



# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

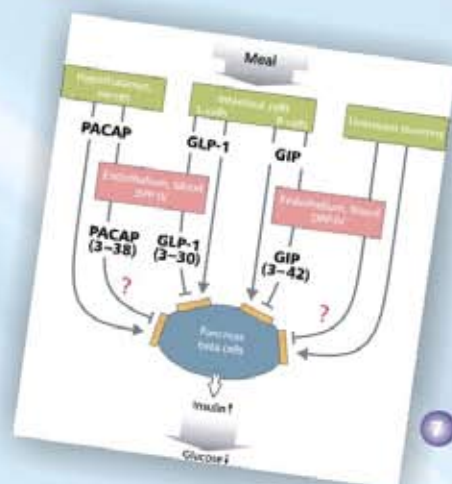
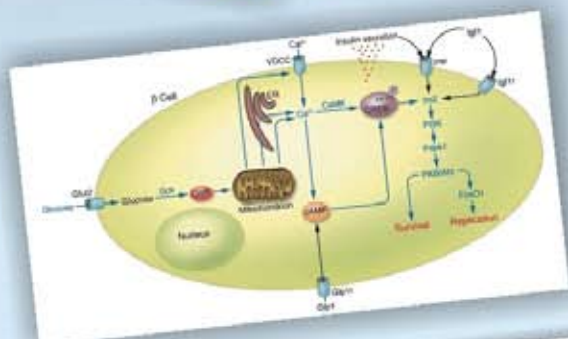
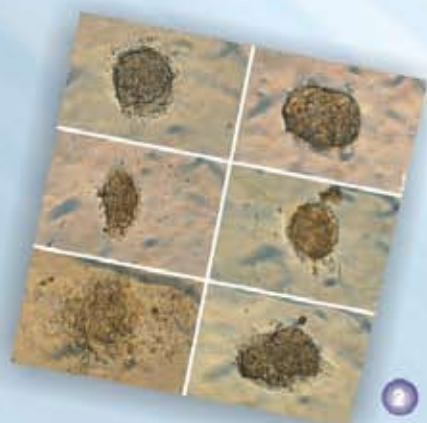
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 7 - NÚMERO 2

ABRIL - 2007

[www.endocrino.com](http://www.endocrino.com)

## Uma nova perspectiva...



## ...no tratamento do Diabetes *Mellitus*.

## Conceito Incretina: da secretina à possibilidade terapêutica

A história das INCRETINAS iniciou-se em 1902 quando William M. Bayliss e *Ernest H. Starlin* publicaram um artigo denominado “**The mechanism of pancreatic secretion**”, onde demonstraram que extratos ácidos da mucosa intestinal continham um fator que estimulava, por via sanguínea, o pâncreas exócrino o qual chamaram de **secretina**. Com esta descoberta, quebraram o conceito vigente de que todas as funções corporais eram controladas pelo sistema nervoso, introduziram a palavra hormônio para toda substância que influenciasse a função de um órgão a distância e inauguraram a **Endocrinologia Intestinal**.

Em 1906, *Moore et al* utilizaram extrato de mucosa duodenal em pacientes com diabetes tipo 1, que negataram a glicosúria. Mas foi a descoberta da insulina por *Banting e Best* em 1921 que proporcionou uma busca sistemática por algum hormônio intestinal que influenciasse o metabolismo glicêmico. Tanto que, em 1929, *Edgar Zunz e Jean La Barre* listaram dez publicações que avaliaram o efeito da secretina na glicemia, com resultados diversos. *La Barre*, em 1932, introduziu pela primeira vez o termo “incrétine” (incretina) para a substância extraída do intestino, que produzia hipoglicemia e não estimulava a secreção pancreática exócrina. Nesta mesma publicação, ele considerou o uso desta substância em pacientes diabéticos no futuro. Em 1935, *Hans Heller* utilizando o extrato duodenal em humanos, publicou a queda glicêmica nos indivíduos estudados e considerou que este extrato possuía um hormônio insulínico, que chamou de duodenina. Em sua publicação, escreveu: “a aplicação a longo prazo da duodenina deverá proporcionar a restituição das células da ilhota pancreática”.

No final dos anos 30, um fisiologista americano, *Andrew C. Ivy* – descobridor da colecistocinina - foi chamado para avaliar a possibilidade de um hormônio intestinal atuar sobre a glicemia. Publicou estudos, entre 1939 e 1940 (59 publicações em 1940), com extrato intestinal que foram considerados questionáveis pela comunidade científica. As publicações de *Andrew C. Ivy* foram realizadas no início da segunda guerra mundial, sendo que a pesquisa médica na maioria dos países europeus restringiu-se aos problemas de saúde relacionados à guerra. Após o término desta, a pesquisa médica voltou a crescer, porém a busca pela incretina não entrou na lista de prioridades por um longo período.

No início dos anos 60, a descoberta do radioimunoensaio (que rendeu ao Dr *Rosalyn S. Yalow* o prêmio Nobel de fisiologia em 1977) possibilitou a dosagem da insulina sérica e reascendeu o interesse por fatores intestinais que melhorariam a resposta insulínica. Com isso, foi observado que a glicose administrada por via oral proporcionava uma maior resposta insulínica comparada com a administração endovenosa. *Perley e Kipnis* estimaram que 50% da insulina secretada após uma ingesta oral de glicose devia-se a fatores gastrointestinais. Assim, em 1964, o conceito *incretina* estava provado e quantificado. Em 1969 a relação entre os hormônios insulínicos intestinais com o pâncreas foi sucintamente descrita por *Unger e Einsentraut* como “**eixo entero-insular**”. Mas ainda faltava saber o que era (ou eram) estes hormônios.

Em 1970, *James C. Brown* sequenciou e isolou da mucosa intestinal um novo peptídeo que chamou de *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP), pelo efeito inibitório na secreção ácida gástrica em cães. Em 1973, com *John Dupré*, provou a atividade insulínica do GIP em humanos e sugeriu o acrônimo: “*glucose-dependent insulintropic polypeptide*” para a sigla GIP. Nos 15 anos seguintes, trabalharam juntos, estudando o GIP e tentando provar seu papel na secreção insulínica e na supressão do glucagon. No entanto, o efeito do GIP como incretina, mostrava-se fraco e a busca por outra incretina, mais efetiva, tornou-se mandatória.

Em 1985, um novo peptídeo intestinal foi identificado a partir do preproglucagon, chamado de *Glucagon Like-Peptide 1* (GLP-1). Em 1987, três grupos de pesquisadores demonstraram que uma isoforma truncada do GLP-1 (7-36) possuía grande potencial insulínico. Este foi considerado o ano do nascimento do GLP-1 como uma nova possibilidade terapêutica para o diabetes.

No entanto, logo se percebeu que o GLP-1 possuía uma meia vida muito curta

em humanos, sendo rapidamente degradado por uma enzima chamada **dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)**. Portanto, para que o GLP-1 conseguisse agir a nível pancreático, era necessário vencer a barreira, naturalmente imposta pela DPP-4. Frente à dificuldade, surgiram duas opções: buscar uma molécula que fosse análoga ao GLP-1, mas que não fosse clivada pela DPP-4 ou inibir a enzima DPP-4, garantindo o efeito pancreático do GLP-1 produzido a nível intestinal.

Logo após conseguiu-se identificar um análogo do GLP-1 através da saliva do réptil **Gila monster** (*Heloderma suspectum*) que não era clivado pela DPP-4. Além disso, estudos com animais deficientes em DPP-4 permitiram identificar moléculas que podiam inibir especificamente a DPP-4, que foram chamadas de **vildagliptina** e **sitagliptina**. Da identificação, seguiram-se experimentos seqüenciais com estas moléculas até a aprovação para uso em humanos. Com estes estudos, características como aumento da secreção insulínica de forma glicose-dependente e supressão do glucagon tornaram-se evidentes, sugerindo uma opção de tratamento mais abrangente para o diabetes.

O interessante é que, ainda que muito modernas, as incretinas trazem, pelo menos, 105 anos de evidências em torno de um conceito. Ainda que pareça longa, a história não acabou. Com o uso clínico destes medicamentos em 2007, inicia-se um novo capítulo, que ajudaremos a escrever.

### **Rafael Loch Batista**

Serviço de Endocrinologia – Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/RS  
Consultor Científico – Novartis Biociências

### Editores Chefes

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)  
Telma L. Skare (FEPAR)

### Editores

André F. Piccolomini (McGill-Ca)  
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)  
Gleyne L. K. Biagini (HUEC)  
João Carlos Repka (HAC)  
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)  
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)  
Maria Augusta Zella (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Salmo Raskin (PUC-PR - FEPAR)  
Stenio L. Camacho (FEPAR)  
Wilson Eik Filho (UEM)

### Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
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)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A.B. Borba (HUEC)  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Marcelo Leitão (UNICENP)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)  
Maressa Priscila Krause (UFPR)  
Milene Frey (UFPR)  
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.  
Diabetes Care Manager- (Los Angeles  
Children Hospital)  
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Priscila B. Dabaghi (UTP)  
Regina M. Vilela (UTP)  
Ricardo Ribeiro Gama ( FEPAR)  
Rosana Radominski (UFPR)  
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Priscila Coutinho, Thaisa Jonasson, Patrícia Teixeira de Freitas, Jeanne D Gama

### Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva  
(Bibliotecárias FEPAR)

### Impressão: Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616

BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3

Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970

e-mail: edipar@edipar.com.br

### Revisão final: GEED-HUEC

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



Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista médico-científica trimestral de distribuição gratuita.

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

## Sumário

### Editorial

#### Artigo de Revisão

Oftalmopatia de Graves.....650

#### Contribuição Original

Tolerância, auto-imunidade e doenças endocrinológicas.....655

#### Artigos Originais

The correlation of fasting glucose with body mass index and waist circumference in a female population in the south of Brazil.....659

Avaliação dos níveis de anticorpo anticardiolipina em pacientes diabéticos com úlcera de pé.....662

#### Relato de Casos

Rabdomiólise induzida por hipolipemiante.....666

Crescimento de tumor de hipófise após radiocirurgia.....669

Síndrome milk-alkali e intoxicação pela vitamina D.....673

### Capa

#### FIG 1: Gila Monster

Size: 9-14 inches in body length

Lifespan: 20-30 years

Offspring: 3-8 at a time

Habitat: Desert, canyons, and rocky foothills

Diet: Reptile and bird eggs, nesting birds, baby rodents

[google.com.br](http://google.com.br)

**FIG 2:** Islets cell morphology. Human islets were cultured in the presence, or absence, of GLP-1 (10 nM, added every 12 h). Human islets on d 1, control (A) and GLP-1-treated islets (B); d 3, control (C) and GLP-1 treated (D); and d 5, control (E) and GLP-1 treated (F). Pictures are representative of islets morphology as observed by culturing human islets from three independent donors. [Endojournals.org](http://Endojournals.org)

**FIG 3:** Glucose enters the  $\beta$  cell via glucose transporter 2 (Glut2; and is phosphorylated to glucose-6-phosphate (G6P) by Gck. Further metabolism of glucose increases the expression of Irs2, possibly through CREB phosphorylation by increase of cytosolic calcium levels generated via voltage-dependent calcium channels, the ER, and mitochondria. The calcium effect is mediated by calmodulin-dependent protein kinases. Calcium can also increase cAMP levels in  $\beta$  cells. Increased Irs2 activity can then activate a signalling cascade that leads to  $\beta$  cell replication (via FoxO1 nuclear exclusion) and  $\beta$  cell survival (via PKB/Akt). This pathway can be augmented by cAMP signaling through GLP1 receptors (Glp1r). *J. Clin. Invest.* 117:81-83 (2007).

**FIG 4:** Ilhota de Langerhans, células alfa em azul, células beta em laranja. GLP1 em azul e GIP em rosa - [google.com](http://google.com)

**FIG 5:** Receptores na célula beta para o GLP1 e o GIP - [google.com](http://google.com)

**FIG 6 :** Glucagon is a 29 amino acid peptide hormone liberated in the  $\alpha$  cells of the islets of Langerhans. Fita vermelha, aminoácido - [glucagon.com](http://glucagon.com)

**FIG 7:** Mecanismo de ação das incretinas. *Diabetologia 2005*

**FIG 8:** Estrutura da DPP4 – [Laboratórios Merck](http://Laboratórios Merck)

# ARTIGO DE REVISÃO

## OFTALMOPATIA DE GRAVES

### *Graves Ophthalmopathy*

ANGELA REGINA NAZARIO<sup>1</sup>  
PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO<sup>1</sup>

Descritores: Hipertireoidismo, Oftalmopatia, Doença de Graves  
Key words: Hypertireoidism, Ophthalmopathy, Graves Disease

#### Resumo

A oftalmopatia de Graves é manifestação comum nos pacientes portadores de hipertireoidismo por doença de Graves e confere morbidade significativa à patologia. A doença é multifatorial e composta por processos mecânico, imunológico e celular. Fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos na sua patogênese. O diagnóstico é baseado em parâmetros clínicos bem estabelecidos e queixas oculares. O tratamento segue conforme o grau de acometimento ocular associado ao controle clínico do hipertireoidismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 650-654.**

#### Abstract

Graves ophthalmopathy is a common manifestation on hyperthyroidism patients due to Graves disease and confers significant morbidity to this pathology. The disease is multifactorial and is composed by mechanic, immunologic and cellular mechanisms. Genetic, immunological and ambiental factors are involved in its pathogenesis. Diagnoses is suspected based upon clinical parameters and ocular disease. Treatment is adopted in accordance with ocular accometiment and associated with hyperthyroidism control. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 650-654.**

#### INTRODUÇÃO

A oftalmopatia de Graves (OG) é manifestação comum da doença autoimune da tireóide ocorrendo em 25 a 50% dos pacientes com hipertireoidismo por doença de Graves, porém apenas 2 a 3% dos casos apresentam-se de forma mais intensa e grave. É a causa mais comum de proptose e a principal desordem inflamatória orbital em adultos. Representa 85% dos casos de exoftalmia bilateral e 50% dos casos de exoftalmia unilateral<sup>1</sup>.

Além da associação com a Doença de Graves, a OG pode estar presente em cerca de 10% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e em 5% pode aparecer de forma isolada (oftalmopatia eutiroidea)<sup>2</sup>.

A combinação de oftalmopatia e hipertireoidismo por Doença Graves ou tireoidite de Hashimoto pode ser denominada thyroid associated ophthalmopathy (TAO) ou ainda *thyroid eye disease (TED)*<sup>3</sup>.

Clinicamente, a inflamação associada à orbitopatia pode ser classificada em dois subtipos: **Tipo 1** caracterizado por envolvimento do tecido conjuntivo e gorduroso da órbita e **Tipo 2** resultando do envolvimento dos músculos extra oculares. Os dois tipos apresentam curso clínico diferente, sendo que o tipo 1 tem prognóstico melhor e raramente evolui com perda visual. O tipo 2 têm doença mais agressiva com risco de diplopia, retração palpebral e compressão do nervo óptico. Alguns pacientes podem apresentar envolvimento simultâneo dos tipos 1 e 2<sup>4</sup>.

#### PATOGÊNESE

Fatores genéticos podem estar envolvidos na patogênese

da doença de Graves e subsequente desenvolvimento da oftalmopatia. Aproximadamente 20 a 60% dos doentes afetados pela doença de Graves têm história familiar e gêmeos homozigóticos têm concordância de 35%. Pacientes com doença de Graves expressam antígenos leucocitários tipo HLA-B8, DR3 e DQA1 que aumentam a suscetibilidade. O antígeno HLA DR  $\beta$  \*07 pode oferecer proteção<sup>5</sup>.

Fatores ambientais podem contribuir para a doença autoimune. Estes podem ser: cirurgia da tireóide, tabagismo, exposição à radiação, gravidez, inflamação e trauma da glândula tireóide. Apesar de controverso, infecções microbianas por agentes como a *Yersinia enterocolitica* podem aparecer associados (provavelmente devido a semelhança molecular da bactéria com receptor do TSH)<sup>6</sup>.

O tabagismo aumenta o risco de envolvimento ocular provavelmente por causar hipóxia tecidual ou inflamação direta por liberação de radicais livres do tabaco<sup>7</sup>.

O radioiodo acentua a oftalmopatia. A piora é tipicamente branda e temporária.

A OG é doença multifatorial composta por processos mecânicos, imunológicos e celular<sup>8</sup>. Os linfócitos T e B, células inflamatórias e fibroblastos estão envolvidos numa grande reação com produção de citocinas e mediadores químicos confinados dentro do espaço orbital ósseo e o estresse mecânico propaga o processo.

O antígeno alvo é, provavelmente, o receptor do TSH (TSHr). Os tecidos orbitais expressam mais receptores para TSH do que outros locais extra tireoidianos<sup>9,10</sup>. Pacientes com orbitopatia mais grave têm maiores níveis de anticorpos antiTSHr e o nível de anticorpos circulantes se correlaciona com a gravidade da doença ocular<sup>9</sup>.

Alternativamente, auto anticorpos antiTSHr podem apresentar reação cruzada com antígenos orbitais, porém em estudos com transferência placentária de anticorpos anti TSHr não houve orbitopatia de Graves neonatal<sup>9</sup>.

Análise histológica mostra excesso de glicosaminoglicanos e expansão do tecido conjuntivo retro-orbital. Estudos recentes demonstraram que os fibroblastos apresentam fenótipo tecido específico. Os fibroblastos orbitais expressam um receptor CD40 não encontrado nos demais fibroblastos de outros tecidos. A ligação deste receptor CD40 com seu ligante CD154 resulta em múltiplos eventos com aumento da síntese de ácido hialurônico, aumento de citocinas e manutenção da resposta inflamatória<sup>10</sup>. Neste processo soma-se o fato destes fibroblastos apresentarem uma atividade proteolítica diminuída por falta de expressão da hialuronidase<sup>6,10</sup>.

Além do aumento da síntese e diminuição da degradação dos glicosaminoglicanos a expansão do tecido adiposo contribui para o aumento do volume orbital. Os pré adipócitos expressam receptor para TSH e parecem relacionar-se com sua maturação para adipócito maduro<sup>11</sup>.

Em estudos, ligantes endógenos do receptor PPAR- $\gamma$  em pré adipócitos induzem sua maturação. Aumento da expressão do PPAR- $\gamma$  e adiponectina foram encontrados nos pacien-

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: angela.s@netpar.com.br

tes com oftalmopatia de Graves<sup>12</sup>. Foi descrito um caso de um paciente diabético com oftalmopatia de Graves com recidiva da doença após uso do agonista PPAR $\gamma$  (pioglitazona)<sup>13</sup>. Neste caso o paciente melhorou após retirada da medicação, sugerindo que estes medicamentos podem estar relativamente contra indicados nestes pacientes<sup>14</sup>.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

Espasmo e retração palpebral com exposição das escleróticas associadas ao movimento ocular alterado ficam evidentes no exame cuidadoso do paciente. Quando orientado a mover os olhos para baixo, ocorre atraso do movimento palpebral em relação ao movimento do globo ocular (sinal de *lig-lag*) e quando direciona o olhar para cima ocorre atraso do globo em relação à pálpebra (*globe lag*).

A astenia dos músculos extra-oculares manifesta-se pela incapacidade de movimentação normal do globo ocular principalmente em obter e manter convergência. Os músculos mais afetados são o reto medial e o inferior, comprometendo a abdução e elevação do olho.

Os primeiros sinais e sintomas são irritação e lacrimação dos olhos. A falta de oclusão do olho promove ressecamento e ulcerações da córnea. A perda da epitelização da córnea, diagnosticada na lâmpada de fenda é muito dolorosa e em geral conseqüente à exposição ocular durante o sono (lagofalmo).

O grau de exoftalmia pode ser medido objetivamente com o exoftalmômetro de *Hertel* ou *Luedde*. Este instrumento permite a mensuração da distância entre o ângulo lateral da órbita óssea e uma tangente imaginária perpendicular à parte mais anterior da córnea. Geralmente o limite superior não ultrapassa 20mm, nos casos mais graves pode chegar a 30mm<sup>14</sup>. Na população brasileira o limite é de 13 a 22mm<sup>15</sup>.

A pressão intraorbital pode ser medida por um instrumento específico (orbitonômetro) ou por avaliação clínica (compressão com dedo polegar do examinador). O aumento da pressão intraorbital é uma das indicações de gravidade<sup>15,16</sup>.

A acuidade e campo visual estarão comprometidos se a doença afetar o nervo óptico.

Alteração na percepção das cores é um dos primeiros sinais de sofrimento isquêmico do nervo óptico. Deve-se a diminuição do fluxo sanguíneo por compressão ao nível da inserção dos músculos extra-oculares junto ao forame óptico<sup>15,16</sup>.

A *American Thyroid Association* classifica as alterações oculares pelo uso de um sistema mnemônico em que as primeiras letras de cada categoria formam o termo *NOSPECS*(classificação de *Werner*)<sup>16,17</sup>:

Classe 0 - **No signs**: sem sinais ou sintomas físicos

Classe 1 - **Only signs**: apenas sinais, sem sintomas ( sinais limitados à retração da pálpebra superior, olhar fixo, atraso palpebral e proptose até 22mm)

Classe 2 - **Soft tissue swelling**: envolvimento de tecidos moles(sinais e sintomas)

Classe 3 - **Proptosis**: proptose >22mm

Classe 4 - **Extraocular muscle**: envolvimento de músculos extra-oculares

Classe 5 - **Corneal exposure**: envolvimento da córnea

Classe 6 - **Sight loss**: perda da visão por envolvimento do nervo óptico.

Desde 1999, um grupo europeu reúne-se periodicamente para organizar um protocolo de atendimento aos pacientes com OG e padronizar os parâmetros para estudos.

O grupo é formado por endocrinologistas e oftalmologistas dos 12 maiores centros com experiência no manejo dos pacientes com oftalmopatia de Graves.

