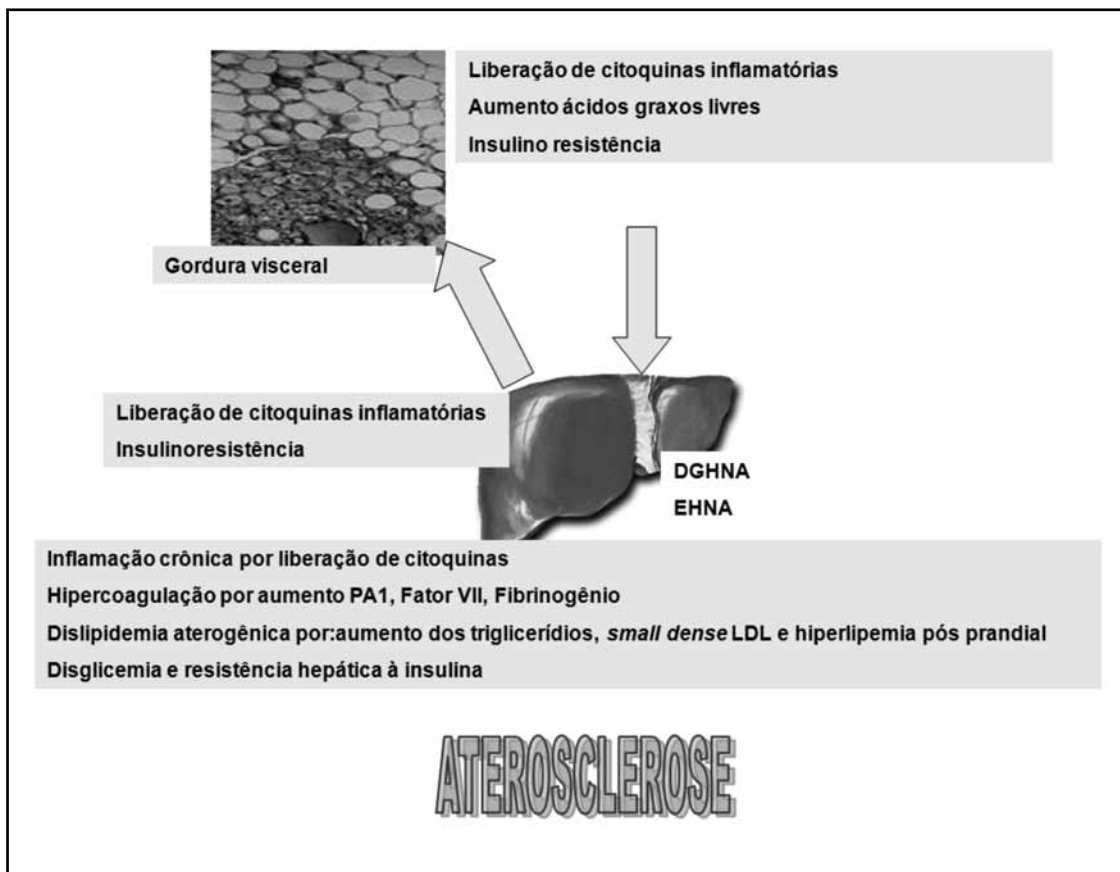


Figura 4

CONCLUSÃO

Tendo em vista a grande relação entre a doença gordurosa hepática, a síndrome metabólica, o diabetes tipo 2 e a obesidade, conclui-se que o melhor tratamento inicial para estas co-morbidades é a mudança de hábito de vida, com dieta adequada e atividade física.

A esteato hepatite não alcoólica parece ter uma base inflamatória, tendo origem em desequilíbrios metabólicos relacionados às lipoproteínas e insulina e intimamente ligado ao metabolismo oxidativo mitocondrial.

A cirurgia bariátrica mostra-se um tratamento efetivo para obesidade mórbida e conseqüente melhora da esteatose hepática, quando bem indicada e realizada em centros especializados com cirurgia experiente, embora a perda de peso excessivamente rápida possa piorar a histologia hepática.

Os fibratos e o ácido nicotínico agem reduzindo o VLDL-TG plasmático, melhorando o perfil lipídico nos pacientes com doença hepática gordurosa. Porém não existe comprovação se estas drogas melhoram a DGHNA.

O tratamento clínico com a vitamina E e pioglitazona parece ter maior respaldo na literatura, tendo a primeira resultados bastante promissores. Todavia, ambas classes medicamentosas necessitam de maior tempo de estudo para avaliar seus efeitos a longo prazo.

Referências

- Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. **N Engl J Med.** 2004; 351:2694–2703
- Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. **Diabetes Care.** 2007; 30:2940–2944
- Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. **Diabetes.** 2005;54:3541–3546
- Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Metabolic significance of nonal-

- coholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. **Arch Intern Med.** 2004; 164:2169–2175
5. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. **JAMA.** 2005;294:1909–17.
 6. <http://bariatrictimes.com/2009/07/14/bariatric-surgery-in-patients-with-liver-cirrhosis-and-portal-hypertension/>
 7. Stefan et al. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. **Endocrine Reviews.** 2008; 29: 939–960
 8. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. **Ann Intern Med.** 2000; 132:112–117
 9. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. **Diabetes Care.** 2007; 30:734–743
 10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology.** 2004; 40:1387–1395
 11. Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla MC, Cobelli C, Shulman GI. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2006; 103:18273–18277
 12. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. **Diabetes Care.** 2008; 31:165–169
 13. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology.** 2006;130:2023–2030
 14. Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2004; 28:167–172
 15. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest.** 2006; 112:1796–1808
 16. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. **J Clin Invest.** 2003; 112:1821–1830
 17. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. **Nature.** 2006;444:860–867
 18. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2004; 28(Suppl 4):S12–S21
 19. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab.** 2006; 2:335–348
 20. Parks EJ, Hellerstein MK. Thematic review series: patient oriented research. Recent advances in liver triacylglycerol and fatty acid metabolism using stable isotope labeling techniques. **J Lipid Res.** 2006; 47:1651–1660
 21. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. **Diabetes.** 2006; 55(Suppl 2):S9–S15
 22. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. **J Clin Invest.** 2005;115:1111–1119
 23. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. **Endocr Rev.** 2006; 27:762–778
 24. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocr Rev.** 2005;26:439–451
 25. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. **Gut.** 2007; 56:1760–1769
 26. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Porubska K, Fritsche A, Haring HU, Stefan N. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. **Clin Chem.** 2006; 52:1934–1942
 27. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R, Gentilecore E, Natale S, Cassader M, Rizzetto M, Pasquali R, Marchesini G. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005;90:3498–3504
 28. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. **Endocrinology.** 2003 144:5159–5165
 29. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature** 2006; 444:881–887
 30. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. **Diabetologia.** 2003; 46:733–749
 31. Lavoie JM, Gauthier MS. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. **Cell Mol Life Sci.** 2006; 63:1393–1409
 32. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2004; 101:7281–7286
 33. Biddinger SB, Almind K, Miyazaki M, Kokkotou E, Ntambi JM, Kahn CR. Effects of diet and genetic background on sterol regulatory element-binding protein-1c, stearoyl-CoA desaturase 1, and the development of the metabolic syndrome. **Diabetes.** 2005; 54:1314–1323
 34. Capristo E, Miele L, Forgione A, Vero V, Farnetti S, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G, Grieco A. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 2005; 9:265–268
 35. Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology.** 2003; 37:909–916
 36. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? **Clin Nutr.** 2006; 25:816–823
 37. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. **Diabetes Metab.** 2000; 26:98–106
 38. Yifei Zhang, Guang Ning, Yehuda Handelsman, Zachary T. Bloomgard. **Gut hormones and the brain Journal of Diabetes** 2010; 2: 138–145
 39. Jones S. Mini-review: endocrine actions of fibroblast growth factor 19. **Mol Pharm.** 2008; 5: 42–8.
 40. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2005; 25: 2020–30.
 41. Kuipers F, Stroeve JH, Caron S, Staels B. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control. **Curr Opin Lipidol.** 2007 18:289–297
 42. Rader DJ. 2007 Liver X receptor and farnesoid X receptor as therapeutic targets. **Am J Cardiol** 2007; 100:n15–n19
 43. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. **Arterioscler Thromb Vasc Bio.** 2005; 25:2020–2030
 44. Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. **Nature** 2006; 439:484 – 489
 45. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. **World J Gastroenterol.** 2008;14:193–199
 46. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. **J Hepatol.** 2004; 42:928–940
 47. Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschrirter O, Spieth C, Weigert C, Fritsche A, Stumvoll M, Haring HU. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. **Diabetologia.** 2005;48:2282–2291
 48. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. **Cell Metab.** 2005;1:361–370
 49. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. **J Gastroenterol Hepatol** 2002; 17 Suppl:S186–S190
 50. Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Fredriksson J, Yki-Jarvinen H. Women and men have similar amounts of liver and intraabdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. **Diabetologia** 2004; 47:1360–1369
 51. Bugianesi. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiac lipotoxicity: another piece of the puzzle. **Hepatology** 2008 47:2–4

52. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, Ragogna F, Canu T, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. **Hepatology** 2008;47:51-58
53. Farrell GC Signalling links in the liver: knitting SOCS with fat and inflammation. **J Hepatol** 2005 43:193-196299.
54. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. **J Biol Chem** 2002; 277:25226- 25232
55. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Maki-mattila S, Yki-Jarvinen H 2004 Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. **Diabetes** 2004; 53:2169-2176
56. H Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y 2006 Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. **Diabetes Care** 2006; 29:468
57. Reitman ML FGF21: a missing link in the biology of fasting. **Cell Metab** 2007 5:405-407
58. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature** 2005;436:356-362
59. Paul Angulo Nonalcoholic Fatty Liver Disease **N Engl J Med** 2002; 346,1221-1230
60. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ Insulin resistance and atherosclerosis. **Endocr Rev** 2006;27:242-259
61. Pepys MB, Hirschfeld GM 2003 C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest** 2003; 111:1805-1812
62. M.K. Oh, J. Winn, F. Poordad Review Article: Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease **Alimentary Pharmacology & Therapeutics** 2008; 28(5):503-522
63. Gulick T, Cresci S, Cairra T, Moore DD, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidativ enzyme gene expression. **Proc Natl Acad SciUSA**. 1994;91:11012-11016
64. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. **J Clin Invest**. 1995; 95:158-166
65. Wang W, Basinger A, Neese RA, Shane B, Myong SA, Christiansen M, Hellerstein MK. Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2001; 280:E540-E547
66. Fabbrini, EB, Mohammed S, Korenblat K M, Magkos F, McCrea J., Patterson BW, Klein S. Effect of Fenofibrate and Niacin on Intrahepatic Triglyceride Content, Very Low-Density Lipoprotein Kinetics, and Insulin Action in Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 2010; 95(6):2727-2735
67. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med**. 2006;355:2297-307.
68. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**. 2004;39:188-96.
69. Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol** 2001;96:519-25.
70. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR gamma ligand rosiglitazone. **Hepatology**. 2003;38:1008-17.
71. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, ET al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2004;2:1107-15.
72. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. **J Pediatr** 2000;136:734-8.
73. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol** 2003;98:2485-90.
74. Arun J, Sanyal, M.D., Naga Chalasani, M.B., B.S., Kris V. Kowdley, M.D., et al: Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907929. 22/09/10
75. Thamer C, Machann J, Stefan N, Schafer SA, Machicao F, Staiger H, Laakso M, Bottcher M, Claussen C, Schick F, Fritsche A, Haring HU Variations in PPARD determine the change in body composition during lifestyle intervention: a whole-body magnetic resonance study. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93:1497-1500.
76. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. **Hepatology** 2006;44:466-71.
77. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. **JAMA** 2007;298:1180-8.
78. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**. 1999;30:1356-62.
79. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **Am J Gastroenterol**. 1990;85:1349-55.
80. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**. 2004;292:1724-1737.
81. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N Engl J Med**. 2004;351:2683-2693.
82. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, et al. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. **Mayo Clin Proc**. 2008;83:897-907
83. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. **Hepatology**. 2004;39:1647-1654.
84. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. **Surgery**. 2004;135:48-58.
85. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. **Gut**. 2001;48:206-211
86. Mezey E, Imbembo AL, Potter JJ, Rent KC, Lombardo R, Holt PR. Endogenous ethanol production and hepatic disease following jejunoileal bypass for morbid obesity. **Am J Clin Nutr**. 1975;28:1277-1283
87. Spinucci G, Guidetti M, Lanzoni E, Pironi L. Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudoobstruction and small intestinal bacterial overgrowth. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2006; 18:799-802
88. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM 2001 Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol**. 2001; 96:1200-1204
89. Billiar TR, Maddaus MA, West MA, Curran RD, Wells CA, Simmons RL. Intestinal gram-negative bacterial overgrowth in vivo augments the in vitro response of Kupffer cells to endotoxin. **Ann Surg**. 1988; 208:532-540
90. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumenliver interactions and possible role for probiotics. **J Hepatol**. 2003; 38:681-687
91. Giovanni Targher, Christopher P. Day and Enzo Bonora, Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease **N Engl J Med** 2010;363:1341-50
92. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2007; 27:2729-35.
93. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. **Science** 2008;322:1539-43

Recebido em: 19-07-2010

Revisado em: 21-07-2010 e 27 -07-2010

Aceito em: 30-07-2010

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Mariana Monclaro Puppi Cardoso

Unidade de Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Alameda Augusto Stelfeld 2134 Curitiba - PR

CEP 80520560

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

MECANISMOS INTRACELULARES ENVOLVIDOS NO CONTROLE DA SECREÇÃO DE INSULINA E NA SOBREVIVÊNCIA DAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

INTRACELLULAR MECHANISMS INVOLVED IN THE CONTROL OF INSULIN SECRETION AND SURVIVAL OF PANCREATIC BETA CELLS

JOÃO PAULO GABRIEL CAMPOREZ¹
ANGELO RAFAEL CARPINELLI¹
PAULO CÉZAR DE FREITAS MATHIAS²
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO²
CARLA ROBERTA DE OLIVEIRA CARVALHO¹
ANDERSON CARLOS MARÇAL³

Descritores: Insulina, IGF-1, Células beta, Secreção de insulina
Key Words: Insulin, IGF-1, Beta cells, Insulin secretion

Resumo

Diabete e obesidade são duas das principais e mais prevalentes complicações metabólicas em humanos. A obesidade tem se apresentado de modo epidêmico e é um fator importante, se não o maior, que contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas como o *diabetes mellitus*, doença cardiovascular, hipertensão e alguns tipos de cânceres. Alterações nos mecanismos intracelulares que envolvem as proteínas partícipes da via de sinalização para insulina e para o fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) contribuem para o desenvolvimento destas doenças. A maioria dessas proteínas foram identificadas nas células que compõem as ilhotas pancreáticas, e diversos estudos demonstram que possuem importante papel na secreção de insulina e na sobrevivência das células beta. Camundongos knockout para o receptor de insulina nas células beta (β IRKO) e também com deleção do receptor de IGF-1 nestas células (β IGFRKO) apresentam alterações da secreção de insulina e da sobrevivência das células beta. Além disso, há estudos utilizando células isoladas e animais transgênicos que evidenciam que deleções dos substratos do receptor para insulina 1 e 2 (IRS-1/2) são importantes no controle da secreção de insulina e da hiperplasia das células beta. Ainda, a ativação da via de sinalização PI3K/AKT exerce um efeito protetor contra apoptose nas ilhotas pancreáticas e/ou células beta. Dessa forma, fica evidente que a ativação da via de sinalização da insulina e do IGF-1 exercem importante controle na homeostase glicêmica e na fisiologia das células beta. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1207-1212.**

