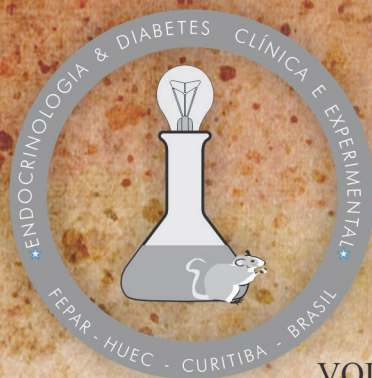


ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 14 - NÚMERO 4

MAIO/JUNHO/JULHO/AGOSTO/2014



The reader

Quadro de Jean-Honoré Fragonard

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

Caros leitores

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental será publicada somente *on line* no site www.revistaendocrino.com

Isto a primeira vista parece um retrocesso, mas vai ser com certeza a tendência de todas as revistas científicas no mundo. Revistas científicas subsidiadas pelas sociedades afins, talvez tenham uma vida mais longa, porém as que subsistiam à custa de fomentos de laboratórios não vão sobreviver no papel. Infelizmente, este é o nosso caso e devido às novas regras da ANVISA, não poderemos receber incentivos dos laboratórios.

Nossa intenção era apenas de levar aos nossos leitores informações científicas de qualidade e também ajudar o pesquisador iniciante a mostrar seu trabalho, já que a chance dos mesmos de publicação nos grandes jornais é dificultada pela avalanche de trabalhos enviados pelos pesquisadores mais conhecidos.

Sabemos que esta é uma situação que no início será de difícil manejo já que poderemos perder alguns de nossos leitores. Estamos tentando contatá-los um a um através dos e-mails, muitos são difíceis de encontrar, mas quem sabe através dos Srs (as) esta informação possa ser divulgada. Estamos às ordens no endereço m.gama@sul.com.br para quaisquer informações.

Estamos adequando o site da revista para recebimento *on line* dos arquivos enviados e entrando em contato com os órgãos responsáveis para indexação em base de dados, pois, já editamos a revista desde 2000.

Agradecemos a todos a colaboração durante todos estes anos de luta e esperamos contar neste futuro próximo com todos os colegas

Editores da Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIV - NUM. 4

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site www.endocrino.com com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editor Chefe

Endocrinologia e Diabetes Experimental
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
João Carlos Repka (HAC-PR)
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-PR)
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho (FEPAR-PR)

Editores convidados

Ana Eliza Andreazzi (UFJF)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Gláucia M.F.S Mazeto (UNESP-Botucatu)

Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
Jaime Kulak Junior (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.14, n 4 (Maio/Junho/Julho/Agosto/2014)
– Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-

p.1685-1716 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

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

CDD 616.4
CDU 612.34

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

Carine Psendziuk, Caroline Fonseca, Ana Paula Kannenberg e Juliane Perini

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: m.gama@sul.com.br - mirnaluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1687
Artigos de revisão	
Variabilidade Glicêmica: Fator de Risco Independente para Complicações do Diabetes? <i>Several studies were designed to establish glycemic variability as an independent risk factor to vascular complications and mortality</i>	1690
Microbiota Entérica: Um Alvo Modificável para Doenças Cardiovasculares, Diabetes, Obesidade e Esteato-Hepatite <i>Recent studies show that these microorganisms play an important role in various metabolic pathways</i>	1694
Contribuição Original	
Nefropatia Diabética: Uso de Drogas <i>Off-Label</i> <i>The prescription of a drug without the indications for which the drug was originally approved by regulators is internationally known as "off-label" prescription</i>	1699
Artigos Originais	
Efeito de Liofilizado de <i>Morinda Citrifolia</i> no Trato Gastrointestinal de Roedores <i>Phytotherapics products based on noni (<i>Morinda citrifolia</i>) are widely marketed in Brazil, although there is no scientific evidence to justify its use</i>	1705
Tópicos em Clínica Médica	
Fibromialgia e Qualidade de Vida em Pacientes Depressivos <i>Fibromyalgia and depression are closely related diseases</i>	1710
 Capa: The reader	
Quadro de Jean-Honoré Fragonard <i>Jean-Honoré Fragonard, pintor Frances, nasceu em 5 de abril de 1732 e faleceu em 22 de agosto de 1806. Apesar de que foi ignorado por cerca de 50 anos é considerado atualmente um dos maiores representantes da pintura do século XVIII. A Revolução francesa pôs fim a obras do gênero galante e os últimos anos de sua vida transcorreram na miséria. <i>Fragonard</i> resume em sua obra as aspirações do século XVIII, com seus contrastes e contradições. Fonte Google</i>	

ARTIGO DE REVISÃO

VARIABILIDADE GLICÊMICA: FATOR DE RISCO INDEPENDENTE PARA COMPLICAÇÕES DO DIABETES?

GLYCEMIC VARIABILITY: AN INDEPENDENT RISK FACTOR IN DIABETES COMPLICATIONS?

THAMIRES YASMIN GOMES DE SOUZA*

Descritores: Variabilidade glicêmica, Hiperglicemia, Diabetes
Key-words: Glycemic variability, Hyperglycemia, Diabetes

Resumo

Hiperglicemia crônica sustentada e flutuações agudas diárias nos níveis de glicose, secundárias a anormalidades na secreção e ação de insulina, caracterizam a fisiopatologia do diabetes. Nos últimos anos, diversos estudos foram realizados a fim de se estabelecer a variabilidade glicêmica como fator de risco independente para complicações vasculares e mortalidade. O impacto de novas e antigas drogas na variabilidade glicêmica também tem sido analisado. Resultados já comprovaram que a variabilidade glicêmica é a maior indutora do estresse oxidativo, responsável pelo processo inicial de dano tecidual. Porém, apesar das evidências positivas obtidas, os resultados são conflitantes e novos estudos são necessários para se determinar o real papel da variabilidade glicêmica na evolução do diabetes. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1690-1693.**

Abstract

Chronic sustained hyperglycemia and acute glucose levels fluctuations, secondary to insulin secretion and action abnormalities, represent diabetes pathophysiology. In the last years, several studies were designed to establish glycemic variability as an independent risk factor to vascular complications and mortality. Thus, the impact of new and old drugs in glycemic variability has also been analyzed. Results have yet proved that glycemic variability is involved in activation of oxidative stress, which is responsible for the initial process of tissue damage. However, despite positive evidence, there are conflicting findings and further studies are necessary to reveal the role of glycemic variability in diabetes evolution. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1690-1693.**

INTRODUÇÃO

Hiperglicemia crônica sustentada e flutuações agudas diárias nos níveis de glicose, secundárias a anormalidades na secreção e ação de insulina, caracterizam a fisiopatologia do diabetes. Estas alterações glicêmicas estão associadas a um estado de estresse oxidativo e ao desenvolvimento de complicações vasculares, grandes responsáveis pela morbidade e mortalidade tanto do diabetes tipo 1 quanto tipo 2 (1). O controle glicêmico no paciente diabético ainda se constitui um desafio, baseando-se em 3 parâmetros: hemoglobina glicada A1c (HbA1c), glicemia de jejum e glicemia pós prandial (2).

Nos últimos anos, no entanto, muitos estudos têm voltado a atenção para mais um parâmetro na avaliação destes pacientes, a variabilidade glicêmica. Ainda nos anos 90, os resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstraram que a exposição glicêmica total (HbA1c e duração do diabetes) explicou apenas 11% da variação do risco de retinopatia em diabéticos tipo 1, sugerindo que a variabilidade glicêmica poderia ser responsável pelos diferentes desfechos microvasculares entre o tratamento intensivo e o convencional

nos pacientes com HbA1c semelhante (3).

Ainda, o estudo DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) mostrou que a glicemia de jejum isoladamente não identifica pacientes com risco aumentado de morte associada à hiperglicemia, em contraste com o teste oral de tolerância à glicose, que é capaz de oferecer melhores informações sobre o prognóstico destes pacientes (4).

Outros estudos também corroboram com estes resultados, sugerindo que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. *Leiter et al.* mostraram que a terapia baseada na glicemia pós-prandial melhorou o controle glicêmico e reduziu a progressão de aterosclerose e eventos cardiovasculares (5). *Cavalot et al.* também demonstraram resultados semelhantes, com glicemia pós-prandial como fator de risco independente, principalmente em mulheres (6).

Apesar de o conceito de hiperglicemia pós-prandial ser diferente de variabilidade glicêmica, a relação positiva entre risco cardiovascular e hiperglicemia pós-prandial sugere que seja possível que a variabilidade glicêmica possa estar relacionada também aos mesmos riscos (3).

Para definição de variabilidade glicêmica é preciso ter cuidado, pois este é um termo em que diferentes conceitos são agrupados no mesmo grupo: (a) o primeiro se refere à variação da glicemia de jejum entre os dias; (b) o segundo se refere aos picos pós-prandiais; (c) o terceiro à variação de HbA1c num determinado período; (d) o quarto aos episódios de hipoglicemia; finalmente e mais comum, (e) o quinto inclui a variabilidade glicêmica diária, avaliada por médias de valores de glicemia obtidas por monitores contínuos de glicose (CGMS) ou medidas individuais da glicemia (7).

Diversos estudos foram realizados nos últimos anos a fim de se estabelecer a variabilidade glicêmica como fator de risco independente para complicações vasculares e mortalidade. No entanto, somente o que se tem firmado até o momento é a relação entre variabilidade glicêmica e mortalidade de pacientes criticamente enfermos em unidades de terapia intensiva e o seu uso como preditor de hipoglicemia severa em DM1 e não severa em DM2 (8).

MEDIDAS DE VARIABILIDADE GLICÊMICA

A HbA1c, ainda, é considerada como o padrão ouro para a avaliação do controle glicêmico de longo prazo, uma vez que reflete a média das glicemias ocorridas nos últimos três a quatro meses anteriores ao teste (9). Porém, nos últimos anos, há um crescente interesse em reavaliar o significado biológico e clínico da hemoglobina glicada, já que períodos longos de hiperglicemia poderiam elevar a HbA1c, não sendo moderado por subseqüentes períodos de hipoglicemia. Da mesma forma, longos períodos de hipoglicemia interrompidos por curtos epi-

*Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: thamiresygs@gmail.com

sódios de hiperglicemia não seriam traduzidos de forma correta no valor de HbA1c (10). Assim, na presença dessas variações glicêmicas, há a possibilidade de interpretação equivocada dos valores de HbA1c.

Existem inúmeros métodos para se quantificar a variabilidade de glicêmica baseados na monitorização contínua de glicose, sendo propostos já desde a década de 70, porém, nenhum aceito como padrão ouro.

O primeiro método descrito, e ainda utilizado atualmente, idealizado por *Service et al.*, foi o MAGE (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*) (11), que fornece a variabilidade glicêmica ao longo do dia através de uma média entre os diferentes valores consecutivos de glicemia maiores que 1 desvio padrão da média glicêmica diária. Ainda, para valores semelhantes de MAGE, foram observados padrões diferentes de glicemia entre os dias, sendo então criado outro método, o MODD, que reflete a média dos diferentes valores de glicose medidos em 2 dias consecutivos (12).

No entanto, a maneira mais fácil de avaliar a variabilidade glicêmica individualmente corresponde ao cálculo do desvio padrão dos valores de glicose e/ou o coeficiente de variação. Até o momento, esse desvio padrão foi a medida utilizada no único estudo que conseguiu comprovar a relação entre variabilidade glicêmica e eventos adversos graves, o da mortalidade de pacientes criticamente enfermos em unidades de terapia intensiva.

Como limitação, estes últimos métodos são incapazes de identificar os picos e nadirs que ocorrem entre duas medidas registradas (3). Ainda entre os novos métodos propostos estão o perfil glicêmico de sete pontos e a glicemia média semanal (8).

Recentemente, *Rawlings et al.* propuseram um novo método de avaliação da variabilidade glicêmica que reúne simultaneamente os métodos mais utilizados até então: desvio padrão, MOOD, MAGE e CONGA(n) e o CGM-GUIDE. Este fornece cálculos estatísticos, incluindo a média de glicemia e porcentagem de períodos de hiper e hipoglicemias. Tal estudo afirma que os resultados prévios negativos acerca da relação entre a variabilidade glicêmica e o desenvolvimento de complicações do diabetes ocorreram devido à baixa sensibilidade dos dados obtidos através dos métodos de avaliação pré-existentes (13).

HIPERGLICEMIA E A LESÃO CELULAR

Nos últimos anos, o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e o UKPDS (*U.K. Prospective Diabetes Study*) estabeleceram que a hiperglicemia é responsável pelo processo inicial de dano tecidual no diabetes, sendo este processo também influenciado por fatores genéticos e individuais de suscetibilidade e por outros fatores aceleradores de lesão, como a hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (14).

Inicialmente, questionou-se o motivo de alguns tipos de células (endotélio capilar da retina, células mesangiais glomerulares dos neurônios e células de *Schwann* dos nervos periféricos) serem mais sensíveis aos danos causados pela hiperglicemia, já que as alterações glicêmicas alcançam todas as células do organismo. Provou-se, então, que tais células específicas são incapazes de regular a concentração interna de glicose frente a uma alteração glicêmica, diferentemente da grande maioria que é capaz de manter uma concentração interna constante da glicose. Ainda, nestes tipos de células, o transporte de glicose não diminui em resposta à hiperglicemia (14).

O processo de lesão celular induzida pela hiperglicemia foi recentemente explicado em uma teoria que unificou e interligou os diferentes mecanismos patogênicos até então identificados. Tal teoria propõe que as alterações glicêmicas observadas em pacientes diabéticos resultam na ativação do estresse oxidativo, levando à superprodução de espécies reativas de oxigênio pela cadeia mitocondrial transportadora de elétrons. A partir da ativação do estresse oxidativo seria desencadeada uma cascata de eventos metabólicos, como a ativação da cadeia de

polióis, o aumento da formação intracelular de AGE (produtos finais de glicação avançada), a ativação da proteína-quinase C e do fluxo pela cadeia de hexosamina (14).

Diversos estudos foram realizados nos últimos anos a fim de se comprovar a variabilidade glicêmica também como indutora de estresse oxidativo. *Monnier et al* foram os pioneiros a estudar a relação em pacientes diabéticos tipo 2 e a demonstrar uma significativa correlação entre a excreção de um marcador de estresse oxidativo prostaglandina F₂-alfa (PGF₂α) e a variabilidade glicêmica nestes pacientes (15). Ainda, *Cerullo et al.* comprovaram em humanos que a oscilação de glicose é pior que a hiperglicemia constante para a disfunção endotelial e o estresse oxidativo, independentemente dos níveis de glicose a que os participantes eram expostos. Tais autores sugerem que as cascatas de indução de estresse oxidativo são mais ativadas pela oscilação da glicemia e, também, que as defesas intracelulares antioxidantes não são suficientes nesta situação (16). Outro estudo corrobora esta última hipótese ao mostrar que um período induzido de hiperglicemia modifica e diminui a expressão de genes relacionados ao processo celular de detoxificação de radicais livres (17).

No entanto, outro estudo posterior não demonstrou relação entre a excreção do mesmo marcador utilizado por *Monnier* com a variabilidade glicêmica em diabéticos tipo 1, apesar de haver maiores níveis urinários de PGF₂α nestes pacientes, sugerindo que outros fatores possam estar envolvidos no estresse oxidativo (18). Em consonância com este resultado negativo, *Siegelaar et al.* demonstraram que somente em níveis mais altos de HbA1c existe correlação entre variabilidade glicêmica e estresse oxidativo (19).

VARIABILIDADE GLICÊMICA E AS COMPLICAÇÕES DO DIABETES

Apesar dos diversos estudos realizados até o momento, o papel preciso da variabilidade glicêmica no desenvolvimento de complicações vasculares no diabetes permanece desconhecido.

Com relação às complicações microvasculares, foi a partir do estudo DCCT, em 1995, que se aventou a hipótese de que a instabilidade da glicemia poderia ser a responsável pela progressão de retinopatia em diabéticos tipo 1, já que pacientes recebendo tratamento convencional apresentaram maior risco de complicações microvasculares do que o grupo em tratamento intensivo, ambos com valores de HbA1c semelhantes. Porém, mais de 10 anos depois, uma nova análise dos resultados do DCCT refutou a hipótese sugerida anteriormente, responsabilizando a variação da HbA1c pelo desenvolvimento da retinopatia e neuropatia, e não a variabilidade glicêmica de curto prazo (3).

Recentemente, um novo estudo foi realizado para avaliar se a variabilidade glicêmica, medida através de monitorização contínua de glicose, contribui para o aparecimento e progressão de retinopatia em diabéticos tipo 1 e tipo 2. Os resultados sugerem que a variabilidade pode ser considerada fator de risco para retinopatia (20).

Outro relato também recente em diabéticos tipo 1 relaciona a variabilidade glicêmica como fator de risco para neuropatia periférica, sendo o sistema nervoso particularmente vulnerável às flutuações de glicose sanguínea (21).

Com relação às complicações macrovasculares, a maior contribuição para ocorrência de desfechos desfavoráveis se dá através da hiperglicemia pós prandial. Entre pacientes diabéticos tipo 2, provou-se a associação entre picos glicêmicos pós prandiais e aumento da espessura da camada íntima da artéria carótida comum, método não invasivo de monitoramento de aterosclerose e preditor de risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (4).

A variabilidade glicêmica também está associada à presença e severidade de doença arterial coronariana em diabéticos

tipo 2, conforme estudo de Su et al (22). Os mesmos resultados são compartilhados em estudo semelhante, porém, em diabetes recém diagnosticado. Adicionalmente, este último afirma que umas das medidas de variabilidade glicêmica em especial, o MAGE, possui capacidade ainda maior que HbA1c em prever doença arterial coronariana na população estudada.(23)

Apesar de as evidências positivas levantadas sugerirem que a variabilidade glicêmica está associada ao risco de complicações vasculares, ainda há dados limitados estabelecendo a variabilidade como preditor independente destas complicações (24). A maioria dos estudos possui limitações, como amostras pequenas analisadas; resultados demonstrando prevalência e não incidência de eventos vasculares; e desenhos de pesquisa transversais.

A variabilidade glicêmica foi analisada em pacientes diabéticos tipo 2 acometidos por infarto agudo do miocárdio, e a redução de seus níveis não demonstrou repercussão na taxa de novos eventos cardiovasculares na população estudada (25).

