



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. II - NÚMERO 3 - ANO III

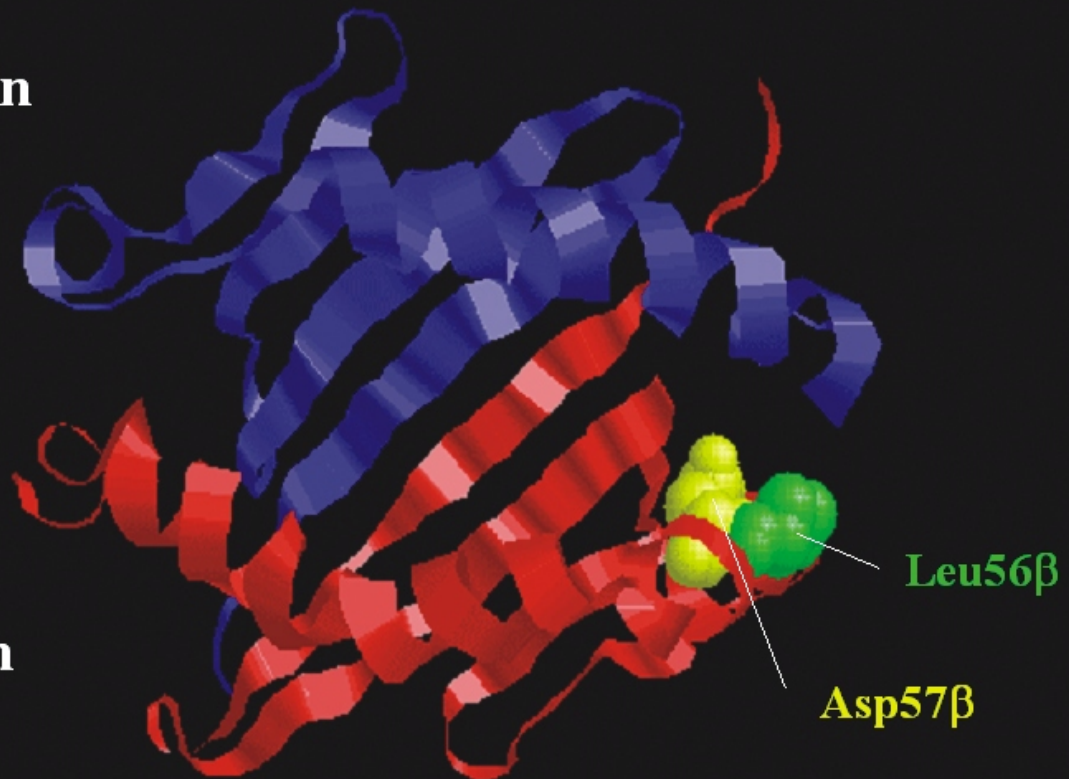
AGOSTO, 2002

www.endocrino.com

DQB1*0402

α -chain

β -chain



HLA...DM 1...Insulina...

... a curiosidade da ciência continua

Toda descoberta nasce da indagação de uma mente humana!

Sempre haverá dentro da ciência, para os seus pesquisadores, “*GLORY ENOUGH FOR ALL!*” (filme canadense sobre a vida de Sir Banting e a luta de todos os cientistas, pelo poder e quem sabe, pelo NOBEL).
Após a descoberta de Sir Banting, Collip continuou trabalhando na purificação do hormônio, usando um método precário de isolamento e purificação. O extrato insulínico, impuro, sofria freqüente deterioração, assim como a necessidade do uso de grandes quantidades de insulina para conseguir um efeito terapêutico. A Eli Lilly Co, nos EUA, associada à Universidade de Toronto iniciou métodos comerciais para extração e purificação da insulina, tornando a mesma disponível para o mundo a partir de 1923.



Utensílio utilizado por Collip para purificação do extrato de pâncreas de boi adulto.

A insulina comercializada foi inicialmente reservada para os diabéticos mais severos, geralmente internados em coma nos hospitais. Ao tratar os pacientes, os pesquisadores defrontaram-se com um efeito colateral até então desconhecido, descrito por Collip com detalhes, a hipoglicemia.

Iniciou-se, a partir deste momento, uma esperança para o diabético que era mandado, pelo seu médico para “morrer em casa”.

Elliot Joslin foi o primeiro médico a ganhar experiência com o novo tratamento, tendo insulínizado no primeiro ano, cerca de 293 pacientes. Foi também o autor do primeiro manual explicativo sobre a doença, tendo o mesmo ilustrações sobre o equipamento utilizado para o tratamento do diabetes. Este foi o primeiro indício de reconhecimento de que esta doença necessitava de pleno entendimento entre médico e paciente. O guia, utilizado pelo pai do tratamento do diabetes, foi chamado de “*A diabetic manual for the mutual use of doctor and patient*”. Iniciou-se, então, o “*To help the home safe for the diabetic*” (Joslin 1924).

Inicialmente, o arsenal de aplicação de insulina era complicado e sua conservação perigosa. A esterilização era precária, sendo as seringas inicialmente, de metal para injeção intra- muscular. Estas eram conservadas em álcool, muitas vezes enroladas em algodão embebido nesta substância. Era comum a formação de abscessos nos locais de aplicação e muitas vezes o paciente entrava em cetoacidose indo frequentemente à óbito.

A partir de 1940, com o prolongamento da vida de seus pacientes, os médicos começaram a fazer os primeiros diagnósticos das complicações crônicas. Aprofundou-se o conhecimento, mas, ainda havia muito a ser desvendado!

Em 1944, comercializou-se as primeiras seringas graduadas em 80 e 40 unidades, próprias para o uso da insulina e para aplicação subcutânea.

As agulhas também foram modificadas e desde então, tem-se feito tudo para tornar as aplicações o menos dolorosa possível. Outro problema da época foi a estocagem e a biovalidade da insulina. Hoje se sabe que ela deve ser estocada a temperaturas entre 2 e 30° C e que quando aberta dura em média 30 dias, assim como não pode ser agitada com violência. Estes fatos eram desconhecidos há 70 anos, tornando, portanto, a ação da insulina de difícil entendimento.



As primeiras seringas



O arsenal para viagem



As seringas de “ontem”

A odisséia

A procura de uma insulina ideal iniciou-se logo após a sua descoberta.

A Novo Nordisk foi fundada em 1923 por Augusto Krogh (também um ganhador do Nobel), que se associou a H.C. Hagedorn, tornando a Dinamarca a principal produtora de insulina fora dos USA. A primeira insulina desenvolvida tinha uma ação curta e foi denominada insulina solúvel ou regular, caindo na linguagem popular mais tarde como insulina rápida (r de regular). Em 1936, iniciou-se a produção de uma insulina que usava um peptídeo denominado protofano ou protamina o que prolongava a sua ação. Hagedorn, em 1946, desenvolveu a isofano ou NPH, o primeiro hormônio neutro e de longa duração. Os laboratórios ainda não tinham encontrado o que buscavam: uma insulina de ação ultralenta. Desta forma, o zinco tornou-se o agente lentificador e também alergeno.

A semelhança com a insulina humana é encontrada pelos pesquisadores da Novo Nordisk, em 1982, com a introdução no mercado da insulina suína modificada por processo enzimático. A Lilly não ficou atrás nesta corrida e lançou, em resposta, a sua insulina humana em 1987, obtida por engenharia genética.

Estamos buscando novos e melhores tratamentos e a guerra contra a doença continua. Novos produtos de melhor ação, menos alergênicos. Na década de 90, os diabéticos são apresentados a um novo plano estratégico; insulinas, análogos, novos, mais rápidos e com menos risco de hipoglicemias surge então a Lispro as insulinas Mix, a glargine (Lantus) a primeira insulina pico único, a aspart e finalmente uma insulina semelhante a Lantus, a Detemir.

Ainda faltam respostas...

Somente a insulina não é resposta para todas as perguntas a respeito do diabetes tipo 1. É necessário maiores conhecimentos que se iniciaram na década de 60 quando foram descritos os principais tipos de diabetes o tipo I ou insulino dependente e o tipo II ou não insulino dependente denominação aceita pela OMS em 79 tendo sido mudada recentemente em 97 - 98 .

Todo conhecimento e tratamento com as insulinas foram adquiridos à medida que se conhecia a doença e sua interação com o meio ambiente-paciente-médico. Surgiram os primeiros “*guidelines*” após os de Joslin. As associações para educação e amparo ao diabético e os cartões de identificação, distribuídos pelos laboratórios (1950-1960).

Não bastava a insulinização por meio de seringas havia necessidade de procurar mais, cada vez mais...

As primeiras bombas de infusão de insulina foram iniciadas com as pesquisas de John Coldwell, em 1970, no Northwestern Medical School, UK. Pfeifer, Thum e Clemers aperfeiçoaram em 1974 a primeira bomba de infusão artificial de alça fechada. Esta detectava a glicose sanguínea e liberava ou não insulina na circulação. Em 1978, após a experiência de 2 anos de Albissen et al, com infusão endovenosa contínua de insulina, lançaram a idéia de uma bomba de infusão subcutânea de alça aberta aperfeiçoada em 1999 e aprovada pelo FDA. Surgem as indústrias pioneiras no mercado; a Minimed, a Disetronic e por último a Animas com sua minis bombas de infusão.