Abstract

Diabetes and obesity are two of the main and most prevalent metabolic complications in humans. Changes in intracellular mechanisms involved in the signaling pathway for insulin and for factor 1, insulin-like growth (IGF-1) contribute to the development of these diseases. Most of these proteins were identified in pancreatic beta cells, and several studies show that these proteins play an important role in insulin secretion and beta cell survival. Knockout mice for the insulin receptor in beta cells (β IRKO) and with deletion of the receptor for IGF-1 in these cells (β IGFRKO) show defects in insulin secretion and beta cell survival. In addition, both studies using isolated cells and animals with deletion of insulin receptor substrates 1

and 2 (IRS-1 / 2) showed an important action of these proteins in the control of insulin secretion and beta cell hyperplasia. Still, the activation of the signaling pathway PI3K/AKT played a major protective effect against apoptosis in pancreatic islets and / or beta cells. Thus, it is evident that the activation of the signaling pathway for insulin and IGF-1 exerts important control over the physiology of beta cells, and therefore, so the control of glucose homeostasis. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1207-1212.**

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma das principais ameaças à saúde humana no século XXI. Enormes mudanças no ambiente, comportamento e estilo de vida dos seres humanos, que acompanham a globalização, contribuem para o desenvolvimento desta patologia. No ano de 2000 cerca de 151 milhões de pessoas foram diagnosticadas como portadoras de diabetes em todo mundo, e estima-se que este número aumente para 46% até o final de 2010 (1). Com base nos dados da Organização Mundial de Saúde e das Nações Unidas, o número de pessoas com DM tipo 2 pode chegar a 366 milhões até o ano de 2030 (2). Hoje, nos países ocidentais, DM2 é a desordem endócrina mais comum, afetando de 5% a 8% da população (3). No Brasil, na década de 80, a prevalência de DM na população entre 30 a 69 anos de idade já alcançava 7,6% em 9 capitais do país, e em São Paulo a prevalência chegava a 9,7% (4).

Embora detalhes dos mecanismos da gênese do DM2 não sejam conhecidos, a obesidade parece ser um dos fatores de risco para o desenvolvimento e instalação do DM2. Dados da literatura mostram que indivíduos com índice de massa corporal (IMC) de 30Kg/m² têm o risco de desenvolver DM2 aumentado em 40 vezes, enquanto o IMC acima de 35Kg/m² aumenta em 90 vezes esse risco, comparados com o IMC de 22Kg/ m² (5). Além disso, a maioria dos indivíduos com DM2 tem sobrepeso e cerca de 50% a 80% são obesos (6,7). Entretanto, a obesidade não é a única causa de DM2, visto que não existe definido um fator etiológico único que cause DM2. Além da obesidade, outros fatores de risco são conhecidos, tais como o envelhecimento, a etnia e os fatores genéticos (5,8).

Os portadores do DM2 inicialmente apresentam uma resposta da insulina reduzida, associada a uma hiperglicemia moderada no período pós-absortivo. O aumento da concentração plasmática de glicose, por sua vez, estimula as células beta pancreáticas a secretarem grande quantidade de insulina. Desta forma, pelo desenvolvimento de hiperglicemia acompanhada

¹Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas I, Universidade de São Paulo, São Paulo.

²Departamento de Biologia Celular, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná.

³Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe.

E-mail: acmarcal@yahoo.com.br

por hiperinsulinismo, configura-se um quadro de resistência à ação da insulina. Este evento pode ser transitório em indivíduos normais, porém portadores de alguma anormalidade das células beta são incapazes de sustentar a produção deste hormônio. Assim, a resistência à insulina e a diminuição da secreção de insulina resultam em falência da supressão da gliconeogênese hepática causando assim, hiperglicemia de jejum e diabetes.

Torna-se evidente que a sensibilidade à insulina influencia a secreção desse hormônio pelas ilhotas. Além disso, existem estudos que demonstraram que a sinalização da insulina e do IGF-1 interagem diretamente nas células beta de modo autócrino, e que esta ação é dependente de seus respectivos receptores transmembrana (receptor para insulina e receptor para IGF-1) e das proteínas intracelulares a jusantes conhecidas como, IRS-1/2, PI3-K, AKT e ERK-1/2. Estas moléculas interferem diretamente na função das células beta, bem como também na secreção de insulina (9,10,11). Desta forma, partindo do princípio que o receptor da insulina e do IGF-1 em mamíferos são encontrados em vários tipos celulares, propomos apresentar dados recentes da literatura com o intuito de esclarecer a importância dessas proteínas na fisiologia das células beta pancreáticas.

ETAPAS DA SINALIZAÇÃO INSULÍNICA

O Receptor da Insulina e do Fator 1 de Crescimento Semelhante à Insulina (INSULIN GROWTH FACTOR – IGF1)

O receptor da insulina (IR) pertence à subfamília de receptores com atividade tirosina quinase. Neste subgrupo encontra-se o receptor do fator 1 de crescimento semelhante a insulina (IGF-IR) e o receptor relacionado ao receptor de insulina (IRR). De uma forma geral, esta classe de receptores apresenta semelhanças em sua estrutura como a característica tetramérica, que consiste de duas subunidades α (localizada no domínio extracelular) e duas subunidades β (localizada no domínio intracelular). Estas subunidades são, na verdade, enzimas alostéricas, nas quais a subunidade α inibe a atividade tirosina-quinásica da subunidade β . Quando a insulina interage com a porção extracelular promove uma redução da atividade inibitória da subunidade α sobre a subunidade β , isto permite a ocorrência da transfosforilação das subunidades intracelulares, ocorrendo assim, alteração conformacional (12). De uma forma geral, é comum vários estudos relatarem a sinalização entre o IR e o IGF-IR como IR/IGF-IR. Esta intersinalização compartilha elementos protéicos em sua cascata de sinalização intracelular (IRS-1/2, PI3-K, Akt e ERK-1/2) os quais, quando ativados, desencadeiam efeitos no metabolismo energético como a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo, lipogênese e síntese proteica, síntese de glicogênio hepático e muscular, estimulação e crescimento celular. De uma forma geral, a insulina possui efeito anti-catabólico no organismo, pois é capaz de inibir a produção hepática de glicose, cetogênese, proteólise e lipólise.

Em condições fisiológicas normais, para que ocorra a secreção de insulina, a glicose plasmática extracelular deverá ser captada pelas células beta. Este mecanismo é dependente de transportadores de glicose (GLUT2) localizados na região transmembrana, a glicose quando internalizada é fosforilada pela ação da glicocinase e metabolizada, promovendo assim, o aumento da concentração de ATP intracelular (13, 14). Níveis elevados de ATP no meio citoplasmático promovem a redução da condutância ao K^+ . Esta alteração momentânea da concentração de potássio causa despolarização de membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} . O Aumento do cálcio intracelular, por sua vez, ativa a maquinaria exocitótica, finalizando com a migração das vesículas armazenadoras de insulina em direção à membrana e subsequente extrusão do conteúdo para o meio intersticial (13,14,15,16,17,18,19).

Em ilhotas pancreáticas, a deleção do IR ou do IGF-IR

causa importantes alterações na função metabólica da célula beta pancreática. Em camundongos que apresentam deleção do IR em células beta pancreáticas (β IRKO) constata-se redução da secreção de insulina quando estimulada com altas concentrações de glicose, injetada intraperitonealmente (durante o ipGTT - Teste de tolerância a glicose intraperitoneal) a partir dos 2 meses de vida. Deve-se enfatizar que os animais β IRKO apresentam a insulinemia de jejum semelhante ao grupo controle. A falência secretória da ilhota pancreática em responder à glicose contribui para o desenvolvimento e instalação do diabetes entre o 7º e 10º mês de vida. Além desses eventos, observa-se redução da área da ilhota e da quantidade de células beta, quando comparados ao grupo controle (20). De uma forma geral, estas alterações contribuem para redução gradual e seletiva da fase rápida de secreção de insulina estimulada por glicose, primeiro evento diabetogênico encontrado em pacientes com DM2.

Para avaliar o papel do IGF-IR no crescimento e a sua função na ilhota pancreática foi desenvolvido um animal que não apresentasse o IGF-IR na célula beta pancreática, também conhecido como β IGFRKO. Foi constatado que os animais β IGFRKO são hiperinsulinêmicos e apresentam normoglicemia quando comparados aos animais controles aos 2 meses de vida. Este resultado se deve em parte, pela perda dos efeitos inibitórios do IGF-IR sobre a secreção de insulina (21, 22). Estas evidências sugerem que o IGF-IR, quando ativado, pode inibir secreção de insulina. Todavia, a ação do IGF-IR na ilhota pancreática parece não ser preponderante no controle da secreção da insulina, uma vez que a glicose e as incretinas são importantes potencializadores na secreção de insulina. Desta forma, o IGF-IR apresenta funções diferenciadas sobre a ilhota pancreática quando comparado ao receptor para insulina. Todavia, foi demonstrado que o IGF-1 estimulou um aumento de mais de 2 vezes na proliferação de células beta (INS-1), enquanto outros fatores de crescimento como o TGF- α e o EGF não exerceram nenhum efeito sobre a proliferação destas células (23).

Os Substratos do Receptor para Insulina

Seis membros da família dos substratos do receptor para insulina (IRS) foram descritos até o momento (24, 25), sendo os IRS-1 e 2 os mais extensamente estudados. Esses substratos são assim denominados pela ordem cronológica de identificação. O IRS-1 foi clonado em 1991 (26). O IRS-2 foi identificado e clonado em 1995 (27), e apresenta a maior homologia, tanto estrutural quanto na distribuição tecidual, quando comparado com o IRS-1. O IRS-3 é o menor constituinte da família dos IRS, com 60 kDa. Foi clonado em 1997 e está expresso principalmente no tecido adiposo (28, 29). O IRS-4 foi inicialmente identificado em linhagem celular de rim embrionário (30). IRS-5 e IRS-6 foram identificados mais recentemente (25, 31).

O IRS-1 e IRS-2 parecem estar envolvidos principalmente no controle do metabolismo (Fig. 1). Estes substratos estão presentes na maioria dos tecidos responsivos à insulina e suas funções fisiológicas foram estabelecidas com a produção de camundongos sem os genes que codificam o IRS-1 e o IRS-2. Camundongos que não expressam o IRS-1 (knockout para o IRS-1) apresentaram retardo no crescimento e intolerância a glicose, mas não apresentaram hiperglicemia (32). Os camundongos *knockout* para o IRS-2 apresentaram um fenótipo diferente dos camundongos *knockout* para o IRS-1. Eles exibiram deficiência na secreção de insulina, resistência ao hormônio e diabetes (33). Camundongos *knockout* para IRS-3 não exibiram alterações no crescimento e metabolismo da glicose (34). Quando foram estudados os camundongos *knockout* para o IRS-4 exibiram algumas alterações como leve redução do peso, glicemia levemente reduzida, insulina plasmática normal e redução da fertilidade em camundongos fêmea (35). Apesar

destas evidências, ainda não está claro o papel fisiológico dos IRS-3 e IRS-4. Quanto as isoformas IRS-5 e IRS-6, foi evidenciada a participação de ambas na diferenciação neuronal (36), mas ainda não existem pesquisas suficientes para determinar o papel fisiológico destas duas proteínas.

Das 6 proteínas que pertencem à família dos IRSs, as 4 primeiras descritas (IRS-1/2/3/4) são expressas nas ilhotas pancreáticas (10). Estudos que envolviam a modificação da expressão do IRS-1 tanto no animal como um todo quanto em células beta isoladas, mostraram modificação na secreção de insulina (37).

A hiperexpressão do IRS-1 na ilhota pancreática também promove importantes modificações na secreção de insulina. Em células beta que expressavam 2 vezes mais IRS-1 foi observado aumento na secreção de insulina e do cálcio citoplasmático (38). Esse resultado parece em parte ser devido a uma interação entre o IRS-1 e a SERCA, proteína que estimula a captação de cálcio pelo retículo citoplasmático nas células beta (39, 40). Além destes efeitos, a SERCA está envolvida diretamente na contração muscular, secreção de neurotransmissores e início da morte celular programada (41). No entanto, o papel do IRS-1 na fisiologia das células beta não está totalmente esclarecido, pois Araújo e colaboradores (42) demonstraram que a redução da expressão do IRS-1 através da utilização de RNA de interferência, em ilhotas pancreáticas isoladas, induziu aumento na secreção estática e dinâmica de insulina estimulada por glicose.

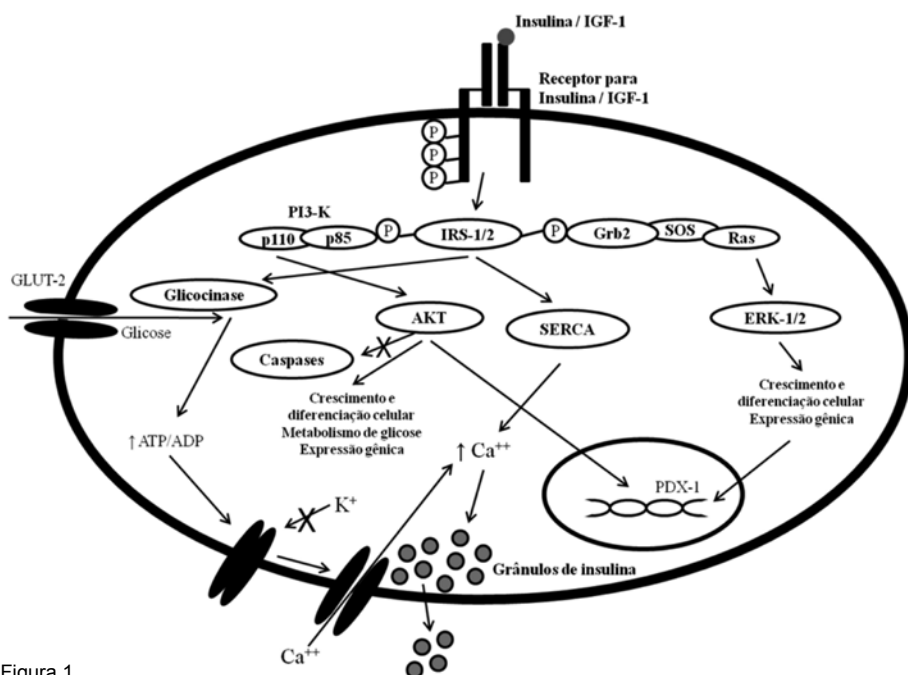
Outros estudos relatam que alterações genéticas no IRS-1 contribuem para uma maior prevalência de DM. Indivíduos que apresentam uma troca do resíduo de arginina na posição 972 por glicina no IRS-1, têm maior incidência de DM (43) e aumento na apoptose celular das ilhotas pancreáticas (44). Estas evidências foram corroboradas por Porzio e colaboradores (45), que, ao expressarem essa variante em uma linhagem de células RIN (linhagem celular derivadas de insulinoma de rato que são capazes de secretarem a insulina quando incubadas com glicose), demonstraram redução tanto na secreção de insulina estimulada por glicose quanto da ativação na via IRS-1/PI3-K/AKT.