O estudo ADAG (A1C- Derived Average Glucose), realizado entre 2006 e 2008, definiu matematicamente as glicemias médias associadas aos valores de HbA1c e concluiu que estas medidas configuram fatores de risco cardiovascular mais consistentes quando comparadas à glicemia de jejum, pós prandial e variabilidade glicêmica (26).

REDUÇÃO DA VARIABILIDADE GLICÊMICA COMO ALVO TERAPÊUTICO

Devido a esses resultados conflitantes obtidos nos mais diversos estudos, o tema variabilidade glicêmica e suas implicações ainda permanecem controversos, e novas pesquisas estão sendo realizadas avaliando inclusive tipos de tratamento e seus efeitos na flutuação e controle glicêmicos dos pacientes.

Em pacientes previamente não controlados somente com uso de metformina, a associação de acarbose ao esquema terapêutico mostrou ser mais efetiva na redução da variabilidade glicêmica, quando comparada à associação de glibenclâmida à metformina (27). As flutuações glicêmicas também foram menores com o uso de acarbose associada tanto à glipizida quanto a um esquema de análogo de insulina de ação rápida aplicada 2 vezes ao dia em diabéticos com bom controle de HbA1c (28,29).

Entre os representantes da classe de incretino miméticos - inibidores de DPP-IV, a monitorização contínua de glicose demonstrou diminuição nos níveis de MAGE estatisticamente significativos no grupo Vildagliptina, quando comparada à Sitagliptina (30). Ainda, outro estudo sugere que a redução das flutuações glicêmicas obtidas com o uso de inibidores de DPP-IV podem prevenir a progressão de aterosclerose no diabetes tipo 2, provavelmente, devido à redução da inflamação diária e estresse oxidativo (31).

Com relação ao tratamento insulínico, *Yamada et al* mostram que a terapia com esquema basal-*bolus* atingiria melhores níveis de glicose, principalmente no almoço, quando comparada ao esquema de 2 aplicações diárias de insulina rápida, em diabéticos tipo 2. Este último esquema seria insuficiente para suprimir as flutuações de glicose sanguínea e hiperglicemia pós prandial, mesmo em níveis mais baixos de HbA1c (32). Nos últimos anos vem se discutindo o efeito benéfico de um tratamento curto e intensivo com insulina na fase inicial do diabetes tipo 2 no sentido de melhorar a função das células beta destes pacientes (33,34). Dessa forma, o uso agressivo e temporário da insulino terapia no início da doença está associado com um controle glicêmico mais efetivo e mínimo ganho de peso e hipoglicemia (35). Ainda, um estudo recente objetivou determinar se esta melhora na função da célula beta estaria relacionada a uma diminuição na variabilidade glicêmica. Concluiu-se que a variabilidade glicêmica é um parâmetro modificável e que estará diminuído ao se melhorar a função da célula beta na fase

inicial do diabetes tipo 2 com o tipo de terapia proposta (36).

Foram comparados também os efeitos do uso de Exenatide e da insulina glargina no controle glicêmico de diabéticos tipo 2 não controlados com a associação prévia de metformina e sulfoniluréia, com resultados demonstrando que os dois grupos foram efetivos para a diminuição dos níveis de HbA1c, porém, somente o grupo Exenatide exibiu menor variabilidade glicêmica (37).

Por fim, recentemente um novo tipo de insulina de ultra longa duração, a degludec, foi liberada. Suas características incluem um perfil estável de ação, com duração maior que 42 horas, permitindo uma maior flexibilidade nos horários de aplicação da droga (38). Atualmente, estudos que visam avaliar a relação entre a degludec e a variabilidade glicêmica dos pacientes diabéticos já estão sendo realizados. Um deles, com resultados preliminares, destina-se a comparar a variabilidade glicêmica com o uso de insulina glargina e a insulina degludec em pacientes japoneses diabéticos tipo 1. Apesar de não ter obtido resultados com significância estatística, os índices de variabilidade glicêmica avaliados a partir de monitorização glicêmica contínua foram menores no grupo degludec (39).

CONCLUSÃO

Apesar dos múltiplos estudos realizados até o momento, a relação entre a variabilidade glicêmica e suas implicações ainda permanece incerta e com resultados controversos. É importante destacar que a variação nos níveis hormonais de acordo com o ciclo circadiano é fundamental para se manter a homeostasia do organismo, com o correto funcionamento do sistema como um todo. Porém, sabe-se que pacientes diabéticos possuem uma variação nos níveis de glicose maior do que a normalmente ocorrida em razão do ciclo circadiano dos hormônios reguladores de glicose e da ingestão de carboidratos.

A comprovação em diversas análises do maior estresse oxidativo, com consequente dano endotelial causado pela variabilidade glicêmica quando comparado à hiperglicemia sustentada fornece subsídios para se inferir que as complicações do diabetes possam estar relacionadas à maior flutuação de glicose nestes pacientes. O desenvolvimento nos últimos anos de novas tecnologias de monitorização glicêmica contínua e de medidas de avaliação das excursões glicêmicas auxiliará os estudos intervencionistas que ainda são necessários para se determinar o real papel da variabilidade glicêmica nas complicações do diabetes. Por ora, cabe aos profissionais destinar atenção especial para o tema e reconhecer que pacientes com níveis "normais" de HbA1c podem não ter um bom controle de sua doença.

Referências

- Monnier L, Colette C. Glycemic Variability. Should we and can we prevent it? **Diabetes Care**. 2008; 31(Suppl. 2):S150-S154.
- Mihaela G, Ștefan T, Nicolae H. Glycemic Variability and Type 2 Diabetes Mellitus. **Appl Med Inform**. 2013 Mar; (1): 53-60.
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability: does it matter? **Endocr Rev**. 2010 Apr; 31(2): 171-82.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. **Diabetes Care**. 2000 Dec; 23(12): 1830-4.
- Leiter LA et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. **Clin Ther**. 2005; 27 Suppl B: S42-56.
- Cavalot F et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006 Mar; 91(3): 813-9.
- Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract**. 2013 Nov; 102(2):86-95.

8. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. **Diabetes**. 2013 May; 62(5):1405-8.
9. Nettol AP et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 2009 Fev; 45(1).
10. Mazze R. The Future of Self-Monitored Blood Glucose: Mean Blood Glucose Versus Glycosylated Hemoglobin. **Diabetes Technology & Therapeutics**. 2008 Jun; 10, (s1): S-93-S-101.
11. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. **Diabetes**. 1970; 19(9): 644-655.
12. Tylee TS, Trencle DL. Glycemic variability: looking beyond the A1c. **Diabetes Spectrum August**. 2012; 25(3): 149-153.
13. Rawlings RA, Shi H, Yuan LH, Brehm W, Pop-Busui R, Nelson PW. Translating glucose variability metrics into the clinic via Continuous Glucose Monitoring: a Graphical User Interface for Diabetes Evaluation (CGM-GUIDE©). **Diabetes Technol Ther**. 2011 Dec; 13(12):1241-8.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes**. 2005 Jun; 54(6):1615-25.
15. Monnier L, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **JAMA**. 2006 Apr; 12; 295(14):1681-7.
16. Ceriello A, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. **Diabetes**. 2008 May; 57(5):1349-54.
17. Meugnier E. et al. Acute hyperglycemia induces a global downregulation of gene expression in adipose tissue and skeletal muscle of healthy subjects. **Diabetes**. 2007 Apr; 56(4):992-9.
18. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. **Diabetologia**. 2008 Jan; 51(1):183-90.
19. Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. **J Diabetes Sci Technol**. 2011 Jan; 5(1):86-92.
20. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. **Acta Diabetol**. 2013 Jun; 50(3):437-42.
21. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? **Diabetes Metab**. 2008 Dec; 34(6 Pt 1):612-6.
22. Su G. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. **Cardiovasc Diabetol**. 2011 Feb; (10):19.
23. Mi SH, et al. Comparison of glycemic variability and glycated hemoglobin as risk factors of coronary artery disease in patients with undiagnosed diabetes. **Chin Med J (Engl)**. 2012 Jan; 125(1):38-43.
24. Johnson EL. Glycemic variability: too often overlooked in type 2 diabetes? **J Fam Pract**. 2010 Aug; 59(8):E1-8.
25. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. **Diabetes Care**. 2011 Apr; 34(4):855-7.
26. Borg R, et al. HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. **Diabetologia**. Jan 2011; 54(1): 69-72.
27. Lin SD. The beneficial effect of α -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. **J Diabetes Complications**. 2011 Sep-Oct; 25(5):332-8.
28. Su JB, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. **Chin Med J (Engl)**. 2011 Jan; 124(1):144-7.
29. Bao YQ, et al. Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 2010 May; 37(5-6):564-8.
30. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. **J Diabetes Complications**. 2010 Mar-Apr; 24(2):79-83.
31. Barbieri M. et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. **Atherosclerosis**. 2013 Apr; 227(2):349-54.
32. Yamada S, et al. Comparison of glycemic variability between basal-bolus and premixed insulin therapy. **Journal of Diabetes Mellitus**. 2013; 3 (2):45-51.
33. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Determinants of reversibility of β -cell dysfunction in response to short-term intensive insulin therapy in patients with early type 2 diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2013 Dec; 305(11):E1398-407.
34. Alvarsson M, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**. 2003 Aug; 26(8):2231-7.
35. Meneghini LF, et al. Early Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. What are the pros? **Diabetes Care**. 2009 Nov; 32(Suppl 2): S266-S269.
36. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β -cell function. **Diabetes Care**. 2014 Apr; 37(4):1116-23.
37. Heine RJ, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. **Ann Intern Med**. 2005 Oct; 143(8):559-69.
38. Keating GM, et al. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. **Drugs**. 2013 May; 73(6):575-93.
39. Hamasaki H, et al. Comparison of Glycemic Variability by Using Insulin Glargine and Insulin Degludec in Japanese Patients With Type 1 Diabetes, Monitored by Continuous Glucose Monitoring: A Preliminary Report. **J Endocrinol Metab**. 2013; 3(6):138-146.

Recebido em: 08-07-2014

Aceito em: 24-07-2014

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thamires Yasmin Gomes de Souza

Rua Sete de Abril 324 Apto 63

Alto da XV CEP 80045-105 Curitiba - PR

ARTIGO DE REVISÃO

MICROBIOTA ENTÉRICA: UM ALVO MODIFICÁVEL PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES, DIABETES, OBESIDADE E ESTEATO-HEPATITE *GUT MICROBIOME: A MODIFIABLE TARGET FOR CARDIOVASCULAR DISEASE, DIABETES, OBESITY AND STEATOHEPATITIS*

ANA LUIZA CAMPANHOLO*

Descritores: Microbiota entérica, Metagenoma, Microbioma humano.
Key-words: Gut microbiota, Metagenome, Human microbiome

Resumo

O microbioma humano se refere a bactérias presentes no organismo humano capazes de viver em simbiose com o hospedeiro. Estudos recentes demonstram que estes microorganismos têm papel importante em diversas vias metabólicas, podendo transformar o ambiente entérico em saudável ou não saudável. Este microbioma relaciona-se com diversas doenças tais como eventos cardiovasculares, diabetes, obesidade, esteato-hepatite e doenças imunológicas, como a doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide. Os mecanismos dependem de fatores genéticos, imunes e dietéticos. Portanto, novos alvos terapêuticos podem se encontrar nestas vias, transformando a microbiota entérica em modulador de doenças. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1694-1698.**

Abstract

The human microbiome refers to bacteria present in the human organism capable of living in symbiosis with the host. Recent studies show that these microorganisms play an important role in various metabolic pathways, can transform the enteric environment healthy or unhealthy. This microbiome relates to various events such as cardiovascular diseases, diabetes, obesity, steatohepatitis, autoimmune diseases such as inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. Mechanisms depend on genetic, immune and nutritional factors. Therefore, novel therapeutic targets can be found in these pathways, making the enteric microbiota in modulating disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1694-1698.**

INTRODUÇÃO

O microbioma humano, especialmente o encontrado nos intestinos, tem o papel de proteger o corpo contra bactérias danosas. O trato gastrointestinal abriga uma microbiota complexa e diversa, que tem um papel importante no metabolismo do hospedeiro. A diversidade microbiana é influenciada pela combinação de fatores ambientais e genéticos e é associada com diversas doenças poligênicas (1). Os humanos nascem com um genoma exclusivamente humano, mas nos primeiros anos de vida evoluem para um super organismo com genomas combinados (metagenoma) que é 90% bacteriano. (2) A mudança no desenvolvimento destas microbiotas não pode ser ignorada na discussão da patogênese, especialmente de entidades imunes.

A presença de comensais intestinais na infância é crucial para inúmeros processos fisiológicos, incluindo crescimento, angiogênese, otimização da nutrição e estimulação da imunidade inata e adaptativa (2.) A microbiota metaboliza compostos como fibras para substratos energéticos e moléculas bioativas como acetato e butirato. A microbiota entérica também parece ser capaz de promover inflamação sistêmica, resistência insulínica e aumentar o risco cardiovascular, através de mecanismos que envolvem maior exposição a produtos bacterianos (3).

Inúmeros experimentos indicaram que estes componentes podem ser lipopolissacarídeos derivados de gram negativos (LPS), causadores de endotoxemia metabólica (4,5).

Na última década, microbiologistas têm investido muito tempo e esforço em tentar entender a contribuição da microbiota entérica na saúde e doença humana. Até recentemente, pouco se sabia sobre o potencial biológico da microbiota entérica, pois muitos dos constituintes não podiam ser cultivados. Hoje em dia, novas abordagens moleculares e tecnologia de última ponta permitem rápida identificação de espécies e melhor compreensão do relacionamento entre microbiota e hospedeiro. A microbiota entérica pode ser descrita como um **biorreator anaeróbico** dentro do hospedeiro, o que contribui para uma perfeita simbiose entre o perfil gênico do hospedeiro e eficácia do metabolismo (3). Portanto, pode ser capaz de afetar a homeostase energética, modulando a capacidade de produção de energia e armazenamento de gordura (2,5).

O MICROBIOMA HUMANO

O *Human Microbiome Project* (HMP) inicialmente fornecia dados para detecção, catalogação e análise da relação dos micróbios humanos. O corpo humano é um complexo ecossistema onde micróbios competem e cooperam. Estas interações podem manter saúde ou promover a doença. A maioria das relações é fortemente relacionada ao nicho, com poucos micróbios formando *links* em múltiplas áreas do corpo (1). Estas comunidades microbianas podem trocar ou competir por nutrientes, através de sinais moleculares ou mecanismos imunes. Na natureza, organismos raramente vivem em isolamento, coexistindo em uma ecologia complexa com várias relações simbióticas. Como definida na macroecologia, a relação entre os organismos varia entre ganho-ganho (mutualismo), ganho-zero (comensalismo), ganho-perda (parasitismo), zero-perda (amensalismo) e perda-perda (competição).

Substâncias da dieta representam fatores ambientais chave que influenciam o hospedeiro e seus residentes. Microbiota, ou os micróbios que colonizam todos nós, podem ser encontrados na pele, cavidade oral, vagina e intestino, e provêm um enorme material genético (o microbioma), contendo pelo menos 100 vezes mais genes que nosso próprio genoma. O maior e mais complexo destes microbiomas é o intestinal (6). O intestino humano adulto alberga 1000-1500 espécies bacterianas e alguns pesquisadores demonstraram que 160 destas espécies representam o core microbiano, presente na maioria dos indivíduos. Apesar de muitas destas espécies serem encontradas na maioria das pessoas, sua porcentagem pode variar.

Mudanças na população intestinal podem levar a alterações no metabolismo normal, que pode potencialmente promover obesidade, síndrome metabólica, DM-2 (6). *Cotter et al* definiram esta interação entre genoma e microbioma como metabolismo supra-orgânico (7). A microbiota entérica tem funções

*Departamento de clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba –PR
E-mail: acampanholo@gmail.com

como fermentação de substratos energéticos descartados, treino do sistema imunológico, prevenção do crescimento de bactérias danosas, regulação do desenvolvimento entérico, produção de vitaminas, como biotina e vitamina K e produção de hormônios para distribuição da gordura no hospedeiro. A maioria das bactérias pertence ao gênero *Bacterioides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus* e *Bifidobacterium* e em menor extensão *Escherichia* e *Lactobacillus*. Além disso, fungos como *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* e *Penicillium* têm relações de mutualismo. A análise da microbiota entérica adulta mostrou quatro divisões de bactérias: *Firmicutes* (64%), *Bacterioides* (23%), *Proteobacterias* (8%), *Actinobacterias* (3%) (1). A densidade de distribuição das espécies de microorganismos varia com a progressão no trato gastrointestinal. O estômago e o duodeno albergam poucos microorganismos. O número aumenta progressivamente através do jejuno e do íleo. As bactérias predominam nos intestinos e chegam a ter a maior densidade celular do que qualquer outro ecossistema (3,7).

A comunidade microbiana explora o ambiente do hospedeiro, porém também traz vantagens como transformação de constituintes indigeríveis, como celulose, em energia, síntese de ácidos graxos de pequenas cadeias. O propionato serve como substrato para gluconeogênese em hepatócitos e acetato serve como substrato para a lipogênese *de novo* em hepatócitos e adipócitos. A microbiota age como barreira contra colonização de patógenos e estimula o desenvolvimento do sistema imune. (3)

Alguns estudos têm indicado que uma microbiota alterada está associada a diversas doenças prevalentes no século 21. Por exemplo, uma diversidade microbiana reduzida, um sinal de ecossistema disfuncional, está associada a doença inflamatória intestinal e obesidade. Os primeiros estudos na relação entre a composição da microbiota e obesidade mostraram que o número de *Firmicutes* estava aumentado e o de *Bacterioides* reduzido em ratos e humanos obesos quando comparados com indivíduos magros (8). Porém, sua composição é dinâmica; o controle do seu conteúdo e arquitetura pode ser fonte de novos alvos terapêuticos. Por exemplo, perda de peso através de dieta reverteu estas alterações.