A primeira bomba infusão

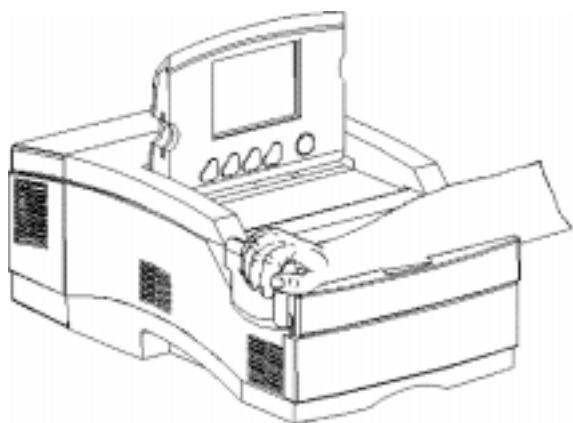
Alcançamos algum feito, boas insulinas, associações para educar, endocrinologistas e cientistas, todos mergulhados na mesma luta pela cura! Para chegar neste nível não foi fácil entender o quanto é necessário aprender para controlar a doença afim de que se afaste o risco do desenvolvimento das manifestações crônicas.

As análises químicas para o entendimento de como controlar...

O teste de Benedict ocupou durante muitos anos o seu lugar no cuidado com o diabetes. Para a sua realização era necessário todo um arsenal, reativo, gotas de urina, tubo de ensaio e finalmente a chama de uma lamparina para ferver a mistura. Alegria se o exame adquiria a cor verde, tristeza quando ficava cor de tijolo!

Logo foram introduzidas as glicofitas e o teste do Labstix, mais precisos e seguros. Em 1970, iniciou-se a produção das primeiras tiras para glicemia capilar, assim com os primeiros glicosímetros, sendo que o primeiro com memória foi o Glucocheckmeter. Desde então o mercado está repleto de glicosímetros cada vez menores com necessidade ínfima de sangue para realizar as leituras das glicemias. O início do século é presenteado com os novos sensores de glicose, indolores, como o sensor da Minimed e o Glucowatch.

Diasensor o primeiro sensor



GlucoWatch monitor

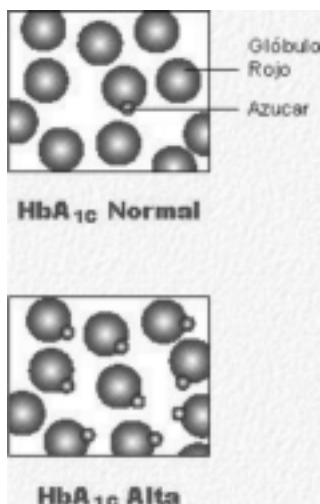


AutoSensor

Sensor glicose implantado no subcutâneo



Nestes 20 anos fomos capazes de entender que o controle estrito depende da média das glicemias dos 3 meses passados surgindo a dosagem da hemoglobina glicosilada.



Não terminamos a guerra. Encontramos mais saídas como a insulina inalada, com uma meia vida de 47-50 minutos e com pico máximo em 12-21 minutos. A insulina oral em aerossol com aplicação direta na orofaringe (Oralin - Oralgen) com efeito máximo em 48-65 minutos. Esforços têm sido feito para conseguir evitar a degradação enzimática da insulina via oral e parece que estamos quase conseguindo...

Finalmente a insulina transdérmica parece o sonho dos diabéticos no novo século. Mas ainda não temos a solução, isto é, a cura...



Oralin - Insulina oral



Insulina inalada

Enquanto a chama arder diante da casa de Sir Banting, o portador de diabetes pode ter a certeza de que não haverá descanso da ciência.

Aos nossos pacientes diabéticos, nossas desculpas, por demorarmos tanto em conseguir a cura.

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

Referências bibliográficas

Rachel Moser Cobb. Diabetes fifty years with the needle: My life with insulin therapy. **Vintage Press New York**, 0-533-11843-3, 1996.

Diabetic Medical Equipment History www.caerlas.demon.co.uk

Discovery of insulin www.discoveryofinsulin.com

EDITORIAL II

A REALIDADE NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

ROSÂNGELA RÉA¹

Pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticados foram recentemente descritos como portadores de insuficiência terminal das células beta pancreáticas¹. Nesta perspectiva, apenas estratégias de intervenção na história natural da destruição das células beta poderão vir a representar a reversão do quadro. Atualmente, o transplante de ilhotas em enxertos vascularizados de pâncreas, o transplante de pâncreas, é o único tratamento disponível capaz de tornar os pacientes com diabetes tipo 1 insulino-independentes e normoglicêmicos.

Desde o primeiro transplante de pâncreas realizado em 1966, na Universidade de Minnesota, a evolução destes procedimentos vem sendo relatada, com melhorias nas técnicas cirúrgicas e nos protocolos de imunossupressão, que levaram a um aumento na sobrevida dos enxertos e pacientes até valores próximos ou superiores a 90%². Atualmente, a Associação Americana de Diabetes recomenda a realização do transplante de pâncreas simultaneamente, ou após o transplante de rim em pacientes com diabetes.

No presente número desta revista, são apresentados os resultados de 12 transplantes de pâncreas e rim simultâneos realizados em pacientes com diabetes tipo 1 em um centro paranaense. As taxas de sobrevida dos pacientes com transplante simultâneo rim-pâncreas de 83% e do pâncreas e rim isolados de 75% e 83%, respectivamente, no seguimento médio de 6 meses, são promissoras. Vários estudos mostram que a maior experiência de uma equipe está relacionada à maior sobrevida dos pacientes, e à redução das complicações precoces e tardias dos procedimentos cirúrgicos. Considerando-se que um grande indicador de bom resultado, no caso dos transplantes de pâncreas, é a melhora na qualidade de vida, deve ser enfatizada a importância do acompanhamento clínico destes pacientes.

Mas enquanto o transplante pancreático associado ao transplante de rim estabelecia-se como forma de tratamento, os transplantes de ilhotas, como enxerto celular livre, acumularam resultados pouco expressivos, até um grande impulso com a publicação, em julho de 2000, dos resultados obtidos por Shapiro e cols³. Neste estudo, foi utilizado um protocolo imunossupressor com baixas doses de tacrolimus, daclizumab e sem corticóide. Foi transplantado um número considerado adequado de ilhotas viáveis, provenientes de mais de um doador. Os resultados divulgados 33 meses após o início dos experimentos mostram que a insulino-independência pode ser atingida e mantida⁴. Entretanto, só são considerados os dados dos 17 pacientes que conseguiram atingir insulino-independência, de um total de 54 transplantes realizados em 30 pacientes. Dentre estes 17 pacientes, 6 atualmente necessitam alguma quantidade de insulina e dois outros pacientes estão recebendo hipoglicemiantes orais. Complicações relacionadas à terapêutica incluíram hipercolesterolemia e necessidade de estatina em 65% dos pacientes e aumento ou início de tratamento anti-hipertensivo em 53% dos pacientes.

Quando a insulina foi descoberta, a impressão inicial era de que fosse a cura do diabetes, e de que seria

simples realizar o tratamento. Em analogia, os transplantes são algumas vezes vistos como procedimentos relativamente simples que levam à cura do diabetes tipo 1. Apesar disto não ser verdade, transplantes de enxertos de pâncreas ou ilhotas simultaneamente ao transplante de rim em pacientes urêmicos deverão continuar sendo indicados, inclusive para impedir o aparecimento de nefropatia no rim transplantado. Do mesmo modo, quando os transplantes de ilhotas atingirem o mesmo nível técnico dos transplantes de pâncreas, e, especialmente, quando os protocolos de indução de tolerância obtiverem um bom resultado, tornando desnecessária a utilização de imunossupressores, esta forma de tratamento deverá se tornar uma opção possível para todos os estágios de diabetes. Haverá apenas dependência de doadores cadáveres em número suficiente, de xenoenxertos e do desenvolvimento de linhas de células beta indicadas para transplante.

Ao optar pelo transplante, o paciente escolhe a insulino-independência e os riscos do procedimento e da imunossupressão, ao invés dos riscos do diabetes e dos desconfortos do tratamento diário. A maioria dos pacientes considera a opção pelo transplante uma escolha fácil de fazer, mesmo antes da instalação das complicações crônicas. Avanços no tratamento clínico, que já estão ou deverão estar disponíveis brevemente através de monitorização não invasiva da glicemia, insulinização mais fisiológica e menos desconfortável, poderão mudar este quadro.

Referências bibliográficas

- 1- GALE, E.A.M. Can we change the course of beta cell destruction in type 1 diabetes? *NEJM*, 346:1740-1742, 2002.
- 2- SUTHERLAND, D.E.R, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*, 233:463-501, 2001.
- 3- SHAPIRO, A.M.J, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *NEJM*, 343:230-238, 2000.
- 4- RYAN, E.A. Clinical follow-up after islet transplantation. *Diabetes*, 51(supl.2):A32-A33, 2002.