Camundongos *knockout* para o IRS-2 apresentam redução da secreção de insulina, falha no crescimento das ilhotas e desenvolvem um fenótipo de DM2 (33). Hennige e colaboradores (46) observaram que aumento da expressão do IRS-2 especificamente em células beta pancreáticas, promove sobrevivência e crescimento celular. Ainda, Terauchi e colaboradores (47)

demonstraram que o IRS-2, juntamente com a glicoquinase, são necessários para a hiperplasia compensatória das ilhotas pancreáticas de camundongos tratados com dieta hiperlipídica. Recentemente, Norquay et al. (48) demonstraram que o aumento da expressão de IRS-2 nas células beta pancreáticas provenientes de camundongos NOD (camundongos não obesos que desenvolvem DM1) está associado a aumentos da massa e atividade mitótica dessas células, prevenindo assim o desenvolvimento de DM característico desse modelo. Além destas alterações na sinalização do IR/IRS-1/2, foi evidenciada que quando esta via encontra-se diminuída, a expressão/atividade da glicoquinase é reduzida (enzima-chave envolvida na fosforilação da glicose intracelular), assim como a expressão da proteína PDX1 (“pancreatic and duodenal homeobox 1”), uma das principais moléculas envolvidas na transcrição e síntese de insulina (10, 20).

A fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K) e a Proteína Cinase B ou AKT

A PI3-K consiste de duas subunidades; a p110, conhecida como subunidade catalítica; e a p85, subunidade regulatória que apresenta um domínio SH2 que interage diretamente com os resíduos de tirosina fosforilados dos IRS (Fig. 1). Até o momento, foram identificados 8 isoformas de subunidades regulatórias de genes distintos (p85α, p85β e p55^{PIK}) e uma proveniente de um splicing alternativo da p85α para produzir a AS/53/p55α e p50α (49, 50). Entre estas subunidades, a que apresenta principal função metabólica é a p85α. A ativação da PI3-K pela insulina pode transmitir múltiplos sinais intracelulares. Esta proteína catalisa a fosforilação dos fosfoinositóis na posição três e produz fosfatidilinositóis, especialmente o PI 3,4,5P₃, que se liga a domínios PH (“plecstrin”) de diferentes moléculas, desencadeando assim, a ativação da sinalização intracelular (51). Fosfatidilinositóis 3-fosfato regulam três classes principais de moléculas sinalizadoras: família das proteínas serina/treonina cinases (AGC), família das GTPases Rho e a família de tirosinas cinases TEC. A PI3-K também ativa a via da mTOR/FRAP, proteínas que participam da regulação da fosfolipase D, enzima envolvida na hidrólise de fosfatidilcolina e aumento de ácido fosfatídico e diacilglicerol (DAG). A proteína quinase da família AGC mais bem caracterizada é a PDK-1 (esta cinase é dependente de fosfoinositol-1) que, quando ativada, fosforila os resíduos de serina/treonina da proteína AKT (também conhecida como PKB) (Figura 1).



Esquema da sinalização da insulina / IGF-1 e seus efeitos em células beta. IRS-1/2, substratos do receptor de insulina 1 e 2. PI3-K, fosfatidilinositol 3-cinase. p85, subunidade regulatória da PI3-K. p110, subunidade catalítica da PI3-K. SERCA, ATPase de cálcio do retículo endoplasmático/sarcoplasmático. ERK-1/2, kinases ativadas por sinais extracelulares 1 e 2. Caspases, grupo de proteases baseadas em cisteína que estimulam apoptose. Adaptação de Kulkarni (71).

Figura 1

Atualmente foram identificadas 3 isoformas de AKT, nominadas como AKT₁, AKT₂ e AKT₃. Esta proteína é ativada por hormônios tais como insulina, fatores de crescimento e por agentes externos, como inibidores de fosfatases e estresse. Diversas evidências sugerem que o PI 3,4,5P₃ (proveniente da via PI3-K) interage no domínio SH da AKT resultando assim na aproximação desta proteína às adjacências da membrana celular. Este processo favorece a fosforilação dos resíduos de treonina 308 e serina 473 pela proteína PDK-1.

A AKT₁ parece ser a isoforma mais envolvida com os eventos que cursam com o crescimento e diferenciação celular do pâncreas endócrino. Em camundongos que apresentavam aumento da expressão de AKT₁ nas células beta, foi constatado hipertrofia da ilhota pancreática e melhora da tolerância a glicose (11). Estas evidências sugerem que a sinalização da insulina na célula beta parece modular o crescimento e diferenciação, enquanto que, em outros tipos celulares tais como no tecido hepático, muscular e adiposo, este hormônio tem ação anti-catabólica e modula a captação de glicose.

A AKT₂, por sua vez, é mais expressa apenas em tecidos que são responsivos à insulina. Esta evidência foi observada em camundongos com deleção para esta isoforma, os quais apresentaram alterações na homeostase glicêmica (52, 53). A AKT₃, por sua vez, é essencial para o crescimento, mas parece não exercer alterações marcantes na homeostase glicêmica (54). Esta isoforma é predominantemente encontrada no cérebro e testículos (55, 56).

As diferentes isoformas da proteína AKT fosforilam a proteína mTOR ("mammalian target of rapamycin" – proteína alvo da rapamicina), que por sua vez é capaz de ativar a proteína p70S6K, envolvida no aumento da síntese proteica e hipertrofia da célula beta pancreática (57, 58). Todavia, a sobrevivência da célula beta pancreática não depende apenas da renovação constante de elementos protéicos intracelulares, mas também em parte, da regulação dos mecanismos envolvidos na morte programada, também conhecida como apoptose. A proteína AKT nas células beta é capaz de modular algumas das proteínas desta via, conhecidas como BAD e Mdm2, cujo efeito a jusante é inibir eventos pró-apoptóticos, que de uma forma geral, podem contribuir para a sobrevivência da célula beta pancreática (59, 60) - (Figura 1).

As Quinases Ativadas por Sinais Extracelulares 1 e 2 (ERK-1/2)

As proteínas quinases reguladas por sinais extracelulares, ERK-1 e ERK-2, participam da superfamília das quinases ativadas por mitógenos (MAPK). A ativação dessa via está relacionada ao aumento da mitogênese, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (Fig. 1) (61, 62, 63). O bloqueio farmacológico dessa via inibe os efeitos da insulina sobre o crescimento celular, mas não altera as ações desse hormônio sobre o metabolismo (64). Desta forma, na célula beta pancreática, assim como em outros tipos celulares, a via de captação e metabolização de glicose e a via proliferativa regidas pelo receptor de insulina são distintas.

As ERK-1 e ERK-2 estão expressas nas células beta e têm papel na modulação da transcrição gênica e diferenciação (23). Fatores de crescimento como a prolactina estão envolvidos com o crescimento das ilhotas pancreáticas e sobrevivência das células beta, e em parte, esses efeitos são mediados pela ativação das ERK-1/2 (65, 66).

Estas mesmas proteínas tem papel na regulação da morte das células beta pancreáticas induzida por citocinas, em particular participando da completa ativação do fator de transcrição NFκB induzido pela interleucina 1β (IL-1β) e subsequente aumento da expressão da iNOS (óxido nítrico sintase) induzida por citocinas e lipopolissacarídeos (67, 68, 69). Há várias evidências demonstrando que o aumento da produção de NO (óxido nítrico) pode mediar a morte celular em ilhotas

pancreáticas e célula beta (70, 71). Kim e colaboradores (72) demonstraram que um inibidor de tirosina quinase, a genisteína, é capaz de proteger as ilhotas pancreáticas isoladas de ratos e de linhagens celulares secretoras de insulina (RIN) dos efeitos deletérios da IL-1β e IFNγ quando mantidas em um sistema *in vitro* com estas substâncias.

CAPTAÇÃO DE GLICOSE INDEPENDENTE DE INSULINA

É importante salientar que além da via clássica de captação de glicose mediada pela sinalização da insulina, existem outras vias que modulam a captação e metabolização desta hexose. Condições especiais como atividade física, hipóxia e estresse químico podem promover a depleção de ATP intracelular, causando um desequilíbrio na razão AMP/ATP intracelular. A elevação dos níveis intracelulares de AMP ativa a proteína cinase dependente de AMP, também conhecida como AMPK. Esta molécula participa na translocação de GLUT4 para a membrana plasmática e promove a captação de glicose independente de insulina (73,74).

CONCLUSÃO

A utilização de células beta isoladas, associadas a técnicas como RNA de interferência, e a criação e estudo de camundongos knockout para proteínas específicas em tecidos específicos, juntamente com o estudo de polimorfismos de DNA em humanos, têm fornecido novos conhecimentos sobre o papel da insulina em tecidos que não são considerados clássicos de sua ação. Esses estudos têm demonstrado evidências do importante papel da insulina/IGF-1 e das proteínas envolvidas na via de sinalização desses hormônios no controle da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, assim como na sobrevivência destas células (Fig. 1), principalmente na presença de estresse como obesidade, *diabetes mellitus*, envelhecimento e exposição às citocinas.

Referências

- Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and Societal Implications of the Diabetes Epidemic. **Nature** 2001; 414: 782-7.
- Wild S., Roglic G., Green A., et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care** 2004; 27: 1047-53.
- Dunstan D.W., Zimmet P., Welborn T.A., et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. **Diabetes Care** 2002; 25: 829-34.
- Malerbi D.A., Franco L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care** 1992; 15: 1509-16.
- Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. **Ann Intern Med** 1995; 122: 481-6.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes** 1997; 46: 3-10.
- Leibson C.L., Williamson D.F., Melton L.J., et al. Temporal trends in BMI among adults with diabetes. **Diabetes Care** 2001; 24: 1584-9.
- Permutt M.A., Wasson J., Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. **J Clin Invest** 2005; 115: 1431-9.
- Kitamura T., Kahn C.R., Accili D. Insulin receptor knockout mice. **Annu Rev Physiol** 2003; 65: 313-32.
- Kulkarni R.N. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-1 and insulin receptor substrate-1 mediate pathways that regulate islet function. **Biochem Soc Trans** 2002; 30: 317-22.
- Tuttle R.L., Gill N.S., Pugh W., et al. Regulation of pancreatic β-cell growth and survival by the serine/threonine protein kinase Akt1/PKBα. **Nat Med** 2001; 7: 1133-7.
- Saltiel A.R., Kahn C.R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature** 2001; 414: 799-806.
- Kim E.K., Kwon K.B., Song M.Y., et al. Genistein protects pancreatic beta cells against cytokine-mediated toxicity. **Mol Cell Endocrinol** 2007; 278: 18-28.
- Hedeskov C.J. Mechanism of glucose-induced insulin secretion. **Physiol Rev** 1980; 60(2):442-509.

15. Prentki M, Matschinsky FM. Ca²⁺, cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. **Physiol Rev** 1987; 67(4):1185-248.
16. Sutter BC. Hormonal regulation of insulin secretion. **J Physiol (Paris)** 1982; 78(1): 119-30.
17. Petersen OH, Findlay I. Electrophysiology of the pancreas. **Physiol Rev** 1987; 67(3): 1054-116.
18. Best L, Tomlinson S, Hawkins PT, Downes CP. Production of inositol phosphates and inositol tetrakisphosphate in stimulated pancreatic islets. **Biochim Biophys Acta** 1987; 927(1): 112-6.
19. Henquin JC, Meissner HP. Mechanisms of amino acids on membrane potential and 86Rb fluxes in pancreatic β -cells. **J Physiol** 1981; 240(3): E245-52.
20. Kulkarni R.N., Bruning J.C., Winnay J.N., et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. **Cell** 1999; 96: 329-39.
21. Pørksen N., Hussain M.A., Bianda T.L., et al. IGF-I inhibits burst mass of pulsatile insulin secretion at supraphysiological and low IGF-I infusion rates. **Am J Physiol** 1997; 272: E352-8.
22. Leahy J.L., Vanderkerkhove K.M. Insulin-like growth factor-I at physiological concentrations is a potent inhibitor of insulin secretion. **Endocrinology** 1990; 126: 1593-8.
23. Lingohr M.K., Dickson L.M., McCuaig J.F., et al. Activation of IRS-2-mediated signal transduction by IGF-1, but not TGF- α or EGF, augments pancreatic beta-cell proliferation. **Diabetes** 2002; 51: 966-976.
24. White M.F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol Cell Biochem** 1998; 182: 3-11.
25. Cai D., Dhe-Paganon S., Melendez P.A., et al. Two New Substrates in Insulin Signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5. **J Biol Chem** 2003; 278 :25323-30.
26. Sun X.J., Rothenberg P., Kahn C.R., et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. **Nature** 1991; 352: 73 7.
27. Sun X.J., Wang L.M., Zhang Y. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signaling. **Nature** 1995; 377: 442-6.
28. Lavan B., Lienhard G.E. The insulin-elicited 60-kDa phosphotyrosine protein in rat adipocytes is associated with phosphatidylinositol 3-kinase. **J Biol Chem** 1993; 268: 5921-8.
29. Lavan B.E., Lane W.S., Lienhard G.E. The 60-kDa Phosphotyrosine Protein in Insulin-treated Adipocytes Is a New Member of the Insulin Receptor Substrate Family. **J Biol Chem** 1997; 272: 11439-43.
30. Fantin V.R., Sparling J.D., Slot J.W., et al. Characterization of insulin receptor substrate 4 in human embryonic kidney 293 cells. **J Biol Chem** 1998; 273: 10726-32.
31. Favre C., Gérard A., Clauzier E., et al. DOK4 and DOK5: new Dok-related genes expressed in human T cells. **Genes Immun** 2003; 4: 40-5.
32. Araki E., Lipes M.A., Patti M.E., et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of IRS-1 gene. **Nature** 1994; 372: 186-90.
33. Withers D.J., Gutierrez J.S., Towery H., et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature** 1998; 391: 900-4.
34. Liu S.C., Wang Q., Lienhard G.E., et al. Insulin receptor substrate-3 is not essential for growth or glucose homeostasis. **J Biol Chem** 1999; 274: 18093-099.
35. Fantin V.R., Wang Q., Lienhard G.E., et al. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth reproduction, and glucose homeostasis. **Am J Physiol** 2000; 278: E125-33.
36. Grimm J., Sachs M., Britsch S., et al. Novel p62dok family members, dok-4 and dok-5, are substrates of the c-Ret receptor tyrosine kinase and mediate neuronal differentiation. **J Cell Biol** 2001; 154: 345-54.
37. Kulkarni R.N., Winnay J.N., Daniels M., et al. Altered function of insulin receptor substrate-1-deficient mouse islets and cultured beta-cell lines. **J Clin Invest** 1999; 104: R69-R75.
38. Xu G.G., Gao Z.Y., Borge P.D., et al. Insulin receptor substrate 1-induced inhibition of endoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake in beta-cells. Autocrine regulation of intracellular ca²⁺ homeostasis and insulin secretion. **J Biol Chem** 1999; 274: 18067-74.
39. Borge P.D., Moibi J., Greene S.R., et al. Insulin receptor signaling and sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in beta-cells. **Diabetes** 2002; 51: S427-33.
40. Borge P.D., Wolf B.A. Insulin receptor substrate 1 regulation of sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase 3 in insulin-secreting beta-cells. **J Biol Chem** 2003; 278: 11359-68.
41. Brini M, Carafoli E. Calcium pumps in health and disease. **Physiol Rev** 2009; 89(4): 1341-78.
42. Araújo E.P., Amaral M.E., Souza C.T., et al. Blockade of IRS1 in isolated rat pancreatic islets improves glucose-induced insulin secretion. **FEBS Letters** 2002; 531: 437-42.
43. Imai Y., Fusco A., Suzuki Y., et al. Variant sequences of insulin receptor substrate-1 in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 1994; 79: 1655-8.
44. Federici M., Hribal M.L., Ranalli M., et al. The common Arg972 polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. **Faseb J** 2001; 15: 22-4.
45. Porzio O., Federici M., Hribal M.L., et al. The Gly972-->Arg amino acid polymorphism in IRS-1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. **J Clin Invest** 1999; 104: 357-64.
46. Hennige A.M., Burks D.J., Ozcan U., et al. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic β cells prevents diabetes. **J Clin Invest** 2003; 112: 1521-32.
47. Terauchi Y., Takamoto I., Kubota N., et al. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. **J Clin Invest** 2007; 117: 246-57.
48. Norquay L.D., D'Aquino K.E., Opare-Addo L.M., et al. Insulin Receptor Substrate-2 in β -Cells Decreases Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. **Endocrinology** 2009; 150: 4531-40.
49. Antonetti D.A., Algenstaedt P., Kahn C.R. Insulin receptor substrate 1 binds two novel splice variants of the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in muscle and brain. **Mol Cell Biol** 1996; 16: 2195-203.
50. Fruman D.A., Cantley L.C., Carpenter C.L. Structural organization and alternative splicing of the murine phosphoinositide 3-kinase p85 alpha gene. **Genomics** 1996; 37: 113-21.
51. Lietzke S.E., Bose S., Cronin T., et al. Structural basis of 3-phosphoinositide recognition by pleckstrin homology domains. **Mol Cell** 2000; 6: 385-94.
52. Cho H., Mu J., Kim J.K., et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). **Science** 2001a;292: 1728-31.
53. Huang C., Thirone A.C., Huang X., et al. Differential contribution of insulin receptor substrates 1 versus 2 to insulin signaling and glucose uptake in I6 myotubes. **J Biol Chem** 2005; 280: 19426-35.
54. Easton R.M., Cho H., Roovers K., et al. Role for Akt3/protein kinase Bgamma in attainment of normal brain size. **Mol Cell Biol** 2005; 25: 1869-78.
55. Brodbeck D., Cron P., Hemmings B.A. A human protein kinase Bgamma with regulatory phosphorylation sites in the activation loop and in the C-terminal hydrophobic domain. **J Biol Chem** 1999; 274: 9133-6.
56. Bouzakri K., Roques M., Debard C., et al. WY-14643 and 9- cis-retinoic acid induce IRS-2/PI 3-kinase signalling pathway and increase glucose transport in human skeletal muscle cells: differential effect in myotubes from healthy subjects and Type 2 diabetic patients. **Diabetologia** 2004; 47: 1314-23.
57. Pende M., Kozma S.C., Jaquet M., et al. Hypoinsulinaemia, glucose intolerance and diminished beta-cell size in S6K1-deficient mice. **Nature** 2000; 408: 994-7.
58. Dickson L.M., Lingohr M.K., McCuaig J., et al. Differential activation of protein kinase B and p70(S6)K by glucose and insulin-like growth factor 1 in pancreatic beta-cells (INS-1). **J Biol Chem** 2001; 276: 21110-20.
59. Chan T.O., Rittenhouse S.E., Tschlis P.N. AKT/PKB and other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation. **Annu Rev Biochem** 1999; 68: 965-1014.
60. Mayo L.D., Donner D.B. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98: 11598-603.
61. Boulton T.G., Nye S.H., Robbins D.J., et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. **Cell** 1991; 65: 663-75.
62. Lewis T.S., Shapiro P.S., Ahn N.G. Signal transduction through MAP kinase cascades. **Adv Cancer Res** 1998; 74: 49-139.
63. Meloche S., Pouyssegur J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. **Oncogene** 2007; 26: 3227-39.