DESDE A INFÂNCIA

Até o nascimento, o trato gastrointestinal do feto normal é estéril. Durante o parto e rapidamente após, bactérias da mãe e do ambiente colonizam o bebê. Bactérias começam a aparecer nas fezes em horas e chegam a 10^8 e 10^{10} por grama de fezes dentro de alguns dias (3). O trato gastrointestinal é colonizado, primeiro por bactérias aeróbicas facultativas e após anaeróbicas. Quando a população de bactérias aeróbicas facultativas se expande, ela consome oxigênio e cria um ambiente anaeróbico. Durante as primeiras semanas de vida, estas bactérias criam um ambiente favorável a bactérias subsequentes das espécies anaeróbicas, principalmente dos gêneros *Bifidobacterium*, *Bacterioides*, *Clostridium* e *Ruminococcus*. Com a expansão anaeróbica, as bactérias facultativas não conseguem manter competição e o ambiente se altera.

Crianças amamentadas no seio tem uma microbiota predominantemente de Bifidobacterias, possivelmente devido a presença de fatores para seu crescimento no leite e pouca colonização por *E.coli*, *C. difficile*, *B fragilis* e *Lactobacillus* comparados a bebês alimentados com fórmula. Após a introdução de alimentos sólidos, a microbiota se torna semelhante aos bebês alimentados por fórmula. A partir do segundo ano de vida, a microbiota se assemelha a do adulto (3). Pesquisas no desenvolvimento de obesidade e distúrbios metabólicos estabeleceram que alterações desconhecidas na microbiota intestinal, pré e perinatais, aumentam a chance de desenvolvimento de obesidade, DM-2 e eventos cardiovasculares na fase adulta (5).

MODIFICAÇÃO DO MICROBIOMA ENTÉRICO ATRAVÉS DE

MUDANÇAS NA DIETA

A microbiota entérica é profundamente responsiva a mudanças dietéticas. Um estudo mostrou que após mudar a dieta normal de ratos para dieta rica em gordura, houve uma série de mudanças na decomposição das mesmas que ocorreram em 24 horas (8).

O conceito de prebióticos foi proposto em 1995 após observação de que certos carboidratos não digeríveis, após fermentação, podem levar a mudanças na composição da microbiota, o que leva a efeitos na saúde do hospedeiro. O número de *Bifidobacteria* aumenta com a presença de fructanos tipo inulina, com propriedades prebióticas. Este aumento ocorre dentro de dias, mas desaparece rapidamente com a retirada do prebiótico (após 1 semana). O leite materno, contendo oligossacarídeos com propriedades prebióticas, também aumenta o número de *Bifidobacteria*. Estes dados exemplificam o papel crucial da dieta na modulação da microbiota entérica durante a vida (8).

Uma dieta rica em gorduras diminui *Bifidobacteria* que é importante na manutenção da barreira entérica. Alto teor de n-6PUFA, encontrado no óleo de açafrão, reduz *Bacterioides* e aumenta *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Carboidratos complexos aumentam *Bacillus longus*, *Bacillus breve* e *Bacillus thetaiotamicron*, enquanto dietas pobres em carboidratos aumentam *Bacterioides*. Dietas restritivas em calorias reduzem *Lactobacillus spp* e *Bifidobacteria*. Em portadores de diabetes tipo 2, a relação *Bacterioides/Bifidobacteria* aumenta. Em indivíduos obesos, há menos *Bacterioides* e *Bifidobacteria* e mais *Enterobacteriaceae* (1). A dieta tem papel fundamental na composição da microbiota entérica e pode modificá-la através de sinais moleculares.

SINAIS MOLECULARES E SEUS EFEITOS

A interação do tecido epitelial intestinal com micróbios pode permitir que fragmentos bacterianos se difundam pela mucosa para ligar-se a receptores epiteliais. *Bifidobacterium* são importantes na manutenção da barreira epitelial. Baixos níveis de *Bifidobacterium* podem levar ao aumento da permeabilidade entérica, permitindo que lipopolissacarídeos (LPS) entrem na corrente sanguínea (1). O sistema imune reconhece o LPS como toxina e desencadeia inflamação sistêmica, ganho de peso, resistência insulínica e acúmulo de macrófagos nos tecidos adiposos. Comidas processadas e dietas ricas em gordura aumentam a translocação de LPS.

LIPOPOLISSACARÍDEOS - LPS

LPS são grandes glicolípideos que consistem de lipídeo e polissacarídeo unidos por ligação covalente. Eles são encontrados na membrana externa de bactérias gram negativas, agem como endotoxinas e podem causar respostas imunes intensas. Uma dieta rica em gordura parece aumentar a absorção de LPS da barreira intestinal. Recentemente, *Goshal et al* demonstraram que a formação de quilomicrons promove a absorção de LPS em modelos *in vitro* de células de adenocarcinoma colorretal. Há pelo menos 3 fatores contribuintes para o aumento da absorção: mudança da microbiota intestinal, aumento da disponibilidade de quilomicrons e redução da permeabilidade do epitélio (9). A administração de *Bifidobacterium* reduziu os níveis de LPS em ratos. Realmente as bifidobacterias não degradam glicoproteínas da mucosa intestinal como outras bactérias patogênicas e promovem um ambiente na microvilosidade saudável, prevenindo a permeabilidade e a translocação bacteriana.

O próximo passo para *Cani et al* foi demonstrar que o aumento de LPS está relacionado a endotoxemia metabólica (3). Para cumprir o seu objetivo, ratos selvagens foram implantados com um *minipump* e pequenas quantidades de LPS eram infundidas constantemente por 1 mês. Ratos infundidos cronicamente e ratos alimentados com dieta rica em gordura ganharam a mesma quantidade de peso e acumularam trigli-

cerídeos intra-hepático da mesma forma. Comparados aos ratos controle, ambos tinham aumento da glicose circulante e insulina. Ratos cronicamente infundidos com LPS tinham aumento de resistência hepática à insulina, maior peso hepático e sensibilidade insulínica periférica normal quando comparados com ratos com dieta rica em gordura. Ambos tinham similares respostas inflamatórias em músculo, adipócitos e hepatócitos, determinadas pelo aumento da expressão de TNF- α , IL-1 e IL-6 e inibidor de ativador de plasminogênio 1. Estas evidências do experimento de *Cani et al*, suportam que dieta rica em gordura e LPS contribuem para ganho de peso e estão associadas a patogênese da resistência insulínica, que resulta no DM-2 (10).

Uma associação entre endotoxemia metabólica e níveis séricos de insulina e triglicerídeos, além de relação inversa com HDL, foram confirmadas em pacientes com diabetes tipo 2 e obesos. Além disso, associação entre dieta rica em gorduras, endotoxemia metabólica e elevação de marcadores inflamatórios (TRL2 e SOCS3) em células mononucleares foi proposta (11). Finalmente, endotoxemia está associada à inflamação sistêmica e de adipócitos em mulheres grávidas obesas (12). Juntos, estes dados reforçam a hipótese de que ingestão e absorção de gordura, obesidade e endotoxemia metabólica estão associados (8).

GLUCAGON LIKE PEPÍDIO 1 – GLP1 E GLUCAGON

O glucagon like peptídeo 1 (GLP-1), secretado pelas células L do intestino, é um potente hormônio antiglicêmico que restaura a sensibilidade das células beta pancreáticas à glicose, através da expressão de GLUT-2 e glucoquinase. O glucagon, hormônio produzido pelas células alfa e um potente contra regulador da insulina, inibe a apoptose da célula beta e estimula sua proliferação e diferenciação, além de alterar a microbiota entérica através da modulação do GLP-1 (1).

TOLL-LIKE RECEPTOR-2 - TRL-2

Toll-like receptor-2 (TLR-2) tem um papel importante no reconhecimento de patógenos e imunidade inata, e sua alteração pode levar à obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Sujeitos com mutação no TLR-2 têm maior proporção de *Firmicutes* e redução de *Bifidobacterium* no microbioma entérico (1).

FOSFATIDILCOLINA

O fosfolípido fosfatidilcolina (lectina) é a maior fonte de colina na dieta, um nutriente semi-essencial que faz parte do complexo vitamínico B. A colina tem vários papéis no metabolismo, sendo essencial para o metabolismo de lipídeos e para a estrutura celular, além de ser precursora da síntese do neurotransmissor acetilcolina.

Estudos em ratos sem germes (axênicos) e estudos em humanos sugerem um papel da microbiota intestinal na patogênese da aterosclerose em pacientes com dieta rica em fosfatidilcolina (as maiores fontes são ovos, fígado, carne de gado e porco) através da formação de n-óxido de trimetilamina (TMAO), um metabólito da colina dependente da microbiota entérica (13). Os níveis plasmáticos de TMAO em jejum predizem o risco de eventos cardiovasculares independentemente dos fatores de risco tradicionais. *Tang et al* comprovaram esta hipótese através de estudo com uso de traçador na fosfatidilcolina derivada da dieta e antibióticos orais (13,14) Com uso de antibióticos orais houve redução da microbiota e, consequentemente, redução de TMAO sérica. De maneira inversa, com a suspensão da medicação, houve recolonização intestinal e subsequente reaquisição de trimetilamina e produção de TMAO. Apesar da associação de organismos e aterosclerose, estudos observando o papel de antimicrobianos na prevenção cardiovascular ainda são desapontadores. Portanto, sugere-se que a via da TMAO seja alterada com modulação terapêutica amena. Por exemplo, evitar dieta rica em fosfatidilcolina e colina. Dieta

vegetariana e rica em fibras podem reduzir a entrada de colina. Deve-se lembrar que a colina é um nutriente semi-essencial, portanto não deve ser eliminado completamente da dieta (13).

OBESIDADE

Obesidade tem sido relacionada à mudança de prevalência de filos e redução da diversidade bacteriana. A microbiota entérica de pessoas obesas é caracterizada por conter menos *Bacteroides* e mais *Firmicutes* do que a de pessoas magras. Programas de perda de peso estão associados com a mudança da proporção destas bactérias. Isto foi demonstrado em 12 obesos que seguiram um programa de 1 ano de perda de peso através de dietas hipocalóricas restritas em gordura ou carboidratos. Neste estudo, a proporção relativa de *Bacteroides* aumentou de 3% para 15%, enquanto de *Firmicutes* reduziu. A mudança da relação entre *Bacteroides* e *Firmicutes* se correlacionou com a porcentagem de perda de peso, o que foi independente da quantidade de calorias ingerida (14).

Animais axênicos estão protegidos contra dietas indutoras de obesidade. Quando colonizados, demoram 2 semanas para ganhar peso, se submetidos a estas dietas. O ganho de massa gordurosa varia de 40% em ratos colonizados com microbiota de animais magros para 60% em ratos colonizados com microbiota de animais obesos geneticamente *ob/ob*. Esta diferença provavelmente ocorre devido a diferenças na microbiota (3). Trabalhos usando este tipo de ratos demonstram um papel importante da microbiota como extratora de energia, moduladora da oxidação e acúmulo de gorduras e portanto, contribuintes para o acúmulo de massa gorda (15).

ESTEATO HEPATITE

Ácidos graxos e endotoxinas podem contribuir sinergicamente para a progressão de esteatose hepática alcoólica e não alcoólica para esteato-hepatite. A doença gordurosa hepática não alcoólica (DHGNA) corresponde a um espectro de alterações patológicas que vão desde um simples acúmulo de gordura no fígado até inflamação relacionada à deposição de gordura (NASH), fibrose e cirrose (3). Em 1998, *Day e James* descreveram dois modelos para explicar a patogênese da NAFLD e a sua progressão para NASH (15). A deposição de ácidos graxos entre os hepatócitos seria o primeiro passo. Uma cascata de citocinas seria o segundo passo, promovendo resposta inflamatória. LPS ou ácidos graxos sinalizam para receptores que contribuem para esteatose hepática e esteato-hepatite. O LPS causa dano hepático tanto na doença alcoólica quanto não alcoólica. Ingesta aguda ou crônica de álcool traz elevação dos níveis de endotoxinas portal e sistêmica em ratos e humanos. Tratamento com antibióticos com alvo em gram negativos reduzem a injúria hepática. Álcool pode causar endotoxemia através de três mecanismos prováveis: mudança da microbiota entérica, ruptura da barreira da mucosa e redução do *clearance* de LPS por redução da função fagocítica das células de *Kupffer* (3,14).

Existe relação entre super crescimento bacteriano no intestino delgado e alterações na permeabilidade da mucosa com NAFLD e dano hepático (3). Pacientes obesos submetidos a *by-pass* jejuno-ileal, frequentemente desenvolvem super crescimento bacteriano no intestino delgado e NASH. Curiosamente, os sintomas de hiperatividade bacteriana no intestino delgado e características histopatológicas de esteato-hepatite melhoram com uso de metronidazol (3).

DIABETES

Diabetes tipo 1 e tipo 2 são caracterizados por níveis baixos de lipoproteínas de alto peso (HDL) e altos níveis de partículas ricas em triglicerídeos, como lipoproteínas de baixo peso (VLDL e LDL). Em contraste com o diabetes tipo 1, a dislipidemia do diabetes tipo 2 ocorre pela resistência insulínica, que leva ao aumento da produção hepática de VLDL.

O papel dos micróbios colônicos como biorreatores na fermentação de carboidratos complexos tem sido sugerido na patogênese do DM-1. A quebra destes carboidratos complexos em cadeias menores de ácidos graxos como acetato, propionato e butirato pode funcionar como substrato energético para as células colônicas, além de estimular diferenciação intestinal e outras funções críticas intestinais. Por exemplo, butirato é um poderoso indutor da formação de junções no epitélio intestinal. O papel disso na patogênese do DM-1 ainda deve ser explorado (2,16).

Deficiência de vitamina D e polimorfismo genético do receptor da vitamina D são sugeridos como fatores de risco para DM-1. Em estudos recentes, demonstrou-se que o provável mecanismo seria pelo papel da vitamina D na manutenção da integridade da mucosa. (16) 1,25-(OH) vitamina D melhora a junção celular aumentando proteínas como ZO-1, claudina-1, claudina-2 e E-caderina e aumento da resistência elétrica transepitelial (2).

Intervenções dietéticas que modificam as bactérias entéricas podem ter um papel positivo nos indivíduos pré-diabéticos. Um número de publicações significativas tem descrito a importância da dieta no início e na patogênese de doenças não transmissíveis, como diabetes. A dieta recomendada deve ter pouca gordura saturada e açúcar refinado, mas muitos grãos e produtos fermentados. Comida processada ou "fast food" é responsável pelo aumento de incidência e progressão do diabetes tipo 2, mas poucos dados em trabalhos científicos podem comprovar isto (1). Com o desenvolvimento da epigenética e subsequente caracterização do microbioma, poderemos prescrever, daqui alguns anos, a dieta perfeita para aumentar qualquer tipo de bactéria entérica. Usando biomarcadores como o 16S rDNA para prever o risco de doença usando a microbiota entérica, a ideia antiga de que modificações de dieta podem e vão mudar o início e a patogênese do diabetes se fortalece (1).

EVENTOS CARDIOVASCULARES

Quilomícrons dos intestinos, ricos em LPS, são hidrolizados nos vasos sanguíneos por lipases endoteliais. Ligando-se com o TRL-4 nas células endoteliais, monócitos, macrófagos e LPS, causam liberação de citocinas inflamatórias, o que leva a disfunção endotelial, formação e ruptura de placas, oxidação de LDL e trombogênese (3).

O CAMINHO A FRENTE

Farmacobióticos são qualquer forma de exploração terapêutica da flora comensal, incluindo probióticos vivos, probióticos derivados de metabólitos ativos, prebióticos, simbióticos. Probióticos são definidos como um micróbio vivo que confere benefícios a saúde quando consumidos em quantidades adequadas. *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são os probióticos mais proeminentes. No futuro, probióticos poderão ser desenvolvidos por indústrias de biotecnologia e prescritos por médicos (3).

Prebióticos são compostos administrados para a comunidade microbiana para estimular o crescimento seletivo de alguns micróbios. O enriquecimento na dieta de polissacarídeos prebióticos pode permitir expansão preferencial de um grupo microbiano (8.) Os prebióticos são considerados terapêuticos potenciais e sua ação pode ser potencializada com o uso de probióticos associado (1).

A engenharia microbiana eventualmente será capaz de usar células microbianas como forma de modular a biologia humana, como para reduzir a susceptibilidade de patógenos, aumentar a eficácia da vacinação oral e alterar a trajetória de condições auto-imunes.

A microbiota e o complexo LPS-TLR-4 surgem como potenciais alvos terapêuticos contra obesidade e morbidades associadas. Em ratos com resistência insulínica, a microbiota entérica foi modulada com administração de antibióticos. Uma

combinação de norfloxacin e ampicilina suprimiu o número de aeróbios e anaeróbios cecais. Após 2 semanas, uma significativa redução da glicemia de jejum e da tolerância à glicose foi percebida, independente da ingestão alimentar ou da adiposidade. Redução de triglicerídeos hepáticos e aumento de glicogênio hepático foram correlacionados com a melhora no tratamento. Concomitantemente, houve redução dos níveis plasmáticos de endotoxina e aumento de adiponectina (17).

CONCLUSÃO

O epitélio intestinal deve diferenciar os organismos patogênicos dos não patogênicos. Ele deve tolerar a microbiota que mantém homeostase através de respostas inflamatórias. Está se tornando claro que a relação entre a composição da microbiota entérica, a barreira intestinal e o sistema imune da mucosa é essencial para o desenvolvimento de múltiplas alergias e doenças auto-imunes. Estas facetas importantes na patogênese também podem ser alvos para a intervenção terapêutica, incluindo manutenção de microbiota não diabetogênica, melhora das junções interepiteliais e prevenção da inflamação e autoimunidade por meio de produtos nutricionais e farmacológicos.

Referências

1. Ray M.K. and Ray.S.A. Can modification of the gut microbiome with diet affect the onset and pathogenesis of diabetes. **African Journal of Diabetes** 2013; 21: 7-10.
2. Neu J, Lorca G, Kingma S.D.K, Triplett E.W. The intestinal microbiome: relationship to Type 1 Diabetes. **Endocrinol Metab Clin N Am** 2010; 39: 563-571.
3. Manco M, Putignani L, Bottazzo G.F. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. **Endocrine Reviews** 2010; 31(6): 817-844.
4. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. **J Nutr** 2007; 137 (1): 259S-66S.
5. Bailey M, Haverson K, Inman C, et al. The development of the mucosal immune system pre and postweaning: balancing regulatory and effector function. **Proc Nutr Soc** 2005; 64 (4): 451-457.
6. Loscalzo J. Gut Microbiota, the Genome and Diet in Atherogenesis. **N Engl J Med** 2013; 368: 1647-1649.
7. Cotter D.G., Schugar R.C., Crawford P.A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2013.
8. Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Bäckhed F. and Cani P.D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews** 2011; 7: 639-646.
9. Goshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. **J Lipid Res.** 2009; 50: 90-97.
10. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrick AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes** 2008; 57:1470-1481.
11. Ghanim H. et al. Increase in plasma endotoxin concentration and the expression of the Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high carbohydrate meal: implications for insulin resistance. **Diabetes Care** 2009; 32: 2281-2287.
12. Basu S. et al. Pregravid Obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. **Obesity** 2011; 19: 476-482.
13. Tang W.H.W., Wang.Z, Levison B.S., Koeth R.A., Britt E., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. **N Engl J Med** 2013; 368: 1575-1584.
14. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S.G.JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature** 2006; 444: 1022-1023.
15. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits?" **Gastroenterology** 1998; 114: 842-845.
16. Zepitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child** 2008; 93(6): 512-517.