A *European Group on Graves Orbitopathy* (EUGOGO) acredita que o exame clínico do paciente é fundamental no

atendimento da doença<sup>18</sup>. Os exames de imagem ficam reservados para quando o diagnóstico é duvidoso, nos casos de doença unilateral e na suspeita de neuropatia óptica. O grupo sugere que pacientes deveriam passar por um *screening* usando um questionário onde o paciente responde apenas sim ou não a sinais e sintomas da doença. Também usa uma escala para exame de rotina com parâmetros objetivos e subjetivos para avaliar a resposta ao tratamento.

Questionário para selecionar os pacientes que devem ser encaminhados para especialista de acordo com EUGOGO:

Pacientes com história de Doença de Graves que não têm sintomas ou sinais de OG, não necessitam de encaminhamento para especialista. Pacientes com apresentações incomuns (OG unilateral ou OG eutireoideo) devem ser encaminhados. Todos os outros casos devem passar por um *screening* de acordo com o protocolo abaixo:

Encaminhamento **urgente** se responder para qualquer das perguntas seguintes, principalmente se for recente<sup>19</sup>:

### • SINTOMAS:

- Piora da visão inexplicada?
- Mudança na intensidade ou qualidade da coloração da visão em um ou ambos os olhos?
- História do(s) olho(s) de repente saltarem? (sub-luxação)

### • SINAIS:

- Opacidade da córnea?
- Papiloedema?

Encaminhamento não urgente se responder "sim" para qualquer das perguntas seguintes:

### SINTOMAS:

- Sensibilidade anormal dos olhos à luz: incomodo ou deterioração da visão nos últimos 1-2 meses?
- Olhos com sensação de areia que não melhoram com o uso de colírios artificiais por 1 semana?
- Dor dentro ou atrás dos olhos: incomodo ou deterioração de visão nos últimos 1-2 meses?
- Aparência dos olhos e/ou pálpebras mudou nos últimos 1-2 meses?
- Aparência dos olhos tem causado preocupação ao paciente?
- Pode ver duas imagens separadas quando deveria ver só uma, e isso tem piorado?

### SINAIS:

- Dificuldade na retração das pálpebras?
- Vermelhidão Anormal ou edema nas pálpebras ou conjuntivas?
- Restrição dos movimentos dos olhos?
- Inclinação da cabeça para evitar visão dupla?

## Recomendações para avaliação da Oftalmopatia de Graves por equipe multidisciplinar especializada<sup>19</sup>:

(a) Sinais de atividade baseada nos sinais clínicos de inflamação: escore de atividade clínica (CAS). O escore final (máximo 7) é por todos os itens presentes:

- Dor retro-bulbar espontânea
- Dor com olhar atento para cima e para baixo
- Vermelhidão nas pálpebras
- Vermelhidão na conjuntiva
- Edema nas pálpebras
- Inflamação na carúncula e/ou plica
- Edema conjuntival

(b) Sinais de severidade:

- Abertura da pálpebra (distância entre as margens das pálpebras em mm com o paciente olhando em posição primária, sentado e com fixação distante)
- Edema das pálpebras (ausente, leve, moderada, severa)

- Vermelhidão das pálpebras (ausente, presente)
- Vermelhidão das conjuntivas (ausente, leve, moderada, severa)
- Edema conjuntival (ausente, presente)
- Inflamação da carúncula ou plica (ausente, presente)
- Exoftalmo (medida em mm usando exoftalmometro Hertel e distância intercantal no paciente)
- Escore de diplopia subjetivo (0: sem diplopia; 1: intermitente; 2: inconstante; 3: constante)
- Envolvimento dos músculos oculares
- Envolvimento da córnea (ausente, ceratose, úlcera)
- Envolvimento do nervo óptico

- Melhor correlacionado com acuidade visual
- Visão colorida
- Campo visual
- Disco óptico
- Defeito reflexo pupilar (ausente, presente)

**Como determinar doença ativa?**

Avaliar atividade da doença é importante para escolher o tratamento a ser instituído.

Um dos índices mais usados na atualidade é o CAS (*Clinical activity score*) elaborado por Mouritz e col<sup>19</sup>. Atribui-se um ponto para cada achado clínico:

CAS – Clinical Activity Score		
0-2	Dor:	- sensação dolorosa espontânea do globo ocular - dor à movimentação do globo ocular
0-2	Hiperemia:	- das pálpebras - da conjuntiva
0-3	Edema :	- da conjuntiva - da carúncula - das pálpebras
0-1	Proptose	- aumento de 2mm ou mais no período de observação
0-1	Acuidade visual	diminuição de uma ou mais linhas na escala de Snellen no período de observação
0-1	Musculatura extra-ocular	diminuição de 5 ou mais graus dos movimentos oculares em qualquer direção durante período de observação.

**RECURSOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEM**

A tomografia computadorizada (TC) é um dos melhores exames para visualização orbitária na oftalmopatia de Graves. Com a TC pode-se visualizar o envolvimento muscular de forma bastante sensível. Deve-se apenas evitar o uso de contraste iodado precedendo o tratamento do hipertireoidismo com radioiodo<sup>20</sup>.

A ressonância magnética também pode ser útil por visualização do nervo óptico e dos músculos extra-oculares. A presença de hipersinal em T2 nos músculos reflete acúmulo de água na bainha muscular e serve como indicador de doença ativa.

A ultra-sonografia, apesar de oferecer poucas informações da órbita posterior e da estrutura óssea, pode ajudar na avaliação da musculatura extra-ocular. As informações com o exame dependem da experiência do examinador<sup>20,21</sup>.

Os exames de imagem não são necessários em todos pacientes com OG, na maioria das vezes o diagnóstico é baseado nos achados clínicos. A TC ficaria reservada para quando sinais e sintomas são atípicos (paciente com severa dor a movimentação dos olhos) e o diagnóstico não está claro. Também para os casos onde a OG aparece com função tireoidiana normal. No mapeamento e cálculo da dose no tratamento radioativo e na definição das estruturas anatômicas para programar tratamento cirúrgico<sup>21</sup>.

**AValiação LABORATORIAL**

Os exames laboratoriais limitam-se a avaliação da função da tireóide com dosagens do TSH, T4 total e livre e T3. A pesquisa dos anticorpos anti peroxidase, anti tireoglobulina e anti receptor do TSH também pode ser útil.

A quantificação de glicosaminoglicanos (GAG) descrito por Hansen e col reflete doença ocular ativa, mas de pouca utilidade prática por sofrer influencia de outras doenças imunológicas que também cursam com aumento de excreção de GAG<sup>22</sup>.

**COMO ESCOLHER O TRATAMENTO?**

É fundamental caracterizar se a doença está ativa para es-

tabelecer a terapia mais adequada. O exame clínico evolutivo é o mais fiel para identificar atividade e gravidade OG<sup>23,24,25</sup>.

De acordo com a gravidade podemos dividir em OG leve, moderada e severa<sup>23,24,25</sup>.

**OG leve<sup>22</sup>:**

Nestes pacientes em geral ocorre retração palpebral, edema e a proptose é moderada. Não há indícios de progressão da doença. O uso de medidas locais geralmente são suficientes:

- a - uso de colírios lubrificantes à base de metilcelulose a 5 ou 10%,
- b - elevação da cabeça durante o repouso para melhora do edema
- c - uso de tampão ocular ou pomadas lubrificantes no caso de exposição da esclera
- d - agente tóxico bloqueador adrenérgico para melhorar a retração palpebral (atribuída ao tônus simpático aumentado no hipertireoidismo), o mais usado é o sulfato de guanetidina a 5 ou 10%
- e - uso de óculos escuros para reduzir a fotofobia
- f - suspensão do fumo quando associado.

**OG moderada<sup>22,30</sup>**

Apresenta-se como processo ativo e lentamente progressivo. O exame pode demonstrar hiperemia associado a edema palpebral e conjuntival (quemose), discreto comprometimento da musculatura ocular e leve diminuição da visão por neuropatia óptica<sup>26,27,28,29,30</sup>. Para estes casos, além das medidas locais, teremos duas opções para sugerir:

- a - radioterapia orbitária isolada: quando o caso admite uma espera nos resultados do tratamento de 1 a 8 semanas. Administração de 1500 a 2000 cGy (rads) por órbita, fracionado em 10 sessões, usando-se incidência frontal e lateral num período de 2 semanas.

A radioterapia é muito efetiva em combater o processo inflamatório agudo porque as células inflamatórias e os linfócitos são radiosensíveis.

Infelizmente, a retração palpebral e estrabismo podem piorar com este tratamento. Se forem usadas doses mais altas de radioterapia corre-se risco de fibrose orbital, neopla-

sia secundária, neuropatia óptica. Nos pacientes diabéticos, recomenda-se cautela por risco aumentado de complicações microangiopáticas, incluindo hemorragia macular e exsudato, má perfusão e neovascularização, que podem ocorrer anos após o tratamento.

b - radioterapia associada a corticóide: seu uso está indicado quando o processo tem evolução mais rápida e intensa. Costuma-se usar o equivalente de 60 a 100mg de prednisona.

#### OG severa<sup>22,25,30,31,32</sup>

Doença em estado mais avançado onde há risco de perda da visão. O tratamento deverá ser mais agressivo e o objetivo será preservação da visão. As opções serão:

##### 1- Corticóides em altas doses:

-prednisona 90 a 120mg/dia até melhora do paciente e depois diminuição gradativa da medicação<sup>25</sup>.

-pulsoterapia com metilprednisolona 15mg/kg peso EV em 250ml de soro fisiológico durante 60-90 minutos em dias alternados, num total de 4 ciclos. A dose será diminuída para 7,5mg/kg peso por mais 4 semanas(esquema padronizado por Pinchera e cols)<sup>31</sup>.

Em estudo recente, *Wakelkamp* e cols mostraram 15 pacientes com OG ativa, randomizados para receber tratamento com pulso EV ou apenas descompressão cirúrgica.

Encontraram: em 5 de 6 pacientes (82%) do tratamento cirúrgico e em 4 dos 9 (45%) com pulso necessitaram um tratamento cirúrgico adicional para descompressão. Os autores sugerem que a pulsoterapia seria mais útil que o tratamento cirúrgico nestes casos<sup>32</sup>.

-injeção retrobulbar de esteróides como opção para minimizar os efeitos sistêmicos dos corticóides. Além da resposta não ser boa há o risco de se injetar dentro da câmara ocular e, portanto raramente é usado<sup>31,34,35</sup>.

-imunossuppressores: geralmente não usados por não oferecer vantagens em relação aos corticóides e necessidade de monitorização cuidadosa dos efeitos tóxicos. Estando indicados quando o uso de corticóides estiver contra indicado (diabetes, doença psiquiátrica grave e hemorragia digestiva). As drogas disponíveis são o metotrexate, ciclofosfamida e ciclosporina<sup>33</sup>.

A ciclosporina pode ser usada para facilitar a retirada do corticóide na dose de 50mg duas vezes ao dia e posteriormente ser retirada.

**2-Tratamento cirúrgico:** as indicações para intervenção cirúrgica são a neuropatia óptica, diplopia, exposição da córnea e finalmente para correção estética<sup>34</sup>.

O objetivo é aumentar a capacidade da órbita e acomodar o seu conteúdo.

a - descompressão orbital: realizada por remoção de uma ou mais paredes ósseas orbitais e/ou remoção da gordura orbitária. O procedimento não é isento de riscos. A complicação mais comum é desenvolvimento ou piora do estrabismo. Outras complicações incluem disfunção do nervo infraorbital, perda da visão, infecções, hemorragia, fístula líquórica e lesão do ducto nasolacrimal. Estas complicações podem ser evitadas por manejo pré-operatório adequado (evitar uso de aspirina e antiinflamatório não hormonal e o hipertireoidismo deve estar controlado).

b - reparo do estrabismo: este tratamento oferece melhores resultados se realizado após a cirurgia de descompressão e se o desvio dos olhos permaneceu estável por pelo menos 6 meses.

c - cirurgia palpebral: é procedimento para ser realizado após descompressão e correção do estrabismo. Inclui a tarsorrafia lateral, a cirurgia dos músculos de *Muller* e do levantador, correção da ptose palpebral e blefaroplastia com remoção de gordura orbital<sup>32,34,35,36</sup>.

##### 3-Outros tratamentos:

a - plasmaferese: pouco usada por seus benefícios ques-

tionados e transitórios além dos riscos.

b - análogos da somatostatina: pode ser usada para inibir IGF1 e citocinas inflamatórias presentes na OG<sup>34</sup>. Pode ser usada para estabelecer atividade da doença através do *octreoscan* (provavelmente por ligar-se ao receptor da somatostatina nos linfócitos que infiltram a órbita).

c - pentoxifilina e colchicina: inibem as citocinas no processo inflamatório<sup>35</sup>.

#### RADIOIODO E OG

Num estudo *Bartelena* e col comparavam tratamentos da doença de Graves com alterações oculares<sup>36,37</sup>. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com radioiodo, droga anti tireoidiana (metimazole) ou radioiodo associado a prednisona profilática. A doença ocular piorou em 15% dentro de 6 meses pós radioiodo, em 2,7% dos pacientes tratados com anti tireoidiano e em nenhum paciente tratado com radioiodo associado a prednisona. Em 65% dos casos houve regressão dos sintomas em 2 a 3 meses e em 8% dos casos houve necessidade de terapia adicional.

Os autores concluíram que o grau de piora da oftalmopatia no tratamento com radioiodo pode ser prevenido pelo uso de corticóide.

Desta forma, seria recomendável cautela na indicação do tratamento com radioiodo para pacientes com OG ativa. Quando estiver indicado seu uso deverá ser precedido do uso de prednisona 40 a 60mg/dia<sup>35,36,37</sup>.

#### O FUTURO

Os antagonistas da Interleucina 1 (IL1) têm mostrado *in vitro* serem efetivos no controle da produção dos glicosaminoglicanos pelos fibroblastos e podem representar a terapêutica futura para a OG. Os agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), parecem ser os agentes de escolha já que o TNF alfa é um importante fator envolvido na inflamação. No entanto os resultados são contraditórios já que *in vitro* o TNF alfa inibe a adipogênese orbitária e a expressão do receptor do TSH em fibroblasto<sup>37</sup>.

#### CONCLUSÃO

Nestes últimos anos inúmeros estudos desvendaram muito sobre a fisiopatologia da doença de Graves e com isto importantes passos foram dados para o tratamento desta patologia.

#### Referências:

- DALLOW RL, NETLAND PA. Management of thyroid-associated orbitopathy (Graves' disease). In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. **Principles and practice of ophthalmology**. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2000. p. 3082.
- GOUCH SC. The genetics of Graves' disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2000; 29(2): 255-66.
- FRIEDMAN JM, FIALKOW PJ. Genetics of Graves' disease. **Clin Endocrinol Metab** 1978; 7(1): 47-65.
- NUNERY WR. Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis. **Ophthalmol Clin North Am** 1991; 4:73-88.
- BRIX TH, KYVIK KO, CHRISTENSEN K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86(2):930-4.
- WEETMAN AP, HUNT PJ. The immunogenetics of thyroid-associated orbitopathy. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1999; 107(Suppl): S149-51.
- NUNERY WR, MARTIN RT, HEINZ GW, et al. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg** 1993; 9(2): 77-82.
- CLAGUE R, MUKHTAR ED, PYLE GA, et al. Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control function. **J Clin Endocrinol Metab** 1976;43:550.



9. BAHN RS. Pathophysiology of Grave's ophthalmopathy: the cycle of disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(5):1939-46.
10. KAZIM M, GOLDBERG RA, SMITH TJ. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. **Arch Ophthalmol** 2002;120(3):380-6.
11. VALYASEVI RW, HARTENECK DA, DUTTON CM, et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(5):2352-8.
12. KUMAR S, LEONTOVICH A, COENEN MJ, et al. Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzles-related protein-1 in orbital adipogenesis. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90(8): 4730-5.
13. STARKEY, HEUFELDER A, BAKER G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidine uses? **J Clin Endocrinol Metab** (2003) pp55-59
14. MIGLIORI ME, GLADSTONE GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. **Am J Ophthalmol** 1984;98:438.
15. RODRIGUES ALVES, CA. Contribuição ao estudo da exoftalmometria. Resultado de 704 medições com o exoftalmômetro de Hertel. **Arq Bras Oftal** p. 5, 1983.
16. WERNER SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1969; 29(7):982-4.
17. WERNER SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. **J Clin Endocrinol Metab** 1977;44(1):203-4.
18. THE EUROPEAN GROUP ON GRAVES ORBITOPATHY (EU-GOGO). Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. **European Journal of Endocrinol** (2006) 155 387-389.
19. MOURITZ, M.P.H.; KORNEF, L.; WIERSINGA, W.M. et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy. A novel approach. **Brit J Ophthalmol**, v.73, p.639-644. 1989
20. CHAR DH, NORMAN D. The use of computed tomography and ultrasound in the evaluation of orbital masses. **Surv Ophthalmol** 1982; 27(1):49-63.
21. WALL JR, HOW J. Graves' ophthalmopathy. Boston (MA): **Blackwell Scientific**; 1990.
22. BAHN RS, GORMAN CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1987; 16:391-407.
23. PRUMMEL MF. Graves' ophthalmopathy: diagnosis and management [editorial]. **Eur J Nucl Med** 2000; 27(4):373-6.
24. BRENNANMW, LEONECRJR, JANAKI L. Radiation therapy for Graves' disease. **Am J Ophthalmol** 1983; 96(2):195-9.
25. HURBLI T, CHAR DH, HARRIS J, et al. Radiation therapy for thyroid eye diseases. **Am J Ophthalmol** 1985; 99(6):633-7.
26. GORMAN CA, GARRITY JA, FATOURECHI V. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. **Ophthalmology** 2001; 108(9): 1523-34.
27. MOURITIS MP, VAN KEMPEN-HARTEVELD ML, GARCIA MBG, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized, placebo controlled study. **Lancet** 20005:1505-9.
28. AL-MEFTY O, KERSH JE, ROUTH A, et al. The long-term side effects of radiation therapy for benign tumors in adults. **J Neurosurg** 1990; 73:502-12.
29. MARCOCCI, C.; BARTALENA, L.; TANDA, M.L. et al. Comparación de effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy. Results of prospective, single blind, randomized study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p. 3562-3567, 2001.
30. WAKELKAMP IM, BALDESCHI L, SAEED P, et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005; 63(3):323-8.
31. WIERSINGA WM. Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy. **Thyroid** 1992; 2(3):229-33.
32. KRASSAS, G.E. Somatostatin analogues in treatment of thyroid eye disease. **Thyroid** 1988; v.8, p. 443-445.
33. BARDATELA, L.; PINCHERA, A.; MARCOCCI, C. Management of Graves' ophthalmopathy: relity and perspectives. **Endocr Ver** 2000; v.21, n2, p. 168-199.
34. BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioactive iodine therapy for hyperthyroidism. **N Engl J Med** 1989; 321:1349-52.
35. DEGROOT LJ, GORMAN CA, PINCHERA A, et al. Therapeutic controversies: radiation and Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80:339-49.
36. PRABHAKAR BS, BAHN RS, SMITH TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. **Endocr Rev** 2003;24(6):802-35.
37. BARTALENA L, MARCOCCI C, PINCHERA A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:446-8

Recebido em 05-03-2007

Revisado em 20-03-2007

Aceito em 25-03-2007

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Ângela Regina Nazário

Unidade de Diabetes – Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Alameda Augusto Stelfeld 1908

Bigorrião - Curitiba - Pr

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## TOLERÂNCIA, AUTO-IMUNIDADE E DOENÇAS ENDOCRINOLÓGICAS. *Tolerance, autoimmunity and endocrinologic diseases.*

HERMÊNIO CAVALCANTE LIMA<sup>1</sup>  
JULIANA APARECIDA FREITAS DA SILVA<sup>2</sup>

Descritores: Linfócitos T Reguladores, Linfócitos T Supressores-Indutores, Doenças Auto-Imunes, Terapêutica, Endocrinologia.  
Key-Words: T-Lymphocytes.; Regulatory, T-Lymphocytes, Suppressor-Inducer, Autoimmune Diseases, Therapeutics, Endocrinology.

### Resumo

Células T, em particular as células T CD4+, têm sido associadas a várias patologias auto-imunes. Subtipos de células T com capacidade regulatória, tais como Tregs CD4+CD25+high, têm sido identificadas em seres humanos e camundongos. Observações recentes sugerem que em algumas doenças endocrinológicas a função dessas células está modificada. Portanto, o desenvolvimento e a função das células Tregs é atualmente um tópico atraente em várias especialidades devido à sua importância no controle da resposta do sistema imune contra tumores, doenças infecciosas e inibição do desenvolvimento de auto-imunidade e alergia. Detalha-se neste trabalho as anormalidades funcionais e a contribuição de diferentes subtipos de células T reguladoras no desenvolvimento de doenças auto-imunes endocrinológicas. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 655-658.**

### Abstract

T cells, in particular CD4+ T cells, have been implicated in mediating many aspects of endocrinological diseases. Current evidence suggests, however, that the role of CD4+ T cells in the development inflammation at these sites exceeds that of activated pro-inflammatory effector T cells that drive the immune response. Subsets of CD4+ T cells with regulatory capacity at these diseases, such as CD4+CD25+high Tregs, have been identified in mice and man. Recent observations suggest that in some endocrinological diseases the function of these regulatory T cells is modified. Therefore, Tregs development and function not only at endocrinology field are currently a hot topic because of their importance in controlling immune system responses to infectious diseases and tumors, and inhibiting the development of autoimmunity and allergy. At this study, the functional abnormalities and the contribution of different regulatory T cell subsets to some endocrinological diseases is detailed. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 655-658.**

### INTRODUÇÃO

A cascata de eventos observada no processo inflamatório deve ser analisada de duas maneiras: benéfica quando atua na defesa contra tumores ou infecções, e prejudicial quando desencadeia uma resposta deletéria do sistema imunológico. E nesta "luta" pela sobrevivência celular tanto órgãos endócrinos quanto outras estruturas do corpo humano são alvos das doenças auto-imunes (DAI). Estas doenças afetam vários indivíduos e algumas delas tiveram uma prevalência duplicada nos últimos 10-15 anos<sup>1,2</sup>.