64. Lazar D.F., Wiese R.J., Brady M.J., et al. Mitogen-activated protein kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilization by insulin. **J Biol Chem** 1995; 270: 20801-07.
65. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. **Biochem J** 2003; 374: 1-20.
66. Amaral M.E., Cunha D.A., Anhô G.F., et al. Participation of prolactin receptors and phosphatidylinositol 3-kinase and MAP kinase pathways in the increase in pancreatic islet mass and sensitivity to glucose during pregnancy. **J Endocrinol** 2004; 183: 469-76.
67. Welsh M., Welsh N., Bendtzen K., et al. Comparison of mRNA contents of interleukin-1 beta and nitric oxide synthase in pancreatic islets isolated from female and male nonobese diabetic mice. **Diabetologia** 1995; 38: 153-60.
68. Larsen C.M., Wadt K.A., Juhl L.F., et al. Interleukin-1beta-induced rat pancreatic islet nitric oxide synthesis requires both the p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinases. **J Biol Chem** 1998; 273: 15294-300.
69. Matsuda T., Ferreri K., Todorov I., et al. Silymarin protects pancreatic beta-cells against cytokine-mediated toxicity: implication of c-Jun NH2-terminal kinase and janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways. **Endocrinology** 2005; 146: 175-85.
70. Cnop M., Welsh N., Jonas J.C., et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. **Diabetes** 2005; 54: S97-S107.
71. McCabe C., O'Brien T. The rational design of beta cell cytoprotective gene transfer strategies: targeting deleterious iNOS expression. **Mol Biotechnol** 2007; 37:38-47.
72. Kim E.K., Kwon K.B., Song M.Y., et al. Genistein protects pancreatic beta cells against cytokine-mediated toxicity. **Mol Cell Endocrinol** 2007; 278: 18-28.
73. Santomauro-Júnior AC, Ugolini MR, Santomauro AT, Do Souto RP. Metformina e AMPK: Um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52(1): 120-5.
74. Towler MC, Hardie G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. **Circ Res** 2007; 100(3): 328-41.

Recebido em: 29-06-2010

Revisado em: 03-08-2010 e 17-08-2010

Aceito em: 21-08-2010

Conflito de interesse: Nenhum

Endereço para correspondência:

Anderson Carlos Marçal

Av. Marechal Rondon s/n

Cidade Universitária Professor José Aloísio de Campos

Departamento de Morfologia

Universidade Federal de Sergipe

Cep: 49100-000

São Cristóvão – SE, Brazil

Fax: +55 79 32126600

RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

SÍNDROME DE ASPERGER ASSOCIADA AO DIABETES MELLITUS: CONTROLE DAS HIPOGLICEMIAS COM VILDAGLIPTINA E INSULINA GLARGINA

ASPERGER'S SYNDROME ASSOCIATED TO DIABETES MELLITUS: CONTROL OF THE HYPOGLICEMIA WITH VILDAGLIPTIN AND GLARGINE INSULIN

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
THAISA HOFFMAN JONASSON¹
MARIA AUGUSTA KARAS ZELLA²

Descritores: Síndrome de Asperger, Diabetes Mitocondrial, Hipoglicemia, Vildagliptina, Insulina Glargine
Key words: Asperger's Syndrome, Mitochondrial Diabetes, Hypoglicemia, Vildagliptin, Glargine Insulin

Resumo

A Síndrome de Asperger (SA) é uma síndrome do espectro autista, diferenciando-se do autismo clássico por não comportar nenhum atraso ou retardo global no desenvolvimento cognitivo ou da linguagem do indivíduo. O diabetes mitocondrial deve ser suspeitado em todo diabético com surdez. A seguir relatamos um caso de provável diabetes mitocondrial associado à síndrome de Asperger. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1213-1215.**

Abstract

Asperger syndrome is an autistic spectrum disorder, different of classic autism for not presenting global developmental delay, mental retardation or language disorders. Mitochondrial diabetes should be suspected in all diabetic with deafness. We'll describe in this article a case of a probable mitochondrial diabetes associated to Asperger syndrome. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1213-1215.**

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Asperger (SA), transtorno de Asperger ou desordem de Asperger, é uma síndrome do espectro autista, diferenciando-se do autismo clássico por não comportar nenhum atraso ou retardo global no desenvolvimento cognitivo ou da linguagem do indivíduo. A validade do diagnóstico de SA como condição distinta do autismo é incerta, tendo sido proposta a sua eliminação do "Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais" (DSM), e incorporada ao autismo (1,2).

O diabetes mitocondrial foi descrito por Van den Ouwland e colaboradores em 1992 numa família com nove irmãos afetados (3). A clínica assemelha-se fenotipicamente ao DM tipo 1 ou DM tipo 2. A idade de início varia entre a infância e a idade adulta. Mais de 50% dos indivíduos afetados têm a mãe com diabetes. Inicialmente a doença pode ser controlada através de dieta ou hipoglicemiantes orais, mas, geralmente, evolui para a deficiência de insulina, devido à diminuição da secreção de insulina pela alteração mitocondrial principalmente em células com metabolismo alto como a célula beta (4). Ao contrário de pacientes com DM tipo 1, esses pacientes tendem a manter a secreção de peptídeo C mostrando haver função celular. Inicialmente podem responder ao tratamento com sulfoniluréias, porém com o avanço da idade existe diminuição da secreção de insulina (5). As complicações do DM são comuns (5,6). O diagnóstico de diabetes mitocondrial deve ser considerado em doentes não obesos com história materna de diabetes, com presença de surdez e deficiência de insulina progressiva (5).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 28 anos com diagnóstico de Síndrome de Asperger e surdez congênita. Diabetes mellitus (DM) há cinco anos apresentando crises convulsivas freqüentes desencadeadas por hipoglicemia de repetição. Em uso de insulina desde o diagnóstico do diabetes.

História Mórbida Progressiva: Surdez neurosensorial e crises convulsivas desde a infância. Nasceu de parto normal e com peso de 3390 g. As queixas iniciaram-se a partir dos 2 anos pelas convulsões de repetição. Circunferência da cabeça acima percentil 90. Aos 3 anos iniciou distúrbios de comportamento quando recebeu o diagnóstico de síndrome de Asperger.

História Mórbida Familiar: Irmão DM em uso de insulina com anticorpos negativos (sem autismo e convulsão), mas com surdez neurosensorial detectado pelo otorrinolaringologista, posteriormente ao diagnóstico do diabetes.

Mãe: Sobrepeso, hipotireoidismo, com intolerância à glicose no teste oral de tolerância à glicose e sem surdez clinicamente evidente (nunca fez exame de função auditiva).

Exame físico: Índice de massa corporal (IMC) 22,38 kg/m², normotenso, com prognatismo do maxilar inferior. Dificuldade durante a primeira entrevista, não respondeu às perguntas e não encarou o interlocutor. Nas consultas subseqüentes houve uma maior interação com o paciente o que prossegue até esta data.

Evolução: Na primeira consulta em 2005, apresentou-se em uso de insulina NPH 16 unidades subcutânea de manhã e 12 unidades à noite, apresentando hemoglobina glicada (A1c) de 10,5% e anticorpos anti GAD, ICA, anti-TPO, anti-endomísio IgA negativos. No período, apesar da diminuição das doses de insulina, o paciente manteve-se com crises convulsivas desencadeadas por hipoglicemia.

Em 2006 ocorreu aumento da freqüência dos episódios de hipoglicemia, sempre acompanhados de convulsão. Em rotina apresentou A1c de 7% e microalbuminúria 11mg/24horas. Exame de fundo de olho normal. Na tentativa de diminuir os episódios de hipoglicemia optou-se pela troca de insulina NPH para insulina glargina na dose de 12 unidades ao dia. Foi tentado o uso de sulfoniluréia em altas doses com aumento da A1c para 10,9%. Reduziu-se a dose de insulina glargine para 4 unidades/dia. Esta conduta manteve hemoglobina glicosilada de 7,2%.

Em 2008 apresentou aumento da hemoglobina glicosilada para 8,7% com hiperglicemia pós prandial. Como resultado do uso do análogo rápido de insulina, apresentou hipoglicemia e crise convulsiva não suportando o seu uso. O peptídeo C dosado na ocasião era de 0,5 ng/ml. Como a hiperglicemia pós

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Sociedade Paranaense de Endocrinologia e Metabologia – SBEM –PR

E-mail:m.gama@sul.com.br

prandial se mantinha e o paciente não suportava o uso dos análogos rápidos de insulina foi iniciado vildagliptina 50 mg 2 comp/dia associada a glargina 4 unidades.

Após 3 meses, familiares relataram diminuição dos episódios de hipoglicemia para um episódio a cada 2 meses, com redução da hemoglobina glicada para 6,3%. A dosagem de transaminases, ácido láctico e CPK eram normais nesse período.

Há 1 ano o paciente apresenta-se bem, sem crises convulsivas, mantendo-se com hemoglobina glicada de 6,8%, peptídeo C de 0,79ng/ml, creatinina de 0,78 mg/dl, IGF1 de 230 ng/ml (normal para idade), IGFBp3 de 4370 ng/ml. TSH e T4 livre normais. Ecocardiografia normal.

Estudo genético: Foi colhido material para estudo genético para diagnóstico de síndrome do cromossomo X frágil. Usou-se técnica de reação em cadeia pela polimerase (PCR) para determinação do número de repetições e estado de metilação do trinucleotídeo CGG no gene FMR-1, que não confirmou a hipótese diagnóstica de síndrome do cromossomo X frágil.

Um segundo estudo genético foi realizado buscando o diagnóstico de diabetes mitocondrial.

Foi feita análise por hibridização *in situ* por fluorescência utilizando-se o clone BASC para a região 5p13.1, o que revelou uma deleção no braço curto do cromossoma 5. Esta alteração foi encontrada também na mãe do paciente. Foram testadas mutações e deleções mitocondriais mais frequentes. Apesar do resultado não comprovar doença mitocondrial, também não excluiu esta hipótese. Foi sugerida a análise do DNA obtido por biópsia muscular, pois neste material pode-se encontrar uma maior quantidade de genoma mitocondrial mutante do que no sangue periférico. Este exame não foi realizado devido ao custo e recusa da mãe e do paciente em submeter-se à biópsia.

Houve melhora da interação social com o tratamento, porém ainda apresenta alterações do humor alternando crises de agressão com completa apatia.



DISCUSSÃO

Existem fortes evidências de que o autismo é uma doença com base genética ainda desconhecida. Além disso, está associado a doenças metabólicas sugerindo que a diminuição do metabolismo mitocondrial cerebral esteja envolvido em sua fisiopatologia. A função mitocondrial está sob dois controles genéticos: do DNA nuclear e do DNA mitocondrial (mtDNA). O defeito primário mais importante das desordens mitocondriais é a mutação em ponto do mtDNA, seguindo-se deleções ou depleções do mtDNA (7). A mitocôndria é transmitida através do oócito, portanto de herança materna (8). O autismo associado a síndromes metabólicas é denominado de autismo secundário (9).