17. Creely P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in the gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes** 2008; 57: 1470-1481.

Recebido em: 14-07-2014

Revisado em: 23-07-2014

Aceito em: 30-07-2014

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Ana Luíza Campanholo

Rua Professor Osvaldo Lopes, 295 São Lourenço.

CEP 82200-020 - Curitiba - PR

DESCRIPTIVE REVIEW

NEFROPATIA DIABÉTICA: USO DE DROGAS OFF-LABEL

DIABETIC NEPHROPATHY: DRUGS OFF-LABEL USE

LUÍS JESUÍNO DE OLIVEIRA ANDRADE^{1,2}
CLÁUDIO JOSÉ DE OLIVEIRA ANDRADE²
ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT³
PAULO ROBERTO SANTANA DE MELO¹
CELIA NEDER KALIL MANGABEIRA^{1,2}

Keywords: Diabetic Nephropathies; Drug Therapy; Off-Label Use; Diabetes Mellitus
Descritores: Nefropatia diabética, Terapia, Uso off-label, *Diabetes Mellitus*

Resumo

The prescription of a drug without the indications for which the drug was originally approved by regulators is internationally known as "off-label" prescription. **Purpose:** To describe the off-label use in diabetic nephropathy based on literature descriptive bibliographical review. **Methods:** Review made by searching in the Medline international database in order to select manuscripts. The following inclusion criteria were considered during the review: date of publication, between January 1985 and August 2014; use of the keywords "off-label use", "off-label", "off-label prescribing" MeSH (Medical Subject Heading) "diabetic nephropathy" entered into the search form. **Results:** A total of 856 scientific productions were identified, and 44 studies were selected by contain information about the off-label use in diabetic nephropathy. **Conclusion:** The practice of off-label prescribing itself has significant benefits. In some situations, such as diabetic nephropathy, the off-label use is an alternative to slow the progression of the disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1699-1704.**

Abstract

Prescrições de medicamentos sem as indicações para as quais o medicamento foi inicialmente aprovado pelas agências reguladoras de saúde é conhecida internacionalmente como prescrição "off-label". **Objetivo:** Descrever o uso off-label de medicações na nefropatia diabética, com base em uma revisão descritiva da literatura. **Método:** Uma revisão realizada pela busca na base de dados internacional Medline foi utilizada para selecionar os manuscritos. Os critérios de inclusão para a revisão foram: artigos publicados entre janeiro de 1985 e agosto de 2014, o uso das palavras-chave "uso off-label" "off-label" "prescrição off-label" Mesh "nefropatia diabética" foram utilizados na pesquisa. **Resultados:** Um total de 856 artigos foram encontrados e 44 artigos foram selecionados para conter informações sobre o uso off-label em nefropatia diabética. **Conclusão:** A prática de prescrição off-label tem benefícios significativos. Em algumas situações, tais como a nefropatia diabética, a uso off-label é uma alternativa para retardar a progressão da doença. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1699-1704.**

INTRODUÇÃO

The off-label therapy is defined as: the utilization of medications for indications that is not mentioned in the approved labeling of the drug, prescribing a drug outside of the recommended dosage range or duration of use, prescribing a drug in certain unapproved patient populations, such as those defined by gender, age, or certain clinical parameters, or intentionally prescribing a medication to patient who does not have a known

indication (1). The spectrum of off-label use includes guideline-recommended practice, last resort therapy and first-line therapy. It permits innovation in clinical practice, particularly when approved treatments have failed and allows physicians to adopt new practices based on emerging evidence. The drug industry, however, has facilitated off-label use by exploiting areas of ambiguity where policy is permissive, undefined, or not enforced. Three broad categories of appropriate off-label use are identified: off-label use justified by high-quality evidence; use within the context of a formal research proposal; and exceptional use, justified by individual clinical circumstances (2). In Brazil and the United State of America (USA), health surveillance institutions have no jurisdiction on medical practices and cannot restrict off-label use beyond educational campaigns.

In this article we report the studies available in literature documenting the extent of current off-label use medications in diabetic nephropathy (DN) by descriptive review. That is a specific review method that summarizes past empirical or theoretical literature to provide a more comprehensive understanding of a healthcare problem, and have direct applicability in clinical practice.

2. METHODS

2.1. Sample delimitation

A descriptive review was made by searching the Medline international database for review of manuscripts. The Medline is taken to be one of the largest medical literature databases in the world. The MeSH (Medical Subject Heading) was the descriptor for Medline. These keywords produced results specific to documents using the terms which are described below.

The selection of these databases was based on the wide variety of indexed medical journals, and our goal was to provide an overview of the scientific production devoted to the topic over the timeframe under analysis. The following inclusion criteria were considered during the review: articles published between January 1985 and August 2014; use of the keywords off-label[All Fields] AND ("diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "nephropathies"[All Fields]) OR "diabetic nephropathies"[All Fields] OR ("diabetic"[All Fields] AND "nephropathy"[All Fields]) OR "diabetic nephropathy"[All Fields]) entered into the search form.

3. RESULTS AND DISCUSSION

A total of 856 scientific productions were identified, and 44 studies were selected by contain information about the off-label drugs in DN.

In the USA as well as in Brazil if a drug is approved for a purpose, is not illegal its off-label prescription. The prerequisites for ethical use of off-label drugs are: use in the context of formal research, exceptional and justified use by individual clinical

¹Department of Health - Santa Cruz State University, Ilhéus, Brazil.

²Hospital Calixto Miguel Filho - Santa Casa de Itabuna - Bahia - Brazil.

³University of Bahia - School of Medicine, Salvador, Brazil.

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

circumstances, existences of comparative studies showing efficacy and safety, and informed consent.

In the specific case of DN, the basic is its prevention with adequate metabolic control, because only two drugs are indicated for treatment of renal disease in patients with type 2 diabetes. Thus, the *off-label* prescribing in DN has been substantiated by the opinion of experts, within prescribed standards and norms that are considered reasonable and modern, based on relevant literature and current prescribing practices. Therefore, physicians guided by evidence for clinical decision making prescribe less *off-label* drugs.

3.1. Diabetic nephropathy

DN is one of the most relevant diabetic complications and is becoming an increasingly important cause of morbidity and mortality worldwide owing to the increasing prevalence of type 2 diabetes (DM2).

Podocyte injury and albuminuria are thought to be key events in diabetic kidney disease. DN progresses in a relatively predictable manner that evolves in a sequence of stages beginning with initial increases in glomerular filtration rate and intra glomerular capillary pressure, glomerular hypertrophy and microalbuminuria, which often heralds increasing creatinine as the final manifestation (3). Recently, an international group of medical experts crafted a classification system for DN that involves four classes. **Class I:** Mild or nonspecific light microscopy changes and electron microscopy-proven glomerular basement membrane (GBM) thickening (Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and > 430 nm in male individuals 9 years of age and older). **Class IIa:** Mild mesangial expansion (Biopsy does not meet criteria for class III or IV). **Class IIb:** Severe mesangial expansion (Biopsy does not meet criteria for class III or IV). **Class III:** Nodular sclerosis (Biopsy does not meet criteria for class IV. At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion). **Class IV:** Advanced diabetic glomerulosclerosis (Global glomerular sclerosis in > 50% of glomeruli. Lesions from classes I through III) (4)

The average length of time to progress from stage 1 to stage 4 kidney disease are 17 years for a person with type 1 diabetes (DM1). The average length of time to progress to stage 4, kidney failure, is 23 years (5).

The prognosis of patients with diabetes and end-stage renal disease is grim. Therefore, early recognition and optimal use of available interventions are essential, while research into newer therapeutic targets is needed (6).

The progression of DN can take many years. Consequently, early interventions are needed such as glycemic control, blood pressure control and inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system has been able to slow this progression (7).

Most drug interventions to delay the progression of DN are *off-label* use. We describes below the main studies which support the *off-label* use for DN.

3.2. Angiotensin II receptor blockers

The need for novel treatment options for DN is a challenging task as evidenced by a lack of new treatment strategies was introduced *off-label* angiotensin II receptor blockers (ARBs) use for more than a decade ago. Thus, the *off-label* treatment with ARBs has proven to slow the progression to end stage renal disease but not to prevent it.

ARBs block the effects of angiotensin II at receptor sites, regardless of the pathway by which angiotensin II was formed. The ARBs act by selectively binding to and blocking the angiotensin II type 1 receptor (AT1). This results in vasodilation and decreased volume retention, without effect on bradykinin, so decreases the side effects of cough and angioedema (8). Seven ARBs are available for clinical use: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, and valsartan.

Several controlled trials investigated the effects of ARBs in patients with DM2 and DN. Losartan and Irbesartan are the only ARBs currently approved for treatment of renal disease in patients with DM2 (9).

We describe below the *off-label* ARBs used for DN based on the main studies.

3.2.1. Candesartan

Candesartan is classified as an AT1 antagonist, which is on-label indicated for the treatment of hypertension as well as for the management of chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and *off-label* for DN. Our review showed only one study to determine whether the candesartan compared with placebo affects micro-albuminuria incidence or rate of change in albuminuria in diabetes and the results were not satisfactory for the primary prevention of DN (10). In contrast, several studies show that the use of candesartan have a renal protective effect, as the study prospective, multicenter, randomized, double-blind study in Japanese subjects with DM2 that evaluated effects of the candesartan on proteinuria. This study enrolled diabetic subjects with confirmed proteinuria divided into four groups for 12 weeks of treatment with placebo or candesartan. The results indicated that candesartan is useful in reducing proteinuria in diabetic subjects when compared with placebo (11).

Therefore, candesartan is currently *off-label* prescribed in the diabetic nephropathy with acknowledged benefits, resulting from the fact that slow the progress of diabetic kidney disease with safety and efficacy.

3.2.2. Eprosartan

Eprosartan is an angiotensin II receptor antagonist that induces dual blockade of AT1 receptors both pre synaptically and post synaptically, reducing sympathetic nerve activity to a significantly greater degree than other AT1receptor blockers. Thereby, it acts blocking the binding of angiotensin II to AT1 receptors in vascular smooth muscle and inhibiting sympathetic norepinephrine production. This dual property makes it an ideal candidate for use in chronic kidney disease (12). Clinical data indicate that eprosartan completely reverses the pressor effects, aldosterone secretion and renal vasoconstriction induced by angiotensin II. Furthermore, eprosartan does not induce sodium retention even at doses which reduce blood pressure (13).

Thus, despite of absence of current scientific clinical trials for use of eprosartan in diabetic nephropathy, based on pharmacological effects described above, the medical practitioners are free to prescribe eprosartan for *off-label* uses in diabetic nephropathy.

3.2.3. Olmesartan

Olmesartan has more than a 12.500-fold greater affinity for the AT1 receptors than for the angiotensin II type 2 (AT2) receptors, leading to direct inhibition of the AT1 receptor without affecting beneficial stimulation of the AT2 receptor. By blocking the binding rather than the synthesis of angiotensin II, olmesartan inhibits the negative regulatory feedback on renin secretion. As a result of this blockage, olmesartan reduces vasoconstriction and the secretion of aldosterone which lowers blood pressure by producing vasodilation and decreasing peripheral resistance (14). The ROADMAP study (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) was conducted to assess whether the strict maintenance of normotension and blockade of the renin-angiotensin system by administration of olmesartan also would prevent or slow down the onset of microalbuminuria. The results showed that pharmacological blockade of angiotensin II receptors is effective in reducing the risk of new-onset albuminuria in patients with DM2 (15). The same group of ROADMAP study investigated the effect in the subpopulation with hypertension, concluding that patients with a better blood pressure reduction are less likely to develop microalbuminuria. Treatment with olmesartan delayed

the onset of microalbuminuria independent of the baseline and the degree of blood pressure reduction (16), allowing it to be *off-label* prescribed to delay the onset of DN.

3.2.4. Telmisartan

Telmisartan is a non-peptide angiotensin II receptor antagonist that selectively inhibits the angiotensin II AT1 receptor subtype without affecting other receptor systems involved in cardiovascular regulation (17). Telmisartan provides renal benefit at all stages of the renal disease in DM2 patients. A recent study demonstrated that telmisartan decreased insulin resistance and glucose intolerance, halting the progressive renal dysfunction associated with DN by inhibiting the incidence of albuminuria and preventing the progression of glomerulosclerosis, renal interstitial inflammation and fibrosis (18).

The comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy (AMADEO) trial sought to investigate renal and cardiovascular endpoints showing that the telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in hypertensive patients with DN, because it is a partial agonist of peroxisome-proliferator activated receptor- γ , as well as an AT1 receptor blocker (19).

Although telmisartan is indicated for the treatment of hypertension, *off-label* use for diabetic nephropathy are under investigation, because the clinical practice has shown that telmisartan reduces the microalbuminuria and therefore slows progressive renal dysfunction in diabetic patients.

3.2.5. Valsartan

Valsartan is an antihypertensive agent of the class of ARBs. It blocks the AT1 receptor through all pathways. Further, by not blocking the AT2 receptor, the beneficial effects of stimulation of the AT2 receptor are maintained (20). The Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) study was designed to evaluate the blood pressure independent effect of valsartan on elevated urine albumin excretion in DM2 patients with microalbuminuria. This study showed that for the same level of attained blood pressure and the same degree of blood pressure reduction, valsartan lowered elevated urine albumin excretion more effectively than amlodipine in patients with DM2 and microalbuminuria, including the subgroup with baseline normotension (21). Therefore, valsartan exerts a renoprotective effect on patients with DM2 and DN independent of its hypotensive effects.

Several other studies demonstrated that valsartan not only reduces albuminuria maximally but also halts the progression of glomerulosclerosis resulting from DM2 via reduction in podocyte injury, renal oxidative stress and inflammation. Therefore, in the treatment of DN the use of valsartan, yet *off-label*, has special advantages.

3.3. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Angiotensin-converting enzyme (ACE) is a monocarboxypeptidase that degrades angiotensin II with high efficiency leading to the formation of angiotensin-(1-7). Decreased glomerular expression of this enzyme coupled with increased expression of ACE has been described in diabetic kidney disease. The angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) decrease the rate of progression of DN slowing progression of chronic kidney disease in patients with DM1 and DM2 (22). These beneficial effects are independent of the antihypertensive properties of these drugs.

ACEI are medications of *off-label* use in diabetes, according to the role of angiotensin II in the development of DN. Frequently the *off-label* use ACEI in DN include captopril, enalapril, lisinopril, perindopril and ramipril.

3.3.1. Captopril

The captopril was the first ACEI developed and was considered a breakthrough both because of its novel mechanism of

action and main uses, which are based on its vasodilation and inhibition of some renal function activities. These benefits are most clearly seen in the several conditions, including the preservation of kidney function in DN, as demonstrated in studies to be reported below.

A total of 235 normotensive patients with type 1 diabetes with microalbuminuria who participated in a double-blind study, randomised, placebo-controlled trials to assess the effects of captopril 50 mg twice daily on the progression to overt clinical albuminuria, showed that captopril reduces the risk of progression to overt nephropathy in DM1 patients with microalbuminuria (23). In other study prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 26 centers, one hundred forty-three subjects, 14 to 57 years of age, with DM1 for 4 to 33 years, in the absence of antihypertensive therapy, and persistent albumin excretion 20 to 200 micrograms/min were randomized to double-blind treatment with captopril 50 mg or placebo. The authors concluded that after 24 months of therapy with captopril, compared with placebo, normotensive subjects with DM1 experienced significantly less progression of microalbuminuria to clinical proteinuria, reduced albumin excretion, and preserved creatinine clearance rate (24). Recently, a study involving 74 DM2 patients with overt proteinuria were randomly assigned to two groups of 37 patients (Group 1: captopril 25 mg three times a day; Group 2: captopril 25 mg and pentoxifylline 400 mg each three times per day). The results showed that the combination of captopril with pentoxifylline exhibited a greater reduction in proteinuria (25).

Therefore, the results of the studies support that the *off-label* treatment with captopril in diabetic patients, may prevent or delay the progression of DN.

3.3.2. Enalapril

Enalapril, like other ACEI, inhibits the conversion of angiotensin I, a relatively inactive molecule, to angiotensin II which is the major mediator of vasoconstriction and volume expansion induced by the rennin angiotensin system, being a pro drug and must be hydrolyzed in the liver to its active carboxylic metabolite, the enalaprilat, developed partly to overcome these limitations of captopril (26).

There is controversy about the use of enalapril in improving DN. A prospective, open label, parallel group and randomized study was conducted to see the effect of enalapril and losartan on proteinuria in DM2 nephropathy patients, concluded that 40 mg enalapril or 200 mg losartan are not sufficient to reduce proteinuria and blood pressure significantly in DM2 proteinuric with renal dysfunction (27). However, other study evaluated the effect of a dual blockade with enalapril and losartan on the reduction of overt macroproteinuria and its potential mechanism in hypertensive patients with DM2, showed that the dual blockade of angiotensin II with enalapril and losartan has a greater clinical benefit for high-risk patients with hypertension and advanced DN (28).

Although controversial, what is observed in most studies is that in therapy with enalapril, compared with placebo, the subjects with DM2 experienced significantly less progression of microalbuminuria to clinical albuminuria, reduction albumin excretion rate, and preservation of glomerular filtration rate, which leads to *off-label* use in DN.

3.3.3. Lisinopril

Lisinopril (lysine-analog of enalapril) is a drug ACEI and historically was the third ACEI after captopril and enalapril. It is distinguished from other ACEI because it's hydrophilic, has a long half-life, tissue penetration and is not metabolized by the liver (29).