Os órgãos do sistema endocrinológico podem apresentar antígenos para o sistema imune ativando a secreção de diferentes citocinas e mediadores inflamatórios<sup>3,4</sup>. As complexas relações entre células e mediadores inflamatórios estão longe de serem desvendadas, mas já se sabe da sua importante contribuição na gênese das doenças auto-

imunes. O desencadeamento das DAI pode estar associado a antígenos infecciosos e ambientais<sup>5</sup>, ou ainda, pelo disparo de uma resposta imune contra auto-antígenos do órgão<sup>6</sup>.

### Mecanismos de tolerância e envolvimento de células T reguladoras (regulatory T cells - Tregs).

Um importante requisito para a função precisa das células do sistema imune é sua habilidade em diferenciar o *self* do *non self*. Este reconhecimento é conseguido através de uma seleção celular negativa no timo. No entanto, pode haver um escape destas células durante o treinamento denominado de aquisição de tolerância central, sendo esta população de células T "anormais" mantida sob controle através da denominada tolerância periférica observada em indivíduos saudáveis<sup>7,46</sup>.

Células T reguladoras participam na prevenção de doenças auto-imunes e outras doenças inflamatórias<sup>7</sup>. Uma subpopulação de células reguladoras CD4 (Treg CD4) tem um papel muito importante na manutenção da tolerância *self*. Esta subpopulação Treg CD4+CD25+highFoxp3+, que utiliza um repertório de células T; desenvolve-se no timo, podendo ser induzida na periferia durante o curso de uma resposta imune normal. Esta população específica é descrita como um composto de um antígeno – células T **experientes** que não se proliferam frente a estimulação pelo TCR (Receptor Célula T) e ainda suprimem a proliferação e a efetividade das células T CD25<sup>8,9,46</sup>.

Uma breve história dos conceitos de tolerância por essas células será relatada neste artigo. Será discutido como Tregs previnem sensibilização e como este processo de regulação fica defeituoso ou é superado naqueles indivíduos que desenvolvem doença auto-imune. Adicionalmente, mecanismos envolvendo estas células em algumas doenças que afetam órgãos endocrinológicos serão mencionados.

### OBJETIVO

Conduzir uma revisão da literatura sobre o papel de células T reguladoras associadas ao desenvolvimento de doenças endocrinológicas auto-imunes.

### CRITÉRIOS DE CONSIDERAÇÃO DE ESTUDOS PARA ESTA REVISÃO

Todos os estudos incluindo revisões, estudos clínicos, editoriais, cartas, meta-análise, guias práticos estudos clínicos randomizados e estudos clínicos controlados publicados até janeiro de 2007. Não houve imposição de restrição na língua.

### ESTRATÉGIA DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Estudos relevantes de banco de dados eletrônicos foram identificados de:

- MEDLINE (a partir de 1966)
- Ovid OLDMEDLINE(R) 1950 a 1965
- EMBASE (a partir de 1980) e CINAHL (a partir de 1982)

<sup>1</sup>Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Departamento de Patologia Médica, Serviço de Dermatologia - Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia e Imunologia Clínica - Universidade Federal do Paraná.

<sup>2</sup>Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail:hclima@ufpr.br.

- d) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- e) LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database)
- f) CancerLit
- g) Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)--1945-presente
- h) Social Sciences Citation Index (SSCI)--1956-presente
- i) Arts & Humanities Citation Index (A&HCI)--1975-presente
- j) Books@Ovid 11 de janeiro de 2007

Bibliografias dos estudos selecionados foram analisadas. Estudos não publicados ou em andamento foram pesquisados via correspondências com especialistas na área, autores de trabalhos relevantes e companhias farmacêuticas. Resumos de congressos foram pesquisados manualmente.

**A ESTRATÉGIA DE PESQUISA**

1. Regulatory t cell OU T-Lymphocytes, Regulatory OU Suppressor Cells OU CD4+CD25+ OU CD25+ Treg Cells OU Th3 Cells OU Tr1 Cells;
  2. Thyroid OU diabet\* OU endo\* OU autoimmune disease;
  3. Immunosuppressants OU Immunosuppressive Agents OU Immunomodulators OU Biological Response Modifiers;
- Estes foram combinados com a estratégia de pesquisa para localizar os artigos.

**MÉTODO DE SELEÇÃO DO ESTUDO**

Títulos e resumos identificados das pesquisas foram analisados pelo autor. Texto de possível relevância foi obtido para avaliação. O autor decidiu qual publicação preenchia os critérios de inclusão e sua qualidade metodológica.

**TOLERÂNCIA**

**Uma breve história da tolerância.**

*Ehrlich e Morgenroth* em 1905 publicaram as primeiras evidências de um estudo em cabras que faziam anticorpos contra hemácias de outras cabras, mas não contra as suas<sup>10</sup>. *Owen*, mais tarde demonstrou que a tolerância é adquirida

durante o desenvolvimento do sistema imune<sup>11</sup>. Anastomoses de vasos sanguíneos realizadas na placenta de gêmeos dizigóticos de bovinos foram incapazes de criar uma resposta anti-eritrócito no seu gêmeo. Nas primeiras experiências de laboratório para explorar a base desta tolerância imunológica, *Billingham, Brent e Medawar* mostraram que ao injetarem tecido alogênico no útero de ratas, seus fetos que alcançaram a maturidade, não rejeitaram o tecido dos irmãos e foram denominados de ratos tolerantes. A reversão acontecia se aos ratos tolerantes fossem dados linfócitos do sangue periférico de não tolerantes<sup>12</sup>.

Ainda naquela década, *Burnet* demonstra que a destruição seletiva de linfócitos no timo durante o desenvolvimento fetal é associado aos mecanismos de tolerância<sup>13</sup>. Somente em 1987 que se confirmou definitivamente a existência da seleção clonal no timo<sup>14</sup>.

**EVIDÊNCIAS DE FALHAS NA TOLERÂNCIA**

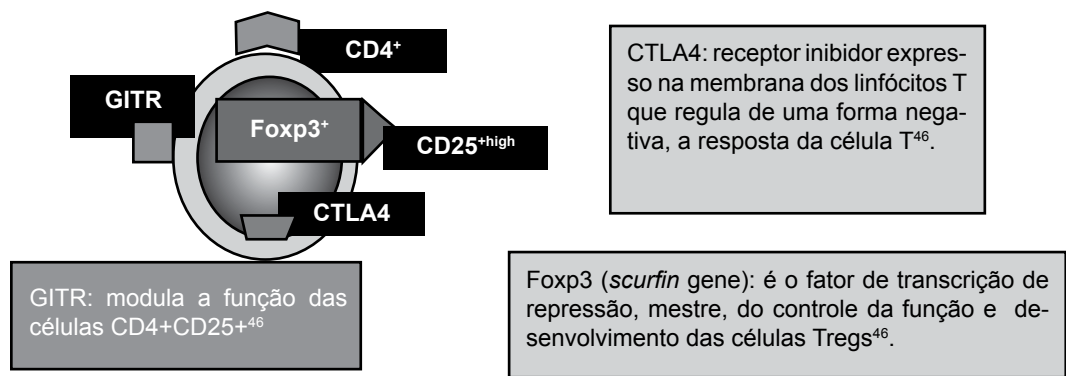
Os mecanismos de tolerância, se perfeitos, não permitem o desenvolvimento de doenças auto-imunes. Existem falhas de tolerância até em indivíduos considerados saudáveis, com detecção em sangue periférico de linfócitos B e Linfócitos T auto-reativos, ambos, parcialmente anérgicos,<sup>15</sup> que necessitam de uma maior estimulação para produzirem imunoglobulina (Ig)<sup>16,17,18</sup>.

**UM NOVO TIPO DE CÉLULA É DESCOBERTA.**

Uma nova proposta sugere um mecanismo original de desenvolvimento da auto-tolerância, atribuído ao timo pela geração de células T reguladoras (T regulatory cells – Tregs). Como surgiu a idéia de Tregs?

*Nishizuka e Sakakura* em 1969 mostraram que ratos ti-mectomizados entre 2 e 4 dias de idade desenvolviam doença auto-imune órgão-específica. A reversão do processo ocorria com células indefinidas (singeneicas) do timo ou do baço de adultos<sup>19</sup>. *Sakaguchi*,<sup>21</sup> mais tarde, determinou que estas células inibidoras de auto-imunidade eram, fenotipicamente, células T CD4+CD25+high 20 que expressam Foxp3 no núcleo<sup>46</sup>. FIG 1

FIG 1 Fenótipo da célula T reguladora natural expressando:CD4, CD25+high, GITR (*glucocorticoid-induced TNFR-related protein*) e CTLA-4 (*intracellular cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) na membrana e Foxp3 no núcleo. Adaptado ref 47



Este complexo íntegro formado pela Treg que é responsável pela ação fisiológica destas células<sup>46</sup>.

## A proposta de regulação: T supressores x Tregs

A idéia de células “supressoras” atuando para finalizar a resposta imune convencional e para prevenir doenças auto-imunes foi proposta há mais de 30 anos<sup>22</sup>. *Gershon* e cols, propuseram a hipótese de que este tipo de linfócito, denominado na época de supressor, poderia reduzir a resposta imune,<sup>23</sup> devido à sua capacidade em destruir através da lise os linfócitos e manter a homeostase das células T<sup>24</sup>. Mais de 10 anos foram necessários para que *Shevach* e cols provassem que os T supressores, são na verdade T reguladores e que a tolerância periférica, ou a ausência de doença auto-imune é mantida por células T reguladoras/supressoras<sup>25</sup>.

## MECANISMOS DE REGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE

O mecanismo de regulação do sistema imune pelas células reguladoras é pouco entendido. Os estudos não chegaram a um simples modo de ação. A maioria dos estudos têm concluído que as células reguladoras agem por um mecanismo dependente de contato entre as células<sup>26</sup>, que é independente de citocina<sup>27</sup>. O envolvimento de uma molécula ligada à superfície tem sido proposto<sup>28</sup>. Resumindo, a regulação ou modulação da resposta imune requer a ativação das células T reguladoras pelo seu receptor (TCR) ou CD3, sendo que a presença de células apresentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells* - APC) não é requerida, pelo menos em estudos *in vitro*<sup>29</sup>. O equilíbrio de forças entre as Tregs e as células de ação T CD4+ pode apresentar-se de maneira diferente dependendo do fato de ser um auto-antígeno ou um patógeno. Em alguns casos só existe manifestação clínica quando há redução significativa no número e função das Tregs. Outros eventos podem exibir um excesso da função Treg, resultando na redução dos linfócitos de ação contra um determinado patógeno, permitindo um aumento no seu número e causando uma maior lesão tecidual. O contrário também se aplica quando as células de ação contra o patógeno superam em número e função da Treg. O ideal da resposta imune e clínica acontece quando há um equilíbrio de funções reguladoras e destruidoras<sup>46,47</sup>.

## OUTRAS CÉLULAS REGULADORAS

Vários outros tipos de células T reguladoras, tais como célula  $T\gamma\delta$ , célula NKT e célula T CD8+, tem sido descritas<sup>30</sup>. As células T reguladoras CD4+ podem ser divididas em induzidas que secretam interleucina-10 (IL-10) e TGF- $\beta$  (tais como as células TR1)<sup>31</sup>, e células T auxiliares 3 (T-helper 3, Th3)<sup>32</sup>.

## O PAPEL DAS TREGs NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS DA TIREÓIDE E DIABETES

### DOENÇAS DA TIREÓIDE

A participação de células antes denominadas supressoras há muito têm sido descrito nas doenças auto-imunes da tireóide<sup>33</sup>. Há alguns anos, vários estudos relataram que pacientes com Doença de Graves apresentavam um menor número de células T CD4+CD45RA+, uma antiga denominação para células supressoras<sup>34</sup>. Mais recentemente, *Gangi* e cols mostraram que células T CD4+CD25+ produtoras de IL-10 e induzidas por células dendríticas semi-maduras são essenciais para supressão de tireóide auto-imune<sup>35</sup>. Ainda neste processo, o receptor de TNF (Fator de Necrose Tumoral, TNF) induzido por glicocorticóide [glucocorticoid-induced TNFR (GITR)] e expresso nas Tregs parece modular a função das células CD4+CD25+ nas tireoidites. Sua ativação estabelece padrões de tolerância inibindo a indução de tireoidites<sup>36</sup>. Este processo de redução das células reguladoras nos pacientes portadores de doenças auto-imunes da tireóide envolve a deleção por apoptose das células reguladoras<sup>37</sup>.

## DIABETES MELLITUS

A participação do sistema imune no desenvolvimento do diabetes mellitus auto-imune ou tipo 1 (DM1) é há muito tempo conhecido, porém, a participação e desenvolvimento de um conceito regulador nesta doença são associados a controvérsias. Inicialmente considerou-se que os T supressores fossem indutores do diabetes<sup>38</sup>. Logo em seguida uma participação neutra na doença foi proposta,<sup>39</sup> mas uma série de evidências indicou um mecanismo de imunomodulação no desenvolvimento do DM1<sup>40</sup>. Independente desta confusão e o ceticismo na existência dos T supressores, hoje reguladores, na patogênese do diabetes, a redução funcional ou numérica desta célula foi associada à destruição das células beta no pâncreas<sup>41</sup>. Estudos mostram que as células T CD4+CD25+ participam da supressão da inflamação nas ilhotas de Langerhans de camundongos pré-diabéticos<sup>42</sup>. As células reguladoras CD4+CD25+ T (Tregs) impedem esta doença auto-imune de se estabelecer e operam diretamente na lesão auto-imune inicial, por produção elevada de IL-10 e expressão da molécula de adesão co-estimulador induzido [*costimulator inducible* (ICOS)] para diminuir e/ou suprimir a ação das células T auto-reativas<sup>43</sup>. Mais recentemente, o fator de crescimento e transformação beta [*Transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ )] foi incorporado ao arsenal de citocinas que mantêm o estado de tolerância em indivíduos não diabéticos<sup>44</sup>. A participação das Tregs no desenvolvimento do diabetes é inquestionável e há propostas de terapêutica através de drogas que possam estimular estas células<sup>45</sup>.

## CONCLUSÃO

Células Treg naturais CD4+CD25+high e outras células parecem ter um papel chave na manutenção da tolerância contra antígenos endógenos e regulação da resposta imune induzida por antígenos exógenos. Células Treg podem estar qualitativamente ou quantitativamente alteradas nas doenças auto-imunes de órgãos produtores de hormônios. Um entendimento detalhado das relações das várias células reguladoras pode ajudar no conhecimento dos eventos que levam ao surgimento dessas doenças.

## Referências:

1. LJUBOJEVIC S, LIPOZENCIC J, BRENNER S, BUDIMCIC D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 599-603.
2. RUSSELL-JONES R, POWELL AM, ACLAND K, CALONJE E, O'DOHERTY M, HEALY C. The chances of a patient with melanoma developing in transit disease are doubled by undergoing sentinel lymph node biopsy (SLNB). *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 210-211.
3. BROWN DW, BAKER BS, OVIGNE JM, HARDMAN C, POWLES AV, FRY L. Skin CD4+ T cells produce interferon-gamma *in vitro* in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 576-580.
4. EWIDA AS, RAPHAEL SA, ABBASI JA, GESLANI GP, BAGASRA O. Evaluation of Th-1 and Th-2 immune responses in the skin lesions of patients with Blau syndrome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 171-177.
5. LYTE M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol* 2004; 12: 14-20.
6. WEETMAN AP. The mechanisms of autoimmunity in endocrinology: application to the thyroid gland. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 26-27.
7. HORWITZ DA, GRAY JD, ZHENG SG. The potential of human regulatory T cells generated *ex vivo* as a treatment for lupus and other chronic inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002; 4: 241-246.
8. PICCIRILLO CA, LETTERIO JJ, THORNTON AM, et al. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta1 production and responsiveness. *J Exp Med* 2002; 196: 237-246.
9. BLUESTONE JA, TANG Q. How do CD4+CD25+ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 638-642.

10. EHRlich P. Über Partialfunktionen der Zelle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1954; 5: 67-86.
11. OWEN RD. Immunological tolerance. *Fed Proc* 1957; 16: 581-591.
12. BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 3,175:1953; 172: 603-606.
13. BURNET FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *CA Cancer J Clin* 1976; 26: 119-121.
14. KAPPLER JW, ROEHM N, MARRACK P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 1987; 49: 273-280.
15. LANG J, ARNOLD B, HAMMERLING G, et al. Enforced Bcl-2 expression inhibits antigen-mediated clonal elimination of peripheral B cells in an antigen dose-dependent manner and promotes receptor editing in autoreactive, immature B cells. *J Exp Med* 1997; 186: 1513-1522.
16. GOODNOW CC, CROSBIE J, ADELSTEIN S, et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature* 1988; 334: 676-682.
17. MCGARGILL MA, DERBINSKI JM, HOGQUIST KA. Receptor editing in developing T cells. *Nat Immunol* 2000; 1: 336-341.
18. RAMSDELL F, FOWLKES BJ. Clonal deletion versus clonal anergy: the role of the thymus in inducing self tolerance. *Science* 1990; 248: 1342-1348.
19. NISHIZUKA Y, SAKAKURA T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science* 1969; 166: 753-755.
20. SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, ITOH M, TODA M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164.
21. HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061.
22. GERSHON RK, KONDO K. Infectious immunological tolerance. *Immunology* 1971; 21: 903-914.
23. GERSHON RK, COHEN P, HENCIN R, LIEBHABER SA. Suppressor T cells. *J Immunol* 1972; 108: 586-590.
24. RAZIUDDIN S, MADAN A, DANIAL BH. Unique immunological behaviour of CD8+ (suppressor T cell) leukaemia cells. *Scand J Immunol* 1987; 26: 487-493.
25. SHEVACH EM, THORNTON A, SURI-PAYER E. T lymphocyte-mediated control of autoimmunity. Novartis Found Symp 1998; 215: 200-211; **discussion** 211-230.
26. ERMANN J, SZANYA V, FORD GS, PARAGAS V, FATHMAN CG, LEJON K. CD4(+)/CD25(+) T cells facilitate the induction of T cell anergy. *J Immunol* 2001; 167: 4271-4275.
27. SHEVACH EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389-400.
28. NISHIMURA E, SAKIHAMA T, SETOGUCHI R, TANAKA K, SAKAGUCHI S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004; 16: 1189-1201.
29. THORNTON AM, SHEVACH EM. Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol* 2000; 164: 183-190.
30. BACH JF. Regulatory T cells under scrutiny. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 189-198.
31. LEVINGS MK, BACCHETTA R, SCHULZ U, RONCAROLO MG. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 263-276.
32. WEINER HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 207-214.
33. OKITA N, ROW VV, VOLPE R. Suppressor T-lymphocyte deficiency in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 528-533.
34. KAWAKAMI A, EGUCHI K, MATSUNAGAM, et al. CD4+CD45RA+ cells (suppressor-inducer T cells) in thyroid tissue from patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 687-693.
35. GANGI E, VASU C, CHEATEM D, PRABHAKAR BS. IL-10-producing CD4+CD25+ regulatory T cells play a critical role in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced suppression of experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2005; 174: 7006-7013.
36. MORRIS GP, KONG YC. Interference with CD4+CD25+ T-cell-mediated tolerance to experimental autoimmune thyroiditis by glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor monoclonal antibody. *J Autoimmun* 2006; 26: 24-31.
37. NAKANO A, WATANABE M, IIDA T, et al. Apoptosis-induced Decrease of Intrathyroidal CD4(+)/CD25(+) Regulatory T Cells in Autoimmune Thyroid Diseases. *Thyroid* 2007; 17: 25-31.
38. SLATER LM, MURRAY SL, KERSHNER A, MOSIER MA. Immunological suppressor cell activity in insulin dependent diabetes. *J Clin Lab Immunol* 1980; 3: 105-109.
39. FAIRCHILD RS, KYNER JL, ABDOU NI. Specific immunoregulation abnormality in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 175-186.
40. HORITA M, SUZUKI H, ONODERA T, GINSBERG-FELLNER F, FAUCI AS, NOTKINS AL. Abnormalities of immunoregulatory T cell subsets in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Immunol* 1982; 129: 1426-1429.
41. VOLPE R. Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a perspective. *Thyroid* 1993; 3: 345-352.
42. ARREAZA GA, SHARIF S, CAMERON MJ, CHEN W, DELOVITCH TL. Role of regulatory T cells in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Curr Dir Autoimmun* 2001; 4: 308-332.
43. HERMAN AE, FREEMAN GJ, MATHIS D, BENOIST C. CD4+CD25+ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the prediabetic lesion. *J Exp Med* 2004; 199: 1479-1489.
44. YOU S, THIEBLEMONT N, ALYANAKIAN MA, BACH JF, CHATENOU L. Transforming growth factor-beta and T-cell-mediated immunoregulation in the control of autoimmune diabetes. *Immunol Rev* 2006; 212: 185-202.
45. BLUESTONE JA, TANG Q. Therapeutic vaccination using CD4+CD25+ antigen-specific regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 Suppl 2: 14622-14626.
46. DANILA VALMORI, ANDREA MERLO, NAIRA E. SOULEIMANIAN, CHARLES S. HESDORFFER, AND MAHA AYYOUB A peripheral circulating compartment of natural naive CD4+ Tregs *J Clin Invest*. 2005 July 1; 115(7): 1953-1962.
47. HERMENIO CAVALCANTE LIMA Papel das células Tregs no desenvolvimento das dermatoses. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 269-81

Recebido em 27-02-2007

Revisado em 09-03-2007

Aceito em 26-03-2007

Conflito de interesse: Nada a declarar

Endereço para correspondência:

Hermênio Cavalcante Lima

Rua XV de Novembro, 1206 Apto. 2501

Curitiba-PR, CEP: 80060-000, Brasil

Fone: 41. 3362.3526; FAX: 41.332.1411

# ARTIGO ORIGINAL

## THE CORRELATION OF FASTING GLUCOSE WITH BODY MASS INDEX AND WAIST CIRCUMFERENCE IN A FEMALE POPULATION IN THE SOUTH OF BRAZIL

### *Correlação da glicemia de jejum com índice de massa corporal e circunferência de cintura em uma população de mulheres do sul do Brasil*

MIRNALUCI P.R. GAMA<sup>1</sup>  
CAROLINE F. L. MARTINS<sup>2</sup>  
MARESSA P. KRAUSE<sup>3</sup>  
PRISCILLA R. COUTINHO<sup>2</sup>  
THAISA H. JONASSON<sup>2</sup>

Keywords: Fasting Glucose, Obesity, Waist Circumference  
Descritores: Glicemia de Jejum, Obesidade, Circunferência de Cintura

#### Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi correlacionar glicemia de jejum com medida de cintura e índice de massa corpórea numa população feminina do sul do Brasil.