1- Médica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR)
e-mail: rosangelarea@uol.com.br

Editor Chefe:
Miraluci P. R. Gama

Editores:
Stênio L. Camacho
Luiz C. Bruel de Oliveira
Edna J. L. Barbosa
Gleyne L. K. Biagini
João Carlos Repka
Luís Carlos Woelner
Thelma L. Skare
Maria Augusta Zella
Salmo Raskin
Cinthia R. Cardoso
Cristina A. Suguira
Luciane Saito
Patrícia P. Alves

Editores Convidados:
Hans Graf (UFPR)
Henrique de L. Suplicy (UFPR)
Amanda Musachio (RJ)
João C. Simões (FEPAR)
Tatiana Zacharow (FEPAR)
Paulo Mathias (UEM)
Ailema L. Frank (FEPAR)
Anelise R. Budel (FEPAR)
Carlos R. Caron (FEPAR)
Denis J. Nascimento (UFPR)
Fabiana Mansani (UFPG)
Luís A. B. Borba (FEPAR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Paulo Rossi (FEPAR)
Mitchell B. Lewis (HNSG)
João P. dos Reis Velloso F^o.(RJ)
Marisa H. Cesar Coral (UFSC)
Claudio Albino (UEM)
Wilson Eik Filho (UEM)
Andréa M. Fabricio (HUEC)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
André Picolomini (UTP)
Ricardo R. Gama (FEPAR)
Cristina F. Magro
Eliane Cardon da Costa
Agajan Bedrossian
Fábio F. Gomes
Luciana R. Zeve
José Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Carlos G. W.C. Marmanillo (HAC)

Impressão:
G.M. Editora Paranaense Ltda.
Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970
e-mail: edipar@edipar.com.br
Revisão final: GEED-HUEC
Diagramação: Luciane Saito
Sergio A. Lima
Juarez Borato

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



Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:
R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.
Curitiba-PR. Tel: (41) 223-3277.
site: www.endocrino.com
e-mail: udhuac@aol.com.br
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Editoriais:	
... a curiosidade da ciência continua.....	03
A realidade no tratamento do <i>diabetes mellitus</i> tipo1.....	07
Expediente.....	08
Artigos de revisão:	
Endotelinas	09
Osteoporose: Hábitos e qualidade de vida.....	15
Biologia molecular:	
Carcinogênese mamária.....	20
Endocrinologia Experimental – Artigo Original:	
Avaliação do metabolismo oxidativo em fagócitos no <i>diabetes mellitus</i> induzido por estreptozotocina: Estudo experimental em ratos Wistar.....	22
Artigos Originais:	
Prolapso de válvula mitral e disfunção tireoidiana na população lúpica	27
Transplante simultâneo Rim – Pâncreas: Realidade para o diabético tipo 1 com insuficiência renal terminal.....	29
Relato de caso:	
Hiperparatireoidismo: adenoma ou carcinoma?	33
Tópicos em geriatria:	
Neuroendocrinologia do Envelhecimento – Parte 2	37
Educação em Diabetes:	
II Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes.....	40
Normas de publicação.....	42
Capa: Human Leukocyte Antigen - HLA Sequência α β (DQ) www.ucksc.edu/misc/diabetes Teaching slides - Primer Immunology/Autoimmunity Stephanie C. Eisenbarth e George S. Eisenbarth	

ARTIGO DE REVISÃO

ENDOTELINAS

MIRNALUCI P. R. GAMA¹
MAIRA MITSUE MUKAI²

Palavras-chave: endotelina, enzima conversora de endotelina, células endoteliais, hipertensão, insulina.
Key words: endothelin, endothelin-converting enzyme, endothelial cells, hypertension, insulin.

Resumo

Endotelinas (ETs) são potentes peptídeos vasoconstritores envolvidos na regulação do tônus vascular. Foram primeiramente descritas em 1985⁸, a partir de células endoteliais cultivadas. Posteriormente, em 1988, Masaki e cols²⁶ conseguiram isolar, sequenciar e clonar esses peptídeos a partir de células porcinas endoteliais cultivadas.

Estudos envolvendo as endotelinas e seus receptores sugerem que estes peptídeos são importantes na fisiopatologia de doenças vasculares. Os três membros constituintes da família da endotelina são produzidos por uma variedade de células e são descritos como moduladores do tônus vasomotor, proliferação celular e liberação hormonal¹².

Abstract

Endothelins (ETs) are peptides which are potent vasoconstrictors involved in the regulation of vascular tonus. They were first described in 1985⁸ from endothelial cells grown in the laboratory. Later in 1988, Maski et al²⁶ were able to isolate, sequence and clone these peptides from porcine endothelial cells also grown in the laboratory.

Studies involving the endothelins and their receptors suggest that these peptides are important in the physiopathology of vascular diseases. The three members which constitute the endothelin family are produced by a variety of cells and are described as modulators of vasomotor tonus, cellular proliferation and hormonal liberation¹².

AS ENDOTELINAS

Os estudos sobre as ETs revelaram a existência de três genes distintos que codificam diferentes seqüências, designadas de ET-1, ET-2 e ET-3^{14,19}. A distribuição e a ação destas isoformas de ETs sugerem que estas tenham múltiplas ações biológicas.

Endotelina-1

Endotelina-1 tem sido a mais investigada e estudada, pois consiste no maior isopeptídeo sintetizado pelo endotélio humano e por estar presente em maior concentração no sangue¹².

A ET-1 é a única isoforma produzida pelas células endoteliais, sendo também produzida nas células da musculatura lisa vascular. Estímulos como hipóxia, isquemia e estresse induzem a transcrição de RNA mensageiro e a síntese e secreção de ET-1 em minutos¹⁵. A ET-1 não é estocada em grânulos secretórios dentro das células endoteliais, mas mesmo assim, as células vasculares podem rapidamente ajustar a produção de endotelina necessária à modulação do tônus vascular^{12,10}.

Além das células endoteliais e das células da musculatura lisa vascular, também é produzida por neurônios e astrócitos no SNC, célula endometrial, hepatócitos, células renais mesangiais, células de Sertoli e células epiteliais

mamárias¹².

Cerca de 80 a 90% da ET-1 plasmática é removida na passagem pelos pulmões, conferindo uma meia vida plasmática de aproximadamente 4 a 7 minutos.

A ET-1 também tem papel importante na diferenciação e desenvolvimento de tecidos embrionários derivados da crista neural. Ratos *knockout* para o gene da endotelina-1 têm desenvolvimento crânio facial inadequado, morrendo de insuficiência respiratória ao nascer²⁷.

Endotelina-2 e Endotelina-3

ET-2 é produzida predominantemente nos rins e intestino e em quantidades menores no miocárdio, placenta e útero.

ET-3 circula no plasma, mas sua fonte é desconhecida. ET-3 é vista em maiores concentrações no cérebro e pode regular funções importantes em neurônios e astrócitos, tais como proliferação e desenvolvimento. Também é achado no trato gastrointestinal e nos rins¹².

Conhecendo a biologia molecular das endotelinas

Cada endotelina é um produto de um gene separado que codifica para um grande precursor RNA mensageiro, localizado no cromossoma 6 (ET-1), 1 (ET-2) e 20 (ET-3)¹⁹.

Os isopeptídeos ativos da família das ETs são gerados através de um processo que envolve a clivagem sequencial por peptidases e convertases para formar os precursores ETs inativos, as Big-endotelinas.

As Big-endotelinas são polipeptídeos formados por 37 a 41 aminoácidos, que se diferenciam na seqüência de aminoácidos C - terminal. Por sua vez, são clivadas para formar as endotelinas fisiologicamente ativas por uma enzima conversora da endotelina (ECE). Até o momento, duas formas de ECE foram isoladas: ECE-1 e ECE-2. A ECE-1 é considerada a principal enzima responsável pela conversão da Big ET-1 em ET-1^{14,19}.

Secreção da ET-1

O gene humano da ET-1 está localizado no cromossomo 6. A região *promoter* tem seqüências típicas CAAT e TATA regulando a transcrição. Esta inclui um sítio para a ligação da proteína GATA-2, crucial para a produção da ET-1 pelas células endoteliais, e um sítio AP-1, onde as proteínas heterodiméricas c-fos e c-jun podem se ligar. Através destes e de outros sítios *promoter*, uma variedade de substâncias podem modular (estimulando ou inibindo) a transcrição do gene da ET-1 (tabela 1)¹⁵.

A ativação do gen da ET-1 leva à transcrição da pré-pró-endotelina-1²⁵, composta por uma cadeia de 203 aminoácidos. A pré-pró-endotelina-1 é processada na big endotelina-1 com 39 aminoácidos, que é secretada e circula no plasma. Sua clivagem entre as posições 21 (triptofano) e 22 (valina) pela enzima processadora da endotelina, gera a

1- Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR.

2- Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC.
e-mail: mmmaira@hotmail.com

ET-1 (figura 1). A Big endotelina-1 tem potência bem menor que a ET-1. No entanto, encontra-se em altas concentrações no plasma na insuficiência cardíaca, para prover o aumento da ET-1 visto nesta patologia²⁸.

Substâncias	Fatores estimuladores da síntese de ET-1	Fatores inibidores da síntese de ET-1
Hormônios	Epinefrina, insulina, angiotensina II, vasopressina, cortisol	Peptídeo natriurético atrial
Peptídeos	Citocinas, interleucina 1, fator transformador de crescimento β , erlotexina, ET-1	Adrenomedulina
Xenobióticos	A23187, ciclosporina	Heparina, prostaglandinas, quelantes de cálcio, óxido nítrico
Estímulos	Hipóxia, osmolaridade	
Componentes sanguíneos	Trombina, LDL, glicose	

Tabela 1: Fatores que influenciam a produção de ET-1.