A síndrome de *Asperger* é considerada um espectro do autismo. Apresenta comportamento social atípico que se acentua após os 4 anos de idade, hábitos severamente repetitivos e distúrbio de atenção (a não ser que seja objeto de seu grande interesse). Não existe alteração da fala e o paciente consegue comunicar suas emoções quando deseja. Há expressão de hiperatividade, ansiedade, gesticulação, expressão facial e corporal, diferentemente do autista (10).

Existem autores que consideram o *Asperger* como um verdadeiro autista, embora a inteligência e a linguagem normal (comunica-se quando deseja) sejam os critérios de distinção entre o autismo e *Asperger*. Existem autistas auto-funcionantes, isto é, com inteligência normal, por isso a dificuldade no diagnóstico (11).

Devido à macrocefalia, prognatismo do maxilar e orelhas grandes, foi aventada a hipótese de síndrome do cromossomo X frágil, raramente associada com autismo (12). Um sinal importante nesta síndrome e que não foi observado no paciente é o alargamento dos testículos, que permanecem com função normal (> 25ml) (12,13). No entanto, o exame genético descartou esta síndrome.

As dosagens de IGF1 e IGFBP3 foram sugeridas pelo Prof Dr *Zvi Laron*, pois a deleção 5p13.1 cursa com alteração do GH. No entanto, não explica a altura e os exames normais.

O diabetes por mutação mitocondrial ocorre em cerca de 0,5-2,8% dos pacientes com diabetes. Pode cursar, além da surdez, com miopatia, ataxia cerebelar e convulsões. Existem casos associados a autismo e síndrome de *Asperger*. A surdez pode ser somente detectada pela audiometria, como ocorreu com o irmão do paciente, manifestada por não percepção de frequências acima de 5kHz (3,4).

O diagnóstico é feito por análise genética do DNA mitocondrial, sendo a alteração mais comum a mutação em ponto que substitui o nucleotídeo na posição 3243 (A para G) no gene mtDNA-*encoded tRNA [Leu(UUR)]*. Esta mutação tem 100% de penetrância até a idade de 38 anos. A mutação m.3243A>G é a mutação mais severa que cursa com a síndrome denominada MELAS (miopatia, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente cerebral vascular). Outras mutações podem cursar com síndromes específicas como: Síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplegia externa, retinopatia e anormalidades cardíacas de condução) e síndrome de MERRF (mioclonia, epilepsia, e fibras vermelhas irregulares) (14). O paciente foi internado no início de 2010 com evento semelhante a acidente cerebral vascular, porém com ácido láctico normal. Embora a expressão fenotípica seja variável, todos os pacientes têm defeito na secreção de insulina, que evolui para dependência de insulina. Inicialmente podem ser tratados com sulfoniluréia, o que aconteceu com o paciente, não se obtendo controle do diabetes. A metformina é menos eficaz e traz risco de acidose láctica nesta população (5).

O mecanismo molecular que envolve a alteração na secreção de insulina com comprometimento da primeira e segunda fases de liberação parece estar ligado ao suprimento energético da célula beta. Parece existir uma diminuição do ADP/ATP

citosólico alterando o sensor da célula beta, a glicoquinase, semelhante ao que acontece com o MODY 2, ou alteração genética da glicoquinase (15). Existe, portanto, diminuição da sensibilidade da glicoquinase com menor geração de ATP devido à alteração na fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato diminuindo a despolarização da célula beta, o fechamento dos canais de potássio e inibindo a abertura dos canais de cálcio, com diminuição da secreção de insulina (4,5,6,15). O aumento da glicose sanguínea acelera a fosforilação oxidativa mitocondrial, passo importante para a glicólise e síntese de glicogênio, o que também acontece no fígado. Semelhante ao MODY 2, o diabetes mitocondrial, por alteração da fosforilação da glicose, da liberação de insulina necessária na fase pós-prandial e alteração da glicogênese hepática, cursa com hiperglicemias pós prandiais. Existem no músculo, cérebro e célula beta, isoenzimas mitocondriais como creatinoquinase (CPK) e a fosfocreatina, que agem como sinalizadoras (CrP) provendo um mecanismo local de geração de ATP. Na célula beta este mecanismo é um grande coadjuvante na secreção de insulina. No músculo, principalmente em exercício e com alto *turnover* de ATP, há um aumento no nível de creatina, que estimula via hexoquinase a fosforilação da glicose e uso do glicogênio em estoque (no pâncreas, a hexoquinase é a glicoquinase). Qualquer alteração nestas vias de produção normal ou coadjuvante de ATP pode desencadear os únicos dois tipos de diabetes com diminuição da fosforilação da glicose e alteração do armazenamento do glicogênio hepático: diabetes mitocondrial e tipo MODY 2 (15,16,17,18). Apesar do peptídeo C do paciente ainda demonstrar secreção residual de insulina, não se obteve compensação do diabetes com hipoglicemiantes oral, optando-se pela glargine pelas hipoglicemias de repetição.

O paciente, com glicemias pós prandiais elevadas, não suportou o uso de análogos de ação rápida, muitas vezes devido ao distúrbio comportamental de recusa alimentar e pela sensibilidade à insulina aumentada, entrando em convulsão sem quaisquer sintomas de hipoglicemia.

A vildagliptina foi usada na tentativa de se obter secreção de insulina glicose induzida, através do prolongamento da meia vida da incretina endógena *glucagon like peptide-1* (GLP1), para controle das hiperglicemias pós-prandiais e na tentativa de melhora da massa secretória de insulina, como é relatado na literatura (19). Este tratamento reduziu as hiperglicemias pós prandiais, assim com as hipoglicemias e convulsões, que passaram de 4-5 episódios mês para 1-2 episódios/ano. Esta opção foi feita também frente aos relatos do controle da liberação do glucagon em vigência da hiperglicemia e melhora na sua secreção diante de hipoglicemias em pacientes em uso de vildagliptina (20). Houve melhora da secreção do peptídeo C nestes 2 anos de uso da vildagliptina.

CONCLUSÃO

Concluimos que devemos pensar no diagnóstico de diabetes mitocondrial frente ao diabético com surdez. O estudo genético é o padrão ouro para o diagnóstico desta síndrome.

O tratamento deve ser sempre individualizado, e a vildagliptina pode ter um amplo espectro de tratamento, além do seu uso no diabetes tipo 2. Pode ser associada à insulina em pacientes com hiperglicemias pós prandiais, com reserva residual de insulina, e no controle de hipoglicemias associadas ao tratamento com a insulina.

Referências

1. Klin A, Volkmar FR. Asperger syndrome: diagnosis and external validity. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am** 2003; 12:1443-1463.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV, 4th ed. **American Psychiatric Association**, Washington, DC 1994.
3. Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis

and review of unique management issues. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:4737-4742.

4. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. **N Engl J Med** 1995; 333:638-644.
5. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical Implications of a Molecular Genetic Classification of Monogenic Beta-cell Diabetes. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab** 2008; 4:200-213.
6. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. **Lancet** 1992; 340:1376-1379.
7. Roser Pons, Antoni L. Andreu, Nicoletta Checcarelli, Maya R. Vila, Kristin Engelstad, Carolyn M. Sue, Dikoma Shungu, Rita Haggerty, Darryl C. De Vivo, and Salvatore Dimauro, MD. Mitochondrial DNA Abnormalities and Autistic Spectrum Disorders **J Pediatr** 2004;144:81-5.
8. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex etiology for a heterogeneous disorder. **Nature Rev Genet** 2001;2:943-55.
9. Piven J. The biological basis of autism. **Curr Opin Neurobiol** 1997; 7:708-12.
10. Volkmar, FR, Klin, A. Diagnostic issues in **Asperger syndrome**. In: Asperger syndrome, The Guilford Press, New York 2000. p.25.
11. Baron-Cohen, S, Leslie, AM, Frith, U. Does the autistic child have a "theory of mind"? **Cognition** 1985; 21:37.
12. Hashimoto O, Shimizu Y, Kawasaki Y. Brief report: low frequency of the fragile X syndrome among Japanese autistic subjects. **J Autism Dev Disord** 1993; 23:201.
13. Tsai AC, Pickler L, Tartaglia N, Hagerman R. Chromosomal disorders and fragile X syndrome. In: **Developmental-Behavioral Pediatrics**, 4th ed, Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, et al (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.224.
14. Ali Mohamadi and David Cooke. **Mitochondrial diabetes In J Hopkins Diabetes Center** www.hopkins-diabetesguide.org/ Acessado em 08-08-2010.
15. J. Antonie Maassen, Leen. M. Hart, Einar van Essen, Rob J. Heine, Giel Nijpels, Roshan S. Jahangir Tafrechi, Anton K. Raap, George M.C. Janssen and Herman H.P.J. Lemkes Mitochondrial Diabetes Molecular Mechanisms and Clinical Presentation **Diabetes** 2004; 53, suppl 1, S103-S109.
16. K D Gerbitz, K Gempel and D Brdiczka Mitochondria and diabetes. Genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit. **Diabetes** 1996; 45. 2 113-126.
17. Kadowaki, T, Kadowaki, H, Mori, Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. **N Engl J Med** 1994; 330:962.
18. Donovan, LE, Severin, NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:4737.
19. Patricia L. Brubaker Minireview: Update on Incretin Biology: Focus on Glucagon-Like Peptide-1 **Endocrinology** 2010; 151: 1984-1989.
20. Bo Ahrén, Anja Schweizer, Sylvie Dejager, Beth E. Dunning, Peter M. Nilsson, Margaretha Persson and James E. Foley Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2009 Vol. 94, No. 4 1236-1243.

Recebido em: 05-08-2010

Revisado em: 13-08-2010

Aceito em: 22-08-2010

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:
Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama
Rua Augusto Stelfeld 2134, Bigorriho. Curitiba PR
CEP 80520560

ARTIGO ORIGINAL

USO DE ANTI TNF- α EM 62 PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS. EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ANTI TNF- α USE IN 62 PATIENTS WITH RHEUMATIC DISORDERS. EXPERIENCE OF A UNIVERSITY HOSPITAL

GRACE ARRIELO CASTRO*
SILVELISE WEIGERT*
ANA CAROLINA SCHONRÖCK*
RAFAELLA G ROSA*
THELMA L SKARE*

Descritores: Artrite reumatóide, Espondiloartrites, Anti TNF- α
Key words: Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis, Anti TNF- α

Resumo

Introdução: Medicamentos com ação anti TNF- α são uma opção no tratamento da Artrite Reumatóide (AR) e das Espondiloartrites (ES).

Objetivo: Analisar os dados de pacientes usuários de anti TNF- α do serviço do HUEC quanto à prevalência de infecções e tempo de permanência no uso destes medicamentos.

Material e Métodos: Coletaram-se dados demográficos, de diagnóstico da doença que levou ao uso do medicamento, de tempo de uso de cada um dos anti TNF- α (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) e de número de infecções neste período. Dos 62 pacientes incluídos, 42 eram mulheres e 20 homens com idade média de 41,7 \pm 12,9 anos e tempo mediano de uso de anti TNF- α de 16,50 meses.

Resultados: Existiam 43/62 (69,4%) pacientes com AR e 19/62 (30,6%) pacientes com ES. Destes 23 (37%) estavam em uso de infliximabe, 32 (51,6%) de etanercepte e 7 (11,3%) de adalimumabe. Verificaram-se 53 eventos infecciosos (0,54 inf/pac-ano) sendo 5 infecções graves (3 pielonefrites, 1 pneumonia e 1 tuberculose). Observou-se que, com uso de infliximabe aconteciam 0,8 inf/pac-ano, com etanercepte 0,29 inf/pac-ano e com adalimumabe 0,82 inf/pac-ano. O tempo de uso destes medicamentos, o número de retirada por efeitos colaterais e por falta de resposta foi igual nos três medicamentos ($p=0,55$, $p=0,39$ e $0,84$ respectivamente). Ao se estudar o uso destes medicamentos por diagnóstico de indicação observou-se que pacientes com AR tinham 0,76 inf/ano-pac e de ES tinham 0,24 inf/pac-ano.

Conclusões: A taxa de eventos adversos infecciosos com uso de anti TNF- α foi de 0,54 inf/pac-ano, sendo maior nos pacientes com AR do que nos com ES. Observou-se, também que pacientes com AR tendem a ser menos aderentes ao anti TNF- α do que os com ES. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1216-1218.**

Abstract

Background: Drugs with anti TNF- α action may be used in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) and Spondyloarthritis (SP) patients.

Aim: To analyze data on TNF- α users from HUEC service for infections prevalence and use time for these medications.

Material and Methods: We collected demographic data,

disease diagnosis that indicated treatment, use time of each anti TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab) and infections number in this period. Sixty two patients were included: 42 women and 20 men, with mean age of 41,7 \pm 12,9 years and median anti TNF- α use time of 16,50 months.

Results: There were 43/62(69,4%) RA patients and 19/62 SP patients. In this sample 23 (37%) used infliximab, 32 (51,6%) used etanercept and 7 (11,3%) used adalimumab. We found 53 infection events (0,54 inf/pac-year) and 5 of them were severe (3 pyelonephritis, one pneumonia and one tuberculosis). With infliximab use there were 0,8 if/year-pat; with etanercept , 0,29 inf/pac-year and with adalimumab 0,82 inf/pac-year. The time of use, the number of withdrawal due to side effects and due to lack of efficiency was equal with the three agents ($p=0,55$, $p=0,39$ e $0,84$). Studying medication use by indication diagnosis, we found that RA patients had 0,76 inf/ pac-year and de Sp had 0,24 inf/pac-year.

Conclusions: The adverse events rate with anti TNF- α was of 0,54 pac/year and was higher in RA than in SP patients. We also found that RA patients withdraw more the medication than patients with SP. **Endocrinol diabetes clin exp 2010. 1216-1218.**

INTRODUÇÃO

O tratamento de várias doenças reumáticas como a artrite reumatóide (AR) e as espondiloartrites (ES) tem recebido um grande impulso com o advento da terapia biológica. Dentre os medicamentos biológicos mais utilizados destacam-se os anti TNF- α , que compreendem dois grandes grupos: aqueles formados por anticorpos contra essa molécula como o infliximabe e o adalimumabe e os "falsos" receptores solúveis para essa citocina como o etanercepte (1).

O TNF alfa é uma citocina pró- inflamatória chave na etiopatogenia tanto da AR como da ES (2,3). Ela ativa linfócitos T, B e macrófagos; aumenta a produção de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 e IL-8; aumenta a síntese de moléculas de adesão e a atividade dos neutrófilos por incrementar a produção de enzimas e de radicais de oxigênio livre (2).

Os três medicamentos possuem eficácia semelhante e a resposta varia de acordo com o paciente que está sendo tratado (1). Todavia o uso desses medicamentos não se faz sem o risco de efeitos colaterais. Dentre eles se destacam um aumento de infecções em geral (incluindo-se aqui a tuberculose), aparecimento de lúpus induzido por droga, insuficiência

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

cardíaca congestiva e de doenças desmielinizantes entre outras (4,5,6).