**Material e métodos:** 317 mulheres, com média de idade de 53.5 (20-89 anos), pertencentes a um trabalho educacional intitulado DOCE foram avaliadas. Glicemia de jejum, circunferência de cintura e índice de massa corpórea (IMC) foram obtidos.

**Resultados:** Após ajuste para idade, a glicemia de jejum média foi de  $5.2 \pm 1.1$  mmol/l nos pacientes com cintura  $< 88$  cm e  $6.7 \pm 2.4$  mmol/l nos pacientes com cintura  $\geq 88$  cm ( $p < 0,001$ ). A glicemia de jejum nos pacientes com IMC  $< 25$  Kg/m<sup>2</sup> foi de  $5.8 \pm 0.3$  mmol/l, naqueles com IMC 25–30 Kg/m<sup>2</sup> foi de  $6.3 \pm 3.0$  mmol/l e com IMC  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup> os níveis de glicose foram  $6.7 \pm 3.5$  mmol/l ( $p < 0,0001$ ). Na correlação parcial a relação entre circunferência de cintura e glicemia de jejum foi 0,261 ( $p = 0,000$ ) e entre IMC e glicemia de jejum foi 0,232 ( $p = 0,000$ ).

**Conclusão:** Este estudo concluiu, independente de idade, associação positiva direta entre glicemia de jejum e circunferência de cintura e entre glicemia de jejum e IMC. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 659-661.**

#### Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to correlate fasting glucose with waist measure and body mass index (BMI) in a female population from the south of Brazil.

**Materials and methods:** 317 women, mean age 53.5 (20–89 years), belonging to an educational program from DOCE study were evaluated. Fasting glucose, waist circumference and body mass index (BMI) were evaluated.

**Results:** When age was adjusted fasting glucose values were  $5.2 \pm 1.1$  mmol/l in patients with waist circumference  $< 88$  cm and  $6.7 \pm 2.4$  mmol/l in patients with waist  $> 88$  cm ( $p < 0,001$ ). The fast glycemia levels in patients with BMI  $< 25$  Kg/m<sup>2</sup> were  $5.8 \pm 0.3$  mmol/l, in those with BMI 25–30 Kg/m<sup>2</sup> were  $6.3 \pm 3.0$  mmol/l and when BMI  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>, glucose levels were  $6.7 \pm 3.5$  mmol/l ( $p < 0,0001$ ). In partial correlation the relation between waist circumference and fasting glucose was 0,261 ( $p = 0,000$ ) and between BMI and fasting glucose was 0,232 ( $p = 0,000$ ).

**Conclusion:** This study concluded, age independently, the direct positive association between fasting glucose and waist circumference and between fasting glucose and BMI. **Endo-**

**crinol diabetes clin exp 2007; 659-661.**

#### INTRODUCTION

Obesity is a powerful risk factor for cardiovascular disease and type 2 diabetes. Several studies often report an association between severe obesity and mortality due to increased rates of cardiovascular and cerebrovascular diseases and diabetes<sup>1</sup>.

In moderate obesity, regional distribution appears to be an important indicator for metabolic and cardiovascular alterations<sup>2</sup>.

Over the last two decades studies have reemphasized the idea that obesity is not a homogeneous condition and that the regional distribution of adipose tissue is important to understanding the relation of obesity to disturbances in glucose and lipid metabolism.

Individuals with metabolic syndrome are at increased risk of all cause and cardiovascular disease mortality. Over the last decade several clinical criteria for metabolic syndrome have been developed. Clinically defined metabolic syndrome criteria were proposed by the National Cholesterol Education Program (NCEP) and were subsequently revised (NCEP-R). Most recently, the International Diabetes Federation (IDF) proposed consensus criteria for identification of metabolic syndrome. Waist circumference (WC) is a required component of metabolic syndrome under the IDF criteria, rather than an optional component as used by the NCEP<sup>3</sup>.

Previous studies have shown that using a lower waist circumference threshold within the context of metabolic syndrome increases the prevalence, but decreases the risk of mortality and type 2 diabetes<sup>3</sup>.

In numerous epidemiological studies, distribution of adiposity in the upper body or abdominal region has been associated with numerous disease processes like impaired glucose tolerance, insulin resistance, fasting hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and low HDL cholesterol, diabetes mellitus, coronary artery disease, hypertension, hyperuricemia and stroke<sup>4</sup>.

This results increased overall mortality. Although abdominal obesity is often accompanied by whole body obesity, the former has been shown to be an independent risk factor for increased mortality<sup>5</sup>.

The standardized use of anthropometric measurements has recently been advised for the prediction of health risks in primary care and private practice. Because of the difficulty

<sup>1</sup>Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba- PR

<sup>3</sup>Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná

E-mail: prica1@pop.com.br

in calculating and explaining BMI scores to patients, WC has been recommended as a single measure of cardiovascular and metabolic health risk<sup>6</sup>.

The prevalence values of adverse cardiovascular risk factors increased with waist circumference in men and women. Correlations of waist circumference, body mass index, and waist to hip ratio with risk factors (total cholesterol concentration, high density lipoprotein cholesterol concentration, systolic and diastolic blood pressure) were similar and remained significant in partial correlations controlling for age, alcohol consumption, cigarette smoking, physical activity, and education<sup>7</sup>.

Diabetes increases the risks of all clinical manifestations of coronary heart disease and has a greater impact in women, thus predisposing to cardiac failure and fatal outcomes<sup>8,9</sup>.

**OBJECTIVE**

The purpose of this study was to correlate fasting glucose with waist circumference (WC) measure and body mass index (BMI) in a female population from the south of Brazil.

**PATIENTS AND METHODS**

We studied 317 women, mean age 53.5 (20–89 years old), belonging to an educational program from DOCE study (Diabetes Objecting Control and Education). Fasting capillary glucose, waist circumference (midway between the lateral lower ribs and the iliac crest) and body mass index (BMI) were evaluated. The values for WC were adopted from the NCEP/ATP III /2001 criteria for clinical diagnosis of metabolic syndrome summarized in table 1. Estatistical were evaluated by variance analysis (ANOVA) and post hoc Tukey method.

Table 1

NATIONAL COLESTEROL EDUCATIONAL PROGRAM (NCEP 2001)	
Central Obesity: Waist circumference ≥102 cm in European men and ≥88cm in European women	

**RESULTS**

The average of fasting glucose was 6.6±3.4mmol/l, waist circumference was 90.9±13.7 cm and BMI was 28.3±5.4Kg/m<sup>2</sup>.

When we classified fasting glucose according to waist circumference the average of fasting glucose was 5.2±1.1mmol/l with waist circumference < 88cm and 6.7±2.4mmol/l with waist circumference ≥ 88cm (table 2)

Table 2

Waist circumference	<88cm	≥88cm
Fasting glucose (mmol/L)	5.2±1.1	6.7±2.4

AGE ADJUSTED ANOVA – p <0,001

The fasting glucose according to BMI are described in table 3:

Table 3

Body mass index			
Fasting glucose (mmol/L)	<25Kg/m <sup>2</sup> 5.8±0.3	25-30Kg/m <sup>2</sup> 6.3±3.0	>30Kg/m <sup>2</sup> 6.7±3.5

AGE ADJUSTED ANOVA – p <0,001

In partial correlation, the relation between waist circumference and fasting glucose was 0,261 (p=0,000) and between BMI and fasting glucose was 0,232 (p=0,000).

**DISCUSSION**

Abdominal obesity is a measure of excess visceral fat. Visceral fat, the accumulation of adipose tissue within the

omentum, abdomen, and around abdominal organs can be assessed simply by measuring waist circumference. It is a key factor in the development and progression of cardiovascular disease. The close proximity of visceral fat to the hepatic portal circulation, and the cytokines (including tumour necrosis factor α, interleukin-6, and C reactive proteins) secreted by the adipocytes may directly influence risk factors associated with the development of cardiovascular disease. Waist circumference is therefore an effective and simple tool that could be integrated into general practice<sup>10</sup>.

Weight reduction in obese patients at risk of cardiovascular disease is associated with an improvement in metabolic factors and improved glycemic control<sup>11</sup>. A modest reduction in weight of 5-10% has been shown to lead to notable reductions in blood pressure, thrombogenic potential, and inflammatory markers, as well as improvements in lipid profile and insulin sensitivity<sup>12,13</sup>. Recent studies support the benefits of reducing waist circumference to improve metabolic parameters and cardiovascular risk<sup>1</sup>.

Increasing recognition of a strong link between central adiposity and metabolic disturbances led us to test whether waist circumference and other anthropometric measure, the body mass index, were correlated with one criteria of metabolic syndrome: the fasting glucose<sup>14,15</sup>.

We found that both overall obesity (reflected by higher BMI) and central adiposity (reflected by higher WC) were correlated with higher values of glycaemia thus conferring risks of diabetes and cardiovascular disease to the population studied.

Van Pelt et al have showed in their study that WC is best predictor of risk in postmenopausal women than BMI, because it is more correlated with HDL cholesterol levels, triglycerides and insulin resistance<sup>16</sup>.

Wajchenberg reported that adipose tissue area measured by CT was positively correlated with fasting plasma glucose, insulin and C-peptide levels, he also concluded that the effect of accumulation of deep abdominal fat on glucose tolerance was independent of total adiposity<sup>17</sup>.

In this study there was a strong correlation between high fasting glucose and waist circumference thus predisposing these women to cardiovascular disease. Obesity is, per se, risk for diabetes and it was demonstrated in this study by finding high glycemia (average 6.7mmol/L) in all patient with BMI > 30 Kg/ m<sup>2</sup>.

The mechanisms whereby waist circumference is associated with risk in the presence of other risk factors are unclear. It is possible that waist circumference acts as a marker for risk factors not measured in this study (physical inactivity, insulin resistance, C-reactive protein, and others). Together these findings reinforce the notion that reductions in waist circumference should be a primary aim of strategies designed to reduce health risks associated with metabolic syndrome<sup>18</sup>.

**CONCLUSION**

This study concluded, age independently, the direct positive association between fasting glucose and waist circumference. Also the relation between higher levels of fasting glucose in obeses and overweight.

**Referências:**

1. WANG Y, RIMM EB, STAMPFER MJ, WILLETT WC, HU FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 555-63.
2. FEINLEIB M. Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1019-1024.
3. KATZMARZYK PT, JANSSEN IAN, ROSS R, et al. The Importance of Waist Circumference in the Definition of Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:404-409.
4. National Institutes of Health. The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: **U.S. National Institutes of Health**; 2000.

5. FOLSOM AR, KUSHI LH, ANDERSON KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. **Arch Intern Med.** 2000; 160:2117-28.
6. ARDERN CI, KATZMARZYK PT, JANSSEN I, ROSS R. Discrimination of Health Risk by Combined Body Mass Index and Waist Circumference. **Obesity Research** 2003; vol. 11(1) 135-142.
7. HAN TS, LEAN MEJ, SEIDELL JC. Waist circumference remains useful predictor of coronary heart disease. **BMJ** 1996; 312: 1227 - 1228.
8. KANNEL WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from Framingham Study. **Am Heart J** 1985; 110:1100-1107.
9. KEYS A. Overweight, obesity, coronary heart disease and mortality. **Nutr Rev** 1980; 38:297-307.
10. PERRY C, et al. Adipose tissue: passive sump or active pump? **Br J Diabetes Vasc Dis** 2001; 1: 110-4.
11. MANN GV. The influence of obesity and health: part 2. **N Engl J Med** 1974; 291:226-232.
12. SHARMA AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. **Int J Obesity** 2002; 26(suppl 4): S5-S7.
13. BOUCHARD C, DESPRÉS JP, MAURIÈGE PO. Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. **Endocr Rev** 1993; 14:72-93.
14. LEAN MEJ, HAN TS, MORRISON CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ** 1995; 311:158-161.
15. SHEN W, PUNYANITYA M, CHEN J et al. Waist circumference correlates with Metabolic Syndrome indicators better than percentage fat. **Obesity Research** 1993;
16. VAN PELT RE, EVANS EM, SCHECHTMAN KB et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. **International Journal of Obesity** 2001; 25: 1183-1188.
17. WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and Visceral adipose tissue: Their relation to the Metabolic Syndrome. **Endocr Rev** 2000; 21(6): 697-738.
18. PETER T. KATZMARZYK, IAN JANSSEN, ROBERT ROSS, TIMOTHY S. CHURCH, STEVEN N. BLAIR, The Importance of Waist Circumference in the Definition of Metabolic Syndrome **Diabetes Care** 2006; 29:404-409.

This study was presented (poster) in the Congress of International Diabetes Federation in Cape Town on December 2006  
Financial Support : Nothing to declare

Adress for correspondence:  
Priscilla Rizental Coutinho  
Rua Desembargador Motta 2219, CEP 80420190,  
Curitiba -PR Brasil



# ARTIGO ORIGINAL

## AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM ÚLCERA DE PÉ

### *Anticardiolipin antibodies in diabetic patients with foot ulcer*

TATIANA YOKO UMATA JACOME<sup>1</sup>  
JOÃO VITOR GODOY MAGALHÃES  
THELMA L SKARE<sup>2</sup>

Descritores: Diabetes Mellitus, Pé Diabético, Anticorpo Anticardiolipina  
Key Words: Diabetes Mellitus, Diabetic Foot, Anticardiolipin Antibody

#### Resumo

**JUSTIFICATIVA:** O pé diabético (PD) é uma complicação crônica do DM que atua como fator determinante na morbi-mortalidade bem como na diminuição de qualidade de vida de seu portador. Estudos anteriores tentaram provar que pacientes diabéticos que apresentam úlceras de pé têm um nível elevado de anticorpos anticardiolipina (aCI) se comparados com os pacientes com diabetes sem úlcera de pé.

**OBJETIVO:** Avaliar a presença de aCI em pacientes diabéticos com e sem úlcera de pé.

**MÉTODOS:** Foram estudados 60 pacientes atendidos no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Os participantes foram divididos em três grupos: os diabéticos que possuíam PD, os que não possuíam PD e um grupo controle, formado por indivíduos sem co-morbidades. As amostras colhidas foram enviadas para pesquisa de aCI do tipo IgG e IgM (Elisa).

**RESULTADOS:** Foram encontrados exames positivos para anticorpo anticardiolipina nos pacientes diabéticos com (25%) e sem úlcera de pé (11%), no entanto, não foi possível correlacionar a presença desse anticorpo com a presença do PD ( $p=0,66$ ).

**CONCLUSÃO:** Não se encontrou correlação entre positividade para o anticorpo anticardiolipina e o aparecimento do pé diabético. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 662-665.**

#### Abstract

**BACKGROUND:** Diabetic foot ulcers are a chronic complication that causes important increase in morbidity and mortality as well as a decrease in patient's life quality. Previous studies had shown that diabetic patients with foot ulcers may have high levels of anticardiolipin antibodies (aCI).

**OBJECTIVE:** To study the presence of aCI in diabetic patients with and without foot ulcers.

**METHODS:** We studied 60 patients from Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. The patients were divided in 3 groups: diabetics with foot ulcers; diabetic without foot ulcers and healthy people. Blood samples were send for aCI IgG and IgM (Elisa).

**RESULTS:** We found positivity for aCI in diabetic patients with (25%) and without ulcers(11%) but no association could be found with foot ulcers ( $p=0,66$ ).

**CONCLUSION:** We did not find association between foot ulcers and aCI antibodies in diabetic patients. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 662-665.**

#### INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico, caracterizado por taxas elevadas de glicose no sangue, o que pode ser devido à deficiência total na secreção ou função da insulina, ou ambas<sup>1,4</sup>. Na atualidade, é considerado um grave problema de saúde pública, não só pelo grande número

de pessoas afetadas, mas também pelo grande custo do tratamento do doente e das complicações<sup>5</sup>. Também está associado a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular e alterações microvasculares<sup>6</sup>.

No ano de 2000, o Brasil tinha uma população estimada em 105 milhões de pessoas, e uma prevalência de 5,5% de diabéticos, o que correspondia a um montante de 5,7 milhões de indivíduos, com maior prevalência no sexo masculino e entre 45-64 anos. Para os próximos 20 anos, serão cerca de 11,6 milhões de pacientes com DM<sup>7</sup>.

Na atualidade, preconizou-se dividir o DM em dois tipos principais: o DM tipo I, também conhecido como insulino-dependente e o DM tipo II, ou não insulino dependente<sup>2,3,6</sup>. Existem ainda autores que adicionam mais dois tipos de classificação para essa patologia, baseando-se em sua etiologia: o diabetes tipo específico e o diabetes gestacional<sup>6</sup>.

No DM tipo I (10% dos pacientes) existe um processo de destruição das células beta pancreáticas, seja por um processo auto-imune (tipo 1A) ou por causa genéticas, não ligado ao HLA (tipo 1B)<sup>6</sup>. O DM1(A) está associado aos antígenos HLA, especialmente os HLAs DR3, DR4 e DQ, porém não se sabe ao certo a verdadeira contribuição dessa ligação para o aparecimento da patologia<sup>2,3</sup>.

O DM tipo II decorre de alterações da ação e secreção de insulina e sua etiopatogenia ainda é obscura. É mais frequente na idade adulta, tendo seu pico na sexta década de vida<sup>6</sup>. Não está relacionada a HLA, nem a anticorpos contra as ilhotas pancreáticas. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento são: idade avançada, obesidade, história familiar de diabetes, raça negra e hispânica<sup>4</sup>.

Devido a anormalidades no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, o paciente diabético pode apresentar, após algum tempo de doença, alterações neuropáticas e lesões micro e macrovasculares, responsáveis pelo aparecimento das complicações do DM.

Dentre as complicações crônicas do DM, uma das que mais preocupa os profissionais da área da saúde é, sem dúvida, o chamado pé diabético. Essa lesão, definida por Goldman como um conjunto de úlceras plantares que cicatrizam lentamente e surgem após traumatismo aparentemente insignificante, caracteriza-se como uma neuropatia sensorio-motora crônica, neuropatia autônoma e circulação periférica deficiente<sup>8</sup>. Nos casos mais graves, encontram-se não somente lesões ulcerosas, mas também gangrena e necrose tecidual. O tratamento para esses casos é radical e pode ser necessária a amputação cirúrgica dos locais acometidos. O paciente submetido a esse tipo de procedimento tem uma morbi-mortalidade elevada não só pela mutilação resultante, mas também pela diminuição de sua qualidade de vida com queda importante de sua auto-estima<sup>5</sup>.

O pé diabético pode ser representado pela tríade clássica

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>1,2</sup>Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Curitiba

E-mail: tskare@onda.com.br

de doença vascular, neuropatia e infecção<sup>9,10</sup>. A fisiopatologia do acometimento dos pequenos vasos baseia-se no processo arteriolesclerótico, onde há o espessamento e hialinização da parede vascular, com posterior estreitamento do lúmen. Ocorre ainda a hipertrofia e proliferação da íntima e do endotélio, bem como o espessamento da membrana basal, num processo extremamente mais acentuado nos pacientes dependentes da insulina<sup>2,11</sup>. A microangiopatia diabética acomete desde os capilares até as artérias de menor calibre, causando uma diminuição e obliteração da luz vascular e resultando em um processo de gangrena<sup>11</sup>.

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma desordem descrita com manifestações de trombose venosa e arterial, aborto recorrente e trombocitopenia associados à evidência laboratorial da persistência de anticorpos antifosfolípide (aPL)<sup>12,13</sup>. É causada por auto-anticorpos com aparente afinidade a fosfolípidos carregados negativamente e que são mais especificamente identificados como anticorpo anticardiolipina (aCl IgM ou IgG), como o lúpus anticoagulante (LA) e anticorpo anti B2 glicoproteína I<sup>14</sup>.

Apesar do termo “lúpus anticoagulante” para um dos anticorpos antifosfolípide, a SAF pode ocorrer na ausência do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) associando-se a fenômenos tromboembólicos. Suas manifestações são reconhecidas em várias subespecialidades médicas. Estes anticorpos têm sido implicados em uma grande variedade de situações clínicas tais como trombose de membros inferiores, infartos do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos, trombose de vasos da retina, síndrome de *Budd Chiari*, infartos pulmonares e mesentéricos, coréia, perda fetal, *livedo reticularis* e úlceras de perna<sup>15</sup>.

O aparecimento dos aPL pode ser isolado (na forma primária) ou secundário respondendo a uma variedade de estímulos, incluindo infecções, medicamentos e doenças malignas e colagenoses<sup>16</sup>.