A study that included 22 patients with DM2 and DN, who were treated with lisinopril by 12 months of continuous therapy showed a reduction in urinary monocyte chemo-attractant

protein-1 levels and improved renal function. Because the monocyte chemo-attractant protein-1 induces monocyte migration and differentiation to macrophages, which augment extracellular matrix production, tubule interstitial fibrosis, and the pharmacological reduction of angiotensin II may also exert its beneficial effects in DN by down regulation of renal monocyte chemo-attractant protein-1 (30).

A recent study to evaluate the optimal renoprotective effect doses of lisinopril in DM1 patients with DN, concluded that 40 mg daily is safe and offers additional reductions in blood pressure and urinary albumin excretion rate in comparison with the currently recommended dose of 20 mg daily (31).

Therefore, treatment with lisinopril reduces blood pressure, albuminuria and protects kidney function in diabetic patients with nephropathy, its *off-label* use could be recommended.

3.3.4. Perindopril

Perindopril is a third-generation ACEI that acts by two main effects, inhibiting the angiotensin II formation and potentiating the bradykinin, due to the fact that it is a long-acting lipophilic drug with a high-tissue affinity for the ACEI, having good effects in decreasing urinary albumin excretion rate in normotensive early DN and in protecting the renal function (32).

An experimental study to examine the effects of perindopril treatment, administered to rats with streptozotocin induced DN, that developed albuminuria, renal hypertrophy and mild glomerulosclerosis, demonstrated that perindopril treatment ameliorates streptozotocin-induced nephropathic changes in diabetic rats (33).

The ADVANCE (PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) trial, conducted in over 11.000 subjects with DM2 from 20 countries, who after a 6-week with current therapy were randomised to treatment with a fixed combination of perindopril and indapamide or matching placebo. After an average 4.3 years of follow-up resulted in a relative risk reduction of 28% in renal events (34). Based on the results of the ADVANCE study, it is shown that *off-label* use of fixed combination of perindopril with indapamide provides therapeutic effect at all stages of DN.

3.3.5. Ramipril

Ramipril is a lipophilic ACEI that is converted to the active metabolite, ramiprilat, by liver esterase enzymes. Ramiprilat is mostly excreted by the kidneys, has half-life variable of 3 to 16 hours (35).

It was demonstrated that the ramipril reduced the development of diabetes apart from reducing the development of DN among high risk people both with and without a diagnosis of diabetes, because it increases the levels of vasodilatory renal medullary neutral lipids and inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of glomerulus cells, and also decreases transforming growth factor-beta in the kidney (36).

Another clinical study regarding renal effect demonstrated increase cortical nephron flow in hypertension and proteinuria reduction in diabetic patients or not, using ramipril reducing the risk of DN progression (37).

Study multicenter randomized placebo-controlled double-blind parallel group, was conducted over 2 years in 28 outpatient diabetic clinics in the U.K. and Ireland to assess if low (1.25 mg) and/or standard (5 mg) doses of the ramipril could prevent progression of microalbuminuria in normotensive DM1. It showed that the microalbuminuria is reduced significantly by ramipril treatment, showing no significant difference between responses to 1.25 or 5 mg ramipril (38).

Therefore, ramipril as well as other ACEI, described previously, on-label used to treat hypertension, as well as congestive heart failure, also has been *off-label* prescribed to reduce proteinuria in patients with and without diabetes.

The ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) study found

that dual blockade with angiotensin II receptor antagonists (telmisartan) and an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) offered no additional benefit (vs monotherapy) in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients at high cardiovascular risk and did, in fact, increase the incidence of adverse effects (39).

3.4. Direct renin inhibitors

This is a new class of drugs, of which aliskiren is the only one so far licensed for the treatment of hypertension, which acts competing with angiotensinogen for access to the active site of the renin enzyme, reducing plasma renin activity by about 75% and causes a sustained reduction in levels of angiotensin I and II (40). Because of its unique mechanism of action, suggest that aliskiren may be particularly advantageous in certain groups of patients, such as those with diabetes and albuminuria, who need a double blockade of the renin-angiotensin system.

3.4.1. Aliskiren

Aliskiren acts by inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone-system and also by direct inhibition of the enzyme renin, prevents physiological increase of renin concentration (40).

Aliskiren monotherapy showed significantly reduced proteinuria, good blood pressure control without harmful side effect in overt DN patients (41). Therefore, it has been *off-label* prescribed in diabetic complications and prevention of DN.

Previous studies demonstrated that the inhibition on renin-angiotensin-aldosterone system, such with ACEI and angiotensin type I receptor blocker, reduced proteinuria and slow progression of chronic kidney disease. Systematic review with aimed to address the relevant evidence on the effects of aliskiren in diabetic individuals was held with 4 randomized controlled trials with 1488 participants, showed that the aliskiren seems to be effective in reducing albuminuria in diabetics, either as monotherapy (compared with placebo), or in addition to ACEI/angiotensin receptor blocker, compared with monotherapy (42).

The AVOID study assessed the effects of aliskiren in combination with losartan and optimal antihypertensive therapy on urinary aldosterone, plasma renin activity and plasma renin concentration in 599 patients with DM2, hypertension and nephropathy. It demonstrated that the addition of aliskiren with losartan and optimal antihypertensive therapy provided significant reductions in urinary aldosterone excretion which may attenuate decline in kidney function (43).

Another open-label, randomized, parallel-controlled study investigated the effects of the aliskiren in hypertensive DM2 patients with chronic kidney disease and stable glycemic control who were already being treated with fixed doses of telmisartan and amlodipine over a 24-week period. The results suggested that the addition of aliskiren to the maximal recommended dose of telmisartan and usual dose of amlodipine is more effective in reducing albuminuria and oxidant stress in hypertensive diabetic patients with chronic kidney disease than increasing the dose of amlodipine (44).

The ALTITUDE study (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) found that aliskiren increases the risk of hyperkalemia stroke without any cardiovascular or renal improvements in patients with Type 2 Diabetes. Because of ALTITUDE results, intense or dual RAAS blockade with aliskiren and angiotensin converting enzyme/angiotensin II receptor antagonists inhibitors in patients with diabetes or moderate-severe kidney failure has been contraindicated (45)

3.5. Pentoxifylline

Pentoxifylline is a methylxanthine phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory effects and immunoregulatory properties (46). An association between renal microvascular complications and hemorheological alterations has been suggested in diabetes mellitus. The anti-inflammatory effects conferred by

pentoxifylline may be beneficial for *off-label* treatment of DN.

The normalization of blood rheology pattern is associated with a significant decrease in total urinary protein excretion rate and in urinary albumin excretion rate, suggesting that pentoxifylline may have an important role in both the treatment of diabetic haemorheological changes, renal disorders and in the prevention of accompanying degenerative vascular complications (47).

Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the effect of pentoxifylline on proteinuria in DN suggests that pentoxifylline may decrease proteinuria in patients with DN (48).

Study to compare the efficacy of pentoxifylline and captopril on urinary albumin excretion rate in non-hypertensive diabetic patients with microalbuminuria was accomplished with 130 DM2 non-hypertensive subjects that were randomly allocated to receive either pentoxifylline 400 mg three times daily (n = 65) or captopril 25 mg three times daily (n = 65) for six months in a randomized equivalent trial design study. The results showed that pentoxifylline is an effective alternative to ACEI inhibitors in reducing urinary albumin excretion in non hypertensive diabetic patients with microalbuminuria (49).

Thus, pentoxifylline can be *off-label* prescribed, alone or in combination with ACEI, in DN with persistent microalbuminuria, because reduces the urinary albumin excretion and this effect seems independent from blood pressure and glycemic control.

3.6. Ginkgo Biloba Extract

Ginkgo biloba extract has been used in traditional Chinese medicine for about 5000 years, and it is one of the herbal drugs whose mechanisms of action are described: effects on blood circulation, such as vasoregulatory activity and rheological effects, decreased viscosity and antagonism of platelet-activating factor receptors; metabolic changes, for example, effects on neuron metabolism such as increased tolerance to anoxia; beneficial effects on neurotransmitter disturbances; and prevention of damage to cell membranes caused by free radicals (50).

The first study to observe the effect of Ginkgo biloba extract injection in treating early DN was published in Medline in 2005, where 60 diabetics with nephropathy were divided into two groups, a group treated with Ginkgo biloba extract and Western medicine, and a control group were given Western medicine alone for 4 weeks. The results showed that Ginkgo biloba extract is effective in treating early DN through decreasing urinary albumin excretion rate, regulating blood lipids, improving renal function and hemorheology (51). Another Chinese study also investigated the effect of Ginkgo biloba extract on early DN, and concluded that Ginkgo biloba extract can retard their development (52).

Ultimately, a systematic review recent to evaluate the effectiveness and safety of a Ginkgo biloba extract for patients with early DN, where randomised controlled trials conducted on adults with early DN which used Ginkgo biloba extract were included. The results demonstrated that the Ginkgo biloba extract decreased the urinary albumin excretion rate, fasting blood glucose, serum creatinine, blood urea nitrogen and also improved hemorheology. In this study the authors conclude that Ginkgo biloba extract is a valuable drug with prospect in treating early DN, especially with high urinary albumin excretion rate baseline level (53).

The safety of ginko biloba for early diabetic nephropathy is uncertain. Double-blinded trials with large sample sizes are still needed to provide stronger evidence of the use of ginko biloba to treat diabetic nephropathy (53).

4. CONCLUDING REMARKS

This study presented an integrative review on drugs use in DN, to serve as a basis for *off-label* prescribing.

The prescription of a drug without the indications for which

the drug was originally approved by regulators is internationally known as prescribing "*off-label*". *Off-label* treatment can be experimental, standard, or even state-of-the-art. It has become a part of main stream medical practice, with many *off-label* uses recommended by medical textbooks, research institutes, professional organizations and standard pharmaceutical reference works. In the meantime, *off-label* prescribing remains acceptable if there is no suitable alternative and has been common in most medical specialties.

The current system allows drugs that are safe and effective for one indication could be used for any other indications without adequate safeguards. However, prescription of drugs *off-label* does not should convert into experimental or investigational products, but in some occasions such, *off-label* treatments, have proven to be essential to the successful treatment of some very serious illnesses. It is therefore at least conceivable that if such *off-label* uses are permitted, the drug may, indeed, be worthless or even dangerous for its alternative use, yet doctors may be freely employing it for that purpose. Thus, *off-label* drug use is just one aspect of the largest question about how to balance benefits, harms and costs of medical interventions when technological advances are rapid, evidence is imperfect and resources are finite.

Therefore, the use of *off-label* drugs in DN patients is an alternative for the treatment this complication, and its use has been demonstrated an improvement in signs and symptoms, while specific medications yet not have been released for use on-label.

Referências

- Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. **N Engl J Med.** 2012; 367:1279-81.
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Med J Aust.** 2006; 185:544-8.
- Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2004; 286:F8-15.
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol.** 2010; 2:556-63.
- Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. **Journal of the American Medical Association.** 1994; 272:600-606.
- Blumenthal SS. Evolution of treatment for diabetic nephropathy: historical progression from RAAS inhibition and onward. **Postgrad Med.** 2011; 123:166-79.
- Vivian E, Mannebach C. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy - is less best? **Drugs Context.** 2013; 2013:212249.
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. **Am J Cardiol.** 2002; 89:3A-10A.
- Silverstein RL, Ram CV. Angiotensin-receptor blockers: benefits beyond lowering blood pressure. **Cleve Clin J Med.** 2005; 72:825-32.
- Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. **Ann Intern Med.** 2009; 151:11-20, W3-4.
- Haneda M, Kikkawa R, Sakai H, Kawamori R; Candesartan in Diabetic Nephropathy Study Group. Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in Japanese subjects with type 2 diabetes and nephropathy. **Diabetes Res Clin Pract.** 2004; 66:87-95.
- Aulakh GK, Sodhi RK, Singh M. An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. **Life Sci.** 2007; 81:615-39.
- Sica DA. Review of eprosartan: a new angiotensin II receptor antagonist. Summary. **Pharmacotherapy.** 1999; 19:108S-109S.
- Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, Shimoji Y, Fujimoto K, Kitahara Y, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure-activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and

- hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds. **J Med Chem.** 1996; 39:323-38.
15. Chatzikyrkou C, Menne J. Update on the ROADMAP clinical trial report: olmesartan for the prevention or delay of microalbuminuria development in Type 2 diabetes. **Expert Rev Cardiovasc Ther.** 2012; 10:1087-92.
 16. Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzikyrkou C, et al. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. **J Hypertens.** 2012; 30:811-8.
 17. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. **Drugs.** 1998; 56:1039-44.
 18. Balakumar P, Bishnoi HK, Mahadevan N. Telmisartan in the management of diabetic nephropathy: a contemporary view. **Curr Diabetes Rev.** 2012; 8:183-90.
 19. Bichu P, Nistala R, Khan A, Sowers JR, Whaley-Connell A. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. **Vasc Health Risk Manag.** 2009; 5:129-40.
 - Abraham I, MacDonald K, Hermans C, Aerts A, Lee C, Brié H, Vancayzeele S. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. **Vasc Health Risk Manag.** 2011; 7:209-35.
 20. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. **Circulation.** 2002; 106:672-8.
 21. Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. **Kidney Int.** 2012; 81:520-8.
 22. Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. **Diabetologia.** 1996; 39:587-93.
 23. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. **Am J Med.** 1995; 99:497-504.
 24. Roozbeh J, Banihashemi MA, Ghezlou M, Afshariani R, Salari S, Moini M, et al. Captopril and combination therapy of captopril and pentoxifylline in reducing proteinuria in diabetic nephropathy. **Ren Fail.** 2010; 32:172-8.
 25. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. **N Engl J Med.** 2010; 362:228-38.
 26. Hoque R, Rahman MS, Iqbal M. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. **Bangladesh Med Res Counc Bull.** 2009; 35:44-8.
 27. Igarashi M, Hirata A, Kadomoto Y, Tominaga M. Dual blockade of angiotensin II with enalapril and losartan reduces proteinuria in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Endocr J.** 2006; 53:493-501.
 28. Patchett AA, Harris E, Tristram EW, Wyvrat MJ, Wu MT, Taub D, et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Nature.** 1980; 288:280-3.
 29. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. **Diabetes Care.** 2003; 26:2421-5.
 30. Schjoedt KJ, Astrup AS, Persson F, Frandsen E, Boomsma F, Rossing K, et al. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. **Diabetologia.** 2009; 52:46-9.
 31. Alfakih K, Hall AS. Perindopril. **Expert Opin Pharmacother.** 2006; 7:63-71.
 32. Trojancanec J, Zafirov D, Labacevski N, Jakjovski K, Zdravkovski P, Trojancanec P, et al. Perindopril treatment in streptozotocin induced diabetic nephropathy. **Prilozi.** 2013; 34:93-108.
 33. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. **Lancet.** 2007; 370:829-40.
 34. Frampton JE, Peters DH. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. **Drugs.** 1995; 49:440-66.
 35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med.** 2000; 342:145-53.
 36. Doggrel SA. Is Ramipril the pril for diabetes and kidney disease? **Drugs Today (Barc).** 2001; 37:321-331.
 37. O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O' Callaghan CJ, Viberti GC; Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. **Diabetes Care.** 2000; 23:1823-9.
 38. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. **N Engl J Med.** 2008; 358:1547-59.
 39. Friedrich S, Schmieder RE. Review of direct renin inhibition by aliskiren. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2013; 14:193-6.
 40. Silaratana S, Sumransurp S, Duangchana S, Tasanarong A. Effect of direct renin inhibitor monotherapy on proteinuria in overt diabetic nephropathy. **J Med Assoc Thai.** 2012; 95 Suppl 1:S18-23.
 41. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. Aliskiren in patients with diabetes: a systematic review. **Curr Vasc Pharmacol.** 2012; 10:140-6.
 42. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Hans-Henrik P. Impact of aliskiren treatment on urinary aldosterone levels in patients with type 2 diabetes and nephropathy: an AVOID substudy. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2012; 13:118-21.
 43. Abe M, Maruyama N, Suzuki H, Fujii Y, Ito M, Yoshida Y, et al. Additive renoprotective effects of aliskiren on angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker treatments for type 2 diabetic patients with albuminuria. **Hypertens Res.** 2012; 35:874-81.
 45. Hans-Henrik Parving, Barry M. Brenner, John J.V. McMurray, Dick de Zeeuw, Steven M. Haffner, Scott D. Solomon, Nish Chaturvedi, Frederik Persson, Akshay S. Desai, Maria Nicolaidis, Alexia Richard, Zhihua Xiang, Patrick Brunel, and Marc A. Pfeffer, for the ALTITUDE Investigators **N Engl J Med** 2012; 367:2204-2213 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112273>
 46. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou RL, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. **Cochrane Database Syst Rev.** 2012; 2:CD006800.
 47. Ferrari E, Fioravanti M, Patti AL, Viola C, Solerte SB. Effects of long-term treatment (4 years) with pentoxifylline on haemorheological changes and vascular complications in diabetic patients. **Pharmatherapeutica.** 1987; 5:26-39.
 48. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2008; 52:454-63.
 49. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients--a randomized, equivalent trial. **Clin Nephrol.** 2005; 64:91-7.
 50. Amin A, Abraham C, Hamza AA, Abdalla ZA, Al-Shamsi SB, Harethi SS, et al. A standardized extract of Ginkgo biloba neutralizes cisplatin-mediated reproductive toxicity in rats. **J Biomed Biotechnol.** 2012; 2012:362049.
 51. Lu J, He H. Clinical observation of Ginkgo biloba extract injection in treating early diabetic nephropathy. **Chin J Integr Med.** 2005; 11:226-8.
 52. Li XS, Fu XJ, Lang XJ. Effect of extract of Ginkgo biloba on soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with early diabetic nephropathy. **Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.** 2007; 27:412-4.
 53. Zhang L, Mao W, Guo X, Wu Y, Li C, Lu Z, et al. Ginkgo biloba Extract for Patients with Early Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. **Evid Based Complement Alternat Med.** 2013; 2013:689142.

Received in: 17 -07-2014

Reviewed in: 23-07-2014

Accepted in: 31-07-2014

Competing interests: None declared.

Correspondence to:

Luís Jesuino de Oliveira Andrade

Rua Nações Unidas, 511 - Centro - CEP: 45.600-673

Itabuna - Bahia - Brazil.