No presente estudo procuramos descrever a experiência do serviço de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) no uso de terapia anti TNF- α , destacando-se a prevalência de eventos adversos infecciosos e tempo de vida útil desta forma de medicamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Coletaram-se dados de 62 usuários de anti TNF- α nos últimos dois anos de atendimento do ambulatório de artrite reumatóide e de espondiloartrites do HUEC, sendo incluídos: diagnóstico da doença que levou ao uso do medicamento, tipo e tempo de uso de cada um dos anti TNF- α (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) e número de infecções registradas durante o período de uso.

Dos 62 pacientes incluídos, 42 eram mulheres e 20 homens com idade média de $41,7 \pm 12,9$ anos e tempo mediano de uso de anti TNF- α de 16,50 meses.

Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. Foram aplicados os testes de Fisher e Quiquadrado para estudos de associação de variáveis nominais e de Mann Whitney para variáveis numéricas, adotando-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Havia 43/62 (69,4%) pacientes com diagnóstico de AR e 19 (30,6%) pacientes com ES. Destes 23 (37%) estavam em uso de infliximabe, 32 (51,6%) de etanercepte e 7 (11,3%) de adalimumabe.

Os pacientes com AR usavam infliximabe em 44,2%, etanercepte em 34,9% e adalimumabe em 18,6%, os com ES usavam etanercepte em 84,2%, infliximabe em 34,9%.

Verificaram-se, no total, 53 eventos infecciosos (0,54 inf/pac-ano) sendo 5 infecções graves (3 pielonefrites, 1 pneumonia e 1 tuberculose). Observou-se que, com uso de infliximabe aconteciam 0,8 inf/pac-ano, com etanercepte 0,29 inf/pac-ano e com adalimumabe 0,82 inf/pac-ano.

Ao se estudar o número de infecções associadas a esses medicamentos por diagnóstico de indicação, observou-se que pacientes com AR tinham 0,76 inf/ano-pac e de ES tinham 0,24 inf/pac-ano.

O tempo de uso destes medicamentos, o número de retirada por efeitos colaterais e por falta de resposta foi igual nos três medicamentos ($p=0,55$, $p=0,39$ e $0,84$ respectivamente). Tabela 1.

O tempo de uso foi semelhantes nos pacientes de AR e de ES ($p=0,77$), mas os pacientes com AR retiravam mais frequentemente o anti TNF- α do que os de ES ($p=0,04$). Figura 1.

Tabela 1 - Tempo de uso de anti TNF- α em 62 pacientes com doenças reumáticas e porcentagens de retirada do tratamento por perda de eficácia e efeitos colaterais.

	Infliximabe n=23	Etanercepte n=32	Adalimumabe n=7	p
Durabilidade de tratamento (meses)	21,73 \pm 16,62	21,24 \pm 20,37	14,50 \pm 9,0	0,55
Retirada por efeitos colaterais	4/23 - 17,4%	3/32 - 9,37%	0/7 - 0%	0,39
Retirada por falta de eficácia	1/23 - 4,34%	1/32 - 3,12%	0/7 - 0%	0,84
Retirada no total	5/23 - 21,7%	4/32 - 12,5%	0	0,32

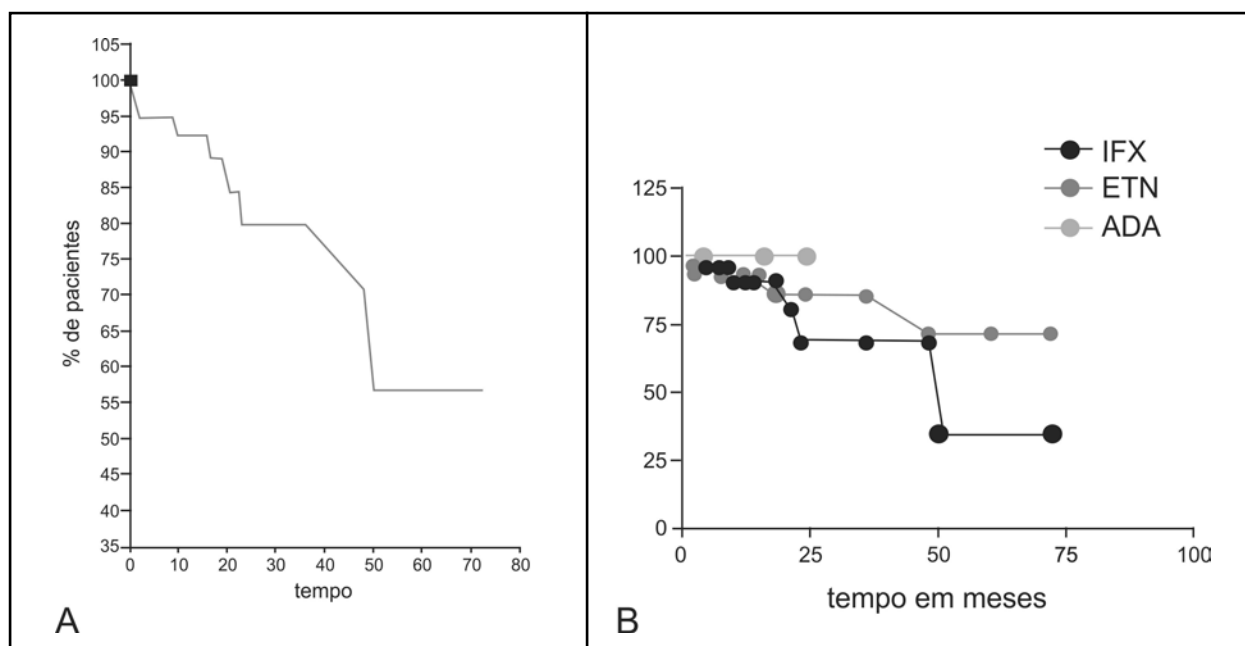


Figura 1

A - Tempo de uso de anti TNF- α em geral nos 62 pacientes estudados.

B - Tempo de uso de cada um dos anti TNF- α (Ifx= Infliximabe; Etn= Etanercepte; Ada= Adalimumabe).

DISCUSSÃO

O infliximabe foi o primeiro dos anti- TNF- α a ser utilizado, o que aconteceu a partir da década de 1990 (1). Este é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga a molécula transmembranosa de TNF- α impedindo a sua atuação e ocasionando morte celular por induzir apoptose. O adalimumabe atua da mesma maneira, mas difere do infliximabe por ser um anticorpo humanizado. Já o etanercepte é uma molécula de fusão que atua como um falso receptor p-75, solúvel para o TNF- α (1). Estes medicamentos são usados isoladamente ou de forma combinada, principalmente com o metotrexate (7). Bloqueadores anti TNF- α são considerados muito efetivos com um NNT ("number need to treat") de 2 para uma melhora de 20%; um NNT= 4 para melhora de 50% e NNT=8 para melhora de 70% (8).

Essa forma de terapia é usada principalmente na AR e na ES mas também em artrite idiopática juvenil e em algumas vasculites como síndrome de *Behçet* e em sarcoidose (1). Seus efeitos colaterais podem ser minimizados por uma vigilância cuidadosa, principalmente quanto a infecções. A busca ativa de infecção latente para tuberculose com realização de PPD, a obtenção de história de contacto com indivíduos infectados e o RX de tórax são de uso rotineiro antes da prescrição dessa forma de terapêutica (8,9).

De acordo com os dados obtidos pode se observar que essas drogas são relativamente seguras. Nos dados do nosso serviço verifica-se um maior número de infecções com infliximabe do que com etanercepte. Embora esses dois medicamentos tenham diferenças do ponto de vista de atuação, acredita-se que o resultado obtido esteja muito mais relacionado com o fato de o medicamento infliximabe ter sido mais usado em pacientes com artrite reumatóide, enquanto que o etanercepte foi mais utilizado em pacientes com espondilite. A AR está muito mais associada a infecções do que a ES não só pelas características próprias da doença como também pelo fato de a maioria destes pacientes estar em uso concomitante de corticóide e de outros imunossuppressores como metotrexate e leflunomide (9).

CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que em nosso serviço a taxa de eventos adversos infecciosos com uso de anti TNF- α é de 0,54 inf/pac-ano, sendo maior nos pacientes com AR do que nos com ES (o que pode se dever ou às características da doença de base ou ao uso concomitante de outros imunossuppressores, mais comuns em AR). Observou-se, também que pacientes com AR tendem a ser menos aderentes ao tratamento com o anti TNF- α (por efeitos colaterais e falta de eficácia) do que os pacientes com ES.

Referências

- 1- Scheinberg M. Terapia Biológica em doenças reumáticas para profissionais de saúde 2009; **Yendis Ed, São Caetano do Sul**, 1ª Ed, p.145.
- 2- Koch AE, Kunkel SL, Strieter RFM. Cytokines in Rheumatoid arthritis. **J Investig Med** 1995; 43: 28-38.
- 3- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open observational, extension study of a three- months, randomized, placebo controlled trial. **Arthritis and Rheum** 2003; 48: 2224-33.
- 4- Kavanaugh A, Keystone E. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol** 2003;21: S203- S208.
- 5- Mohan N, Edwards ET, Cupps TR. Demyelination occurring during anti-tumour necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. **Arthritis Rheum** 2001;44: 2862-90.
- 6- Wolfe E, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti TNF therapy. **Am J Med** 2004;116:305-11.
- 7- Klareskog L, van der Heidje D, de Jager. Therapeutic effects of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind, randomized controlled trial. **Lancet** 2004;363:675-81.
- 8- Jobanputra P, Barton P, Bryon S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess** 2002;6:1-110.
- 9- Wolfe E, Mitchell D., Sibley J. The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1994;37: 481-94.

Recebido em: 24-06-2010

Aceito em: 30-06-2010

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420 – Curitiba PR

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE CEFALÉIA E SUA RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE FIBROMIALGIA *PREVALENCE OF HEADACHE AND ITS RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME*

CARLA FABIANE DA COSTA¹
DÉBORA LIZANDRA CARNEIRO¹
GABRIEL MONICH JORGE¹
GISELE CRISTINA ROSSI¹
LUZIEL ANDREI KIRCHNER¹
MAICON CESAR CANUTO¹
THELMA LAROCCA SKARE²

Descritores: Fibromialgia, Cefaléia, Qualidade de vida
Key-words: Fibromyalgia, Headache, Quality of life

Resumo

Fibromialgia pode ser definida como dor no corpo, generalizada, associada a sintomas constitucionais e dor à palpação dos *tender points*. Várias condições são co-mórbidas à fibromialgia, como as cefaléias primárias.

Objetivo: Estudar a prevalência e as características da cefaléia em pacientes com fibromialgia e verificar se a ocorrência de cefaléia altera a qualidade de vida. **Material e Método:** Participaram do estudo 51 pacientes com fibromialgia do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e 51 indivíduos no grupo controle. Foram coletados dados quanto à idade, sexo, nível educacional, presença de cefaléia, medida do grau de cefaléia por escala visual analógica de dor e dados sobre qualidade de vida (questionário SF-12).

Resultados: Dentre os portadores de fibromialgia houve maior prevalência do sexo feminino (94%), idade média de 48,7 anos, tempo de diagnóstico médio de 5,8 anos. A maioria (96%) dos pacientes com a doença apresentou cefaléia, comparado a 28,85% do grupo controle ($p < 0,0001$), com maior prevalência do tipo enxaqueca. A intensidade da cefaléia nos doentes teve pontuação média de 7,75, enquanto que no grupo controle a média foi 4,08 ($p < 0,0001$). Os pacientes fibromiálgicos apresentam pior qualidade de vida comparado ao grupo controle ($p < 0,0001$). Devido o baixo número de portadores de fibromialgia sem cefaléia, não foi possível estabelecer o quanto esse sintoma influencia na perda de qualidade de vida. **Conclusão:** Os portadores de fibromialgia têm mais cefaléia do que a população geral, de maior intensidade e predominantemente enxaquecosa. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1219-1222.**

Abstract

Fibromyalgia can be defined as a disease with generalized pain associated with constitutional symptoms and sensibility on palpation of tender points. Several conditions are comorbid with fibromyalgia, such as primary headaches.

Objective: To study the prevalence and characteristics of headache in patients with fibromyalgia and to verify if the occurrence of headache changes their quality of life. **Material and Methods:** The study included 51 fibromyalgia patients at the Clinic of Rheumatology at Hospital Universitário Evangélico de Curitiba and 51 individuals as control. Data regarding age, sex, educational level, presence of headache, as the degree of headache by pain visual analog scale and on quality of life (SF-12) were collected.

Results: Females (94%) were more prevalent among fibromyal-

gia patients with mean age 48.7 years, mean disease duration of 5.8 years. The majority (96%) patients with the disease had headache, compared to 28.85% in the control group ($p < 0.0001$), with a higher prevalence of migraine. The intensity of the headache patients had a mean score of 7.75, while the control group the mean was 4.08 ($p < 0.0001$). Patients with fibromyalgia have a lower quality of life compared to the control group ($p < 0.0001$) but no conclusion could be made about influence of headache in life's quality of fibromyalgia patients due to small number of patients without this symptom.

Conclusion: Patients with fibromyalgia have more headaches than the general population, that is more intense and predominantly of migraine type. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1219-1222.**

INTRODUÇÃO

Fibromialgia (FM) é uma entidade de etiologia desconhecida que pode ser definida como dores generalizadas, associada a sintomas inespecíficos, além de dor à palpação nos chamados pontos sensíveis (*tender points*) (1). Existem patologias associadas a essa enfermidade como síndrome do cólon irritable, disfunção da tireóide, endometriose além de depressão e ansiedade (2).

A prevalência da FM varia em média de 0,5% a 5% na população em geral, incide predominantemente em indivíduos entre 30 e 50 anos e predomina no sexo feminino (9:1). A prevalência de FM não sofre influência de raça, nível sócio-econômico ou cultural. (1,3,4). São escassos os estudos envolvendo FM no Brasil, o que dificulta a avaliação de sua prevalência, porém estima-se que 5% da população brasileira seja portadora dessa síndrome (5).

Os exames laboratoriais são normais na FM. Seu diagnóstico é clínico e feito pelos Critérios da Sociedade Americana de Reumatologia (1), segundo os quais o paciente deve ter obrigatoriamente: dor acima e abaixo da cintura, dor axial e dor periférica, dor em ambos os dimídios corporais associadas com pelo menos 11 dos 18 pontos sensíveis, constante na tabela 1:

Tabela 1 Pontos Sensíveis da Fibromialgia (Tender Points) - Mapa de 18 Pontos

- inserção do músculo occipital;
- trapézio: metade do bordo superior deste músculo;
- abaixo do músculo esternocleidomastoídeo;
- costochondral: lateral à 2ª junção, em sua superfície anterior;
- acima da espinha escapular, próximo ao bordo medial;
- cotovelo lateral: ponto do cotovelo de tenista;
- lombar baixa: ligamento interespinhoso L4-S1;
- glúteo médio: região superior e lateral das nádegas;
- medial do joelho: sobre o ligamento, na linha articular.

¹Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

²Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná.