Muitas hipóteses têm sido propostas para explicar o mecanismo celular e molecular pelo qual o anticorpo antifosfolípide promove trombose. A primeira implica na ativação de células endoteliais. A ligação de anticorpos antifosfolípide induz a ativação de células endoteliais, estimada pela “up regulation” da expressão de moléculas de adesão, secreção de citocinas e metabolismo de prostaciclina. Uma segunda teoria enfoca a injúria endotelial vascular mediada por oxidantes. A lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL), um grande fator para aterosclerose, é reconhecida por macrófagos resultando na ativação destes e subsequente dano das células endoteliais. Auto-anticorpos anti LDL oxidado ocorrem em associação a anticorpos anticardiolipina e alguns destes fazem, inclusive, reação cruzada com o LDL oxidado. Uma terceira teoria propõe que o anticorpo antifosfolípide interfere ou modula a função das proteínas ligadoras de fosfolípide envolvidas na regulação da coagulação. Embora, pouco se saiba sobre a função biológica da  $\beta 2$  glicoproteína I, é possível que ela seja um anticoagulante natural que seria neutralizado por estes autoanticorpos<sup>12,14</sup>.

Acredita-se que a presença de aCls esteja relacionada com a neuropatia diabética<sup>17</sup> e que pacientes com DM tipo II tenham maior prevalência de aCls e anticorpos anti-fosfatidilesterina, principalmente aqueles que possuem complicações macrovasculares<sup>18</sup>. Alguns estudos tentam provar que pacientes diabéticos com complicações vasculares (como úlceras de pé) têm um nível elevado destes anticorpos quando comparados aos pacientes com diabetes sem úlcera de pé<sup>19</sup>. O aumento da prevalência de aCls nesses pacientes, sugere que os fatores humorais estão intimamente ligados com o aparecimento e progressão das patologias vasculares nos indivíduos diabéticos.

Confirmada esta associação levanta-se a possibilidade de

mudança nas formas de tratamento das úlceras diabéticas, uma complicação notória pelas dificuldades terapêuticas. Pacientes com altos níveis de aCl poderiam se beneficiar de medicamentos anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários. Esta possibilidade, portanto, deve ser melhor analisada e objetiva o presente estudo.

## MÉTODOS

Foram estudados, prospectivamente, 60 pacientes atendidos nos ambulatórios de endocrinologia e cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba no período de 20 de novembro de 2005 a 20 de outubro de 2006.

Através da aplicação de um questionário formulado pelos autores, avaliaram-se as seguintes variáveis: sexo, idade, hábito de fumar, tipo de diabetes, tempo de diabetes, presença de úlcera em pé, neuropatia, retinopatia e nefropatia, bem como episódios anteriores de angina, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Questionou-se também a presença de outras co-morbidades associadas e medicamentos em uso.

A participação no trabalho foi voluntária e todos os indivíduos que aceitaram colaborar com o estudo foram devidamente informados e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram alocados em três grupos: os pacientes diabéticos com úlcera de pé, os pacientes diabéticos sem úlcera de pé, e o grupo controle. O grupo dos diabéticos com úlcera de pé foi formado por pacientes atendidos no Ambulatório da Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) e o grupo dos diabéticos sem úlcera de pé pelos indivíduos atendidos no Ambulatório da Endocrinologia do HUEC. Para formação do último grupo, o controle, foram convidados a participar indivíduos sem doenças inflamatórias, sem diabetes mellitus e que não faziam uso de medicamentos conhecidamente indutores de formação de anticorpos anticardiolipinas (fenotiazídicos, fenitoina, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, alfa interferon, amoxicilina, e propanolol)<sup>20</sup>. Também foram excluídos os pacientes apresentando na consulta ou em sua história pregressa comorbidades associadas ao aparecimento desses anticorpos, a saber: sepse, leptospirose, sífilis, doença de Lyme, Varicela Zoster, Epstein Barr, rubéola, hepatites, HIV, HTLV-I, citomegalovírus, tuberculose, lepra, endocardite infecciosa, febre reumática pós-estreptocócica, infecções por *Klebsiella* sp., malária, pneumocistose e kalazar<sup>20</sup>. A abordagem desses pacientes foi feita mediante a autorização dos médicos responsáveis pelos ambulatórios. O grupo controle foi formado a partir dos indivíduos atendidos no Pronto Socorro do HUEC.

A seguir realizou-se a pesquisa de anticorpo anticardiolipina IgG e IgM no sangue dos pacientes participantes pelo método de Elisa sendo considerados positivos os com valores acima de 10GPL para o anticorpo anticardiolipina IgG e 10 MPL para os anticorpos anticardiolipina IgM.

Os dados obtidos foram tabulados e estudados com tabelas de frequência e contingência com testes de *Fisher* e qui-quadrado para estudos de associação (variáveis discretas) e cálculo de *Mann Whitney* e *Kruskal Wallis* para testes de correlação (variáveis contínuas). Significância adotada de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes encontram-se na tabela 1. Na população de diabéticos, 38 pacientes eram portadores de diabetes tipo II e apenas 2 indivíduos possuíam diabetes do tipo I.

TABELA 1 - Características clínicas dos pacientes em estudo				
	Grupo 1 DM com úlcera	Grupo 2 Dm sem úlcera	Grupo 3 Sem DM	p
Sexo M:H	5:15	9:11	8:12	0,393
Idade em anos	50 a 77	28 a 76	20 a 80	0,062
Tempo de doença em meses	3 a 480	24 a 420	-	0,99

DM= diabetes mellitus

Houve uma prevalência de indivíduos do sexo masculino em todos os grupos em estudo. Todavia a proporção de sexos nos diferentes grupos de estudo não foi estatisticamente significante.

Quanto às demais complicações do diabetes nos pacientes do grupo 1, 65% referiram ser portadores de retinopatia 5% referia algum comprometimento renal, 5% possuíam história prévia de acidente vascular cerebral, 15% já haviam apresentado complicações cardíacas (angina e/ou infarto do miocárdio), 75% apresentavam neuropatia e 95% afirmavam

algum evento vascular.

Já no grupo dos pacientes diabéticos sem úlcera de pé, a maioria dos pacientes (70%) possuía algum evento vascular, 20% apresentava retinopatia, 5% nefropatia, 45% referia infarto prévio ou angina, 25% possuía algum grau de neuropatia. Não houve indivíduos que afirmaram história de acidente vascular cerebral.

A tabela 2 mostra a comparação entre os dois grupos com relação às complicações vasculares.

TABELA 2 - Complicações vasculares nos dois grupos de diabetes estudados (em total de pacientes portadores; n=40)			
	Grupo 1	Grupo 2	p
Retinopatia	n=13 (65%)	n=4 (20%)	0,009
Nefropatia	n=1(5%)	n=1 (5%)	1,0
Acidente Vascular Cerebral	n=1 (5%)	n=0	1,0
Infarto Miocárdio e/ou Angina Pectoris	n=3 (23,07%)	n=9 (45%)	0,08
Neuropatia	n=15 (75%)	n=5 (25%)	0,0016
Algum evento vascular	n=19 (95%)	n=14 (70%)	0,09

n= número da amostra

Com relação ao estudo laboratorial para pesquisa de anticorpo anticardiolipina, 15% dos pacientes diabéticos apresentaram resultado positivo para o exame. Destes, 67% eram portadores de úlceras de pé. A maioria dos achados positivos era representada pela fração IgG do anticorpo, a qual predominou nos indivíduos do grupo 1 (80%). Nos pacientes do grupo 2, 67% dos resultados positivos para anticorpo aCL eram IgM. Todos os resultados positivos do estudo eram fracamente positivos (10-20 U/mL). Os pacientes do grupo

controle não apresentaram positividade para nenhuma das imunoglobulinas do exame.

Houve uma positividade de 25% para anticorpo anticardiolipina nos pacientes diabéticos com úlcera de pé, enquanto que no grupo dos pacientes diabéticos sem úlcera de pé, apenas 11% possuía resultados positivos (Fisher = 0,66).

Nas demais complicações diabéticas, o estudo dos níveis de anticorpo anticardiolipina nos pacientes com DM revelou os dados da tabela 3.

TABELA 3 – Níveis de anticorpo anticardiolipina nas diferentes complicações diabéticas			
Pacientes	aCl Positivo	p	N
DM com retinopatia	3	1,00 (Fisher)	40
DM sem retinopatia	3	1,00 (Fisher)	40
DM com nefropatia		Incalculável	
DM sem nefropatia		Incalculável	40
DM com IAM ou angina pectoris	1	0,64 (Fisher)	40
DM sem IAM ou angina pectoris	5	0,64 (Fisher)	
DM com AVE		Incalculável	
DM sem AVE		Incalculável	40
DM com neuropatia	3	1,0 (Fisher)	40
DM sem neuropatia	3	1,0 (Fisher)	40
DM com algum evento vascular	0	0,56 (Qui- quadrado)	40
DM sem algum evento vascular	6	1,0 (Fisher)	40

A avaliação do grupo com comprometimento renal em função da presença do diabetes não foi possível de ser calculado porque só foram encontrados no estudo apenas dois pacientes com nefropatia. Ambos apresentavam exame negativo para o anticorpo anticardiolipina.

Com relação ao comprometimento vascular encefálico,

apenas um participante do grupo 1 referiu história positiva para esta comorbidade. Seu exame foi positivo para anticorpo anticardiolipina.

O estudo ainda correlacionou os níveis de positividade para aCl em pacientes fumantes e não fumantes, conforme apresentado na tabela 4.

TABELA 4 – Positividade de anticorpo anticardiolipina em pacientes fumantes e não fumantes		
	aCl positivo	p
Fumantes	1	1,00 (Fisher)
Não fumantes	5	1,00 (Fisher)

## DISCUSSÃO

Acredita-se que os aCIs estejam relacionados com a neuropatia diabética e que pacientes com DM tipo II tenham maior prevalência de aCIs, em especial aqueles que possuem complicações macrovasculares<sup>17,18</sup>. Estudos que tentam provar a associação entre diabetes e o anticorpo anticardiolipina baseiam-se na hipótese de que pacientes diabéticos que apresentam complicações vasculares têm um nível elevado de aCIs, se comparados aos pacientes com diabetes sem úlcera de pé<sup>19</sup>. Em um dos artigos analisados, a frequência total de anticorpos anticardiolipina em indivíduos com diabetes tipo II foi de 51% e a maior prevalência foi observada nos que apresentavam complicações macrovasculares (86%)<sup>18</sup>. Essa elevação da prevalência e os altos níveis de anticardiolipina sugerem que os fatores humorais estão intimamente ligados com o aparecimento e progressão das patologias vasculares nos indivíduos diabéticos.

Esta associação levanta a possibilidade de mudança nas formas de tratamento das úlceras diabéticas, que, como visto acima, é uma complicação notória pelas dificuldades terapêuticas. Pacientes com altos níveis de aCI poderiam se beneficiar de medicamentos anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários.

Após análise dos resultados do estudo percebe-se que as amostras estão pareadas para as variáveis sexo, idade dos pacientes e tempo de doença ( $p = 0,393$ ,  $p = 0,062$  e  $p = 0,99$ , respectivamente). No entanto, tal pareamento não pode ser visto quando estudamos as complicações do Diabetes Mellitus. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de diabéticos quando estes foram comparados em relação a nefropatia, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina pectoris e outros eventos vasculares (testes de Fisher variando entre 0,08 e 1,00). Em contrapartida, pacientes do grupo 1 apresentaram resultados importantes em relação a retinopatia ( $p = 0,009$ ; Fisher) e neuropatia ( $p = 0,0016$ ; qui-quadrado), o que é condizente com o quadro de evolução e cronificação da doença esperado em portadores de pé diabético.

Em nossa pesquisa, dos 6 pacientes diabéticos que apresentaram resultados positivos para o exame, 4 eram portadores de úlcera de pé e estes possuíam apenas a fração IgG positiva. Resultados positivos ACL IgM só foram encontrados em pacientes diabéticos sem úlcera de pé. Todavia, não houve diferença estatística nessa avaliação ( $p = 0,66$ ; Fisher).

Ao correlacionarmos a presença dos anticorpos anticardiolipina com as demais complicações do diabetes como retinopatia, nefropatia, infarto do miocárdio, angina, acidente vascular encefálico e neuropatia, não foram encontrados resultados significantes (Fisher variando entre 0,64 e 1,00). De todos os participantes do trabalho apenas um referiu acidente vascular encefálico prévio, o que fez com que fosse impossível calcular o nível de significância desse achado em nosso trabalho, apesar da positividade do anticorpo nesse paciente. Fato semelhante ocorreu com dois indivíduos diabéticos nefropatas.

Quando avaliamos a ocorrência de eventos vasculares nos diabéticos e a analisamos conjuntamente com os níveis de ACL, percebemos que apenas 7 indivíduos apresentavam comprometimento da vasculatura e estes possuíam o exame negativo. Os demais 82,5% restantes negavam doenças nos vasos mas destes, 18,18% apresentaram resultados positivos. Mesmo com esses achados, não conseguimos provar estatisticamente tal correlação ( $p = 0,56$ ; Qui-quadrado).

A última análise realizada foi a comparação dos níveis de anticorpos anticardiolipina entre os pacientes fumantes e não fumantes. 87,5% da população em estudo negou o tabagismo, e nesse mesmo grupo, aproximadamente 14% apresentava ACL positivo ( $p = 1,0$ ; Fisher).

## CONCLUSÃO

Concluindo podemos afirmar que, embora os pacientes diabéticos com úlcera de pé tenham uma prevalência maior de anticorpos, esta presença não foi estatisticamente significativa em nosso estudo.

## Referências:

- DIB SA, RUSSO EMK, CHACRAAR. Diabetes Mellitus In: Wajchenberg BL (ed). **Tratado de Endocrinologia Clínica**. 1.ed. São Paulo: Roca; 1992,p. 683-818.
- ADLIN EV. Doenças endócrinas e Metabólicas. In Greenspan FS, Strewler GJ (eds). **Endocrinology Basic & Clinical**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 447-486.
- MYERS AR. Distúrbios da Homeostase da Glicose: In: Myers AR (ed) **National Medical Series para estudo independente**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.495 – 512.
- HARRIS M. Classification, Diagnostic Criteria and Screening for Diabetes: In: \_\_\_\_\_ Diabetes in America: 15 – 35p. Disponível em: URL: <<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/index.htm>> Capturado em: 10 out. 2006.
- VILAR L, CASTELLAR E, MOURA E, LEAL E, MACHADO AC, TEIXEIRA L, CAMPOS R. **Diabetes Mellitus** In: Endocrinologia Clínica. 2.ed. MEDSI; 2001,p. 511-523.
- GROSS LJ, SILVEIRO SP, CAMARGO JL, REICHELTA AJ, AZEVEDO MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2002; 46 (1): 16-26.
- KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. **Diabetes Care** 1998; 21 (9): 1414-1431.
- GOLDMAN L, BENETT JC. Diabetes Mellitus In: Wyngaarden JB,Smith Jr LH, Bennet JC.CECIL's **Tratado de Medicina Interna, WB Saunders Co** 21. ed. 2001; v.2. p.1405 - 1430
- ARMSTRONG DG, LAVERY LA. Diabetic Foot Ulcers: Prevention, Diagnosis and Classification. **Am. Fam. Physician** 1998; 57 (6):1325-1338
- FRYKBERG RG. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. **Am. Fam. Physician** 2002; 66 (9): 1655 – 1662.
- KOZAK GP, CAMPBELL DR, FRYKBERG RG, HABERSHAW GD. Patologia do Pé Diabético In: **Tratamento do Pé Diabético**. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996: 41-46.
- GREAVES M. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis. **Lancet** 1999; 353: 1348-1353.
- NITIN B, GEORGE M. Management of Thrombosis in Women with Antiphospholipid Syndrome. **Clin. Obstet. and Gynecol.** 2001; 44 (1): 36- 45.
- LEVINE J S, BRANCO D, RAUCH J.The Antiphospholipid Syndrome. **N. Engl. J. Med.** 2002; 346 (10): 752-763.
- GODOY P M J, BRAILE M D. Anticardiolipin Antibodies and Leg Ulcer. **Rev. Angiol. Cir. Vasc.** 2002; 11 (4): 161- 165.
- DOUGLAS A, TRIPLETT M D. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis, A Consequence, Coincidence or Cause? **Arch. Pathol. Lab. Med.** 1993; 117 : 78-87.
- GARGIULO P, GOLDBERG J, ROMANI B, SCHIAFFINI R, CIAMPALINI P, FAULK WP. Qualitative and quantitative studies of autoantibodies to phospholipids in diabetes mellitus. **Clin. Exp. Immunol.** 1999; 118: 30-34.
- AHMED E, NITYANAND S, MUSTAFA A, BRISMAR K, LEFVERT AK. Anti-cardiolipin Antibodies and Circulating immune complexes in type 1 diabetes mellitus: increases prevalence and relation to vascular complications. **Clin. Exp. Immunol.** 1999; 115: 255-259.
- ALAGÖZLÜ H, BAKICI Z, GÜLTEKIN F, YILDIRIM B, SEZER H. Anticardiolipin Antibody Positivity in Diabetic Patients With and Without Diabetic Foot. **J. Diabetes Complicat.** 2002; 16: 172-175.
- BERMAS BL, SCHUR PH. Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. In: **Rose B, Uptodate.com**, versão 14.2, setembro 2006; disponível em: URL: <<http://www.uptodate.com>>. Capturado em em 10 out. 2006.

Recebido em 19-03-2007

Aceito em 23-03-2007

Conflito de interesses: Nada a declarar  
Endereço para correspondência  
Thelma L Skare  
João Alencar Guimarães, 796  
80310420 – Curitiba PR

# RELATO DE CASO

## RABDOMIÓLISE INDUZIDA POR HIPOLIPEMIANTE:

### *Rhabdomyolysis due to cholesterol lowering drug: case report*

\*MARCOS RAINER GÜNTHER

\*CAREN CRISTIANE MURARO

\*CAROLINA STOLL

\*MARIA CRISTINA FIGUEROA

Descritores: Rabdomiólise; Estatinas; Sinvastatina; Miopatia; Hipercolesterolemia  
Keywords: Rhabdomyolysis; Statins; Simvastatin; Myopathy; Hypercholesterolemia

#### Resumo

Uma paciente de 59 anos foi internada com quadro de mialgia intensa, astenia, náuseas, oligúria e colúria. O diagnóstico de rabdomiólise foi realizado pela avaliação clínico-laboratorial da paciente, que, apesar de não apresentar nenhum outro fator de risco para esta complicação rara do uso de estatinas, desenvolveu um quadro grave, com progressão para instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória e insuficiência renal. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 666-668.**

#### Abstract

A 59 year old woman was admitted to the hospital because of myalgias, fatigue, nausea, oliguria and dark urine. The rhabdomyolysis diagnosis was based upon clinical and laboratory evaluation of the patient, who was taking statins, but didn't present any other risk factor associated with this condition. She developed a severe presentation, with hemodynamic instability, respiratory failure and renal insufficiency. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 666-668.**

#### INTRODUÇÃO

As estatinas são drogas efetivas e seguras cada vez mais utilizadas em nosso meio, tanto na prevenção primária quanto secundária de eventos cardiovasculares.

De modo geral, são bem toleradas, embora alguns pacientes possam desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular em graus variados. Com relação aos efeitos tóxicos sobre a musculatura esquelética a complicação mais séria com o uso desta medicação é a rabdomiólise que felizmente é rara, mas pode ser fatal, e ainda vem representando preocupação importante tanto para médicos quanto para pacientes.

Miopatia grave afeta cerca de 0,1% dos pacientes em uso de estatina e, em grandes estudos, a rabdomiólise não foi observada sem associação com outros fatores de risco<sup>1</sup>.

Descreve-se, a seguir, o caso de uma paciente feminina de 59 anos com diagnóstico de rabdomiólise induzida por sinvastatina.

#### CASO CLÍNICO

S.F.R., sexo feminino, 59 anos, secretária, natural e procedente de Curitiba-Paraná. Paciente admitida na Santa Casa de Curitiba, em 13 de fevereiro de 2006, apresentando mialgia de forte intensidade há 5 dias. Esta era, inicialmente em membros inferiores, principalmente panturrilhas, com piora progressiva tornando-se difusa. Associado tinha astenia, tontura, náuseas, oligúria e colúria.

Portadora de hipertensão arterial sistêmica, com história de infarto agudo do miocárdio em 28 de janeiro de 2006, em uso de ácido acetilssalicílico 200mg/dia, captopril 25 mg 8/8h, nitrato se dor pré-cordial, atenolol 50mg/dia e sinvastatina 40mg/dia, desde então. Estava sendo planejada revascularização miocárdica em segundo tempo. O perfil lipídico da paciente era desconhecido pelos médicos que a atenderam

nesta ocasião.

A paciente relatava que residia em casa de alvenaria, com saneamento básico, negava contato com água da chuva e não tinha nenhum dado epidemiológico para leptospirose. Era ex-tabagista, tendo fumado por 15 anos e parado pelo mesmo tempo. Acerca da história familiar, o pai faleceu aos 52 anos por câncer de cólon, a mãe faleceu aos 53 anos por cardiopatia e a irmã é hipertensa.

Ao exame físico na admissão apresentava-se em regular estado geral, hipocorada +++/4, acianótica, com icterícia leve de escleras, afebril (36°C), eupneica, pressão arterial 86/59 mmHg, pulso 86 bpm. Ao exame segmentar, apresentava estertores finos bibasais à ausculta pulmonar e dor à palpação de panturrilhas. Os resultados dos exames complementares solicitados encontram-se na Tabela 1. O plano inicial foi hidratação endovenosa vigorosa, curva térmica e observação constante da evolução da paciente. No dia seguinte evoluiu com congestão pulmonar importante, a qual limitou a continuidade da hidratação, sem registro de pico febril.

Evoluiu com instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória e renal (apesar da reposição de volume) no dia 15/02/2006, sendo transferida à Unidade de Terapia Intensiva, onde foi iniciado suporte ventilatório, drogas vasoativas, anti-biototerapia empírica (clindamicina e ceftriaxona) e acompanhamento da nefrologia. No dia 16/02/2006 foi retirada a droga vasoativa e iniciada diálise, considerando-se que a paciente evoluiu com insuficiência renal aguda por necrose tubular aguda. Neste mesmo dia, após orientação do serviço de infectologia foi trocado ceftriaxona por cefepime. No dia seguinte evoluiu com sangramento pela cânula orotraqueal. Em 19/02/2006 retornou a necessidade do uso de droga vasoativa e estava anúrica.