ARTIGO ORIGINAL

EFEITO DE LIOFILIZADO DE MORINDA CITRIFOLIA NO TRATO GASTROINTESTINAL DE ROEDORES

EFFECT OF LYOPHILIZED FRUIT OF MORINDA CITRIFOLIA ON GASTROINTESTINAL SYSTEM IN RODENTS

MARCONI COSME SOARES OLIVEIRA-FILHO¹

JORDANO SAMPAIO GUIMARÃES SILVA¹

PAULA CARVALHO LOPES NERY¹

EPITÁCIO DE CARVALHO SANTOS FILHO¹

WILDER DIAS PACHECO¹

MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS¹

PAULO HUMBERTO MOREIRA NUNES¹

Descritores: *Morinda citrifolia*, Noni, Úlcera gástrica, Motilidade gastrointestinal

Key words: *Morinda citrifolia*, Antiulcerogenic activity, Gastrointestinal motility

Resumo

Introdução: Produtos fitoterápicos à base de noni (*Morinda citrifolia*) são largamente comercializados no Brasil, embora não existam comprovações científicas que justifiquem seu uso. **Objetivo:** Avaliar a possível ação anti-ulcerogênica e sobre a motilidade gastrointestinal do produto comercial com liofilizado de noni em roedores. **Métodos:** A atividade anti-ulcerogênica foi avaliada pelo método de úlceras gástricas induzidas por etanol, e a ação sobre a motilidade gastrointestinal pela medida do esvaziamento gástrico do vermelho de fenol e do trânsito intestinal pelo método do deslocamento do carvão ativado. **Resultados:** O liofilizado de noni não apresentou atividade anti-ulcerogênica e não alterou o esvaziamento gástrico de ratos em nenhuma das doses testadas. O trânsito intestinal de camundongos foi inibido significativamente ($p < 0,05$) somente na dosagem de 400 mg/kg. **Conclusão:** Os resultados evidenciam ausência de atividade gastroprotetora e de efeito sobre o esvaziamento gástrico no liofilizado de noni. Adicionalmente, não permitem conclusão definitiva acerca do seu efeito no peristaltismo intestinal. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1705 -1709.**

Abstract

Introduction: Phytotherapics products based on noni (*Morinda citrifolia*) are widely marketed in Brazil, although there is no scientific evidence to justify its use. **Objective:** To evaluate possible antiulcer and on gastrointestinal motility action from commercial lyophilized product with noni in rodents. **Methods:** The antiulcer activity was assessed by gastric ulcers induced by ethanol method, and the action on gastrointestinal motility by measuring gastric emptying of phenol red and intestinal transit by the displacement of the activated charcoal. **Results:** The lyophilized noni showed no antiulcer activity and did not affect gastric emptying in rats at any of the doses tested. The intestinal transit in mice was significantly inhibited ($p < 0.05$) only at a dose of 400 mg/kg. **Conclusion:** The results show the absence of gastroprotective activity or in the gastric emptying in lyophilized noni. Additionally, they do not allow definitive conclusions about its effect on intestinal peristalsis. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1705 -1709.**

INTRODUÇÃO

A *Morinda citrifolia*, conhecida mundialmente como noni, pertence à família das *Rubiaceae* e é uma árvore de pequeno porte que tem origem no sudeste asiático, sendo o Taiti o lo-

cal de maior cultivo. Essa espécie vem sendo difundida pelo homem e é considerada uma das mais importantes bases de medicamentos tradicionais usados na medicina popular nas sociedades das ilhas do Pacífico (1).

No Brasil, a utilização de produtos naturais de origem vegetal com finalidades terapêuticas constitui-se uma prática amplamente difundida pela população tanto da zona urbana quanto rural, principalmente em decorrência de fatores culturais e do baixo poder aquisitivo da população (2). Dessa maneira, estudos farmacológicos e toxicológicos com plantas medicinais são necessários a fim de orientar melhor seu uso, uma vez que a utilização inapropriada da planta, a ausência de propriedades terapêuticas e o emprego de doses inadequadas podem acarretar sérios problemas à saúde.

Entre os usos de plantas na medicina popular estão aqueles relacionados ao tratamento de sinais e sintomas de doenças como gastrites e úlceras pépticas, as quais constituem-se importantes causas de morbidade (3). Além disso, os medicamentos industrializados utilizados no tratamento de úlceras gástricas são comumente de custo elevado, dificultando sua aquisição e uso, especialmente pela população com baixo poder aquisitivo.

Destaca-se também que a avaliação da velocidade do trânsito intestinal é etapa obrigatória no estudo de novos fitoterápicos em razão de que esse parâmetro é um dos fatores que determina a intensidade de absorção do conteúdo luminal e regula a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, além de servir para a pesquisa de compostos inibitórios ou estimulatórios da atividade peristáltica (4). Desse modo, a identificação da presença de atividade anti-ulcerogênica ou anti-diarreica em plantas utilizadas popularmente pode constituir-se em um passo inicial para a utilização mais econômica racional e segura de suas propriedades terapêuticas, especialmente para o atendimento das populações de baixa renda.

O noni tem sido considerado como planta medicinal de inestimável valor no tratamento de diferentes afecções, sendo o seu uso popular bastante difundido. Em revisão de literatura acerca de pesquisas com o noni, Wang *et al.* (1) apontaram aplicações do fruto dessa espécie no tratamento de artrite, diabetes, hipertensão arterial, dores musculares, úlceras gástricas, problemas menstruais, cefaléia, doenças cardíacas, síndrome da imunodeficiência, câncer e depressão.

Em relação às propriedades farmacológicas do noni no sistema gastrointestinal, Muralidharan *et Srikanth* (5) demonstraram atividade anti-ulcerogênica do extrato acetato de etila de *Morinda citrifolia* Linn em modelo experimental de úlceras

¹Universidade Federal do Piauí. Teresina - PI.

Trabalho realizado no Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí – UFPI.

E-mail institucional: carminhamartins@ufpi.edu.br

induzidas por etanol e aspirina em ratos. Ademais, *Meite et al.* (6) e *Pu et al.* (7) descreveram efeito sobre a motilidade gastrointestinal em ratos, respectivamente, do extrato acetato de etila de *Morinda morindoides* e do suco de noni (*Morinda citrifolia*).

Produtos à base do fruto de noni (*Morinda citrifolia*) são largamente comercializados no Brasil, embora não existam comprovações científicas que justifiquem seu uso. Dessa maneira, a realização de estudos com preparações obtidas desse fruto, com possíveis aplicações na prática clínica, é de fundamental importância para validar possível ação farmacológica como gastroprotetor, uma vez que embora tais produtos sejam comercializados como suplementos alimentares, são muitas vezes utilizados como agentes terapêuticos em razão das alegações de propriedades medicinais. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo avaliar possível atividade de produto liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia*, comercializado no Brasil como suplemento alimentar, sobre a motilidade gastrointestinal e sobre úlceras gástricas induzidas por etanol em roedores.

MATERIAIS E MÉTODOS

1- Animais

Ratos *Wistar* machos (300-360 g) e fêmeas (140-270 g) e camundongos *Swiss* machos (20-33 g), provenientes do biotério do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí foram mantidos com livre acesso a água e ração para roedores (*LABINA 5002*, *EVIALLIS* do Brasil Nutrição Animal Ltda., São Paulo, Brasil) em condições apropriadas de temperatura (25 ± 2 °C), umidade (aproximadamente 60%) e ciclo claro/escuro (12 horas luz/12 horas de escuro). Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos diferentes grupos controle e tratados de acordo com os protocolos experimentais, utilizando 6-8 animais por grupo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade NOVAFAPI, e os procedimentos realizados em concordância com o disposto na Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, e as demais normas aplicáveis à utilização de animais em ensino e/ou pesquisa, especialmente as Resoluções Normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

2- Atividade anti-ulcerogênica em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos

Para a avaliação da atividade anti-ulcerogênica em úlceras gástricas induzidas por etanol, grupos de 6-8 ratas mantidas em condições controladas conforme descrito no item 1, após jejum de 24 horas, receberam por via oral água destilada 5 mL/kg (controle), liofilizado de noni (Noni, natural VIVA) nas doses de 100, 200, 400 e 800 mg/kg (grupos teste) ou carbenoxolona 200 mg/kg (grupo padrão). Uma hora depois, as úlceras gástricas foram induzidas pela administração de etanol absoluto (5 mL/kg) via oral. Trinta minutos após administração de etanol, foi realizada a eutanásia dos animais de cada grupo pela administração de sobredose de tiopental sódico 100 mg/kg, i.p. (8). Os estômagos foram removidos, abertos pela curvatura menor para determinação da área de lesões ulcerativas (ALU), expressa como percentagem da área do corpo do estômago, utilizando-se o software *Image J*.

3- Atividade sobre o esvaziamento gástrico de ratos pelo método do corante vermelho de fenol

O esvaziamento gástrico foi avaliado utilizando protocolo

de determinação do conteúdo do corante vermelho de fenol, modificado do método descrito por *Izbeki et al.* (9). Para isso, grupos de 6-8 ratos mantidos em condições controladas conforme descrito no item 1, após jejum de sólidos por 24 horas foram tratados por via oral com água destilada 5 mL/kg (Controle) ou liofilizado de noni nas doses de 400 ou 800 mg/kg (grupos teste) ou sulfato de atropina 3 mg/kg por via intraperitoneal. Uma hora depois dos tratamentos, os animais receberam por via oral solução composta de vermelho de fenol a 0,5 mg/mL em glicose 5 g% (1,5 mL/animal). Após 20 minutos, foi realizada a eutanásia dos animais de cada grupo pela administração de sobredose de tiopental sódico 100 mg/kg, i.p. (8). O estômago e intestino delgado foram retirados e divididos em quatro segmentos consecutivos: o estômago, a porção proximal (40%), a medial (30%) e a distal (30%) do intestino delgado, e cada segmento foi homogeneizado em 100 mL de NaOH 0,1N. As proteínas teciduais (em 5 mL de homogenato) foram precipitadas com 0,5 mL de ácido tricloroacético 20 g%. Após centrifugação (20 min, 3000 rpm), uma amostra de 3 mL do sobrenadante foi adicionada a 4 mL de NaOH 0,5 N e a concentração do vermelho de fenol foi determinada pela medida de absorbância em 560 nm (Biospectro SP-220 UV-VIS Spectrophotometer, EQUIPAR Ltda., Curitiba, Brazil). O conteúdo do corante em cada segmento foi calculado e a retenção do corante foi expressa em % da quantidade total de vermelho de fenol recuperada nos quatro segmentos.

4- Atividade sobre o trânsito intestinal no modelo do carvão ativado em camundongos

Para avaliação do trânsito intestinal no modelo do carvão, grupos de 6-8 camundongos mantidos em condições controladas conforme descrito no item 1, após jejum de 24 horas, receberam água destilada 10 mL/kg v.o (grupo controle), liofilizado de noni nas doses 200, 400 ou 800 mg/kg v.o (grupos testes) ou sulfato de atropina 3 mg/kg i.p. (grupo padrão). Trinta minutos após os tratamentos, os animais receberam, por via oral, suspensão aquosa de carvão vegetal a 10 g% (10 mL/kg) e, após mais 30 minutos foi realizada a eutanásia dos animais de cada grupo pela administração de sobredose de tiopental sódico 100 mg/kg, i.p. (8). Em seguida, foram removidos o estômago e intestino delgado dos animais, e para avaliar a velocidade do trânsito intestinal, a distância percorrida pelo carvão foi medida do piloro até a última porção do intestino que continha pelo menos 1 cm contínuo de carvão, e foi expressa em porcentagem do comprimento total do intestino delgado.

5. Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). A análise estatística para comparação entre os grupos foi realizada por meio de ANOVA *one way* seguida de teste post-hoc de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

No modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas áreas de lesão ulcerativa entre o grupo controle e os grupos testes tratados com liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* nas doses de 100, 200, 400 e 800 mg/kg. Por outro lado, no grupo tratado com a droga padrão carbenoxolona, foi observada proteção correspondente a 95,2 % em relação ao grupo controle, tratado com água destilada (Tabela 1).

TABELA 1 - Efeito da administração oral de diferentes doses do liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* (Noni) e carbenoxolona em úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto (5 mL/kg) em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	n	Área de lesão ulcerativa	
			(Média ± EPM)	Proteção (%)
Água destilada	(5 mL/kg)	8	20,8 ± 2,76	0
Noni	100 mg/kg	7	19,3 ± 4,32	7,2 ^{NS}
	200 mg/kg	7	19,6 ± 4,66	5,8 ^{NS}
	400 mg/kg	7	20,2 ± 3,60	2,9 ^{NS}
	800 mg/kg	7	16,6 ± 4,79	20,2 ^{NS}
Carbenoxolona	200 mg/kg	6	1,0 ± 0,29*	95,2*

n = número de animais por grupo; EPM = erro padrão da média; NS = diferença não estatisticamente significativa; (*) p<0,001 comparado com o controle (Água 5 ml/kg), ANOVA e Teste de *Tukey*.

A administração do liofilizado do fruto de noni na dose de 400 mg/kg reduziu significativamente (p<0,01) a motilidade intestinal em camundongos (Tabela 2), o que pode ser constatado pela menor distância percorrida pelo carvão ativado no

lúmen intestinal dos animais em relação ao grupo controle e ao grupo tratado com 800 mg/kg do liofilizado. Tal efeito foi significativamente menor (p<0,001) comparado àquele produzido pela atropina no grupo padrão.

TABELA 2 - Deslocamento médio do carvão ativado no intestino delgado de *Mus musculus*, após 30 minutos da administração de água, de liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* (Noni) e de atropina.

Tratamento	Dose	n	Deslocamento do carvão (%)	
			(Média ± EPM)	
Água destilada	10 mL/kg	8	67,6 ± 2,0	
Noni	200 mg/kg	8	61,7 ± 3,0	
	400 mg/kg	7	50,9 ± 5,2*	
	800 mg/kg	7	65,5 ± 3,3	
Atropina	3 mg/kg	8	27,3 ± 3,5**	

n = número de animais por grupo; EPM = erro padrão da média; (*) p<0,01 em relação ao grupo controle e ao grupo 800 mg/kg; (**) p<0,001 em relação ao grupo controle, ANOVA e Teste de *Tukey*.

O esvaziamento gástrico dos animais foi avaliado através da retenção do vermelho de fenol no estômago e segmentos do intestino delgado. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os percentuais de retenção do corante no

estômago ou nos segmentos do intestino delgado do grupo controle em relação aos grupos tratados com liofilizado de noni nas doses de 400 ou 800 mg/kg.

TABELA 3 - Percentagem de retenção de vermelho de fenol no estômago e segmentos proximal, medial e distal do intestino delgado de *Rattus norvegicus* tratados com água 5 mL/kg ou liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* (noni) nas doses de 400 e 800 mg/kg ou atropina 3 mg/kg.

Tratamento	Dose	n	Percentagem de retenção de vermelho de fenol (Média ± EPM)			
			Estômago	Intestino delgado		
				Proximal	Medial	Distal
Água destilada	5 mL/kg	8	41,5 ± 6,8	11,3 ± 2,8	44,7 ± 7,9	2,4 ± 0,8
Noni	400 mg/kg	8	33,2 ± 2,5	18,4 ± 3,2	42,8 ± 3,1	5,6 ± 1,4
	800 mg/kg	8	39,5 ± 3,9	12,7 ± 1,8	43,8 ± 3,8	4,0 ± 1,1
Atropina	3 mg/kg	6	38,3 ± 4,1	37,6 ± 3,8*	23,2 ± 5,6*	0,8 ± 0,3

n = número de animais por grupo; EPM = erro padrão da média; (*) p<0,05 em relação ao respectivo grupo controle (Água 5

mL/kg), ANOVA e Teste de Tukey.

DISCUSSÃO

As úlceras pépticas estão entre as doenças gastrointestinais mais frequentes, sendo causadas por um desbalanço entre a ação do conteúdo ácido das secreções gástricas e a capacidade protetora da mucosa (9, 10). Devido à grande prevalência de úlceras pépticas na população mundial, existem no mercado diversas drogas eficazes no tratamento de úlceras gástricas e duodenais, tais como os inibidores das bombas de prótons (omeprazol, lansoprazol) e os antagonistas dos receptores H2 de histamina (ranitidina, famotidina) que interferem com a secreção de ácido e os antiácidos que neutralizam a secreção ácida (11, 12). Ademais, os agentes citoprotetores (sucralfato e bismuto coloidal) também são eficientes (11). Entretanto, muitas dessas drogas além de terem custo elevado produzem diferentes efeitos adversos, tais como hipersensibilidade, arritmias, impotência, ginecomastia e alterações hematopoiéticas (13,14). Desse modo, fica evidente a necessidade de novos estudos para identificar produtos naturais de baixo custo com atividade antiulcerogênica que apresentem eficácia e baixa toxicidade (15).

Nesse contexto, as plantas medicinais surgem como importante alternativa aos medicamentos antiulcerogênicos hoje utilizados. Produtos naturais estão associados ao desenvolvimento de 44% de todas as novas drogas (16) e vários deles têm apresentado resultados promissores para o tratamento de úlceras gástricas (17). No que diz respeito à *Morinda citrifolia*, espécie aqui estudada, *Muralidharan e Srikanth* (5), encontraram atividade antiulcerogênica contra úlceras gástricas induzidas por álcool e aspirina na fração acetato de etila de *Morinda citrifolia*. No presente estudo, por outro lado, observou-se que o liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* não foi capaz de reduzir as áreas de lesão ulcerativa induzidas por etanol em nenhuma das doses testadas. A ausência de ação antiulcerogênica do liofilizado de noni poderia ser explicada por possíveis perdas de compostos bioativos durante alguma(s) da(s) etapa(s) desde a obtenção do material vegetal, processamento para obtenção do liofilizado e comercialização do produto testado.

Compostos bioativos da classe dos flavonóides, como quercetrina, quercetina e ternatina, apresentam marcante atividade anti-diarréica (18), e essa atividade foi demonstrada em modelos de diarreia em ratos e camundongos e de trânsito intestinal em camundongos (19, 20), bem como em estudo de contrações ileais em cobaias (21). A presença de flavonóides foi detectada no fruto de *Morinda citrifolia* (22), mas não foram encontradas referências à sua atividade no trato gastrointestinal.