E-mail: luzielk@gmail.com

Muitos autores defendem a FM como uma síndrome de hipersensibilidade à dor. Alterações no metabolismo dos mediadores dolorosos têm sido constatadas como elementos cruciais para o seu desenvolvimento. Um evento estressante ou infecções podem ser detectados muitas vezes no início do quadro como fatores precipitantes (1). Segundo *Yoshikawa* (1), o quadro doloroso e os sintomas associados modificam o estilo e a qualidade de vida dos pacientes, restringindo atividades, trabalho e as relações familiares e sociais. *Santos e cols* (7), em pesquisa realizada em São Paulo, concluíram que a qualidade de vida dos portadores de FM é bem inferior a dos indivíduos saudáveis. Os autores destacaram o comprometimento do domínio do aspecto físico, a questão da dor e a significativa queda da vitalidade e capacidade funcional.

Diversas outras condições podem se associar a FM, dentre elas estão as cefaléias primárias (8). Esta pode ser definida como a dor que ocorre na cabeça sem relação temporal com outro transtorno que poderia ser reconhecido como causa de cefaléia. Podem ser dividida em quatro subgrupos: 1. Migrânea; 2. Cefaléia do tipo tensional; 3. Cefaléia em salvas e outras cefaléias trigemino-autônômicas; e 4. Outras cefaléias primárias (9).

O objetivo do presente trabalho foi estudar a prevalência e as características da cefaléia em pacientes com fibromialgia da população local, bem como verificar se a ocorrência de cefaléia altera a qualidade de vida desses pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram convidados a participar do estudo pacientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, que preenchessem os critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia para Fibromialgia e que tivessem capacidade intelectual de entender o estudo e responder as perguntas feitas.

Pacientes com outras doenças músculo-esqueléticas associadas (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e osteoartrite) foram excluídos por causa da possibilidade de FM secundária. Todos os pacientes tiveram função tireoidiana normal e sorologia negativa para hepatite C.

Após assinatura do consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos ao questionário para identificação de dados demográficos e de presença de cefaléia, a qual foi caracterizada de acordo com a Classificação Internacional de Cefaléias (10). Foram coletados, também, dados quanto à idade, sexo, e nível educacional dos participantes do estudo, bem como medida do grau de cefaléia por escala visual analógica de dor e dados sobre qualidade de vida (questionário SF-12) (11).

O SF-12 é uma versão simplificada do SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*), o qual foi desenvolvido por *Ware e Sherborne* (12) validado para a língua portuguesa por *Ciconelli* (13). O questionário avalia a qualidade de vida de modo genérico, considerando capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade e características sociais e emocionais além de saúde mental (7).

A amostra composta por 102 pacientes foi dividida em dois grupos. Grupo A formado pelo grupo controle com 51 pacientes que foram selecionados de forma aleatória e randomizada a partir de acompanhantes dos pacientes que freqüentavam os Ambulatórios de Pediatria, Dermatologia e Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba; Grupo B composto por pacientes portadores de fibromialgia que se encontravam em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de freqüência e contingência adotando-se o teste de *Fisher*, Relação de *Mann-Whitney* e Teste Qui-Quadrado, adotando-se alfa de 5%.

RESULTADOS

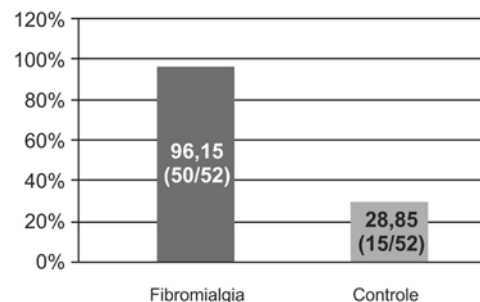
Observou-se, dentre os portadores de fibromialgia, maior prevalência de pacientes do sexo feminino (94,23%) em relação aos pacientes masculino (5,77%) mostrando ser estatística-

mente significativo quando realizada relação linear de *Fisher* ($p < 0,0001$). A idade destes pacientes variou de 23 a 64 anos (média de $48,7 \pm 9,3$ anos) e o tempo de diagnóstico variou de 3 meses a 22 anos (média de $5,8 \pm 4,87$ anos). No grupo controle existiam trinta mulheres e vinte e dois homens com idade média de $41,8 \pm 16,1$ anos.

Quanto ao nível educacional, foi observado que no grupo de portadores de fibromialgia, 73,1% dos pacientes cursaram apenas ensino fundamental, 21,1% dos pacientes possuem ensino médio concluído, e 5,8% dos pacientes têm ensino superior. Já no grupo controle, encontrou-se 59,6% dos participantes que fizeram apenas ensino fundamental, 36,5% concluíram o ensino fundamental e 3,9% completaram o ensino superior. Ao correlacionar esses dados pelo cálculo de Qui-Quadrado, não se observou significado estatístico ($p = -0,24$).

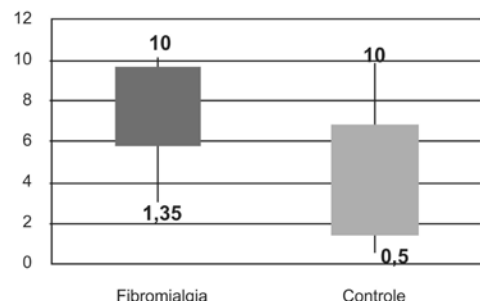
Com o Gráfico 1, observa-se que os pacientes portadores de fibromialgia apresentam maior prevalência de cefaléia em relação ao grupo controle, ou seja, 50 (96,15%) dos 52 pacientes portadores de FM que fizeram parte do estudo apresentavam cefaléia e apenas 15 (28,85%) dos 52 participantes do grupo controle apresentavam cefaléia. Ao realizar relação linear de *Fisher* para os dados encontrados, encontrou-se significância estatística ($p < 0,0001$).

Gráfico 1 - Prevalência de Cefaléia entre os grupos Fibromialgia e Controle



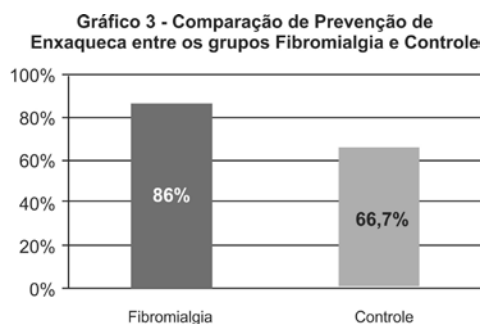
Com análise do Gráfico 2, pode-se perceber que os pacientes portadores de fibromialgia também apresentam cefaléia mais intensa de acordo com escala visual de dor, com pontuação variando de 3 a 10 para a intensidade, sendo 10 pontos atribuídos a pior dor que já sentiu e zero para a ausência de dor. A pontuação média para esse grupo foi de $7,75 \pm 1,95$. Já, no grupo controle, a intensidade da cefaléia variou de 0,5 a 10 pontos, com média de $4,08 \pm 2,73$. Comparando esses dados encontrados, observou-se $p < 0,0001$, o que corrobora que a cefaléia é mais intensa nos portadores de fibromialgia em comparação ao grupo controle.

Gráfico 2 - Comparação de Intensidade de Cefaléia entre os grupos Fibromialgia e Controle

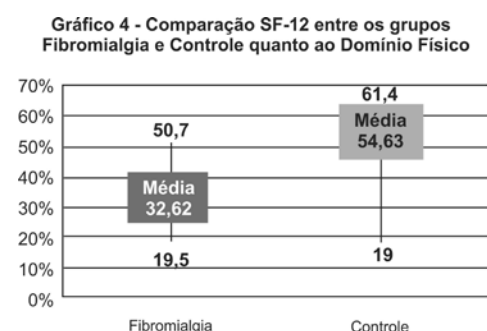


Com base na Classificação Internacional de Cefaléias, e com a análise do Gráfico 3, observa-se maior prevalência de enxaqueca nos portadores de fibromialgia em relação ao grupo controle, ou seja, dos 50 pacientes que possuem cefaléia dentre o grupo de portadores de fibromialgia estudado, 43 (86%) apresentam cefaléia do tipo enxaqueca, já no grupo controle, foi encontrado 15 participantes portadores de cefaléia, sendo que 10 (66,7%) deles apresentam cefaléia do tipo enxaqueca. Correlacionando os dados encontrados com o cálculo do Qui-

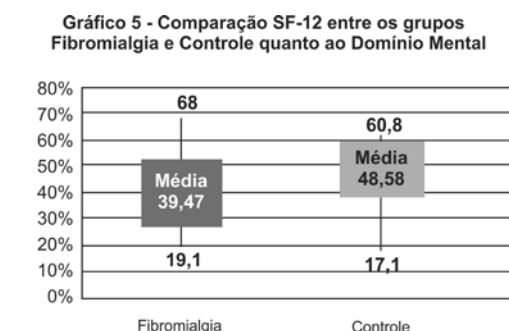
-Quadrado, observou-se uma tendência para que a cefaléia seja mais do tipo enxaqueca nos portadores de fibromialgia, porém sem significado estatístico ($p = 0,0905$).



Estudando-se a qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia e controles pelo SF12, observa-se que, conforme análise do Gráfico 4, os pacientes fibromiálgicos apresentam menor índice quanto ao domínio físico do corpo, o que piora muito a qualidade de vida desses pacientes. Ao realizar o teste de *Mann Whitney* para essas variáveis encontramos significância estatística com $p < 0,0001$.



De acordo com o Gráfico 5, observa-se que o grupo controle apresenta maior qualidade de vida referente ao domínio mental medido pelo SF-12 em comparação ao grupo de pacientes portadores de fibromialgia, o que explica a maior predisposição dos fibromiálgicos apresentarem quadros depressivos em comparação àqueles. Correlacionando as variáveis através do teste de *Mann Whitney*, encontrou-se relação significativamente estatística com $p < 0,0001$.



Não foi possível a comparação de qualidade de vida de pacientes com FM com e sem cefaléia dado o baixo número daqueles sem cefaléia ($n=2$).

DISCUSSÃO

A cefaléia, segundo dados do DataSUS, é a terceira queixa mais freqüente dos pacientes que procuram atendimento médico, e a segunda queixa mais freqüente em pacientes norte-americanos (14). Devido essa alta prevalência, tal afecção interfere na qualidade de vida além de determinar um impacto sócio-econômico importante devido a custos de serviços de saúde, perda de dias no trabalho e redução da eficiência do mesmo.

Cerca de 12% da população dos países ocidentais apre-

sentam habituais ataques de cefaléia do tipo enxaqueca (6% a 8% dos homens e 15% a 25% das mulheres) (15). Calcula-se que 6% da população total sofrem pelo menos 18 dias de hemicrania por ano e pelo menos 1% da população (4 milhões de europeus) sofrem de dor de cabeça pelo menos uma vez por semana. Os custos totais, devido a essa queixa, chegam a 10 bilhões de euros (16). Os dados são ainda mais expressivos dentre os portadores de fibromialgia, chegando a 88,4% dos fibromiálgicos com cefaléia, sendo essa principalmente do tipo migrânea (79,8%), conforme estudo realizado por *Barbosa* (4) em 2007, que demonstrou forte associação entre portadores de FM e cefaléia primária.

A dor é uma sensação subjetiva na qual interferem mecanismos complexos. Sensibilização periférica, neuroplasticidade com ação através de mediadores bioquímicos nas vias nociceptivas favorecem a sua perpetuação (17). Existem substratos funcionais presentes na fisiopatologia da percepção dolorosa, dentre os quais incluem a elevação da concentração de substância P e os distúrbios metabólicos do metabolismo da serotonina. A substância P (SP) é um neuromodulador presente em fibras nervosas do tipo C, não-mielinizadas. Quando estimuladas por estímulos nociceptivos, essas fibras liberam SP num grupo específico de neurônios do corno posterior da medula, que passam a responder com potenciais lentos, prolongados e com somação temporal, num fenômeno chamado "windup". Considerando a participação da SP nas respostas dos neurônios nociceptivos, qualquer distúrbio da sua produção, atividade funcional ou degradação pode resultar numa percepção dolorosa defeituosa (18).

Russell comparou pessoas com fibromialgia a controles sem dor e percebeu que no líquido dos indivíduos fibromiálgicos, os níveis de substância P eram mais elevados, o que indica uma maior ativação das vias aferentes dolorosas, porém esse autor não encontrou correlação entre tal alteração e qualquer outra manifestação clínica dessa síndrome, exceto por uma correlação limítrofe com a contagem de pontos dolorosos (19).

Por outro lado, as vias descendentes inibitórias de dor, que partem de estruturas do tronco encefálico para os diversos níveis segmentares de medula, também parecem estar envolvidas na fisiopatologia da fibromialgia. Esse conjunto de estruturas é denominado Sistema Inibidor de Dor (SID) e os principais neurotransmissores envolvidos no seu funcionamento são a serotonina e noradrenalina ao nível do tronco encefálico e as endorfinas e encefalinas a nível segmentar medular. As alterações do metabolismo da serotonina implicam na redução da atividade do SID, com uma conseqüente elevação da resposta dolorosa (20).

Diversos estudos têm demonstrado o envolvimento de mecanismos de ordem central tanto na patogenia da cefaléia como na FM. Trata-se de hiperatividade das vias aferentes nociceptivas no corno posterior da medula e no núcleo do nervo trigêmeo em decorrência do aumento dos estímulos dolorosos oriundos dos tecidos miofasciais pericranianos. A sensibilização supra-espinhal acarreta alterações na porção do córtex responsável pela sensação de dor, o que resulta num aumento da representatividade cortical das áreas cronicamente dolorosas. Esse mecanismo, também identificado na FM, visa estudar a base fisiopatogênica para as síndromes de amplificação dolorosa. Portanto, mesmo após a eliminação do estímulo doloroso original, a hipersensibilização central se mantém, o que resulta na conversão do padrão episódico de cefaléia no padrão crônico.

A dor aumenta com o estresse psíquico, que, por sua vez, é capaz de induzir aumento de citocinas inflamatórias; a inflamação persistente contribui para a continuidade do ciclo de dor (21).

A cefaléia muitas vezes acompanha as manifestações musculoesqueléticas da FM. Curiosamente, os pacientes portadores de cefaléia apresentam aumento da sensibilidade dolorosa à palpação de estruturas miofasciais pericranianas, com particular redução no limiar de dor na região temporal, ainda sem motivo conhecido (22).

No presente estudo observou-se uma alta prevalência de cefaléia no grupo FM em relação ao controle, abrangendo cerca

de 96% dos pacientes, sendo esta principalmente do tipo enxaqueca. Além disso, a intensidade percebida da dor, pelo paciente fibromiálgico é maior do que nos sem esta doença. Diversos estudos mostram uma íntima relação entre prevalência de cefaléia e portadores de FM, como pode ser observado em uma revisão de literatura publicada em 2007 por *Stuginski-Barbosa* e cols., corroborando os dados encontrados no presente estudo (4).

Martinez e cols (23) avaliaram a qualidade de vida de pacientes com FM e compararam com indivíduos controles pelo questionário SF-36. Constataram que a qualidade de vida dos pacientes era significativamente inferior; pois apresentavam maior limitação funcional nas atividades de vida diária, maior limitação física relacionada com o trabalho, maior impacto de aspectos psicológicos (como ansiedade e depressão) no bem-estar, maior intensidade de dor e de sua interferência nas atividades de vida diária, menor vitalidade, menor integração na sociedade e pior bem-estar psicológico.