Apesar de todas as medidas suportivas, no dia 25/02/2006 a paciente foi a óbito.

#### DISCUSSÃO

A toxicidade muscular é o efeito adverso mais discutido das estatinas e varia desde elevações assintomáticas da creatinofosfoquinase (CPK) até rabdomiólise. Os fibratos também tem sido associados com dano muscular, especialmente quando usados em associação com estatinas<sup>2,3</sup>.

Recentemente o *American College of Cardiology / American Heart Association* definiu quatro formas sindrômicas de acometimento muscular causado pelas estatinas: a miopatia, definida como qualquer desconforto muscular; a mialgia, quando a dor muscular não se acompanha de elevação da CPK; a miosite, quando os sintomas musculares se associam com o aumento de CPK e a rabdomiólise, quando há importante elevação da CPK ( usualmente mais que 10 vezes o limite superior da normalidade) associada com aumento na creatinina sérica, mioglobínúria e insuficiência renal aguda<sup>4</sup>.

O diagnóstico de rabdomiólise também pode ser confirmado por biópsia muscular. O aspecto histopatológico se caracteriza por perda do núcleo e das estrias musculares do miócito

\*Departamento de Clínica Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba- Pr  
E-mail: carenmuraro@yahoo.com.br

## Exames

	13/02	14/02	15/02	16/02
pH	7,422	7,39	7,22	7,32
pO2 (mmHg)	29,6	78,1	114	193,9
pCO2 (mmHg)	26,9	19	21,4	21
Bic (mEq/L)	17,1	11,5	8,7	10,6
BE (mmol/L)	-7,3	-13,3	-19	-15,4
SatO2	59%	95,9%	97,5%	99,3%
VG	31,7%	29,3%	27,6%	26,4%
Hb (g/dL)	10,9	10,2	9,6	9,2
Leucócitos (/mm3)	18700	13100	16700	8600
Bastões	5%	29%	13%	6%
Plaquetas (/mm3)	293000	257000	378000	237000
TAP (s)	13,5			
KPTT(s)	25,9			
RNI	1,24			1,42
Sódio (mEq/L)	133			126
Potássio (mEq/L)	4,2			4,5
Creatinina (mg/dL)	1,4	2,8	3,47	3,1
Uréia (mg/dL)	39/44	80	103	123
Glicose (mg/dL)	109/90			
Cálcio (mg/dL)				4,1
TGO (U/L)	348			
TGP (U/L)	108			880
BT (mg/dL)	0,73			860
BI (mg/dL)	0,47			0,36
BD (mg/dL)	0,26			
Prot.T (g/dL)				0,14
Albumina (g/dL)				5,2
CPK (U/L)	3906/8883/	82738	52460	3,2
	18440	2255	1730	
CKMB (U/L)	81/283/900			
Lípase (U/L)	331			
Amilase (U/L)	31			
VHS (mm)	62			

<b>Parcial de Urina 13/02</b>	Proteinúria 100mg/dL, Hb +, urocultura sem desenvolvimento de bactérias
<b>Hemocultura 13/02</b>	2 amostras negativas
<b>Sorologia para Leptospirose 13/02</b>	Negativa

sem a presença de infiltração de células inflamatórias<sup>5</sup>.

O mecanismo exato pelo qual as estatinas podem causar a rabdomiólise não se encontra ainda completamente estabelecido. Diversas hipóteses são possíveis: as estatinas causam depleção de metabólitos intermediários da síntese do colesterol como a ubiquinona; induzem a apoptose celular e podem causar alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos<sup>6</sup>.

O risco de um paciente desenvolver rabdomiólise depende da estatina utilizada, das características do paciente e das drogas em uso concomitante<sup>1</sup>.

#### Qual a estatina de menor risco?

A susceptibilidade a danos musculares é diferente entre os pacientes e aumenta com uso de doses maiores de estatinas. Com a sinvastatina o risco de miosite foi de 0,02% com 20mg/dia; 0,07% com 40mg/dia e 0,3% com 80mg/dia<sup>7</sup>.

A sinvastatina reduz a viabilidade celular em 50% em concentração de 1µmol/L, um nível bem mais alto é requerido pela pravastatina (300µmol/L) sugerindo ser esta menos tó-

xica<sup>8</sup>.

#### Riscos do paciente em uso de estatina para rabdomiólise

Idade avançada(>80 anos), sexo feminino, índice de massa corporal baixo, hipotireoidismo, diabetes, alteração de função renal e hepática, doença crônica sistêmica, uso de múltiplas drogas, períodos pré e pós operatórios, grande ingestão de suco de *grapefruit*, uso de álcool, exercício físico extenuante e vítimas de acidentes graves são citados como fatores de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise<sup>9,10</sup>.

#### Uso concomitante de drogas que concorrem pela mesma via de metabolização da estatinas

Particularmente as drogas que inibem o citocromo P450 isoenzima 3A4 (CYP3A4) aumentam o risco de rabdomiólise. Estas incluem ciclosporina, fibratos, antibióticos macrolídeos, itraconazol, inibidores da protease, ácido nicotínico, amiodarona e verapamil<sup>11</sup>.

A pravastatina e a fluvastatina tem menos interações me-

dicamentosas porque não são extensivamente metabolizadas pelo CYP3A4<sup>12</sup>.

A pravastatina é a única estatina aprovada pelo FDA para terapia combinada em pacientes tratados com ciclosporina<sup>1</sup>.

Em relação ao uso de concomitante com fibratos foi detectado um aumento na taxa de toxicidade muscular de 1 a 5%<sup>13,14</sup>. O estudo de *Graham* et al mostrou uma taxa de hospitalização por rabdomiólise de 5,98/10000 pacientes/ano. Pacientes em uso associado de atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina com fibrato, foi 10 vezes mais alta do que com o uso de estatina isolada<sup>15</sup>. Esta toxicidade pode ser minimizada utilizando-se estatinas em baixa dose<sup>16,17</sup>.

O intervalo entre o início da medicação e o aparecimento dos sintomas musculares é usualmente dentro das primeiras semanas até 4 meses, mas pode ocorrer a qualquer momento da terapia. A fraqueza e as mialgias melhoram e a concentração de CPK retorna ao normal após poucos dias a 4 semanas após descontinuação da droga. Nenhum outro tratamento além do suportivo é necessário em pacientes que desenvolvem rabdomiólise<sup>1</sup>.

Mortes descritas por rabdomiólise estão em torno de 0,15 por milhão de prescrições nos Estados Unidos, são mais frequentes em pacientes idosos e quando utilizadas em associação com gemfibrozil<sup>18</sup>.

Para o monitoramento não são recomendadas dosagens de rotina da CPK<sup>19,20,21</sup>. É útil obter uma dosagem inicial, antes do início da terapia, para referência se os sintomas aparecerem. Os pacientes devem ser orientados a falar nas consultas sobre o início de mialgias e fraqueza.

Alguns estudos de caso têm demonstrado benefício da suplementação de coenzima Q10 em pacientes utilizando estatina para prevenção de sintomas musculares<sup>22</sup>. Ainda são necessários estudos controlados para verificar a eficácia desta medicação.

No caso apresentado a paciente não apresentava nenhum fator de risco aparente para o desenvolvimento de rabdomiólise excetuando-se pelo sexo. Também não utilizava nenhuma medicação que competia na metabolização com a sinvastatina. Apesar de todas as medidas suportivas terem sido adotadas não foi possível a obtenção de sucesso terapêutico.

## CONCLUSÃO

A rabdomiólise por estatina, embora rara, pode ser fatal. A identificação de fatores de risco que predispoem ao desenvolvimento de toxicidade muscular antes do início do tratamento é um passo muito importante na prevenção das complicações, mas não pode excluí-las. Queixas que sugiram miopatia devem ser valorizadas e frente a essa hipótese diagnóstica a droga deve ser suspensa. É necessário que o acompanhamento com visitas frequentes ao médico e o paciente deve ser hospitalizado quando o nível de CPK for maior que 10 vezes o limite superior da normalidade, para medidas de suporte e monitoramento da função renal.

## Referências:

- MILLER ML. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. **UpToDate** 2005.
- CLOAUTRE Y, LEBLANC M, OUIOMET D, PICHETTE V. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism [letter]. **Nephrol Dial Transplant**. 1999;14:1047-1048.
- OMAR MA, WILSON JP, COX TS. Rhabdomyolysis and HMG-Coa reductase inhibitors. **Ann Pharmacother**. 2001;35:1096-1107.
- PASTERNAK RC, SMITH SC, BAIREY-MERZ CN. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. **J Am Coll Cardiol** 2002;40:567-72.
- HINO I, AKAMA H, FURUYA T. Pravastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease. **Arthritis Rheum** 1996;39:1259-61.
- JAMAL SM, EISENBERG MD and CHRISTOPOULOS S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. **A Heart J** 2004;147:956-65.
- "The Pink Sheet" **FDC Reports**. 2002; 64(vol 23):5.
- GADBUT, AP, CARUSO, AP, GALPER, JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. **J Mol Cell Cardiol** 1995; 27:2397.
- NORMAN, DJ, ILLINGWORTH, DR, MUNSON, J, HOSENPUD, J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. **N Engl J Med** 1988; 318:46.
- EAST, C, ALIVIZATOS, PA, GRUNDY, SM, et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. **N Engl J Med** 1988; 318:47.
- KNOPP, RN. Drug treatment of lipid disorders. **N Engl J Med** 1999; 341:498.
- CHEITLIN MD, et al. Drugs that are metabolized by or that inhibit CYP3A4. **Circulation** 1999;99:168.
- TOBERT, JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. **Am J Cardiol** 1988; 62:28J.
- PIERCE, LR, WYSOWSKI, DK, GROSS, TP. Myopathy and rhabdomyolysis with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. **JAMA** 1990; 264:71.
- GRAHAM, DJ, STAFFA, JA, SHATIN D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. **JAMA** 2004; 292:2585.
- ELLEN, RL, MCPHERSON, R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. **Am J Cardiol** 1998; 81:60B.
- SHEPHERD, J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidemia: An appraisal of their efficacy and safety. **Eur Heart J** 1995; 16:5.
- STAFFA, JA, CHANG J, GREEN, L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. **N Engl J Med** 2002; 346:539.
- SMITH, CC, BERNSTEIN, LI, DAVIS, RB, et al. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. **Arch Intern Med** 2003; 163:688.
- WEISMANTEL, D. What laboratory monitoring is appropriate to detect adverse drug reactions in patients on cholesterol-lowering agents?. **J Fam Pract** 2001; 50:927.
- GOTTO, AM Jr. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. **Arch Intern Med** 2003; 163:657.
- KOUMIS, T, NATHAN, JP, ROSENBERG, JM, CICERO, LA. Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for ubiquinone supplementation?. **Am J Health Syst Pharm** 2004; 61:515.

Recebido em 20-02 2007

Revisado em 07-03-2007

Aceito 29-03-2007

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:  
Caren Cristiane Muraro  
End: Av. Napoleão Manosso, 707  
Santa Felicidade- Curitiba- PR  
CEP 82400-150

# DESCRIÇÃO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

## CRESCIMENTO DE TUMOR DE HIPÓFISE APÓS RADIOCIRURGIA

### *Growth of pituitary tumor after radiosurgery*

RAFAEL LOCH BATISTA<sup>1</sup>  
ANDREA CECILIA TOSCANINI<sup>2</sup>  
ANDREA GLEZER<sup>2</sup>  
MALEBRANCHE BERARDO CARNEIRO DA CUNHA NETO<sup>2</sup>

Descritores: Câncer de hipófise, Apoplexia Hipofisária, Radiocirurgia  
Key words: Pituitary Neoplasm, Pituitary Apoplexy, Radiosurgery

#### Resumo

No presente relato, descrevemos um caso de adenoma hipofisário não funcionante que não obteve cura com a realização de cirurgia transesfenoidal sendo submetido à radiocirurgia. Após a radiocirurgia, houve evidente crescimento da lesão, que posteriormente regrediu de forma espontânea. Acreditamos que a radiocirurgia tenha provocado evento apoplético que foi posteriormente reabsorvido. A literatura apenas sugere associação entre radiocirurgia e apoplexia, pois a raridade da condição torna difícil a realização de um estudo controlado da incidência nos irradiados em relação aos não irradiados. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 669-672.**

#### Abstract

In the present article we describe a case of nonfunctioning pituitary adenoma in which radiosurgery was performed after unsuccessful transsphenoidal surgery. Tumor growth occurred following radiosurgery, spontaneous regression occurring afterwards. We believe that radiosurgery caused the apoplectic event, being subsequently reabsorbed. The literature only suggests association of radiosurgery with apoplexy, as a case-control study of this incidence in irradiates opposed to nonirradiates is difficult to be conducted, due to the rare occurrence of this condition. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 669-672.**

#### INTRODUÇÃO

Radiocirurgia é atualmente uma das opções terapêuticas para tratamento de adenomas hipofisários não funcionantes. Embora a primeira linha de tratamento para estes tumores seja a cirurgia transesfenoidal, a radiocirurgia tem um papel terapêutico em casos de lesões residuais ou recorrência tumoral, com resultados satisfatórios em um grande número de casos e menor ocorrência de complicações. Por estes motivos, tem se consolidado como um tratamento seguro e eficaz em determinados tumores do sistema nervoso central.

A radiocirurgia é uma técnica minimamente invasiva indicada para lesões do sistema nervoso central com menos de 3 cm de diâmetro ou com volume inferior a 30 ml. Tumores benignos do sistema nervoso central (SNC), incluindo meningiomas, neurinoma do acústico, neurinoma do trigêmeo, adenomas hipofisários e craniofaringiomas são candidatos a esta modalidade terapêutica<sup>1</sup>.

Adenomas hipofisários são neoplasias relativamente comuns e representam cerca de 10-20% de todos os tumores primários de SNC<sup>1,2,3</sup>.

Até a pouco tempo, as opções terapêuticas para tratamento deste tipo de neoplasia incluíam microcirurgia, tratamento medicamentoso e radioterapia fracionada. Atualmente, radiocirurgia tem surgido como uma opção terapêutica viável, mostrando ser efetiva no controle do crescimento tumoral e associada a menores índices de complicações.

Cerca de 30% dos adenomas hipofisários são denomi-

nados adenomas não funcionantes e, embora muitas vezes sejam positivos para LH e FSH nos exames de imunohistoquímica, não produzem hormônios biologicamente ativos. Pacientes com este tipo de tumor geralmente apresentam sintomas clínicos relacionados ao crescimento e expansão da massa tumoral, como cefaléia e perda visual, ou ainda hipopituitarismo e, menos comumente, apoplexia<sup>2,6</sup>. Como estes tumores geralmente são de crescimento lento, o diagnóstico tende a ser tardio e muitas vezes estruturas adjacentes já foram invadidas.

O tratamento é primariamente cirúrgico, preferencialmente por via transesfenoidal (TE), podendo ser complementado por radioterapia ou radiocirurgia tanto no período pós-operatório precoce quanto tardio, se houver evidências de recorrência tumoral<sup>2</sup>. Nos casos em que exames de imagem evidenciam a presença de restos tumorais, ou seja, adenomas residuais, a conduta permanece controversa. Alguns autores sugerem que a radioterapia seja realizada no período pós-operatório precoce, para reduzir a chance de crescimento tumoral, enquanto outros centros reservam a radioterapia para os casos em que houver crescimento tumoral no seguimento pós-operatório.

A eficácia e segurança da radiocirurgia para os adenomas hipofisários não funcionantes ainda não foi tão bem avaliada quanto nos adenomas hipofisários funcionantes<sup>2</sup>. Alguns estudos relatam 100% de controle no crescimento tumoral porém, a maioria destes acompanhou os pacientes por um período inferior a quatro anos. Em três dos estudos relatados, em um período de acompanhamento superior a 48 meses, a radiocirurgia foi capaz de controlar o crescimento tumoral em 93-96% dos casos.

As complicações secundárias à radiocirurgia incluem: neuropatias de nervo óptico, lesões em estruturas vasculares adjacentes, injúria do parênquima cerebral, hipopituitarismo e indução de neoplasias. Um melhor planejamento da dose a ser aplicada, somada ao conhecimento da tolerância do aparato óptico, tornou a neuropatia óptica pós-irradiação um evento raro. Estenose ou oclusão da artéria carótida interna já foram relatadas após radiocirurgia<sup>14,18</sup> mas a redução da irradiação para uma área inferior a 50% do diâmetro vascular reduziu a ocorrência desta complicação<sup>7</sup>.

Radionecrose é um evento raro após radiocirurgia<sup>11,18,19</sup>. Numa revisão de 34 arquivos publicados, 13 casos de alterações parenquimatosas consistentes com inflamação ou necrose foram relatados. Deve-se considerar que seis destes 13 pacientes haviam realizado radioterapia convencional prévia<sup>2,13</sup>.

Há três estudos descrevendo tumores induzidos por radiação pós-radiocirurgia. De acordo com a literatura, a incidência de neoplasia induzida pela radiocirurgia é de 0 a 3 casos por 200.000 pacientes<sup>18</sup>. O hipopituitarismo após radiocirurgia é difícil de ser determinado pelos dados disponíveis, devido ao fato de muitos pacientes submetidos a radiocirurgia terem realizado cirurgia ou radioterapia prévia. Contudo, a maioria dos

<sup>1</sup>Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

<sup>2</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
E-mail: rafael.batista@novartis.com



estudos identificou uma baixa incidência de hipopituitarismo, variando de 0 a 36%<sup>21,22,23,24</sup>.

### CASO CLÍNICO

APM, masculino, 59 anos, solteiro, economista, brasileiro, natural de São Paulo/SP, refere em consulta ter realizado tomografia de crânio (TCC) em 1992 que identificou tumor selar e suprasselar medindo 2,0 x 2,0 cm com discreto desvio da haste hipofisária para a esquerda. Neste mesmo período fez radiografia de crânio que evidenciou alargamento da região selar. Em 2001, repetiu a TCC que mostrou o mesmo tumor selar e suprasselar, porém, com pequeno aumento (2,2 x 2,0 cm) em relação à imagem anterior. Negava cefaléia ou perda visual importante e informou que fez a primeira TCC por vontade própria.

Tabagista, cerca de 5 cigarros/ dia, cessou etilismo há 11 anos, apresentou ao exame físico sobrepeso (IMC 27,8) e glândula tireóide com consistência aumentada. Foram solicitadas avaliação laboratorial hormonal e ressonância magnética nuclear (RMN) de crânio. A avaliação hormonal (Tabela 1) não identificou alterações e a RMN mostrou tumor selar com extensão supra e infrasselar, medindo 2,2 x 2,5 x 2,8 cm, isointenso em T1 e hiperintenso em T2, sem invasão de seios cavernosos, porém comprimindo o quiasma óptico (Figura 1A). Foi recomendada cirurgia hipofisária por via transesfenoidal (TE).

A cirurgia TE foi realizada em 2001 e evoluiu com fistula líquórica no pós-operatório sem outras intercorrências. Não apresentou distúrbios visuais pós-operatórios e cessou o tabagismo após a cirurgia. Foram solicitados exames bioquímicos e hormonais para avaliação pós-operatória (Tabela 1). Neste período, o paciente estava em uso de acetato de cortisona 37,5 mg/dia (dose fracionada em 25 mg + 12,5 mg).

O exame anátomo-patológico diagnosticou adenoma hipofisário com sinais de anaplasia discreta e com sítios reagentes para TSH no citoplasma.

Repetiu a RMN de crânio ainda em 2001 e em 2002 e ambas evidenciaram conteúdo intrasselar presente, sem sinais que indicassem tratar-se de artefato pós-operatório ou restos tumorais. Em 2003, a RMN não apresentava alterações em relação ao exame anterior. Em 2004, nova RMN de crânio corroborou a hipótese de que a imagem hipofisária revelava prováveis restos tumorais, medindo 2,5 x 2,0 x 1,5 cm, com maior ocupação do seio esfenoidal, desta forma, foi indicada radiocirurgia.

O paciente realizou radiocirurgia em março de 2004 repetindo a imagem selar (RMN) em junho e setembro de 2004, que evidenciou crescimento da lesão entre este período (ver

imagens). Em janeiro de 2005 fez nova RMN, mostrando importante redução do volume tumoral, para cerca de 1,5 cm. Fez avaliação laboratorial hormonal (Tabela 1).

Em abril de 2005 apresentou quadro laboratorial de hipotireoidismo (T4 livre 0,7), sendo iniciada reposição de levotiroxina. Até o momento, está sob reposição de testosterona 250 mg a cada 28 dias e levotiroxina 88 mcg/d.