Atividade anti-diarréica já havia sido relatada anteriormente para a fração acetato de etila de *Morinda morindoides* em protocolo de diarreia induzida por óleo de rícino em ratos machos, sendo tal ação mediada por um mecanismo antissecretório (6). Entretanto, no presente estudo, utilizando modelo de avaliação do trânsito intestinal com carvão ativado, somente a dose de 400 mg/kg do liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* foi capaz de reduzir a motilidade intestinal em camundongos, e tal atividade foi significativamente menor que a da atropina. Esses resultados

não permitem conclusão definitiva no que diz respeito ao efeito do liofilizado de noni sobre o trânsito intestinal.

Ainda em relação à atividade sobre a motilidade gastrointestinal, estudo anterior sugeriu que a administração oral de suco comercial do noni (*Morinda International Inc.*, Taiwan) inibiu o esvaziamento gástrico em ratos machos e que tal efeito ocorreu concomitantemente com o aumento da concentração plasmática de colecistocinina (CCK) (7), hormônio gastrointestinal que, entre outros efeitos, retarda o esvaziamento gástrico (23) e participa como mediador da saciedade (24), e desse modo, poderia também contribuir para o controle de peso corporal. Nesse sentido, é interessante destacar que popularmente o suco e o sumo do noni são utilizados para auxiliar na perda de peso. Esse uso poderia ser justificado também pela presença de diferentes componentes, incluindo substâncias desintoxicantes como arginina, reguladores de pH como os carbonatos, antraquinonas com ação laxante, antioxidantes como flavonóides, etc. (22). Entretanto, neste estudo não foi encontrado efeito do liofilizado do fruto de *M. citrifolia* sobre o esvaziamento gástrico em ratos. Mais uma vez, os resultados encontrados poderiam ser parcialmente explicados por uma possível perda de compostos bioativos presentes no suco natural de noni durante o processo de liofilização.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos demonstraram ausência de atividade gastroprotetora e sobre o esvaziamento gástrico de ratos no produto comercial à base do liofilizado do fruto de *Morinda citrifolia* nos modelos experimentais e doses aqui utilizados. Além disso, não foi possível obter uma conclusão definitiva acerca do efeito desse produto no trânsito intestinal de camundongos, pois apenas a dose de 400 mg/kg reduziu o peristaltismo intestinal.

Referências

- Wang, M. Y.; West, B. J.; Jensen, C. J.; Nowicki, D.; Su, C.; Palu, A. K.; Anderson, B. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. **Acta. Pharmacol. Sci.** 2002; 23: 1127-1141.
- Nunes, P. H. M.; Martins, M. C. C.; Oliveira, R. C. M.; Chaves, M. H.; Sousa, E. A.; Leite, J. R. S. A.; Vêras, L. M.; Almeida, F. R. C. Gastric Antiulcerogenic and Hypokinetic Activities of *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc. (Combretaceae). **BioMed Research International**, 2014; 2014: 1-14.
- Kurata, J. H.; Haile, B. M. Epidemiology of peptic ulcer disease. **Clinics in Gastroenterology**, 1984; 13(2): 289-307.
- Lapa, A. J.; Souccar, C.; Lima-Landman, M.T.R.; Lima, T.C.M. Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais. Salvador: **Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental/ CYTED/CNPq**. 2001. p. 74.
- Muralidharan, P.; Srikanth, J. Antiulcer Activity of *Morinda citrifolia* Linn fruit extract. **Journal of Scientific Research**, 2009; 1 (2): 345-352
- Meite, S., N'guessan, J. D., Bahi, C., Yapi, H. F., Djaman, A. J.; Guedeguina, F. Antidiarrheal Activity of the Ethyl Acetate Extract of *Morinda morindoides* in rats. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 2009; 8 (3): 201-207.

7. Pu, Hsiao-Fung; Huang, Wei-Ju; Tseng, Wen-Min; Wang, Shyi-Wu; Liu, Yu-Wen; Doong, Ming-Long; Wang, Paulus S. Effects of Juice from *Morinda citrifolia* (Noni) on Gastric Emptying in Male Rats. **Chinese Journal of Physiology**, 2004; 47(4): 169-174.
8. Massone, F. **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
9. Izbeki, F.; Wittmann, T.; Csáti, S.; Jeszenszky, E.; Lonovics, J. Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. **Alcohol and Alcoholism**, 2001; 36 (4): 304-308.
10. Laine, L.; Takeuchi, K.; Tarnawski, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, 2008; 135 (1): 41-60.
11. Brunton, L. L. Fármacos para controle da acidez gástrica e tratamento de úlceras pépticas. In: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. **Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007.
12. Rao, C.H.V.; Ojha, S.K.; Radhakrishnan, K.; Govindarajan, R.; Rastogi, S.; Mehrotra, S.; Pushpangadan, P. Antiulcer activity of *Urtica salicifolia* rhizome extract. **J Ethnopharmacol**, 2004; 91: 243-249.
13. Chan, F.K.; Leung, W. K. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, 2002; 360: 933- 941.
14. Scholl, I.; Untermayr, E.; Bakos, N.; Roth-Walter, F.; Gleiss, A.; Boltz-Nitulescu, G.; Scheiner, O.; Jensen-Jarolim, E. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. **Amer J Clin Nut**, 2005; 81: 154-160.
15. Hiruma-Lima, C.A.; Santos, L.C.; Kushima, H.; Pellizzon, C.H.; Silveira, G.G.; Vasconcelos, P.C.P.; Vilegas, W.; Souza Brito, A.R.M. *Qualea grandiflora*, a Brazilian "Cerrado" medicinal plant presents an importante antiulceractivity. **Journal of Ethnopharmacology**, 2006; 104: 207-214.
16. Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C. Princípios Ativos de Plantas Superiores. São Carlos: EDUFSCar, 2003. 152 p (Série de Textos da Escola de Verão em Química, v. IV).
17. Borrelli, F., Izzo, A.A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytotherapy Research**, 2000; 14: 581-591.
18. Figueiredo, M. E.; Michelin, D. C.; Sannomiya, M.; Silva, M. A.; Santos, L. C.; Almeida, L. F. R.; Brito, A. R. M. S.; Salgado, H. R. N.; Vilegas, W. Avaliação química e da atividade anti-diarréica das folhas de *Byrsonima cinera* DC. (Malpighiaceae). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2005; 41 (1): 79-83.
19. Galvez, J.; Crespo, M. E.; Jimenez, J.; Suarez, A.; Zarzuelo, A. Antidiarrheic activity of quercitrin in mice and rats. **J. Pharm. Pharmacol.**, 1993; 45 (2): 157-159.
20. Rao, V. S. N.; Santos, F. A.; Sobreira, T. T.; Souza, M. F.; Melo, C. L.; Silveira, E. R. Investigations on the gastroprotective and anti-diarrhoeal properties of ternatin, a tetramethoxyflavone from *Egletes viscosae*. **Planta Méd.**, v. 63, n. 2, p. 146-149, 1997.
21. Galvez, J.; Duarte, J.; Demedina, F. S.; Jimenez, J.; Zarzuelo, A. Inhibitory effects of quercetin on guinea-pig ileum contractions. **Phyto. Res.**, 1996; 10 (1): p. 66-69.
22. Singh, D. R.; Singh, S. Phytochemicals in plant parts of noni (*Morinda citrifolia* L.) with special reference to fatty acid profiles of seeds. Proc. Natl. Acad. Sci., India, **Sect. B Biol. Sci.**, v. 83, n. 3, p. 471-478, 2013.
23. Milane, L. C.; Jordão, I. S. C. Utilização de fibras no tratamento dietoterápico da síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, 2008; 2 (12): 539-546.
24. De Mello, E. D.; Luft, V. C.; Meyer, F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes. **J Pediatría**, 2004; 80(3): 173-182.

Recebido em: 09-06-2014

Revisado em: 24-06-2014

Aceito em: 30-06-2014

Conflito de interesse: Os autores declaram que não existe nenhum conflito de interesse em relação à publicação deste artigo.

Endereço para correspondência:

Maria do Carmo de Carvalho e Martins.

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí. Campus Universitário Ministro Petrônio Portela/SN Bloco 8, Ininga, Teresina-PI. Brasil. 64049-550. Fax: (86) 3237-1812;

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

FIBROMIALGIA E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES DEPRESSIVOS

FIBROMYALGIA AND QUALITY OF LIFE IN DEPRESSIVE PATIENTS

DAYANE REGINA GESSI HASS¹
ELOISA MURAROTO¹
MARCELO VON DER HEYDE²
THELMA SKARE¹

Descritores: Depressão, Fibromialgia, Qualidade de Vida, Dor, Fadiga
Keywords: Depression, Fibromyalgia, Quality of Life, Pain, Fatigue

Resumo

Introdução: Fibromialgia e depressão são doenças intimamente associadas. **Objetivo:** Avaliação da prevalência de Fibromialgia (FM) em pacientes depressivos. Comparação da qualidade de vida e do grau de depressão entre pacientes depressivos com e sem FM associada. **Metodologia:** Foram avaliados 84 pacientes com diagnóstico estabelecido de depressão maior de um único ambulatório de psiquiatria. Aplicaram-se: inventário de Beck para avaliar o grau de depressão dos pacientes; EVA (escala visual analógica) para avaliar dor e fadiga; questionário para avaliar a presença de sintomas relacionados à fibromialgia; SF-12 (*Short form health survey inventory*) para qualidade de vida e exame físico para diagnóstico de FM de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia. **Resultados:** Foram encontrados 32/84 pacientes com Fibromialgia, representando 38,1% dos pacientes. A comparação da qualidade de vida de pacientes com depressão com e sem fibromialgia mostrou que os sem fibromialgia têm melhor qualidade de vida tanto no domínio físico ($p < 0,0001$) como mental ($p = 0,0008$). Pacientes com fibromialgia associada tinham mais dor ($p < 0,0001$), mais fadiga ($p < 0,0001$), maior número de cefaléias/mês ($p = 0,0002$), presença de cólon irritable ($p = 0,003$) e sonolência diurna ($p < 0,0001$). Pacientes com depressão e FM tinham maior escore de depressão pelo inventário de Beck do que os sem FM ($p = 0,002$). Correlação entre qualidade de vida e depressão só foi encontrada nos indivíduos com depressão pura, não sendo vista naqueles com depressão e FM associada. **Conclusão:** Existe uma grande parcela de pacientes depressivos que têm FM associada. Essa associação piora o grau de depressão e de qualidade de vida. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1710 -1714.**

Abstract

Introduction: Fibromyalgia and depression are closely related diseases. **Objective:** To study the prevalence Fibromyalgia (FM) in depressive patients. To compare quality of life and degree of depression in depressed patients with and without associated FM. **Methodology:** We studied 84 patients with established diagnosis of major depression from a single psychiatric outpatient clinic. We applied the Beck Inventory to assess the degree of depression; VAS (visual analogue scale) to assess pain and fatigue; a questionnaire to assess the presence of symptoms related to fibromyalgia; the SF-12 (Short Form health survey inventory) for quality of life and physical examination for the diagnosis of FM according to the criteria of the American College of Rheumatology. **Results:** Fibromyalgia was found in 32/84 representing 38.1 % of patients. The comparison of quality of life

of depressive patients with and without fibromyalgia showed that those without fibromyalgia had better quality of life both in the physical ($p < 0.0001$) and mental domain ($p = 0.0008$). Depressive fibromyalgia patients had more pain ($p < 0.0001$), more fatigue ($p < 0.0001$), higher number of headache/month ($p = 0.0002$), presence of irritable bowel ($p = 0.003$) and daytime sleepiness ($p < 0.0001$). Patients with depression and FM had higher scores of depression by the Beck Inventory than those without FM ($p = 0.002$). Correlation between quality of life and depression was found only in subjects with pure depression, not being seen in those with depression associated with FM. **Conclusion:** There is a large proportion of depressed patients who have associated FM. This association worsens the degree of depression and quality of life. **Endocrinol diabetes clin exp 2014; 1710 -1714.**

INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno de humor (1). Um transtorno depressivo maior ocorre sem história de episódio maníaco, misto ou hipomaníaco. Cada episódio deve durar no mínimo duas semanas e apresenta, tipicamente, pelo menos quatro sintomas de uma lista que inclui mudanças no apetite e no peso, alterações no sono e nível de atividade, sensação de falta de energia, sentimento de culpa, dificuldade para pensar e tomar decisões, além de pensamentos recorrentes de morte e suicídio (1,2). Esta é uma condição comum, com uma prevalência de mais de 10% da população, sendo duas vezes mais frequentes nas mulheres (1).

Já a fibromialgia (FM) é uma doença não inflamatória caracterizada por dor músculo-esquelética generalizada, de etiologia desconhecida (3). Sua etiopatogenia não está bem esclarecida, mas é considerada como uma síndrome de amplificação da dor, na qual estímulos nocivos de pouca intensidade são interpretados como sendo dolorosos. Além disso, o paciente com FM também apresenta hipersensibilidade a outros estímulos como frio, ruídos e odores. Assim como a depressão, a FM é uma doença muito comum. Estima-se que afeta até 4% da população em geral, sendo mais comum em mulheres de meia idade (3, 4).

FM e depressão estão comumente associadas. Não é rara a descrição de um evento estressante precedendo o aparecimento das dores generalizadas (3,4,5). Além disso, a coexistência dessas duas entidades mórbidas prejudica, e muito, o tratamento do paciente.

Existem muitos estudos sobre a prevalência de depressão em pacientes com FM e sobre a repercussão da primeira sobre os achados clínicos e tratamento da segunda (5,6,7,8). Todavia, são poucas as pesquisas que se preocupam com a situação reversa, ou seja, com a prevalência de FM em pacientes com

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
E mail tskare@onda.com.br

depressão. É neste contexto que se insere o presente estudo, o qual foi feito com o objetivo de se conhecer a prevalência de FM em pacientes com depressão e as repercussões dessa associação na qualidade de vida e no grau de depressão apresentado.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Trata-se de um estudo transversal observacional. Foram incluídos 84 pacientes com depressão maior de acordo com DSM IV (9). Esta é uma amostra de conveniência que incluiu todos os indivíduos que concordaram em participar do trabalho e que frequentaram um único centro de atendimento psiquiátrico durante o período de 12 meses. Foram excluídos da amostra pacientes com qualquer doença inflamatória crônica, com hipotireoidismo sem tratamento, mulheres grávidas, indivíduos menores de 18 anos, pacientes psicóticos ou com depressão bipolar e aqueles com incapacidade intelectual para entender o termo de consentimento.

Os participantes foram submetidos a um questionário para obtenção de dados demográficos e para presença de sintomas associados à fibromialgia (a saber: cefaléia quantificada em número de vezes/mês; presença de parestesias de extremidades, sensação de xerose de mucosas, presença de fenômeno de *Raynaud*, desmaios, presença de insônia inicial e terminal, dismenorréia e cólon irritável). Os pacientes eram convidados a preencher uma escala visual analógica (EVA) de 1 a 10 para quantificar dor e fadiga onde 0 representa a ausência de sintomas e 10, o sintoma máximo. Para avaliar o grau de depressão eles foram submetidos ao inventário de Beck e para analisar qualidade de vida ao SF-12.

O inventário de Beck consta de 21 itens classificados na pontuação de quatro (1=ausente, 2=leve, 3=moderada e 4=grave) variando 0-84, com maiores escores significando um estado mais depressivo. Esta escala avalia os sintomas que estão normalmente presentes na depressão, independente de sua causa, e pergunta sobre itens como humor, fadiga, insatisfação, preocupações de saúde, alterações da libido, entre outros (10).

Composto por doze itens, o SF-12 (*Short Form health survey inventory*), avalia oito diferentes dimensões de influência sobre a qualidade de vida, considerando a percepção do indivíduo em relação aos aspectos de sua saúde nas quatro últimas semanas. Cada item possui um grupo de respostas distribuídas em uma escala graduada, tipo Likert, sendo avaliadas as seguintes dimensões: função física, aspecto físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental. Através de um algoritmo próprio do instrumento, dois escores podem ser mensurados: o físico (*Physical Component Summary ou PCS*) e o mental (*Mental Component Summary ou MCS*). Em ambos, a pontuação varia em uma escala de zero a cem, sendo os maiores escores associados a melhores níveis de Qualidade de Vida. Este é um questionário que já foi devidamente traduzido e validado para o português (11).

A seguir todos participantes eram entrevistados e examinados para ver se preenchiam, ou não, os Critérios Classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para fibromialgia (12).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: os com apenas depressão e os com depressão e fibromialgia sendo todas as variáveis coletadas comparadas nestes dois grupos. Para estudos de associação entre as variáveis nominais foram usados os testes de Fisher e qui quadrado e, para associação das numéricas, teste de *Mann Whitney* ou t de *Student* não pareado na dependência da distribuição da amostra. A correlação entre qualidade de vida e grau de depressão foi feita pelo teste de *Spearman*. A significância adotada foi de 5%. Todos os cálculos foram feitos com auxílio do *software* Graph Pad Prism®, versão 4.0.

RESULTADOS

Descrição da amostra estudada

Dos 84 pacientes incluídos 89,28% (75/84) eram do sexo feminino e 10,72% (9/84) do sexo masculino. A idade variou entre 26 e 72 anos, sendo a média de $54,3 \pm 9,8$ anos. O grau de depressão apresentado pelos pacientes foi dividido segundo a escala de Beck: depressão leve em 25% (21/84), depressão moderada em 41,6% (35/84) e grave em 33,33% (28/84). A EVA de dor variou entre 1 e 10 (mediana de 8,0; IIQ (intervalo interquartil) = 6 a 9). Já o EVA de fadiga estava entre 3 e 10 (mediana de 8,0; IIQ = 6 a 9). Em relação à escala de Beck, os resultados se situaram entre 10 e 58 (mediana de 27; IIQ = 19,3 a 34). O SF-12 - domínio físico variou entre 22,4 a 58,1 (média de $34,4 \pm 7,2$); já o SF-12 - domínio mental variou entre 23,5 a 54,0 (mediana de 31; IIQ = 28,1 a 35).