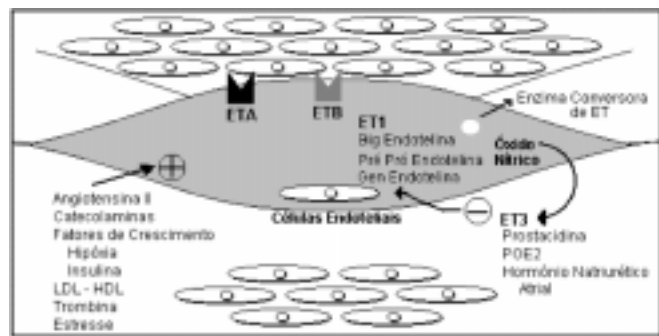


Figura 1: Regulação, processamento, e secreção da ET-1 nas células endoteliais. Hormônios e fatores vasculares modulam a síntese da pré-pró-endotelina-1 pelo gene da ET-1. A pré-pró-endotelina é convertida em um pré-hormônio (Big-endotelina-1). A enzima conversora de endotelina converte a big-endotelina na endotelina-1, que é composta por 21 aminoácidos. Inibem a transcrição da ET-1(-). Estimulam a transcrição da ET-1 (+) (adaptado de LEVIN, E.R. Endothelins. NEJM, 333(6): 356-362. 1995).

Receptores da endotelina

Todos os três tipos da endotelina se ligam a dois tipos de receptores (A e B), ambos membros da família de receptores ligados à proteína G, pertencentes à família de 7 domínios transmembrana. A ligação da endotelina em cada receptor evoca uma resposta diferente (tabela 2)^{12,19}.

Receptores	Afinidade	Resposta farmacológica
ET tipo A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasoconstrição Broncoconstrição Estimulação da secreção da aldosterona
ET tipo B	ET-1 = ET-2 + ET-3	Vasodilatação Agregação das plaquetas

Tabela 2: Subtipos de receptores das endotelinas.

Receptores tipo A

Receptores da endotelina tipo A possuem afinidade 10 vezes maior para ligação com a ET-1 e são expressas abundantemente nas células da musculatura lisa vascular e miócitos cardíacos¹². Esses receptores mediam a ação vasoconstritora da ET-1, embora os receptores tipo B possam contribuir nessa ação, em alguns leitos vasculares. A vasoconstrição deve-se à habilidade dos receptores em estimular a fosfolipase C, que leva à formação do 1,4,5-trifosfato de inositol e diacilglicerol, o que aumenta a concentração de cálcio intracelular, que por sua vez causa a vasoconstrição. A vasoconstrição persiste após a ET-1 ser removida do receptor, provavelmente porque as concentrações de cálcio intracelular permanecem elevadas¹⁶. O óxido nítrico (NO) media o retorno do cálcio para condições basais intracelular sendo, portanto, responsável pela duração da vasoconstrição.

Diacilglicerol e cálcio estimulam a proteína quinase C²⁵, que media a ação mitogênica da ET-1 (figura 2).

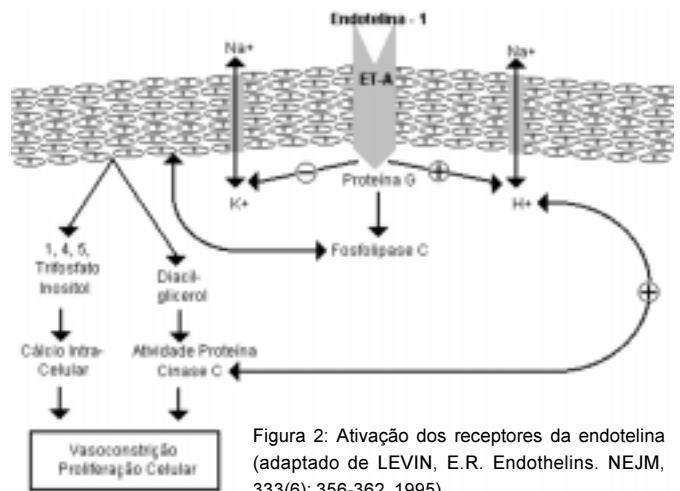


Figura 2: Ativação dos receptores da endotelina (adaptado de LEVIN, E.R. Endothelins. NEJM, 333(6): 356-362. 1995).

Receptores tipo B

Os receptores tipo B são expressos predominantemente nas células endoteliais e em menor quantidade nas células do músculo liso vascular. Os receptores da endotelina tipo B ligam-se à ET-1 e ET-3 com igual afinidade¹⁹. Os efeitos da ativação dos receptores tipo B são similares àqueles da ativação dos receptores tipo A, na estimulação e ativação da fosfolipase C, na geração de 1,4,5 trifosfato de inositol e diacilglicerol e na mobilização de cálcio. Todavia, os receptores da endotelina B estão ligados à proteína G inibitória, que em algumas células leva à inibição da geração do AMPc e a ativação do antiporter Na⁺-H⁺. Ligação da ET-3 ao receptor tipo B causa vasodilatação transitória provavelmente devido a produção de NO, prostaciclina e ativação dos canais de potássio²⁸ (fig3).

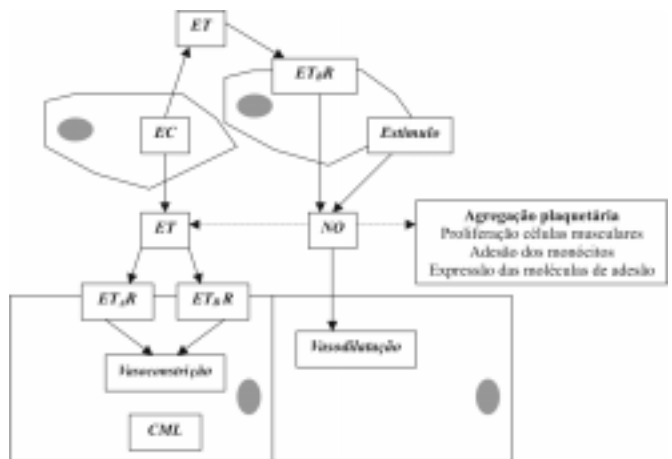


Figura 3: A função endotelial: EC célula endotelial; CML célula muscular lisa; ET endotelina; ET_AR, ET_BR receptores de endotelina; flecha em negro, estímulo; flecha pontilhada, inibição. Adaptado de American Heart Journal, 143:3, 2002.

O papel das endotelinas na fisiologia vascular

O endotélio secreta potentes inimigos da ET-1: o NO e a prostaciclina que inibem a sua produção, assim como o peptídeo natriurético atrial. Estes hormônios exercem ação antagonista a ET-1 através de ação vasodilatadora e antiproliferativa. Esta contra regulação promovida pelo endotélio, previne o aumento da resistência vascular, ação mitogênica nas células musculares lisas da vasculatura, contrabalançando o efeito aterosclerótico das endotelinas¹².

As ET-3 agindo através dos receptores tipo B estimulam a produção de NO pelo endotélio e, por ação

parácrina ou autócrina, a produção de substâncias vasoativas produzindo uma vasodilatação transitória^{4,12}.

Importância clínica das endotelinas

As endotelinas participam de uma grande variedade de patologias, afetando múltiplos órgãos e sistemas. Alguns dos principais efeitos são:

- Estimulo da secreção de outros neurohormônios (como a norepinefrina e a angiotensina II, por exemplo) potencializando seus efeitos^{8,12,14}.
- Ação vasoconstritora potente e de longa ação, agindo em múltiplos sistemas¹².
- Promove diretamente a proliferação de fibroblastos e a síntese de componentes da matriz extracelular, como o colágeno⁶.
- Resposta à hipóxia tecidual com aumento da perfusão tecidual local, mediada pelos receptores do tipo A²⁶.
- Redução do fluxo renal por vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes assim como das arteríolas interlobulares, ação mediada pelos receptores tipo A^{12,29}.
- Antinatriurese, em parte relacionada à estimulação da produção de aldosterona, esta ação é produzida através dos receptores tipo B, situados no túbulo coletor^{12,29}.