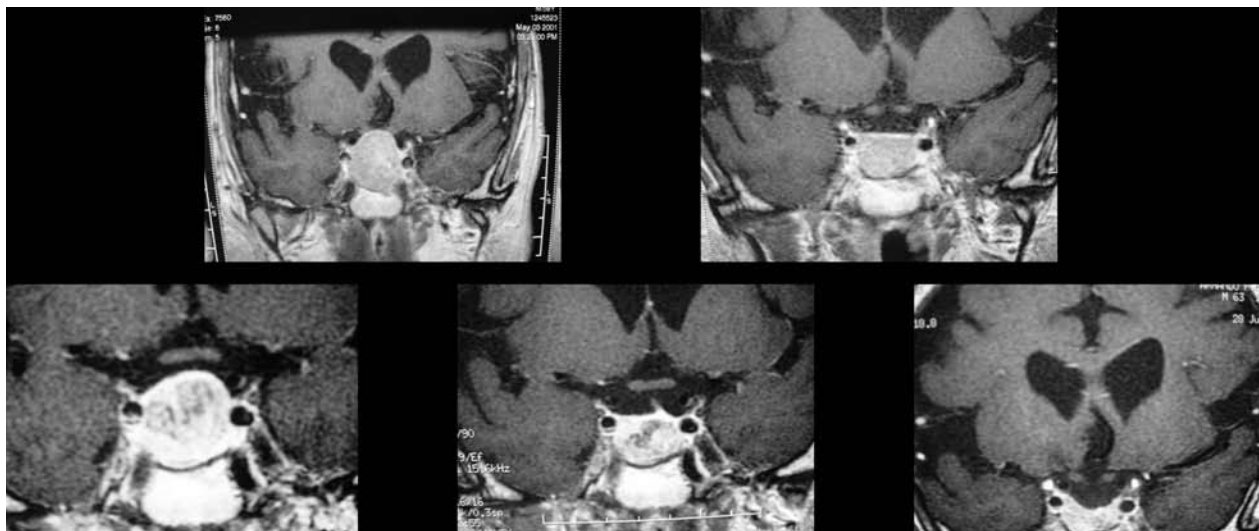
### DISCUSSÃO

No caso descrito, após a realização da radiocirurgia, o paciente apresentou crescimento da lesão, com posterior regressão espontânea. Uma possibilidade para este evento seria a ocorrência de apoplexia tumoral, com a regressão sendo explicada pela reabsorção do conteúdo apoplético. As deficiências hipofisárias apareceram após esta possível apoplexia tumoral, cerca de doze meses após a realização da radiocirurgia. Portanto, neste caso, não se pode afirmar que o hipopituitarismo seja decorrente da radiocirurgia ou do suposto evento apoplético.

A observação de casos ocasionais de apoplexia hipofisária em horas ou dias após o início da radioterapia promoveu, neste caso, uma possível inter-relação causal com a radiação<sup>25</sup>. Sabe-se que tal tratamento aumenta a vascularização de adenomas hipofisários, o que pode ser demonstrado tanto angiograficamente, pelo aumento do *blush* tumoral, quanto histologicamente por proliferação vascular associada a espessamento e degeneração hialina da parede dos vasos. É tentador concluir que o aumento da vascularização poderia levar a hemorragia, contudo, quando várias séries de casos são analisadas, não existe associação nítida entre radioterapia e apoplexia hipofisária<sup>24,25</sup>. A raridade da condição torna difícil a realização de um estudo controlado da incidência nos irradiados em relação aos não irradiados.

### CONCLUSÃO

Radiocirurgia é uma alternativa terapêutica para o tratamento dos adenomas hipofisários não funcionantes, sendo efetiva e capaz de conter o crescimento tumoral na maioria dos casos. É segura, devido aos baixos índices de complicações. No entanto, embora não haja relatos de apoplexia ou de crescimento tumoral após radiocirurgia nestes tumores, acredita-se que no caso descrito, apoplexia tenha sido o fator responsável pelo crescimento tumoral observado na imagem de controle pós-radiocirurgia. Uma possível reabsorção do conteúdo apoplético proporcionou a posterior regressão espontânea da lesão. Crescimento da lesão após a realização da radiocirurgia, provavelmente devido a apoplexia, pode ser uma possível complicação desta modalidade terapêutica.



**Ao Alto:** Lesão tumoral pré e pós operatório da cirurgia transesfenoidal, antes da radiocirurgia  
**Abaixo:** Crescimento espontâneo após radiocirurgia, com posterior involução tumoral.

Exame		Pré-operatório (maio/ 2001)	Pós-operatório		
			Pré-radiocirurgia	Pós-radiocirurgia	
				1 ano	
Dosagens bioquímicas	Potássio	4,4 mEq/ L	5,2 mEq/L	4,4 mEq/ L	
	Cálcio	10,0 mg/ dL	9,6 mg/ dL	9,9 mg/ dL	
	Fósforo	3,9 mg/ dL	3,3 mg/ dL	3,7 mg/ dL	
	Glicose				
	Creatinina	88 mg/ dL	92mg/ dL	85 mg/ dL	
	Uréia	0,9 mg/ dL	1,1 mg/ dL	1,0 mg/ dL	
	Sódio	33 mg/ dL	-	44 mg/ dL	
	Colesterol total	145 mEq/ L	142 mEq/ L	139 mEq/ L	
Dosagens imunológicas	Anticorpo	200 mg/ mL	151 mg/ mL	188 mg/ mL	
	Anti-tireoglobulina	Negativo	-	-	
	Anticorpo	Negativo		-	
	anti-tireoperoxidase		-		
Dosagens hormonais	Prolactina	9,7 µg/ L	6,4 µg/ L		
	GH	0,08 µg/ L	-	-	
	FSH	2,0 UI/ L	-	-	
	LH	4,2 UI/ L	-	-	
	TSH	1,7 UI/ L	2,0 UI/ L	1,85 UI/ L	
	IGF-1	140 ng/ mL	150 ng/ mL	91 ng/ mL**	
	T4 livre	0,9 ng/ dL	1,1 ng/ dL	1,27 ng/ dL	0,7 ng/dL
	Testosterona	420 ng/ dL	398 ng/ dL	208 ng/ dL	

Tabela 1. Mostra os exames laboratoriais realizados pelo paciente APM durante o acompanhamento. Todos os exames foram realizados no mesmo laboratório. Valores de referência: potássio: 3,5 – 5,1 mEq/ L, cálcio: 8,6 – 10,3 mg/ dL, fósforo: 2,7 – 4,5 mg/ dL, glicose: 75 – 99 mg/ dL, creatinina: 0,8 – 1,2 mg/ dL, uréia: 10 – 50 mg/ dL, sódio: 133 – 145 mEq/ L, colesterol total: inferior a 200mg/ mL, anticorpo anti-tireoglobulina: negativo, anticorpo anti-tireoperoxidase: negativo, prolactina: 0 – 2 µg/ L, GH: até 2,5 µg/ L, FSH: até 10,0 UI/ L, LH: até 14 UI/ L, TSH: 0,45 – 4,5 mUI/ L, IGF-1: 78 – 258 ng/ mL, T4 livre: 0,7 – 1,5 ng/ dL, testosterona: 240 – 816 ng/ dL.

#### Referências:

- AKABANE A, YAMADA S, JOKURA H. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. **Endocrine** 2005; 28(1): 87-92.
- MILKER-ZABEL S, DEBUS J, THILMANN C, SCHELEGEL W, WANNENMACHER M. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. **Int Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50: 1279-86.
- MONDOK A, SZEIFERT G.T, MAYER A, CZIRJAK S, GLAZ E, NYARY I, RACZ K. Treatment of pituitary tumours: radiation. **Endocrine** 2005; 28(1): 77-85.
- IWAI Y, YAMANAKA K, YOSHIOKA K, YOSHIMURA M, HONDA Y, MATSUSAKA Y, KOMIYAMA M, YASUI T. The usefulness of adjuvant therapy using gamma knife radiosurgery for the recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. **No Shinkei Geka** 2005; 33(8): 777-83.
- MARTINEZ R, BRAVO G, BURZACO J, REY G. Pituitary tumours and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. **Stereotact Funct Neurosurg** 1998; 70 Suppl 1: 110-118.
- MITSUMORI M, CHRIEVE D.C, ALEXANDER E III, KAISER U.B, RICHARDSON G.E, BLACK P.M, LOEFFLER J.S. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary tumours. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 573-80.
- SHIN M, KURITA H, SASAKI T, TAGO M, MORITAA, UEKI K, KIRINO T. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. **J Neurosurg** 2000; 93: 2-5.
- PETROVICH Z, YU C, GIANNOTTA S.L, ZEE C.S, APUZZO M.L. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. **Neurosurgery** 2003; 53: 51-59.
- MURAMATSU J, YOSHIDA M, SHIOURA H, KAWAMURA Y, ITO H, TAKEUCHI H, KUBOTA T, MARUYAMA I. Clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi** 2003; 63: 225-30.
- MARTINEZ R, BRAVO G, BURZACO J, REY G. Pituitary tumours and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. **Stereotact Funct Neurosurg** 1998; 70 Suppl 1: 110-118.
- MITSUMORI M, CHRIEVE D.C, ALEXANDER E III, KAISER U.B, RICHARDSON G.E, BLACK P.M, LOEFFLER J.S. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary tumours. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 573-580.
- SHIN M, KURITA H, SASAKI T, TAGO M, MORITAA, UEKI K, KIRINO T. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. **J Neurosurg** 2000; 93: 2-5.
- YOON SC, SUH TS, JANG HS, CHUNG SM, KIM YS, RYU MR, CHOI KH, SON HY, KIM MC, SHINN KS. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 41: 849-853.
- FEIGL GC, BONELLI CM, BERGHOLD A, MOKRY M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. **J Neurosurg** 2002; 97: 415-421.
- WOWRA B, STUMMER W. Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analyses. **J Neurosurg** 2002; 97: 429-32.
- GANZ JC. Gamma knife radiosurgery and its possible relationship to malignancy: a review. **J Neurosurg** 2002; 97: 644-52.
- OVE R, KELMAN S, AMIN PP, CHIN LS. Preservation of visual field

- ds after peri-sellar gamma knife radiosurgery. **Int J Cancer** **2000**; 90: 343-350.
18. KAIIDO T, HOSHIDA T, URANISHI R, AKITA N, KOTANI A, NISHI N, SAKAKI T. Radiosurgery-induced brain tumour. **Case report. J Neurosurg** **2001**; 95: 710-713.
19. HANABUSA K, MORIKAWA A, MURATA T, TAKI W. Acoustic neuroma with malignant transformation. Case report. **J Neurosurg** **2001**; 95: 518-521.
20. SHAMISA A, BANCE M, NAG S, TATOR C, WONG S, NOREN G, GUHA A. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. Case report and review of the literature. **J Neurosurger** **2001**; 94: 816-821.
21. SHEEHAN JM, VANCE ML, SHEEHAN JP, ELLEGALA DB, LAWS ER JR. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. **J Neurosurg** **2000**; 93: 738-42.
22. JANE JA JR, VANCE ML, WOODBURN CJ, LAWS ER. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. **Neurosurg Focus** **2003**; (article 12):1-5.
23. LEVY RP, FABRIKANT JI, FRANKEL KA, PHILIPS MH, LYMAN JT, LAWRENCE JH, TOBIAS CA. Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results os 840 patients. **Stereotact Funct Neurosurg** **1991**; 57: 22-35.
24. SHEEHAN JM, LOPES MB, SHEEHAN JP, ELLEGALA DB, WEBB KM, LAWS ER JR. Results os transsphenoidal surgery for Cushing's disease in patients with no histologically confirmed tumor. **Neurosurgery** **2000**; 47: 33-36.
25. OSTROV SQ, QUENCER RM, DAVID NJ. Hemorrhage within pituitary adenomas: how often associated with pituitary apoplexy syndrome? **AJR** **1989**; 153: 153-160.

Recebido em 07-03-2007

Revisado em 22-03-2007

Aceito em 29-03-2007

Conflito de interesses: Dr Rafael Loch Batista é consultor científico – Novartis Biociências

Endereço para correspondência:

Rafael Loch Batista

Rua Coronel Fernando Machado, 291/203

Centro - Porto Alegre/RS

# APRESENTAÇÃO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

## SÍNDROME *MILK-ALKALI* E INTOXICAÇÃO PELA VITAMINA D

### *Milk-Alkali syndrome and Vitamin D poisoning*

GLEZYNE LOPES KUJEW BIAGINI<sup>1</sup>  
GILSON BIAGINI<sup>2</sup>

Descritores: Vitamina D, Intoxicação, Alcalose, Síndrome Milk-Alkali, Insuficiência Renal Aguda  
Key Words: Vitamin D, Intoxication, Alkalosis, Milk-Alkali Syndrome, Acute Renal Failure

#### Resumo

A tireoidectomia total é a causa mais freqüente de hipoparatiroidismo. Poucas são as deficiências glandulares ainda não tratadas com o hormônio original natural ou sintético. A paratireóide é uma delas. O atalho que fazemos para mimetizar parcialmente a função do PTH é a suplementação de cálcio e vitamina D. Ambos causam hipercalcúria que associados à hipocalcemia crônica com hiperfosfatemia, levam a calcificação de tecidos moles, aterogênese, alterações cerebrais e renais tais como a demência e insuficiência renal com nefrocalcinose. Descreve-se um caso de uma jovem, submetida a tireoidectomia total em 2005, por um nódulo de tireóide benigno, em tratamento com cálcio e vitamina D que desenvolveu quadro de vômitos, depleção, anemia e insuficiência renal aguda por Síndrome *Milk-Alkali* e intoxicação pela vitamina D. Realizou-se uma revisão dos mecanismos envolvidos, discutindo-se o tratamento ideal para o hipoparatiroidismo e se a proposta de normocalcemia e normocalciúria, como padrão de bom controle, é efetivo. Alerta-se sobre a correção da hiperfosfatemia, frequentemente esquecida, porém responsável direta pela ocorrência das complicações crônicas, morbidade, ossificação metastática e mortalidade precoce. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 673-677.**

#### Abstract

Total thyroidectomy is the most common cause of hypoparathyroidism. Almost every deficient gland is treated with its original synthetic or natural hormone, except parathyroid. The shortcut to mimic parathyroid hormone is the Vitamin D and Calcium supplementation. Both cause hypercalciuria which associated to the chronic normal low level of calcium or hypocalcemia with hyperphosphatemia lead to the calcification of soft tissues, atherogenesis, brain and mental disorders and even dementia and renal insufficiency with nephrocalcinosis. We describe the case of a young lady submitted to a total thyroidectomy because of a benign nodule, in 2005, treated with Calcium and Vitamin D. She developed nausea, vomiting, depletion, anemia and acute renal insufficiency diagnosed as a Milk-Alkali Syndrome with Vitamin D intoxication. We review the mechanisms involved, discuss the ideal hypoparathyroid treatment and propose that not only normocalcemia and normocalciuria have to be the achieved as a gold standard but also the hyperphosphatemia, frequently forgotten, but directly responsible for the chronic complications, morbidity, metastatic calcification and precocious mortality, should be corrected. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 673-677.**

#### HISTÓRICO

No início do século XX o uso de grandes quantidades de sais de cálcio e a ingestão de leite era preconizado para o tratamento da úlcera péptica. Em 1915 *Sippy* desenvolveu uma fórmula para neutralizar o que ele achava ser o causador da úlcera péptica: a acidez estomacal. O regime de *Sippy* con-

sistia em ingerir 12 a 20g de sais de cálcio ao dia e 1 copo de leite de hora em hora<sup>1,2</sup>. Até que o primeiro antiácido surgisse, nos anos 70, este foi o regime a que eram submetidos os pacientes com acidez e úlcera péptica. Em 1923 *Hardt e Rivers*<sup>3</sup> descreveram toxicidade associada ao regime de *Sippy*, porém somente em 1936 é que *Coppe* relacionou a hipercalcemia ao tratamento citado<sup>4</sup>. Logo após *Burnett* descreveu uma forma crônica desta patologia com a seqüela renal da nefrocalcinose<sup>5</sup>.

Apesar da introdução de tratamentos para a úlcera péptica baseada em bloqueadores H2 e inibidores da bomba de prótons, a Síndrome *Milk-Alkali* ainda é bastante prevalente, e talvez, subdiagnosticada no tratamento da osteoporose com medicações veiculadas pela propaganda leiga. A Síndrome *Milk-Alkali* fornece uma oportunidade para discussão sobre a homeostase do cálcio, equilíbrio ácido básico, processo de reabsorção e fluxo renal de cálcio. Um estudo de sobrevivência no período de 1998 até 2003, em pacientes com função renal adequada, mostrou que a Síndrome *Milk-Alkali* é a terceira causa mais comum de hipercalcemia e a segunda na hipercalcemia grave (níveis acima de 14 mg/dL)<sup>6</sup>.

A Síndrome *Milk-Alkali* predomina no sexo feminino, pelo aumento do uso de sais de cálcio no tratamento da osteoporose, no abuso de antiácidos contendo cálcio, através da automedicação para dispepsia ou refluxo gastro-esofágico<sup>7</sup>.

Até o presente existem vários relatos de caso de Síndrome *Milk-Alkali*, em pacientes que não estão em terapia renal substitutiva (TRS é o termo atual para pacientes em hemodiálise), com paratireóide intacta. Apesar da suplementação com 800 UI ao dia de vitamina D3, os níveis plasmáticos de 25(OH)D3 variam de normais até mesmo baixos<sup>8, 9, 10, 11</sup>.

No mecanismo de pesquisa médica (para ajuda diagnóstica) tais como: **Medline, sites do Pubmed, MDConsult, New England Journal of Medicine e Endo-Society**, não foi obtido sucesso na associação dos termos, Síndrome *Milk-Alkali* e o hipoparatiroidismo, ou Síndrome *Milk-Alkali* e intoxicação por vitamina D. Apesar da dificuldade de ajuda na literatura médica acredita-se que existam muitos casos interpretados como alterações do sistema digestivo, crises hipertensivas, insuficiência renal aguda ou mesmo crônica. Esses são motivos suficientes para que se discuta a Síndrome *Milk-Alkali* e a intoxicação pela Vitamina D como um diagnóstico em potencial que deve ser lembrado na prática médica diária.

#### RELATO DO CASO

Paciente feminina, branca, 24 anos, estudante, natural e residente no Paraná foi internada no final de 2006 para avaliação de queixa mal estar geral, náuseas e vômitos iniciados há 1 mês. Relatava o uso de medicação para reposição do hipotireoidismo e hipoparatiroidismo, pós tireoidectomia total e que evoluiu com hipocalcemia persistente. Exame anátomo palógico da peça revelou ser o nódulo benigno. Contava que nos últimos 18 meses teve vários internamentos por hipocalcemia (cálcio sérico de 5 a 7,5 mg/dl) com posterior

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia e Metabologia – Metabolismo Ósseo Mineral - do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

<sup>2</sup>Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas de Curitiba

E-mail: endocrino1999@hotmail.com

mudança nas medicações prescritas. Há seis meses, usava 4 g de carbonato de cálcio com calcitriol, 2 cápsulas ao dia, e formulação com vitamina D 1000 U, duas vezes ao dia. Com este esquema estabilizou sua calcemia em torno de 9 mg/dL. Ao exame encontrava-se em bom estado geral, palidez cutânea e mucosa +/4, hipotensão postural e IMC de 19,1%. Nova dosagem de creatinina revelou piora da insuficiência renal (3,5 mg/dL), em relação a última dosagem. A evolução dos exames da paciente é mostrada na tabela 1. O valor elevado de TSH foi julgado como tendo sido resultante de ingestão irregular da medicação pelos sintomas gástricos, desde seu último internamento. A ecografia de rins e vias urinárias demonstrou normalidade, inclusive de silhuetas renais. Uma gasometria venosa foi colhida (Tabela 2) revelando uma alcalose metabólica com retenção de bicarbonato. Dosou-se o cálcio iônico que revelou

hipercalcemia absoluta, à custa de cálcio iônico e, relativa, pelo cálcio total. O diagnóstico de Síndrome *Milk-Alkali* com provável intoxicação por vitamina D foi proposto. O resultado da dosagem da vitamina D confirmou a intoxicação com os valores de 552 ng/L. (Valores normais de 32 a 100 ng/mL e intoxicação definida por valores maiores que 150 ng/mL)<sup>12</sup>. A paciente foi submetida a hidratação e retirada dos comprimidos de cálcio e vitamina D evoluindo com melhora do quadro e sendo seguida ambulatorialmente. Retornou 4 dias com diminuição da creatinina sérica e hipocalcemia. Iniciado Calcitriol 2 cápsulas ao dia e 1500 mg de carbonato de cálcio. Um mês após a alta os valores de cálcio mantiveram-se em torno de 8,5mg/dl, fósforo levemente elevado e magnésio normal, tanto no sangue quanto na urina. A vitamina D após três meses da primeira dosagem, ainda se conservava em 225ng/mL.

Tabela 1

Exame	23 /11/06	25/11/06	30/11/06	Normal
Creatinina	3,5	2,4	1,5	0,8 a 1,4 mg/dL
Uréia	95	74	47	10 a 45 mg/dL
Potássio	3,7	2,9	3,5	3,5 a 5mg/dL
Cálcio	9,10		7,6	8,5 a 10,5 mg/dL
Calcio iônico	2,0			1,11 a 1,4nMol
Glicemia	77			70 a 99 mg/dL
Magnésio			1,5	1,7 a 2,5 mg/dL
TSH	11,1		4,1	0,4 a 4,5 ng/dL

Tabela 2

Gasometria Venosa		
pH	7.407	7.35 a 7.45
pCO <sub>2</sub>	46.30	41 a 51 mmHg
Bic real	29.1	24 a 28 mmol/L
Determ CO <sub>2</sub>	30.50	24 a 29 mmol/L
BE	[+] 4.30	0 a [+] 3

## DISCUSSÃO

Nesta paciente o diagnóstico de Síndrome *Milk-Alkali* foi feito pela combinação de insuficiência renal com alcalose metabólica e história de uso de medicação com cálcio e vitamina D, para tratamento do hipoparatiroidismo. A suplementação contínua de altas doses de cálcio e vitamina D, nesta paciente cronicamente adaptada a níveis séricos mais baixos de cálcio, causou desidratação, alcalose metabólica, hipercalcemia<sup>13</sup>. Pela combinação de hipercalcemia, alcalose metabólica, disfunção renal aguda, foi feito o diagnóstico da Síndrome *Milk-Alkali*, cujo tratamento é a hidratação e a suspensão dos sais de cálcio<sup>10</sup>.