Os pacientes estudados relataram cefaléia de 0 a 30 vezes/mês (mediana=12,0 vezes/mês; IIQ = 4-25,5). Em relação aos distúrbios gastrointestinais 55,9% (47/84) relataram dor abdominal e 30,9% (26/84 pacientes) tinham cólon irritável. No que se refere a distúrbios neuro-vasomotores 73,8% (62/84) queixaram-se de parestesias de extremidades, 60,7% (51/8) queixaram-se de sensação subjetiva de edema e 19,04% (16/84) relataram fenômeno de Raynaud. Para os distúrbios do sono, 48,8% (41/84) referiram ter insônia inicial, 40,4% (34/84) referiram insônia terminal e 40,4% (34/84) relataram sonolência diurna. Entre outros sintomas, 78,5% (66/84) relataram ter sensações de desmaios e 75% (63/84) relataram a presença de xerose de mucosas.

Nesta amostra existiam 52 pacientes só com depressão e 32 pacientes com depressão e fibromialgia perfazendo uma prevalência de fibromialgia de 38,1% em pacientes com depressão.

Análise comparativa dos pacientes depressivos com e sem fibromialgia

A amostra foi comparada de acordo com o grau de depressão, gênero e a idade, não sendo observada diferença entre os dois grupos quanto às características avaliadas, como pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1: Comparação dos dados demográficos das duas amostras estudadas.

	Pacientes com depressão N=52/84	Pacientes com Depressão e FM. N=32/84	P
Depressão			
Leve	16/52 =30,7%	5/32=15,6%	0,29 (*)
Moderada	20/52=38,4%	15/32= 46,8%	
Grave	16/52=30,7%	12/32=37,5%	
Gênero	43m/9h	32m/0h	0,43(*)
Idade (anos)	26 a 72 Media 53,4± 11,0	46 a 70 Media 55,6± 7,4	0,32 (**)

(*) teste do qui-quadrado; (**) teste t não pareado; m= mulheres; h= homens; FM= fibromialgia; m= mulheres; h=homens

Observou-se diferença significativa entre a EVA para dor em pacientes com fibromialgia e depressão e pacientes com depressão, com $p < 0,0001$. A EVA para dor para pacientes com depressão obteve uma mediana de 7,0 (de 1 a 10; IIQ=5-8). Já para os pacientes com depressão e a fibromialgia a EVA para dor obteve uma mediana de 9,0 (de 6 a 10; IIQ= 8-10). Também se observou significância na EVA para fadiga

entre pacientes com fibromialgia e depressão e pacientes com depressão isolada com $p < 0,0001$. A EVA para fadiga para pacientes com depressão obteve uma mediana de 8,0 (de 3 a 10; IIQ=6 a 9), já para os pacientes com depressão e a fibromialgia a EVA para fadiga obteve uma mediana de 9,0 (8 a 10; IIQ =8-10) como pode ser visto nos gráficos 1a e 1b. (Gráfico 1).

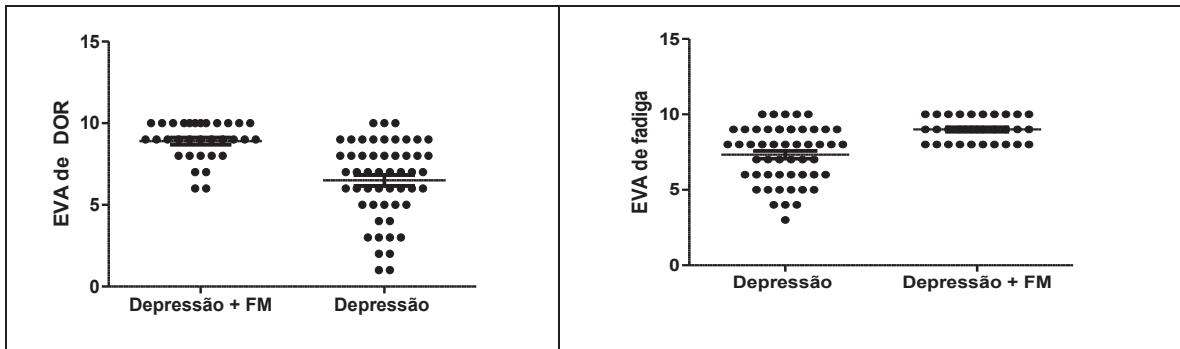


GRÁFICO 1A. Pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia no EVA (escala visual analógica) de dor ($p < 0,0001$). **1B** - Pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia no EVA de fadiga ($p < 0,0001$).

Em relação à escala de Beck, encontrou-se diferença entre os pacientes com depressão e os pacientes com depressão e fibromialgia com $p = 0,002$ (teste de Mann Whitney). Para os pacientes com depressão, a mediana do escore foi de 24,5 (limites entre 10 a 43); já para os pacientes com depressão e

fibromialgia a mediana encontrada foi de 28 (limites de 16 a 58). Esse resultado demonstra que os pacientes com depressão e fibromialgia têm uma depressão mais grave em relação aos pacientes só com depressão. (Gráfico 2).

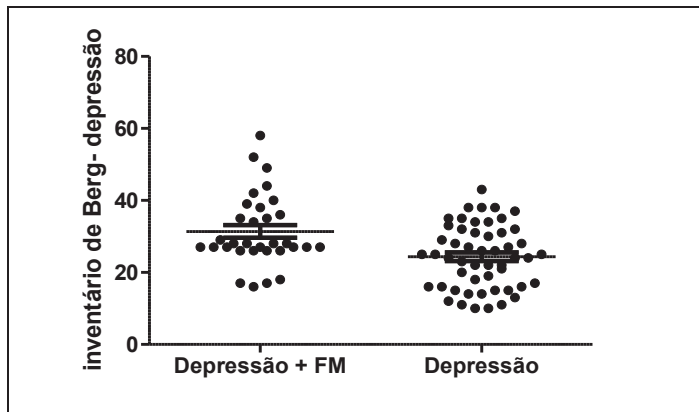


Gráfico 2 - Pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia no inventário de Beck ($p = 0,0022$).

Encontrou-se também significância em relação ao questionário SF-12 para qualidade de vida, na comparação entre os pacientes com depressão e os pacientes com depressão e fibromialgia, tanto para o SF-12 físico (com $p < 0,0001$) como o SF-12 mental (com $p = 0,0008$). Em relação à qualidade de vida, no domínio físico para os pacientes com depressão,

a média foi de $37,1 \pm 7,5$, (limites entre 24,9 a 58,1) e para os pacientes com depressão e fibromialgia, a média foi de $29,9 \pm 3,4$ (limites entre 22,4 a 38). Isto quer dizer que os pacientes com depressão apresentam uma melhor qualidade de vida física do que os pacientes com depressão e fibromialgia. (Gráfico 3).

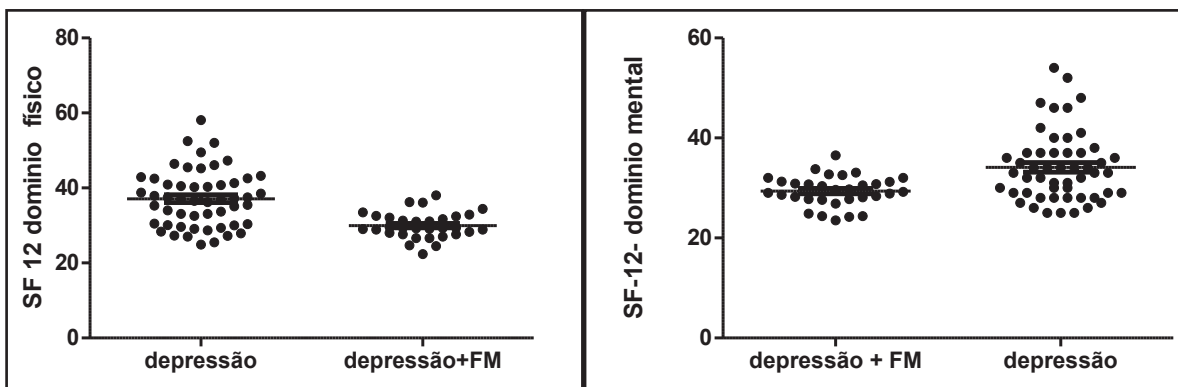


GRÁFICO 3 A - Pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia (FM) no SF-12 físico ($p < 0,0001$); **3B**- Pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia no sf-12 mental ($p = 0,0008$).

Tabela 2 – Comparação de pacientes com depressão x pacientes com depressão e fibromialgia (FM) em outros sintomas.

	Pacientes com Depressão	Pacientes com Depressão e FM	P
Cefaleia	0-30 (mediana 6)	4-30 (mediana 12)	0,0002(§)
Dor Abdominal	27/52- 51,9%	20/32 – 62,5%	0,3430 (*)
Colon Irritável	10/52- 19,2%	16/32- 50%	0,0031 (*)
Parestesia	36/52- 69,2%	26/32 -81,2%	0,2237(*)
Sensação de Edema	32/52- 71,1%	19/32- 59,3%	0,1396 (*)
Raynaud	12/52- 23,07%	4/32- 12,5%	0,2673 (**)
Insonia Inicial	22/52- 42,3%	19/32- 59,3%	0,1286 (*)
Insonia Terminal	16/52- 30,7%	18/32- 56,2%	0,0209(*)
Sonolência Diurna	14/52- 26,9%	20/32- 62,5%	< 0,0001 (*)
Desmaios	37/52- 71,1%	29/32- 66,6%	0,25 (*)
Xerose	40/52- 76,9%	23/32 -71,8%	0,60 (*)

(*)_ qui quadrado; (**)- teste de Fisher

Estudos de correlação entre inventário de Beck e qualidade de vida nos dois grupos

O coeficiente de correlação nos pacientes com depressão entre o escore do Inventário de Beck e o SF12 físico foi de -0,46. Sendo negativo, podemos dizer que valores altos do Inventário de Beck estão associados a valores baixos de SF-12 físico, e vice-versa, ou seja, quanto maior o grau de depressão do paciente, menor será a qualidade da saúde física. O intervalo de confiança de 95% ficou entre -0,66 e -0,21. O resultado do teste levou ao valor de $p=0,0005$; sendo assim, concluímos que a correlação entre as duas variáveis é significativa e inversa nos pacientes somente depressivos.

O coeficiente de correlação nos pacientes com depressão entre o escore do Inventário de Beck e o SF-12 mental foi de -0,28. O intervalo de confiança de 95% ficou entre -0,52 e -0,006 o que levou ao valor de p igual a 0,03. Sendo assim, concluímos que a correlação entre as duas variáveis é significativa e inversa.

Estudando-se agora o grupo de fibromialgia associada com a depressão encontrou-se um coeficiente de correlação entre o escore do Inventário de Beck e o SF12 físico de -0,09. com $p=0,61$ mostrando que não existe correlação entre essas duas variáveis. Já o coeficiente de correlação desse mesmo grupo de pacientes entre o escore do Inventário de Beck e o SF-12 mental foi de -0,34. O intervalo de confiança de 95% ficou entre -0,62 e 0,01, com $p=0,053$, mostrando que correlação entre as duas variáveis não é significante.

DISCUSSÃO

Um dos objetivos do trabalho foi avaliar a prevalência de fibromialgia nos pacientes depressivo, tendo sido encontrada essa associação em mais do que 1/3 dos pacientes (38,1%). Esse fato demonstra a importância de que o psiquiatra que atende este tipo de paciente esteja alerta para tal concomitância. Na literatura vigente não foram encontrados estudos sobre fibromialgia em pacientes depressivos, não podendo, portanto, estabelecer comparações.

Do ponto de vista demográfico (idade e gênero) não foi possível diferenciar os indivíduos que têm FM associada daqueles só com depressão já que as duas amostras foram estatisticamente iguais. Tanto a depressão quanto a FM são mais prevalentes entre as mulheres, sendo a depressão aproximadamente duas vezes mais prevalente em mulheres do que

em homens; 80% a 90% dos doentes são do sexo feminino (13). Neste estudo, não houve diferença significativa entre os grupos.

Encontrou-se também que os pacientes depressivos com FM tinham mais dor, fadiga e fenômenos associados, como cefaléia, cólon irritável, distúrbios do sono e sonolência diurna, o que já seria esperado, uma vez que tais sintomas fazem parte da síndrome fibromiálgica. A sensação de mal-estar geral, cansaço e fadiga em pacientes com FM, em conjunto com a dor crônica, levam o indivíduo a perceber a sua condição como debilitada e limitada (14). Barbosa em sua revisão de literatura, relata que a prevalência de cefaléia em pacientes com fibromialgia varia de 35% a 88,4% (15). O cólon irritável, segundo Helfenstein *et al.* aparece em 67% dos pacientes fibromiálgicos (16). Já a má qualidade do sono pode contribuir para a experiência de dor, sendo possível que desempenhe um papel importante na etiologia da dor crônica e na perpetuação dos sintomas da fibromialgia (17,18). Todavia, outros sintomas considerados típicos da SFM como parestesias, xerose e Raynaud foram semelhantes nos dois grupos. É possível que o tipo de tratamento usado para depressão possa interferir, pelo menos em alguns desses achados, já que muitos antidepressivos podem ter efeitos anticolinérgicos e causar xerose (19) (tabela 2).

A perda da qualidade de vida em pacientes com FM é notória. A comparação da qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos com pessoas normais mostra redução significativa dos escores em todas as escalas de qualidade de vida (6). Alguns autores notaram que os pacientes com FM são os que alcançam escores mais baixos nas escalas de dor e vitalidade dentre todos os outros pacientes com outras doenças crônicas (6). Na presente comparação observou-se que a qualidade de vida medida pelo SF-12 é pior naqueles pacientes depressivos que tem fibromialgia associada, sendo esta piora demonstrada tanto no domínio mental como físico. Isso reforça, ainda mais, a necessidade de que, se alguém pretende melhorar a qualidade de vida de indivíduos com depressão, é essencial fazer o reconhecimento de casos de FM associada assim como proceder o seu tratamento. Sabe-se que a depressão complica o curso de qualquer doença através de uma variedade de mecanismos possíveis: aumentando a sensação de dor, impossibilitando a adesão ao tratamento, diminuindo o suporte social e desregulando os sistemas humoral e imunológico. Pacientes com doenças crônicas, como a fibromialgia, e que estão depressivos, mostram maior incapacidade que aqueles não depressivos

(6). Demonstra-se aqui, que o reconhecimento do reverso da situação também é importante, devendo-se alertar para que a FM possa ser um fator a piorar a depressão.

Interessantemente a maioria dos reumatologistas atribui grande parcela (senão a maior delas) da má qualidade de vida do paciente com FM à depressão associada. Todavia, o presente estudo mostra achados que podem nos levar a observar que talvez existam outros elementos que devam ser estudados já que aqueles pacientes com depressão isolada não tem uma qualidade de vida tão ruim. Os estudos de correlação do grau de depressão com qualidade de vida reforçam as observações anteriores. Enquanto que, em pacientes com depressão pura a qualidade de vida é inversamente proporcional ao grau de depressão medido pelo inventário de Beck, nos fibromiálgicos, essa correlação se perde mostrando a interferência de outros fatores.

A pesquisa atual mostra que existem muitas lacunas no entendimento da associação fibromialgia e depressão. Este é uma área que merece ser cuidadosamente explorada e estudada com o intuito de oferecer um cuidado com melhor qualidade para esses pacientes.

CONCLUSÃO

O presente estudo permite afirmar que existe uma grande parcela de indivíduos com depressão que têm FM associada. A associação da depressão com FM piora a qualidade de vida desses pacientes tanto no domínio físico como no mental. Enquanto nos pacientes depressivos puros a qualidade de vida é proporcional ao grau de depressão observado, essa correlação não existe naqueles com FM associada.

Referências

1. Kaplan, Sadock BJ, Sadock VA. **Compêndio de Psiquiatria, Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 9ed. USA: Artmed, 2010, p.1548.
2. Gameiro F, Carona C, Pereira M, Canavaro MC, Simões M, Rijo D, et al. Sintomatologia depressiva e qualidade de vida na população geral. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 2008 ; 9: 103-112.
3. Provenza JR, Pollak DF, Martínez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R et al. Fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* 2004; 44: 443-449.
4. Camargo RS, Moser ADL, Bastos LC. Abordagem dos métodos avaliativos em fibromialgia e dor crônica aplicada à tecnologia da informação: revisão da literatura em periódicos, entre 1998 e 2008. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49:431-446.
5. Brandt R, Fonseca ABP, Oliveira LGA, Steffens RAK, Viana SM, Andrade A. Perfil de humor de mulheres com fibromialgia. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60 :216-220
6. Berber JSS, Kupek E, Berber SC. Prevalência de depressão e sua

- relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome de fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45:47-54.
7. Santos EB, Quintans LJJ, Fraga BP, Macieira JC, Bonjardim LR. Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em fibromiálgicos. *Rev Esc Enferm USP* 2012; 46:590-596
 8. Bernik M, Sampaio TP, Gandarela L. Fibromyalgia comorbida with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2013; 17:358. doi: 10.1007/s11916-013-0358-3.
 - 9- American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical manual of mental disorders**. Ed. 5. Arlington: American Psychiatry Association, 2013. p. 160 -1.
 10. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988; 8:77-100.
 11. Camelier A. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. [thesis]. São Paulo: **Universidade Federal de São Paulo**, 2004.
 12. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62:600-10.
 13. Justo LP, Calil HM. Depressão - o mesmo acontecimento para homens e mulheres? *Rev Bras Psiq Clin*, 2006; 33: 74-79.
 14. Branco J, Cardoso A., Branco JAC, Silva JAC., Cruz M, Costa MM., Fibromialgia. In Cardoso A (ed) Regras de ouro em reumatologia. **Ed Europress, Lisboa** 2005, p. 33-46.
 15. Barbosa JS, Dach F, Speciali JG. Relação entre cefaleia primária e fibromialgia: revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47: 114-120.
 16. Helfenstein M., Feldman D. Síndrome de fibromialgia: características clínicas e associações com outras síndromes disfuncionais. *Rev Bras Reumatol* 2002;41: 8-14.
 17. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:59-63.
 18. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr.* 2008; 13(3 Suppl 5):22-6.
 19. Fávoro RA, Ferreira T N R, Martins W D. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. *Clin Pesq Odontol Curitiba*, 2006; 2: 303-317.

Recebido em: 12-06-2014

Aceito em: 27-06-2014

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência

Thelma L Skare

Rua João A. Guimarães, 796. 80310430 Curitiba PR

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem(em) direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

14 Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

Artigos de Revisão

São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

Relato de Caso

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.