Muitas dessas ações são potencialmente significativos em doenças citadas abaixo:

- 1) **Patologias cardiovasculares:** os níveis de ET-1 podem ser um marcador de doença aterosclerótica^{11,21}, visto que estão elevados em pacientes com angina instável e no infarto agudo do miocárdio^{6,8,21}. Quanto maior o nível das ET, pior o prognóstico¹².

a- Infarto Agudo do Miocárdio: a ET-1 tem papel relevante no processo patológico do insulto vascular agudo e na redução da reperfusão do miocárdio, sugerindo um papel importante no dano miocárdico após a isquemia aguda²⁹. Anormalidades funcionais acompanhadas de dano à célula endotelial, somado à hiperlipidemia, resultam na produção de mediadores inflamatórios que levam às células a produzir ET-1. A incidência da mortalidade, um ano pós-infarto agudo do miocárdio, está relacionada com as concentrações plasmáticas da ET-1 encontradas no terceiro dia após o evento³² (Fig 4).

b- Insuficiência Cardíaca (IC): ET-1 está elevada em pacientes com insuficiência cardíaca, relacionada com o déficit hemodinâmico e predisposição para mortalidade. Tratamento com antagonista dos receptores da ET-1 mostram aumento da taxa de sobrevivência após a instalação da IC. Os níveis de ETs estão aumentadas em pacientes e modelos experimentais com cardiomiopatia hipertrófica¹⁹. Em humanos, os níveis plasmáticos elevados das ETs estão correlacionados com o grau de comprometimento funcional e hemodinâmico, com maiores níveis ligados a maior probabilidade de morte súbita e necessidade de transplante cardíaco¹². Pacientes com média plasmática de ET-1 maior que 4.26 pg/ml tem seis vezes maior progressão para IC ou IAM recidivante, sendo a elevação da ET-1 marcador de risco para reestenose pós angioplastia³⁰. A elevação prolongada da ET-1 acelera, no miocárdio, a apoptose celular, hipertrofia do miócito e fibrose intersticial. Peptídeos produzidos pelas células atriais e ventriculares respondem ao estresse hemodinâmico ativando genes que codificam o Peptídeo Natriurético Atrial. Estes, por sua vez, também controlam ou inibem o sistema renina angiotensina³¹.

c- Remodelação miocárdica: a ET-1 está envolvida na remodelação cardiovascular, aumentando a massa do ventrículo esquerdo, estimulando a hipertrofia cardíaca e iniciando a proliferação das células musculares lisas^{12, 29}.

Figura 4



d. Hipertensão: devido ao seu potente efeito vasoconstritor, a ET-1 pode ter um papel importante na hipertensão arterial^{9,11,12}. Estudos experimentais demonstraram que a ET-1 também causa proliferação celular, ativação do sistema nervoso simpático e interage com o sistema renina-angiotensina e óxido nítrico. ET-1 causa vasoconstrição e elevação prolongada na pressão arterial em alguns modelos experimentais¹⁹. Tal elevação, porém, parece ter pouca relevância na fisiopatologia da hipertensão arterial, pois os níveis plasmáticos podem não refletir os efeitos da ET-1 produzida localmente pelo endotélio^{19,21}.

d.1. Pré - eclampsia: a ET-1 está aumentada em mulheres com pré-eclampsia, onde também encontramos diminuição da produção do NO e prostaciclina. O mecanismo da reatividade vascular nestas mulheres permanece obscuro. A diminuição da produção do NO deve-se à diminuição da atividade do óxido nítrico sintase. O aumento da ET-1 nesta patologia pode ser devido à produção de citocinas como o TNF alfa e aumento do estresse oxidativo³³.

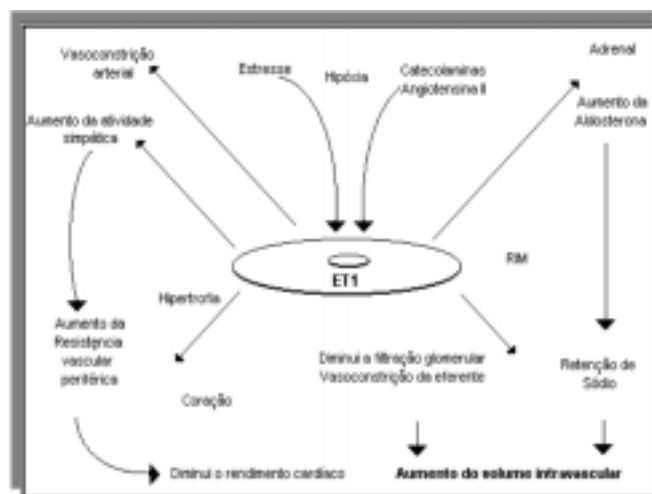


Figura 5: Estresse, hipóxia, hormônios como as catecolaminas Angiotensina II estão associados com insuficiência cardíaca congestiva que por sua vez estimula a produção de ET1. A ET1 estimula a produção de aldosterona que retém sódio o que diminui a perfusão renal aumentando o volume intra vascular. A ET1 estimula também a hipertrofia cardíaca, aumenta a atividade simpática e a vaso constrição aumentando a resistência vascular periférica levando à diminuição do débito cardíaco. Adaptado de LEVIN, E.R. *NEJM*, 333(6):356, 1995.

2. **Fisiologia pulmonar:** a ET-1 induz broncoconstrição *in vivo*, ação que pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar, através da proliferação das células musculares lisas e injúria endotelial^{7,12,15,19,20}. A broncoconstrição é devido a ação da ET-1, através de seus receptores localizados nas células musculares lisas bronquiais. A endotelina promove mitogênese destas células, induzindo liberação de glicoproteína mucosa das glândulas seromucosas. Estimulam a liberação de citocinas e do tromboxane e ativação de seus receptores³⁴. A ET-1 está aumentada em pacientes asmáticos e em pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária¹².

3. **Hemodinâmica renal:** vários estudos em cães e gatos mostraram que as ETs possuem ações contráteis e pró-mitogênicas nas células mesangiais^{12,17,22}.

O rim é um local importante para a produção de endotelina e seu precursor a pré - pró ET-1, que são encontrados no endotélio vascular renal, incluindo os capilares glomerulares, arteríolas e capilares peritubulares. O efeito vasoconstritor e de retenção de sódio são mediados pelos receptores de ET-1. A excreção renal de endotelina não é influenciada pela ET-1 circulante. A relação sistema renina angiotensina e ET-1 é intrigante e desconhecida, apesar da angiotensina II estimular a expressão mRNA da pré - pró ET-1³⁸.

ET-1 participa na patogênese da insuficiência renal aguda após isquemia renal. Também está implicada na nefrotoxicidade pela ciclosporina^{11,12}. Níveis da ET-1 na insuficiência renal crônica (IRC) estão associados com hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo, espessamento da íntima média, sugerindo que a ET-1 tem papel importante na remodelamento cardíaco em pacientes com IRC³⁵.

4. **Desordens do desenvolvimento:** a produção local de ET-1 tem sido estudada no fechamento do ducto arterioso ao nascimento, uma vez que, inibindo a produção e ação do peptídeo com indometacina, previne -se o fechamento prematuro desta estrutura¹⁴.

Estudos em ratos com deficiência de ET-1 mostram que estes nascem com malformações severas em tecidos crânio faciais¹².

5. **Sepsis:** níveis plasmáticos de ET estão aumentados em pacientes com sepsis, mais provavelmente para contrabalançar os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico e adrenomodulina, os maiores fatores responsáveis para a diminuição da resistência vascular periférica¹⁹. Alguns autores sugerem que a ET-1 possa ser um mediador endógeno do choque séptico, porém seu papel na fisiopatologia da sepsis ainda não está bem definido^{7,20,23}.

6. **Isquemia cerebral:** foram encontrados receptores para ET-1, ET-2 e ET-3 no cérebro sendo que, esta última, em grandes quantidades. As ETs e seus receptores são produzidos no cérebro nas fases mais precoces da vida intra-uterina e talvez possuam papel importante no desenvolvimento cerebral³⁶. A ET-1 e ET-3 são os únicos peptídeos conhecidos em ativar a função de transporte sódio-cloro nas células endoteliais dos capilares cerebrais. Isto leva a manutenção de um meio pobre em potássio no sistema cerebral, o que é importante para a despolarização neuronal e consequente condução dos impulsos nervosos entre os neurônios. A ET-1 é liberada em grandes quantidades em situações de hipóxia cerebral^{36,37}.

7. **Doenças reumatológicas:** existe um possível elo entre ET-1, como um modulador do tônus vascular e doença arterial em pacientes com síndrome antifosfolípido. Os níveis de ET-1 correlacionam-se significativamente com trombose arterial em pacientes com este síndrome. A

indução de ET-1 pelos anticorpos antifosfolípidios pode contribuir para o aumento do tônus vascular, levando ao vasoespasmo e oclusão arterial⁴⁰.

8. **Sistema endócrino:** no sistema hipotálamo-hipófise, a ET modula a secreção de prolactina, gonadotrofinas, GH e TSH¹⁴. Age também na mediação da liberação do hormônio anti-diurético, gonadotrofinas, paratormônio, norepinefrina e angiotensina II^{13,14,18,24}. Mulheres com síndrome do ovário policístico (PCO) e hiperinsulinismo tem ET-1 elevada, e redução de peso nestas mulheres diminui a ET-1, a medida que diminui o hiperinsulinismo. O tratamento com metformina diminuiu a insulino-resistência e os níveis plasmáticos de ET-1, sem que houvesse diminuição da massa corporal. A elevação da ET-1 no PCO sugere ser a mesma um fator prognóstico para aterosclerose^{5,39}.