Schlenk e cols (10) compararam a qualidade de vida de pacientes com FM em relação à pacientes com câncer de próstata, síndrome da imunodeficiência adquirida, incontinência urinária, doença pulmonar obstrutiva crônica e hiperlipidemia. Verificaram que os pacientes com FM apresentavam o menor índice de vitalidade e o maior nível de dor e sua conseqüente interferência nas atividades de vida diária em comparação aos pacientes com as demais condições.

Para avaliação da qualidade de vida dos pacientes portadores de FM, foi utilizado o questionário SF-12. Constatou-se que, com o auxílio desse instrumento, a qualidade de vida dos fibromiálgicos é bem inferior aos indivíduos saudáveis.

Berber e cols (24) demonstraram em um estudo publicado em 2005 que indivíduos portadores de FM são mais propensos a desenvolverem síndromes depressivas, o que pode influenciar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Também mostraram que os pacientes apresentam tendência ao isolamento e sentimentos de derrota e frustração mais freqüentemente que os pacientes da população em geral. Dados esses que vão ao encontro do que encontramos em nosso estudo, mostrando pior qualidade de vida em pacientes portadores de fibromialgia.

Fazia parte dos objetivos iniciais deste estudo verificar se a presença da cefaléia atuava de maneira a colaborar com a perda de qualidade de vida do paciente com FM. Todavia a prevalência da mesma foi tão alta que não foi possível obter amostra suficiente de pacientes sem este sintoma para uma comparação fidedigna.

CONCLUSÃO

Com o presente trabalho, é possível concluir que a prevalência de cefaléia é maior entre os portadores de fibromialgia do que na população geral, e que a cefaléia daqueles pacientes é mais intensa e predominantemente com característica enxaquecosa.

Com base na análise dos dados conclui-se que os pacientes com FM têm pior qualidade de vida quando comparado à população local, influenciando tanto em aspectos físicos quanto emocionais. No entanto, não foi possível estabelecer a influência da cefaléia na perda de qualidade de vida pelo número muito baixo de pacientes com FM e sem cefaléia.

Referências

- Skare TL, Fibromialgia. In Skare TL (ed). **Reumatologia Princípios e Prática**, 2ª Ed, 2007. Ed Guanabara Koogan, p.246-52.
- Chaitow L: **Síndrome da Fibromialgia**. Ed. Manole: São Paulo, 2002.p. 36-42.
- Restrepo-Medrano JC.; Perez ER.; Case CV.; Gil-Gonzalez D. Qué sabemos sobre los Factores de Riesgo de la Fibromialgia?. **Rev. Salud Publica** 2009;11(4): 662-674.
- Barbosa JS.; Dach F.; Speciali JG. Relação entre Cefaléia Primária e Fibromialgia: Revisão de Literatura. **Rev Bras Reumatol** 2007; 47: 114-120.
- Castro AI. O caminho para a solução: Caminhar ajuda a diminuir as dores de quem sofre de uma doença reumática que atinge 5% da população. **Jornal da Paulista** 2000; 149: 8-9
- Yoshikawa GT. Comparação da qualidade de vida entre homens com fibromialgia e depressão. São Paulo; 2005. Mestrado [Dissertação] - UNIFESP.
- Santos AMB et al. Depressão e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia. **Rev. bras. fisioter.** 2006, 10: 317-324.
- Helfenstein M, Feldmann D: Síndrome da fibromialgia: Características clínicas e associações com outras síndromes disfuncionais. **Rev Bras Reumatol** 2002;42: 8-14.
- Glesen J. **The international classification of headache disorders**, 2nd Edition: application to practice. *Funct Neurol.* 2005; 20 :61-8.
- Schlenk, E.A. Erlen J.A, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S., Sereika S.M., Rohay J.M. Bernier M.J. Heath-related quality on life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. **Qual life res** 1998; 7: 57-65.
- Andrade, T.L. et al. Aplicabilidade do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde - the 12-Item Short-Form Health Survey - em pacientes portadores de esclerose sistêmica progressiva. *J. bras. Pneumol.* 2007; .33: 414-422.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) I: conceptual framework and item selection. **Med Care.** 1992; 30: 473-83.
- Ciconelli R. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "**Medical Outcomes Studies 36-items short-form Health Survey (SF-36)**" [Tese]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina/UNIFESP; 1997.
- Kroenge et al. Common simptoms in ambulatori care. Incidence, evolution, therapy, and outcome. **Am.J. Medicine.** 1989, pp. 86-262.
- Peres M.F.P. Fibromialgia, fadiga e cefaléia. **Einstein.** 2004;2 (S-1): 49-57.
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. **Headache.** 1999; 39:190-6
- Bazzo K.O., Berleze D. B. Tavares R.G. Atividade física e terapias não medicamentosas no manejo da dor crônica: uma revisão da literatura. **Revista Digital Efeportes** 2009; 133, disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd133/terapias-nao-medicamentosas-no-manejo-da-dor-cronica.htm> acessado em 08 out. 2010.
- Riberto M., Pato T. R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta Fisiatr.** 2004; 11: 78-81
- Russell J. I., Vaeroy H., Javors M., Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1992; 35:550-56
- Mense S Neurobiological concepts of fibromyalgia - the possible role of the descending spinal tracts. **Scand J Rheumatol** 2000; 29 suppl: 24-9
- Sampaio L.R.; Moura C.V.; Resende M.A. Recursos fisioterapêuticos no controle da dor oncológica: revisão da literatura. **Rev. Bras. de Cancerologia**, v. 51, n. 4, p. 339-346, 2005.
- Ribeiro K.L., Marinho I. S. F. Fibromialgia e Atividade Física. **Fitness & Performance Journal** 2005; 4: 280-7.
- Martinez J. E. et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibromialgia através do "**Medical Outcome survey 36 item short-form study**". **Rev Bras Reum** 1999, 39:[S.I.] 6: 312-316.
- Berber J.S.S., Kupek E., Berber S.C. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Rev. Bras. Reumatol.** 2005, 45: 47-54.

Recebido em: 02-08-2010

Revisado em: 16-08-2010

Aceito em: 30-08-2010

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Luziel Andrei Kirchner

Rua Visconde de Nacar, n 1200, apto 32, Centro.

Curitiba – PR. CEP 80410-201

Levemir™ uma vez ao dia^{1,2} pode mudar a história dos seus pacientes.

Levemir™, a insulina basal da Novo Nordisk tem ação de até 24 horas no DM2, promovendo menor ganho de peso e menos hipoglicemias.^{1,2,3} Com apenas uma aplicação por dia^{1,2}, a história dos seus pacientes pode mudar.



Referências bibliográficas: 1. Klein O, Lyng L, Erdöm L, Dahlöf B, Navek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and N1544): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):290-299. 2. Rosenstock J, Davies M, Howe PJ, Lazenby J, Koveren C, Schwaninger G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;Mar 31(31):416-16. 3. Philis-Tanikol A, Chagnac M, Clausen F, Palm GM, Roberts VL, Thompson J. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;Oct 29(10):1589-91.

LEVEMIR™ PENFILL™ LEVEMIR™ FLEXPEN™ insulina detemir. Solução injetável 100 U/ml, de análogo de insulina de ação prolongada para injeção subcutânea. Apresentações: Embalagem contendo 5 cartuchos de Levemir PenFill, cada um com 3 ml. Embalagem contendo 5 sistemas de aplicação pré-preenchidos e descartáveis, FlexPen, cada um com 3 ml. Levemir após aberto pode ser manido com você em temperatura ambiente (não acima de 30°C) e somente poderá ser consumido em até 6 semanas. Composição: Cada ml contém insulina detemir 100U/ml, excipientes e água para injeção. Farmacodinâmica: Levemir é um análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com uma ação prolongada. A ação prolongada de Levemir é mediada pela forte autoassociação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia. Indicação: Tratamento de pacientes com diabetes mellitus. Posologia: A dosagem de Levemir deve ser ajustada individualmente. Levemir deve ser administrado uma ou duas vezes ao dia dependendo das necessidades do paciente. Para pacientes que precisam de duas doses ao dia a fim de otimizar o controle de glicose sanguínea, a dose noturna pode ser administrada com a refeição noturna, na hora de dormir ou 12 horas após a dose matinal. A transferência de insulinas de ação intermediária ou prolongada para Levemir pode requerer um ajuste de dose e tempo de administração. Como com todas as insulinas, recomenda-se o monitoramento rigoroso de glicose durante a transição e nas semanas iniciais. O tratamento antidiabético concomitante pode necessitar de ajustes na dose e no tempo de ação das insulinas rápidas ou na dose de antidiabéticos orais. Como em todas as insulinas, nos pacientes idosos e nos pacientes com insuficiência renal e hepática, o monitoramento de glicose deve ser intensificado e a dosagem de insulina detemir deve ser ajustada em uma base individual. Os ajustes na dosagem também podem ser necessários se os pacientes apresentarem um aumento na atividade física, mudarem sua dieta usual ou quando apresentarem doenças concomitantes. Contraindicações: Hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um de seus excipientes. Precauções e advertências: A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento pode, especialmente no Diabetes Tipo 1, causar hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, micção aumentada, sede e perda do apetite, como também respiração com odor cetônico. No Diabetes Tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem levar a cetoacidose diabética, situação essa potencialmente letal. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação às necessidades de insulina. A omissão de uma refeição ou realização de exercícios físicos não planejados e extenuantes podem causar hipoglicemia. Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se melhorado, por exemplo por terapia insulínica intensificada, podem experimentar uma alteração em seus sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser tratados de acordo. Os sintomas usuais de alerta podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo. Normalmente, as doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente. A transferência de um paciente para um novo tipo ou marca de insulina deve ser realizada sob rígida supervisão médica. As alterações de concentração, marca, tipo, espécie (animal, humana, análogo da insulina humana) e/ou método de fabricação (DNA recombinante ou insulina de origem animal) podem resultar na mudança de dosagem. Pacientes usando Levemir podem requerer uma mudança da dosagem usada com suas insulinas habituais. Caso seja necessário um ajuste de dose, este ajuste pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses. Levemir não deve ser administrado intravenosamente visto que pode resultar em hipoglicemia severa. A absorção após administração intramuscular é mais rápida e superior que a absorção após administração subcutânea. Se Levemir for misturado com outras preparações de insulina, o perfil de ação de um ou ambos os componentes individuais mudado. Misturar Levemir com um análogo de insulina de ação rápida como insulina asparta, resulta em um perfil de ação com um efeito máximo inferior e retardado comparado com injeções separadas. Levemir não deve ser usado em bombas de infusão de insulina. A insulina detemir não pode ser utilizada como tratamento primário na cetoacidose diabética e coma hiperosmolar. Gravidez e lactação: Não há experiência clínica com insulina detemir durante a gravidez e lactação. Estudos de reprodução animal não revelaram nenhuma diferença entre insulina detemir e insulina humana com relação a embriotoxicidade e teratogenicidade. Recomenda-se o monitoramento e controle intensificado da glicose sanguínea em mulheres grávidas com diabetes durante toda a gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente declinam no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Depois do parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez. Mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dieta e na dose de insulina. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Interações medicamentosas: Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose. As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina: Antidiabéticos orais; inibidores do mononitratoxídeo (MNOs); agentes beta-bloqueadores não seletivos; inibidores da enzima convertida da angiotensina (ECA); salicatos e álcool. As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina: Tiazóis; glicocorticóides; hormônios da tireóide e beta-simpatomiméticos; hormônio de crescimento e danazol. Agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a recuperação da hipoglicemia. Octreotid/lanreotida podem aumentar e diminuir as necessidades de insulina. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicêmico da insulina. Reações adversas: As reações adversas observadas em pacientes usando Levemir são principalmente dependentes da dose e devido ao efeito farmacológico da insulina. Hipoglicemia é um efeito indesejável comum e pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação a sua necessidade. A partir de investigações clínicas, sabe-se que hipoglicemia ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes tratados com Levemir. Reações no local da injeção são comumente observadas durante o tratamento com Levemir, isto é, em 2% dos pacientes. Estima-se em 12% a porcentagem total de pacientes tratados que devem apresentar reações adversas ao medicamento. Este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança, quando corretamente indicada, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro MS: 1.1766.0019. Levemir™ e marca de propriedade da Novo Nordisk A/S. A positarem os sintomas o médico deverá ser consultado.

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um de seus excipientes. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicêmico da insulina.

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Francisco Matarazzo, 1.500 - 13º andar
CEP 05001-100 - São Paulo/SP - Brasil
© Marca registrada Novo Nordisk A/S
© 2008 Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Ago/2009
www.novonordisk.com.br
Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88
Material destinado à classe médica prescritora



www.mudandoodiabetes.com.br

Levemir™
insulina detemir



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

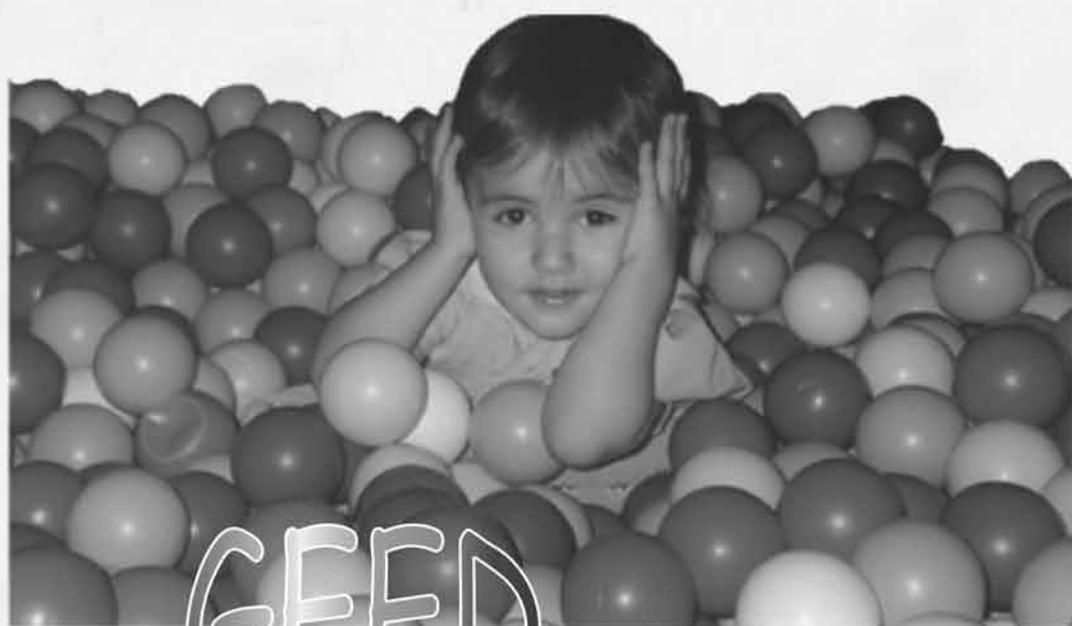
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

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.



“Meu objetivo é controlar a minha glicemia, e não permitir que ela me controle.”

Diabetes Nós Cuidamos é uma aliança que cresce a cada dia em torno do paciente diabético, a partir de uma iniciativa da sanofi-aventis, líder mundial em Diabetes. Visite e recomende www.DiabetesNósCuidamos.com.br, com dicas de nutrição, troca de experiências, palavra de especialistas, serviços, receitas e histórias de vida. Isso é mais que um website. É o nosso compromisso.

sanofi aventis

O essencial é a saúde



DIABETES
NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

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