A anemia, inicialmente atribuída à insuficiência renal, é uma complicação da intoxicação por vitamina D, descrita desde 1956 em pacientes com função renal normal<sup>14</sup>. Os mecanismos propostos se relacionam a produção de 1, alfa,<sup>25</sup>(OH)2D3 pelas células hematopoiéticas e alterações inibitórias diretas ou indiretas (pela hipercalcemia na eritropoiese). A hipercalcemia inibe o fator de formação de colônia eritrocitária *in vitro*,<sup>15</sup> assim como a produção de eritropoietina *in vivo* e *in vitro*<sup>16,17</sup>. A

referência de que, talvez, o cálcio sérico seja mais importante do que a vitamina D, na etiologia da anemia, é embasada na melhora da mesma, quando o cálcio sérico retorna à faixa da "normalidade", na realidade, a valores bem mais baixos do que o considerado fisiológico, apesar dos altos níveis de vitamina D<sup>12</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A patogênese da Síndrome *Milk-Alkali* pode ser dividida em duas fases: a geração e a manutenção da hipercalcemia. A hipercalcemia é gerada pelo aumento da absorção intestinal, saturação do osso como tampão e a diminuição de excreção do cálcio. Em vigência da hipercalcemia, estabelece-se a depleção de volume pela natriurese e diurese, desencadeadas pela ativação do receptor sensor de cálcio (CaSR), responsável pelo aumento da reabsorção de cálcio no nefron<sup>18</sup>. Neste caso deve-se ressaltar que a hipercalcemia era relativa durante o período de hipocalcemia crônica "adaptada", e, portanto, seus receptores sensores de cálcio foram ajustados a um novo "set point". (Figura 1)

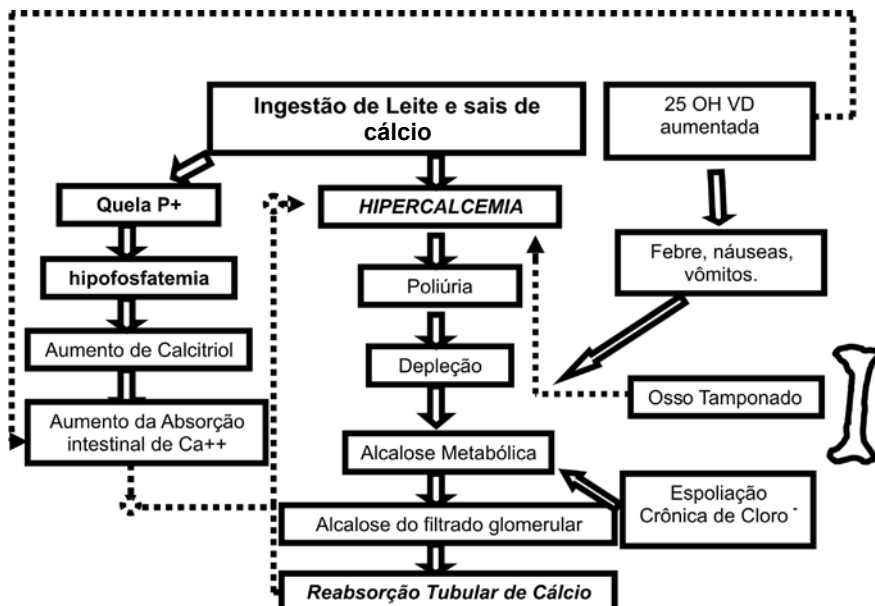


Figura 1. Síndrome Milk-Alkali, esquema de como a hipercalcemia e alcalose metabólica podem perpetuar o desequilíbrio metabólico.

Parece que todo o segredo da perpetuação do desequilíbrio ácido básico, causado pela ingestão maciça de álcalis, é que a natureza criou o nefron muito auto-suficiente. A partir do filtrado glomerular ele só parece “escutar” os seus próprios mecanismos de compensação. Não “enxerga” a hipercalcemia e mantém o comando de reabsorver cálcio.

Fisiologicamente, em um pH de 7.45, a reabsorção de setenta por cento do cálcio do filtrado glomerular é feita de maneira passiva, através de um gradiente, no túbulo proximal. À medida que o filtrado evolui nos túbulos o mecanismo passivo vai perdendo importância. Na alça ascendente de Henle 20 a 30 % do cálcio filtrado é reabsorvido, agora de maneira mista: passiva e ativamente. Estes mecanismos envolvem portões dependentes de ATP como o Cálcio ATPase (CaATPase) e trocas com outros íons como por exemplo o sódio através do portão Sódio /Cálcio Cotransportador (Na/CaCotransporter)<sup>19,20</sup>.

O interessante é que para o cálcio entrar na célula do túbu-

lo faz-se necessário o transporte pela proteína calbindina-56 K, semelhante a calbindina intestinal, também sintetizada pela vitamina D. O cálcio internaliza-se permanecendo na célula tubular, a não ser que o PTH venha sinalizar esta retirada. A atividade dos portões de troca do íon cálcio, na base da célula, por diversos outros íons, entre eles o sódio, é mediada pelo PTH. (Figura 2) Desta maneira, o cálcio passa para o intravascular e não permanece no interior da célula tubular, evitando o temido depósito que futuramente poderia levar a uma tubulopatia traduzida macroscopicamente por nefrocalcinose<sup>21,22,23,24</sup>. No túbulo contornado proximal, fisiologicamente, tem-se outros 5% de reabsorção, somente ativa, assim como a da última porção, o do contornado distal, em torno de 3%<sup>13</sup>. Pela ausência do PTH pela cirurgia, não houve sensibilização dos receptores sensores de cálcio com bloqueio na passagem do cálcio intracelular do túbulo para o espaço justacelular basal, mantendo mesmo em vigência de uma normocalcemia, a ativação dos mecanismos de reabsorção tubular e intestinal.

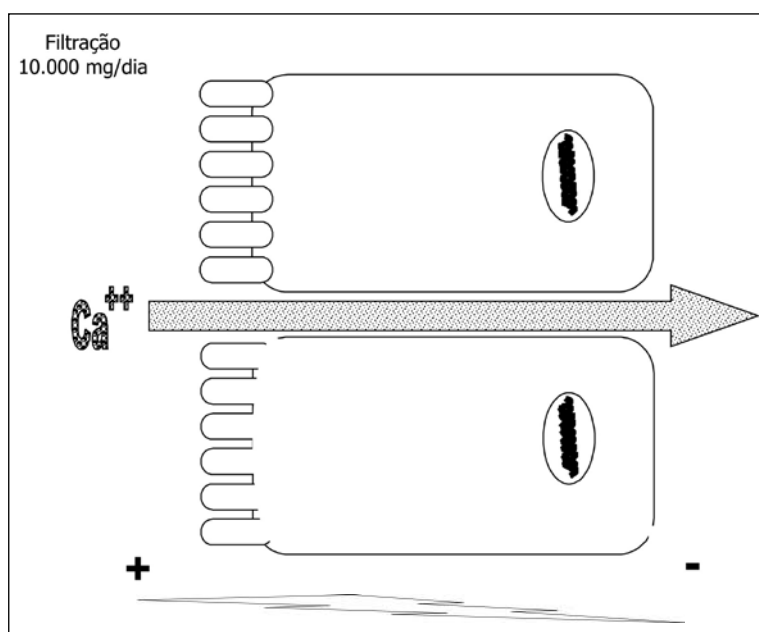


Figura 2. Túbulo Proximal: 70 % de reabsorção de cálcio passiva paracelular.

Na alcalose metabólica o filtrado glomerular também é alcalino, causando maior reabsorção tubular de cálcio associada ao fator de diminuição do filtrado (depleção). O desenvolvimento da hipercalcemia na Síndrome *Milk-Alkali* acontece mesmo quando o PTH e o Calcitriol estão suprimidos, sendo mais rápida sua instalação se houver ausência do PTH. O mo-

tivo é o silêncio do osso frente a hipercalcemia. Na ausência de PTH o *turn over* ósseo está muito diminuído dificultando a incorporação do cálcio<sup>6,10,20</sup>. No caso clínico em discussão existe excesso de vitamina D, contribuindo ainda mais para a absorção intestinal de cálcio e conseqüentemente perpetuação da hipercalcemia. (Figura 3)

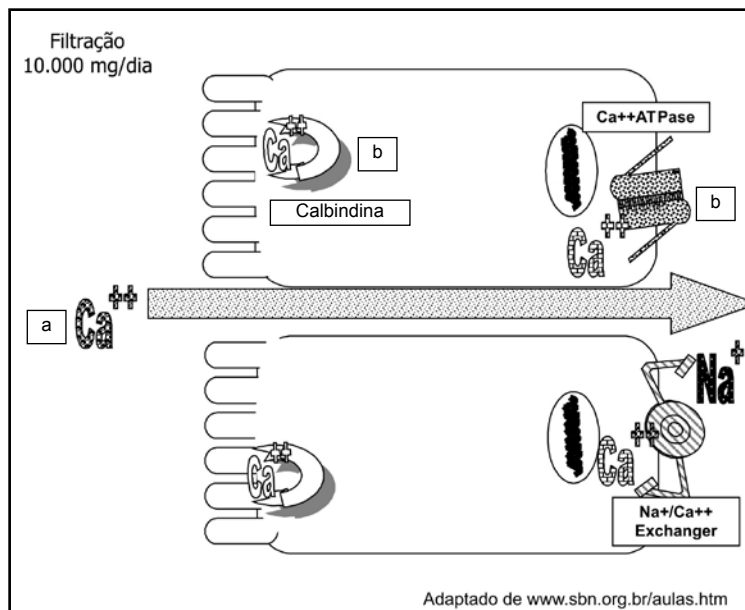


Figura 3

Alça Ascendente de Henle: 30% de reabsorção tubular de Cálcio dividida em :

a) Passiva ( Paracelular)

b) Ativa

- Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> CoTransporter e Bomba Ca<sup>++</sup>/ATPase, ambos dependentes de PTH
- Calbindina estimulada pela Vitamina D

Os últimos segmentos do túbulo são responsáveis somente pela reabsorção ativa, isto é, pela “sintonia fina” da reabsorção renal do cálcio e fósforo. Desta vez muito mais “portões” e mecanismos complexos estarão envolvidos.

A saber: N, Sódio Hidrogênio Exchanger 3; NX, sódio X co-transporter com X, que pode ser a glicose, aminoácidos, ácidos orgânicos, fosfatos e sulfatos; NaKATPase, sódio e potássio ATPase; NBC, Sódio bicarbonato co-transporter; NKCC, sódio potássio 2-cloro co-transporter; SK, Canal Secretório de Potássio; CIC, canal de cloro; NCC, Sódio Cloro co-transporter; ENaC, Canal epitelial do sódio; PMCA, bomba de membrana de Cálcio ATPase; NCX1, Sódio Cálcio co-transporter 1; TRPV5, Receptor Transitório Potencial Vanilóide número 5 do Canal de Cálcio Epitelial. Este último com uma importância crescente no entendimento da hipercalcúria e nefrocalcinoze. No túbulo contornado distal a reabsorção de cálcio é feita basicamente pelo TRPV5<sup>25</sup>. O Canal TRPV6 (mais abundante no intestino) também está presente, mas em menor número e pode ter um papel menor na reabsorção do cálcio.

O TRPV5 merece destaque, pois sua ação depende da estimulação direta feita por um produto de um gene, na verdade, um hormônio antiidade chamado *Klotho*<sup>26</sup>. Este hormônio tem sido responsabilizado pela regulação do *stress oxidativo*, inativação da enzima 1 alfa-hidroxivitamina D, provocando relativa hipovitaminose D, resistência à insulina sem diabetes, fazendo com que a presença de uma variante deste único gene resulte em longevidade não só em ratos como em seres humanos<sup>27</sup>. Ainda não se sabe quais fatores endógenos estimulam a síntese desta proteína *Klotho*. Acredita-se que a estatina pode estimular sua expressão e a angiotensina inibila<sup>28</sup>. O motivo de citar o produto *Klotho*, neste caso, é devido à sua importância fundamental em conjunto com outro fator, o Fator de Crescimento do Fibroblasto 23 (FGF-23), também parceiro do PTH, na inativação dos portões de reabsorção tu-

bular de fósforo. Sabe-se que a hiperfosfatemia decorrente do tratamento do hipoparatiroidismo está relacionada não só a administração do principal hormônio que retém fósforo, o calcitriol, como também na ausência do seu principal espoliador, o PTH<sup>28,30,31</sup>.

A questão que envolve o tratamento futuro desta paciente fica então além da normalização da calcemia. Estudo com ratos *knock-out* do gen *Klotho*, que envelhecem e morrem precocemente, mostraram que sua bioquímica é semelhante a dos indivíduos hipoparatiroides tratados com cálcio e vitamina D. São hiperfosfatêmicos, têm hipervitaminose D às custas da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e evoluem para calcificações metastáticas e de tecidos moles<sup>29</sup>. Parece que o PTH, até então só visto como participante da regulação do mecanismo cálcio/fósforo, tem participação importante na aterogênese<sup>30</sup>, pois sua ausência ou inativação facilita acúmulo de fósforo, induzindo uma célula precursora de fibroblasto arterial ou miócito a ser transformada em osteoblasto e conseqüente ossificação de tecidos moles.

Um estudo de eventos secundários cardiovasculares, com mais de 4000 pacientes, fez uma análise *post-hoc* interessante. Os pacientes foram divididos em grupos para receber estatina e placebo sendo dosados os valores de fósforo sérico em ambos. Excetuando os acidentes vasculares cerebrais, as complicações e mortes cardiovasculares foram correlacionadas ao valor de 3,5 mg ou mais de fósforo como fator independente<sup>31</sup>. Este achado traz uma nova luz no tratamento do hipoparatiroidismo, pois a preocupação maior sempre foi a estabilização da calcemia e a minimização da hipercalcúria. Pouco se tem falado da hiperfosfatemia e de suas conseqüências vasculares.

## PERSPECTIVAS

A idéia de se usar o hormônio PTH sintético no tratamento

do hipoparatiroidismo primário existe desde seu lançamento comercial. A ocorrência de osteosarcoma em animais nas fases de aprovação para o tratamento da osteoporose<sup>32</sup> atrasou os estudos que pretendiam iniciar o conceito desta reposição no hipoparatiroidismo tanto adquirido como o neonatal, apesar de, neste último caso, estar definido em bula que seu uso é proibido em crianças<sup>33</sup>.

Os estudos em hipoparatiroidismo adquirido, mais bem conduzidos, mostram em comparação com o uso de calcitriol e suplementação de cálcio que em 3 anos de seguimento o uso do PTH (1,34) normaliza a calciúria com valores de cálcio séricos equivalentes<sup>34,35,36</sup>.

## CONCLUSÃO

O efeito geral da alcalose metabólica no equilíbrio do cálcio depende de uma variedade de fatores que incluem: (1) depleção de volume, (2) aumento da reabsorção do bicarbonato e sódio no túbulo proximal, (3) um possível efeito da alcalose metabólica no receptor sensor de cálcio na porção ascendente da alça de Henle e, (4) efeito da alcalose metabólica sistêmica e no lúmen agindo nos transportadores TRPV5 e TRPV6.

A Síndrome *Milk-Alkali* deve ser lembrada nos pacientes que recebem tratamento com suplementação de cálcio e que apresentam náuseas, vômitos e alteração de função renal. A intoxicação pela vitamina D lembra os sintomas da insolação podendo ser discretos e inespecíficos até com vômitos, depleção e febre elevada simulando quadro infeccioso. O tratamento do hipoparatiroidismo com cálcio e vitamina D atua na reabsorção tubular de cálcio, porém de maneira ineficaz facilitando a reabsorção maior de fósforo e promovendo hipercalcúria que têm se mostrado relevante no desenvolvimento das complicações crônicas. Estudos com “n” mais expressivo e de maior duração deverão ser realizados para estabelecer a segurança do uso do PTH 1,34 na reposição hormonal do hipoparatiroidismo.

## Referências:

- SIPPY BW. Gastric and duodenal ulcer. **JAMA** 1915; 64: 1625–1630.
- KIRSNER JB, PALMER WL. Alkalosis complicating the Sippy treatment of peptic ulcer. **Arch Intern Med** 1942; 69: 789–807.
- HARDT LL, RIVERS AB. Toxic manifestations following the alkaline treatment of peptic ulcer. **Arch Intern Med** 1923;31: 171–180.
- COPE CL. Base change in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalis. **Clin Sci** 1936; 2: 287–300.
- BURNETT CH, COMMONS RR, ALBRIGHT F, HOWARD JE: Hypercalcemia without hypercalciuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency. **N Engl J Med** 1949; 240: 787–794.
- PICOLOS MK, LAVIS VR, ORLANDER PR: Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. **Clin Endocrinol** 2005;63: 566–576.
- GUPTA S: Milk-alkali syndrome. **Fed Pract** 2005; 22: 12–19.
- DORSCH TR: The milk-alkali syndrome, vitamin D, and parathyroid hormone. **Ann Intern Med** 1986;105: 800–801.
- SPITAL A, FREEDMAN Z: Severe hypercalcemia in a woman with renal failure. **Am J Kidney Dis** 1995; 26: 674–677.
- ABREO K, ADLAKHA A, KILPATICK S, FLANAGAN R, WEBB R, SHAKAMURI S: The milk-alkali syndrome. **Arch Intern Med** 1993; 153: 1005–1010.
- LIN S-H, LIN Y-F, CHEEMA-DHADLI S, DAVIDS MR, HALPERIN ML: Hypercalcaemia and metabolic alkalosis with betel nut chewing: Emphasis on its integrative pathophysiology. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17: 708–714.
- PUIG J. Vitamin D Intoxication. **Annals Intern Med** 1998; 128:7-602-603.
- FELSENFELD AJ, LEVINE B: Milk Alkali Syndrome and the Dynamics of Calcium Homeostasis **Clin J Am Soc Nephrol** 2006; 1: 641-654.
- SCHARFMAN WB, PROOP S. Anemia associated with vitamin D intoxication. **N Engl J Med.** 1956; 255:1207-12.
- REICHEL H, KOEFFLER HP, NORMAN AW. Production of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 by hematopoietic cells. **Prog Clin Biol Res.** 1990; 332:81-97.
- MISITI J, SPIVAK JL. Erythropoiesis in vitro. **J Clin Invest.** 1979; 64:1573-9.
- NAGAKURA K, UENO M, BROOKINS J, BECKMAN BS, FISHER JW. Effects of low calcium levels on erythropoietin production by human renal carcinoma cells in culture. **Am J Physiol.** 1987; 253:797-801.
- MCGONIGLE RJ, BROOKINS J, PEGRAM BL, FISHER JW. Enhanced erythropoietin production by calcium entry blockers in rats exposed to hypoxia. **J Pharmacol Exp Ther.** 1987; 241:428-32.
- JENSEN FT, CHARLES P, MOSEKILDE L, HANSEN HH: Calcium metabolism evaluated by 47calcium-kinetics: A physiological model with correction for faecal lag time and estimation of dermal calcium loss. **Clin Physiol** 1983; 3: 187–204.
- CHAN JCM, YOUNG RB, ALON U, MAMUNES P. Hypercalcemia in children with disorders of calcium and phosphate metabolism during long-term treatment with 1,25 dihydroxyvitamin-D3. **Pediatrics**1983; 72:225-233.
- CHRISTIANSEN C, ROEBRO P, CHRISTENSEN MS, HARTNACK B. Deterioration of renal function during the treatment of chronic renal failure with 1,25 dihydroxycholecalciferol. **Lancet.** 1978; 2:700-703.
- DAVIES M. High-dose vitamin D therapy: indications, benefits and hazards. **Int J Vitam Nutr Res Suppl.** 1989; 30:81.
- KUROKAWA K. Calcium-regulating hormones and the kidney. **Kidney Int.** 1987; 32:760-771.
- ALLEN SH, SHAH JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. **Horm Res.** 1992; 37:68-77.
- HOENDEROP JG, BINDELS RJ: Epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> channels in health and disease. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16: 15–26.
- MASAYA Y, CLARK J, PASTOR J V, GURNANI P, NANDI A, KUROSU H, MIYOSHI M, OGAWA Y, CASTRILLON D H, ROSENBLATT K P, MAKOTO KURO. Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho. **J. Biol. Chem.** 2005; 280: 45, 38029-38034.
- NEGRI. The klotho gene: a gene predominantly expressed in the kidney is a fundamental regulator of aging and calcium /Phosphorus metabolism **J Nephrol.** 2005; 18(6):654-8
- NARUMIYA H. HMG-CoA reductase inhibitors up-regulate anti-aging klotho mRNA via RhoA inactivation in IMCD3 cells. **Cardio-vasc Res** 2004;64(2):331-6.
- YOSHIDA T. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. **Endocrinology** 2002;143(2):683-9.
- ARKING DE. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. **Am J Hum Genet** 2003;72(5):1154-61.
- TONELLI M. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. **Circulation** 2005; 112(17): 2627-33.
- TURNER CH, WANG T, HIRANO T, et al. In primates, treatment with PTH (1-34), LY333334, increases bone strength at trabecular bone sites without compromising the strength of cortical bone. **J Bone Miner Res** 1999;14:Suppl 1:S414-S414.
- MITTELMAN et al. A Hypocalcemic Child with a Novel Activating Mutation of the Calcium-Sensing Receptor Gene: Successful Treatment with Recombinant Human Parathyroid Hormone **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2006;91:2474-2479.
- WINER KK, YANOVSKI JA, CUTLER GB JR. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. **JAMA** 1996;276:631-636.
- WINER et al. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 in Treatment of Hypoparathyroidism **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 1998;83:3480-3486.
- WINER et al. Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1-34) Versus Calcitriol and Calcium **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2003;88:4214-4220.

Recebido em 02-03-2007

Aceito em 19-03-2007

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:

Gleyne Lopes Kujew Biagini

Unidade de Diabetes – Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
Alameda Augusto Stelfeld, 1908. CEP 80730150 - Bigorrrilho - Curitiba - Pr



## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

- 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 devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. 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:
- título (com tradução para o inglês);
  - nome completo dos autores;
  - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
  - títulos completos dos autores;
  - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
  - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
  - introdução;
  - material ou casuística e método ou descrição do caso;
  - resultados;
  - discussão e/ou comentários (quando couber);
  - conclusões (quando couber);
  - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
  - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
  - 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. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 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 inserida. 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 da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.  
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:  
SKARE, T.L. **Reumatologia: Princípios e Práticas** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262  
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 Nomen-clature). 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. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 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**.