9. **Diabetes mellitus:** níveis elevados de ET-1 são encontrados não só em pacientes diabéticos, mas também em pacientes obesos e com intolerância à glicose^{1,2,5}. *In vitro*, estudos com animais demonstraram que a hiperglicemia aumenta a liberação de ET-1. A hiperinsulinemia, por sua vez, também aumenta a liberação de ET-1 *in vitro* assim como *in vivo*^{4,6,10,21}. Dados recentes indicam que a insulina pode estimular a síntese e secreção de ET-1 de células endoteliais cultivadas de porcos e bois^{3,4,6,10,16}. De acordo com isso, níveis elevados de ET-1 plasmático foram achados em pacientes diabéticos tratados com insulina e em modelos experimentais de diabetes durante tratamento com insulina^{2,5,6,9,10,17}. A ET-1 vasoconstritora e mitogênica interage com a insulina, glicose e lipídios podendo ter um importante papel na aceleração da aterosclerose no diabetes. Apesar de sua concentração plasmática não ser elevada, acredita-se que sua ação ocorra, principalmente, por ação parácrina ou autócrina, e não por função endócrina, sugerindo que seus níveis plasmáticos não sejam precisos indicadores da doença macrovascular no diabetes. Desse modo, ETs podem estar envolvidas em um círculo vicioso, resultando em hiperinsulinismo e angiopatia diabética^{2,4,6,10}.

Conclusão

As endotelinas consistem em um grupo de peptídeos descobertos inicialmente por sua ação vasoconstritora nas células endoteliais. O estudo destas substâncias promoveu não só o melhor conhecimento da sua biologia molecular, como também permitiu a compreensão de suas ações na patogênese de algumas doenças.

Atualmente, ensaios experimentais estão sendo realizados de modo a se utilizar antagonistas dos receptores da endotelina no tratamento de doenças vasculares, como a aterosclerose e hipertrofia cardíaca. Futuramente, o maior conhecimento sobre o mecanismo de ação das endotelinas permitirá o estabelecimento de outras aplicações terapêuticas em outras doenças.

Referências bibliográficas:

- 1- ANG, C.; HILLIER, C.; CAMERON, A.D.; GREER, M.A.; LUMSDEN, M.A. The effect of type 1 diabetes mellitus on vascular responses to endothelin-1 in pregnant women. **J Clin Endocr Metab**, 86(10):4939-4944, 2001.
- 2- BAGG, W.; DESIDERI, G.; OCKELFORD, P.; FERRI, C.; GAMBLE, G.; BRAATVEDT, G.D. The influences of obesity and glycaemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. **J Clin Endocr Metab**, 86(11):5491-5497, 2001.

- 3- UCAIR, W.K.; KATZ, A.; QUON, M.J.; PANZA, J.A. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. **Circulation**, 100:820-825, 1999.
- 4- De CARLO, E.; MILANESI, A.; MAFFEI, P.; SICOLO, N.; SCANDELLARI, C. Endothelin-1 and endothelin-3 stimulate insulin release by isolated rat pancreatic islets. **J Endocrinol Invest**, 23(4):240-245, 2000.
- 5- DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; SPINA, G.; KOULI, C.; MIGDALIS, I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. **J Clin Endocr Metab**, 86(10):4666-4673, 2001.
- 6- FERRI, C.; PITTONI, V.; PICCOLI, A.; LAURENTI, O.; CASSONE, M.R.; BELLINI, C.; PROPERZI, G.; ALESINI, G.; MATTIA, G.; SANTUCCI, A. Insulin Stimulates Endothelin-1 Secretion from Human Endothelial Cells and Modulates Its Circulating Levels in Vivo. **J Clin Endocrinol Metab**, 80(3):829-835, 1995.
- 7- HARTEMINK, K.J.; GROENVELD, A.B.J.; GROOT, M.C.M.; SCHIJNDEL, R.J.M.S.; KAMP, G.; THIJIS, L.G. alpha-Atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. **Crit Care Med**, 29(1):80-87, 2001
- 8- HICKEY, K.A.; RUBANYI, G.M.; PAUL, R.J.; HIGHSMITH, R.F. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. **Am J Physiol**, 248:C550-556, 1985.
- 9- HOPFNER, R.L.; HASNADKA, R.V.; WILSON, T.W.; MCNEILL, J.R.; GOPALAKRISHNAN, V. Insulin increases endothelin-1-evoked intracellular free calcium expression in rat aortic smooth muscle cells. **Diabetes**, 47:937-944, 1998.
- 10- IANG, Z.Y.; ZHOU, Q.L.; CHATTERJEE, A.; FEENER, E.P.; MYERS Jr, M.; WHITE, M.F.; KING, G.L. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. **Diabetes**, 48:1120-1130, 1999.
- 11- KOHAN, D.E. Intrarenal endothelin-1 and hypertension. **Am J Kidney Dis**, 36(1): LIV-LVI, 2000.
- 12- LEVIN, E.R. Endothelins. **NEJM**, 333(6):356-362, 1995.
- 13- MAGGI, M.; BARNI, T.; FANTONI, G.; MANCINA, R.; PUPILLI C.; LUCONI, M.; CRESCIOLI, C.; SERIO, M.; VANNELLI, G.B. Expression and Biological Effects of Endothelin-1 in Human Gonadotropin-Releasing Hormone-Secreting Neurons. **J Clin Endocrinol Metab**, 85(4):1658-1665, 2000.
- 14- MASAKI, T. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. **Endocrine Reviews**, 14(3):256-268, 1993.
- 15- MOLET, S.; FURUKAWA, K.; MAGHAZECHI, A.; HAMID, Q.; DVMS, A.G. Chemokine- and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. **J Allergy Clin Immunol**, 105(2Pt-1): 333-338, 2000.
- 16- NAVA, P.; GUARNER, V.; POSADAS, R.; PÉREZ, I.; BAÑOS, G. Insulin-induced endothelin release and vasoreactivity in hypertriglyceridemic and hypertensive rats. **Am J Physiol**, I277:H399-H404, 1999.
- 17- NUTT, L.K.; O'NEIL, R.G.O. Effect of Elevated Glucose on Endothelin-Induced Store-Operated and Non-Store-Operated Calcium Influx in Renal Mesangial Cells. **J Am Soc Nephrol**, 11(7):1225-1235, 2000.
- 18- ROSSI, G.P.; ANDREIS, P.G.; COLONNA, S.; ALBERTINI, G.; ARAGONA, F.; BELLONI, A.S.; NUSSDORFER, G.G. Endothelin-1[1-31]: A Novel Autocrine-Paracrine Regulator of Human Adrenal Cortex Secretion and Growth. **J Clin Endocrinol Metab**, 87(1):322-327, 2002.
- 19- ROSSI, G.P.; SECCIA, T.M.; ALBERTINI G.; PESSINA, C. Measurement of endothelin: clinical and research use. **Ann Clin Biochem**, 37:608-626, 2000.
- 20- SCHMECK, J.; HELLER, A.; GROSCHLER, A.; RECKER, A.; NEUHOF, H.; URBASCHEK, R.; KOCH, T. Impact of endothelin-1 in endotoxin-induced pulmonary vascular reactions. **Crit Care Med**, 28(8):2851-2857, 2000.
- 21- AYLOR, A.A. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 30(4):983-997, 2001.
- 22- TSCHAIKOWSKY, K.; SAGNER, S.S.; LEHNERT, N.; KAUL, M.; RITTER, J. Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. **Crit Care Med**, 29(6):1854-1860, 2000.
- 23- TSCHAIKOWSKY, K. Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. **Crit Care Med**, 28(6):1854-1860, 2000.
- 24- ENZEL, V.; EWY, G.A.; LINDNER, K.H. Vasopressin and endothelin during cardiopulmonary resuscitation. **Crit Care Med**, 28(11):233-235, 2000.
- 25- YANAGISAWA, M.; INOUE, A.; TAKUWA, Y.; MITSUI, Y.; KOBAYASHI, M.; MASSAKI, T. The human preproendothelin-1 gene: possible regulation by endothelial phosphoinositide turnover signaling. **J Cardiovasc Pharmacol**, 13 (suppl 5):S18, 1989.
- 26- YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **J Hypertens Suppl**, 6(4):S188-191, 1988.
- 27- KURIHARA, Y.; KURIHARA, H.; SUZUKI, H. et al. Elevated blood pressure and cranial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. **Nature**, 368:703-710, 1994.
- 28- UBANYI, G.M.; POLOKOFF, M.A.; Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. **Pharmacol Rev**, 46:325-415, 1993.
- 29- BRUNNER, F.; du TOIT, E.F.; OPIE, L.H. Endothelin release during ischaemia and reperfusion of isolated perfused rat hearts. **J Mol Cell Cardiol**, 24:1291-1305, 1992.
- 30- KASKI, J.C. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. Coronary Arterial Disease Research Group. **Am Heart J**, 136:412-417, 1998.
- 31- BAUGHMANK, B. Type natriuretic peptide -A window to the heart. **N Engl J Med**, 47(3):158-159, 2002.
- 32- OMLAND, T.; LIE, R.T.; AAKVAAG, A. et al. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. **Circulation**, 89:1573-1579, 1993.
- 33- REPORT OF NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. **American J of Obst and Gynec**, 183(1):S1-S22, 2000.
- 34- MATTOLI, S.; MEZZETTI, M.; RIVA, G.; ALLEGRA, L.; FASOLI, A. Specific binding of endothelin on human bronchial smooth muscle cells in culture and secretion of endothelin-like material from bronchial epithelial cells. **Am J Resp Cell Mol Biol**, 3:145-151, 1990.
- 35- DEMUTH, K. Endothelin and cardiovascular remodelling in end stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant**, 13(2):375-383, 1998.
- 36- LEVIN, E.R.; FRANCK, H.J.L.; PEDRAM, A. Endothelin receptors on cultured fetal rat diencephalic glia. **J Neurochem**, 58:659-666, 1992.
- 37- Transporter of brain capillary endothelial cells: properties and regulation by endothelins, hyperosmolar solutions, calyculin A and interleukin-1. **J Biol Chem**, 269:19925-19930, 1994.

- 38- KOHAN, D.E. Endothelins in normal and diseased kidney. **Am J Kidney Dis**, 29:2-26, 1997.
- 39- VELASQUEZ, E.M.; MENDOZA, S.; HAMERT, T.; SOSA, F.; GLUECK, C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. **Metabolism**, 43:647-654, 1999.
- 40- ATSUMI, T. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin-1. **Arthritis Rheum**, 41(5):800-7, 1998.

II Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes

PROJETO DOCE®
(Diabetes Objetivando Controle e Educação)

DIAS: 13 E 14 DE NOVEMBRO DE 2002.

**Cursos de Educação e Conhecimento do
Diabetes para a População**

Local: SESC Centro
Data: 14/11/02
Informações: 233-7422

**Atualização em Diabetes para
Profissionais da Área Médica**

Local: Faculdade Evangélica do Paraná
Data: 13/11/02
Informações: 339-5500

ARTIGO DE REVISÃO

OSTEOPOROSE: HÁBITOS E QUALIDADE DE VIDA

THELMA L SKARE¹

Palavras chave: osteoporose, fratura, qualidade de vida

Key words: osteoporosis, fracture, life quality

Resumo

Osteoporose e qualidade de vida estão intimamente ligados. Hábitos alimentares, uso do fumo e do álcool e a prática de exercícios são elementos do modo de vida de uma pessoa que podem influir de maneira relevante em sua massa óssea. Por outro lado, sendo a osteoporose uma patologia que causa fraturas de repetição, ela altera drasticamente a qualidade de vida dos seus portadores, trazendo dor crônica, incapacidade, perda da autonomia, isolamento, depressão e medo de novas fraturas e até morte. A influência dos hábitos de vida no aparecimento desta patologia assim como as alterações de qualidade de vida dela decorrentes são aqui tratadas.

Abstract

Osteoporosis and quality of life are linked. Eating behavior, smoking, alcohol use and exercises are some habits that may affect bone mass in an important way.

Osteoporosis is a disease that may cause repeated fractures which may change quality of life in a drastic manner causing chronic pain, loss of autonomy, isolation, depression, fear of new fractures and even death.

In this article we summarized the influences of life style in the appearance of osteoporosis as well as its implications in quality of life

Introdução

A proporção de indivíduos idosos na população mundial cresceu substancialmente no final do século 20 e existem projeções de que continue a crescer neste século. Segundo Elisabeth Cobbs e cols é para a mulher branca que se espera uma maior sobrevivência¹.

No Brasil este aumento também é francamente visível. Em 1960, existiam 7,2 milhões de pessoas com mais do que 60 anos (5,05% da população total); em 1991 esta proporção cresceu para 7,3% (com 10,7 milhões de pessoas). Em 2000 calcula-se que o total fosse de 13,1 milhões (7,9%) e, em 2020, de 27,3 milhões (ou 13,5% da população total)².

A osteoporose (OP) é a patologia metabólica mais frequente nos indivíduos idosos e por causar fraturas principalmente em punhos, vértebras e quadris, afeta negativamente a qualidade de vida deste pacientes, além de custar consideráveis somas para a sociedade em termos de cuidados médicos e de atendimento a idosos funcionalmente limitados. Com o crescimento progressivo da população idosa esta patologia tende a assumir grandes proporções e o seu combate deve ser uma das prioridades da comunidade médica.

Neste artigo pretende-se analisar a correlação desta entidade mórbida com os hábitos de vida da população assim como a sua influência sobre a qualidade de vida de seus portadores.

1. COMO OS HÁBITOS DE VIDA PODEM ESTAR RELACIONADOS COM O APARECIMENTO DA OSTEOPOROSE.

A qualidade da massa óssea de um indivíduo está na dependência de dois tipos principais de fatores: os inerentes ao próprio indivíduo (tais como os fatores genéticos) e aqueles estritamente relacionados com o modo de vida adotado. Os primeiros não são passíveis de modificação até o momento, ao passo que os últimos, por estarem sujeitos a mudanças, são objeto de atenções preventivas em relação a OP. São eles: a qualidade da dieta, exercícios, exposição à luz solar, uso de álcool, tabaco e até, possivelmente, o humor do indivíduo.

Dieta e osteoporose - Vários componentes da dieta desempenham papel importante na manutenção da massa óssea: ingestão de cálcio e vitamina D, teor de proteínas e de sódio, bebidas contendo cola, café e chás.

O cálcio é, sem dúvida, um dos componentes mais importantes da dieta neste contexto. Estudos clínicos sugerem que a ingestão regular de cálcio é fundamental para formação e manutenção da massa óssea, principalmente se esta for feita na adolescência e na pós menopausa. Nestas duas faixas etárias, a retenção de cálcio correlaciona-se com o total ingerido, existindo evidências de que uma oferta aumentada deste componente diminua a reabsorção do esqueleto³. Na adolescente, o efeito parece ser máximo até 6 meses depois da menarca. Isto não acontece com a mulher adulta, na qual uma oferta muito grande do cálcio leva a um aumento da excreção do mesmo pela urina³. Este último dado não significa que uma mulher adulta não necessite manter uma boa ingestão de cálcio, porque todo cálcio que não sai da dieta, sai do esqueleto. O *National Research Council, Food and Nutrition Board*, 1989, estabeleceu as necessidades de cálcio listadas na tabela 1.

TABELA 1 - Ingesta ótima de cálcio (*)

Idade	Mulher (mg /dia)	Homem (mg/dia)
11 - 14 anos	1200 - 1500	1200 - 1500
25 - menopausa	1000	-
25 - 65 anos	-	1000
Após menopausa	1500	-
Acima de 65 anos	-	1500

(*) De acordo com *National Research Council, Food and Nutrition Board*, 1989)⁴.

Fitatos, oxalatos e a fibra do farelo de trigo reduzem a absorção de cálcio; vegetais folhosos não causam este problema⁴. Consumo de refrigerantes contendo ácido fosfórico (tipo cola) também causam prejuízo na absorção de cálcio⁵.

Um outro componente da dieta bastante valorizado é a vitamina D. A vitamina D é normalmente fornecida pela alimentação ou sintetizada na pele a partir da ação dos raios

1. Prof^a Assistente da disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná – Curso de Medicina - FEPAR.
e-mail: tskares@onda.com.br

solares e, após sofrer hidroxilações no fígado e no rim, se transforma num componente ativo fundamental para a absorção de cálcio. Pessoas que recebem luz solar adequadamente ou o fazem apenas com uso de bloqueadores solares, têm prejuízo na síntese endógena de vitamina D. Idosos tendem a se expor menos a luz solar o que agrava o problema de prejuízo da absorção de cálcio que normalmente acontece com a idade. Além disso, a dieta destas pessoas é muitas vezes monótona pela falta de estímulo ou, até mesmo, de ajuda no preparo de refeições variadas e mais saudáveis. Um estudo mostrou que existe uma diminuição da perda de massa óssea vista durante o inverno em indivíduos idosos quando se faz um suplemento de 400 UI de vitamina D⁶. Os mesmos autores mostraram que a reposição de 700 UI associada à de 500 g/dia de cálcio, diminui a incidência de fraturas não vertebrais⁷. Um outro estudo mostra que a suplementação da vitamina D só reduz a incidência de fraturas do quadril quando é feita em indivíduos institucionalizados, uma população que provavelmente tem alguma forma de deficiência neste nutriente⁸.

Dietas ricas em proteínas de origem animal aumentam a produção endógena de ácidos os quais mobilizam o bicarbonato de cálcio do esqueleto para que assim se mantenha o pH sanguíneo. O cálcio extraído junto com o bicarbonato acaba, então, sendo eliminado pela urina. Calcula-se que um aumento de duas vezes no teor de proteína da dieta aumente a excreção de cálcio em 50%⁹. Um outro estudo, americano, mostra que um teor acima de 95g/proteína/dia aumenta o risco de fratura de Colles (RR = 1,22 com $p < 0,005$)⁴. É importante frisar que estas avaliações são feitas para proteínas de origem animal, e não para as de origem vegetal, as quais parecem estar isentas destes efeitos deletérios. Por outro lado, uma dieta extremamente pobre em proteínas causa diminuição de massa muscular, e isto causa prejuízo na massa óssea e aumento no risco de quedas⁴.

O teor de sódio da dieta é outro ponto que merece consideração, porque a reabsorção de sódio compete com a reabsorção de cálcio em túbulo distal do rim. Entretanto, os estudos que mostram prejuízo de massa óssea em animais com alta ingestão de sal são feitos em situações de restrição de cálcio. Se a ingestão de sódio for acompanhada de uma ingestão adequada de cálcio, este fato deixa de ser importante¹⁰.

Já os estudos sobre o consumo de cafeína e massa óssea têm sido contraditórios^{4,11,12}. A cafeína promove hipercalcúria e atua sobre o metabolismo hepático provocando um aumento das proteínas carreadoras de estradiol e testosterona reduzindo, assim, a biodisponibilidade destes hormônios¹². Em alguns estudos não se encontrou associação entre o uso do café e a massa óssea, enquanto, em outros existe não só uma diminuição da massa óssea como um risco aumentado de fraturas em quadril. Estes estudos são de difícil avaliação dada o grande número de variáveis em jogo. O estudo de *Framingham*, feito com um acompanhamento de 12 anos, mostra que uma 1 xícara de café/dia aumenta em 69% o risco de fratura do quadril¹³. Já o *Rancho Bernardo Study* mostra que o café só exerce efeitos negativos (fratura de quadril) em pessoas que o utilizam sem uma ingestão adequada de cálcio¹⁴. Um copo de leite por dia ou até menos seria o suficiente para contrabalançar os seus efeitos negativos⁴.

Uma última observação a respeito da dieta é a de que o consumo de chás, tipo chá-preto, parece ter um efeito benéfico sobre a massa óssea. Isto tem sido atribuído ao alto teor de flavanóides destas bebidas¹⁵.

Instruir a população a estabelecer hábitos alimentares saudáveis é uma tarefa conjunta de toda a sociedade: pais, professores, nutricionistas e médicos. Hábitos alimen-

tares se solidificam tão cedo na vida quanto 9 anos de idade¹⁶. Mudá-los pode ser particularmente difícil tendo em vista que a nossa sociedade estabeleceu a regra de que o belo é extremamente magro, o que leva muitas adolescentes a adotar maneiras pouco saudáveis de se alimentar.

Fumo e osteoporose - O consumo de cigarros tem sido associado a uma baixa massa óssea. Isto fica bem patente em estudos feitos em gêmeos monozigóticos em que um dos indivíduos fuma e o outro não, existindo diminuição da massa óssea no indivíduo fumante¹⁷. Acredita-se que o fumo diminua o nível de estrógenos circulantes induzindo uma menopausa precoce. O consumo de 10-15 cigarros/dia por 5 anos está associado a uma diminuição de 1,75 anos na idade média da menopausa⁵. O tabaco também age no sexo masculino diminuindo os níveis de testosterona e IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*). Além disso, fumar aumenta níveis séricos de tiroxina livre, o que não só ajuda a diminuir o peso dos fumantes, como aumenta o turnover da massa óssea¹⁸. Um outro estudo mostra que indivíduos que deixaram o uso do fumo só virão a ter benefícios desta medida, 10 anos após cessar o hábito¹⁹.

O consumo de álcool e a osteoporose - O consumo de álcool tem sido associado com osteoporose¹⁷. Entretanto a maioria dos estudos são feitos em situações de uso abusivo do mesmo além de não levar em consideração o tipo de álcool consumido. Este último dado é importante porque tem sido demonstrado que alguns tipos de *whisky* contém compostos estrogênio-like²⁰. Mais recentemente, um estudo feito na França com 7.598 mulheres acima de 75 anos levando em conta todas as co-variantes possíveis, demonstrou que o uso moderado do álcool (11 a 29g/dia) leva, na realidade a um aumento de massa óssea mineral do trocanter²¹. Em quantidades moderadas, o álcool estimula a adrenal a produzir androstenodiona a qual será convertida periféricamente em estrona e estradiol²². Entretanto quando a dose é muito alta, o álcool exerce um efeito tóxico direto sobre os osteoblastos. Além disso, alcoólatras têm frequentemente deficiências nutricionais, além de sofrer de hipogonadismo e terem uma tendência para hipercortisolismo. Problemas de equilíbrio associados à bebida causam quedas frequentes. O efeito do álcool sobre a massa óssea parece ser maior em áreas altamente trabeculadas²¹.

Humor e massa óssea - Não existem muitos dados sobre a influência das alterações do humor na massa óssea. Um pequeno estudo feito em 24 pacientes com depressão maior mostrou uma diminuição de massa óssea nestas pacientes em comparação com pessoas normais²². Nestas pacientes verificou-se diminuição de densidade em massa óssea trabecular e diminuição do *turnover* ósseo. Possíveis explicações para isto seriam a tendência que estas pacientes têm para imobilização, diminuição dos níveis de estrógeno e do hormônio do crescimento, aporte nutricional inadequado e tendência para aumento do cortisol plasmático verificados nestes indivíduos²². Embora a depressão não possa ser considerada um elemento dependente da qualidade de vida de uma pessoa, ela é passível de tratamento com medicamentos, o que potencialmente poderia vir a modificar esta consequência.

Exercícios e massa óssea - Exercícios regulares e com algum impacto estão associados a um aumento de massa óssea além de promover um fortalecimento muscular com melhoria na agilidade e no equilíbrio o que diminui o número de quedas. Agem, também, melhorando a sensação de bem estar geral. Mesmo no idoso, exercícios com algum suporte de peso, como caminhadas devem ser encorajados. Estes

devem ser iniciados de maneira gradativa e, naturalmente, devem levar em conta as possíveis co-morbidades do indivíduo. Caminhadas parecem ser suficientes para aumentar massa óssea em coluna; para aumentar massa óssea em quadril são necessários exercícios com mais impacto²³. É importante ressaltar que, em termos de massa óssea, os exercícios devem ter algum impacto porque é o efeito *piezo-elétrico* sobre as trabéculas ósseas que favorece a deposição de matriz. Isto explica porque exercícios feitos na água (como natação e hidroginástica) são pouco efetivos neste contexto.

2. COMO A OSTEOPOROSE AFETA A QUALIDADE DE VIDA DE SEUS PORTADORES.

A *World Health Organization* (WHO) definiu osteoporose como a perda de massa óssea maior do que 2,5 desvios padrões em relação à do indivíduo jovem²⁴. Entretanto alguém com osteoporose perde muito mais do que massa óssea. As fraturas, principalmente as vertebrais e as do quadril, são causa de dor, prejuízo funcional, perda da autonomia e auto estima, isolamento social, depressão e até morte. Quando se solicita ao paciente para que reporte acerca das alterações na qualidade de vida após uma ou mais fraturas por osteoporose nem sempre a revelação obtida é adequada. É que a percepção de bem estar pelo próprio indivíduo varia muito de acordo com as expectativas de cada um. Para uma análise de qualidade de vida mais fidedigna torna-se necessário um questionamento multidimensional que compreenda aspectos físicos, mentais, sociais assim como o bem estar. Para isto existem vários questionários, tais como os listados na tabela 2.

TABELA 2 - Questionários usados para análise de qualidade de vida em pacientes portadores de fratura por osteoporose (*)

Osteoporosis functional disability questionnaire (OFDQ)
Osteoporosis assessment questionnaire (OPAQ)
Quality of life questionnaire of European Foundation for Osteoporosis (QualEFO)
Osteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ)
Functional status index (FSI)

(*) Referência 25

De uma maneira geral todos estes questionários abordam vários itens os quais englobam uma análise das áreas física (como caminhar, flexibilidade, capacidade de se cuidar e de realizar tarefas em casa etc); psicológica (como humor, imagem corporal, medo de novas quedas, grau de independência etc); sintomatologia (como dor, fadiga, qualidade do sono etc), sociais (ou atividades de interação com o meio). Podem ser preenchidos pelo próprio paciente ou aplicados pelo médico. A aplicação destes questionários pode mostrar o real dimensionamento da redução de qualidade de vida destes indivíduos, o qual, diga-se de passagem, é importante. Um estudo feito aplicando o questionário O QLQ em 100 pacientes com fraturas vertebrais mostrou que 95% das entrevistadas tinham dor; até 87% tinham alguma forma de limitação de atividade física; até 82% tinham problemas emocionais por causa da fratura, e até 57% tinham alguma forma de restrição em suas atividades sociais²⁶.

Calcula-se que a idade média de uma fratura vertebral é em torno de 71 anos e a de quadril está em torno de 80 anos²⁵. Indivíduos que sofrem uma fratura têm uma chance aumentada de vir a desenvolver nova fratura. No caso de fraturas vertebrais este risco aumenta de 7 a 10 vezes²⁷. Nota-se muitas vezes, que é o temor de uma nova fratura o que leva indivíduos aparentemente capazes a restringirem as suas atividades de tal maneira que eles podem vir a se tornar socialmente inválidos.

Qualidade de vida pós fratura vertebrais - As fraturas vertebrais acontecem tipicamente entre T8 e L2 e são as mais comuns em osteoporose sendo responsáveis pela diminuição de altura e aparecimento de cifose acentuada a qual é conhecida vulgarmente como "corcova da viúva". Estão associadas com um prejuízo importante do desempenho físico, funcional e psicossocial por causarem dificuldades para caminhar, curvar, perda de flexibilidade e força, alterações de marcha e incapacidade para alcançar objetos, o que por sua vez, interfere com os cuidados pessoais²⁸. Além disso, estas fraturas afetam o estado emocional por prejudicar a auto imagem e a independência provocando uma deterioração na interação social e tendência para depressão, principalmente nas pessoas com fraturas recorrentes. Dor aguda aparece na vigência de fratura e dura em média 4 a 6 semanas; dor crônica e fadiga podem ser causadas por espasmo muscular associado a defeitos de postura.

Num estudo de 6.459 mulheres acima de 55 anos e com um acompanhamento médio de 4,2 anos observou-se que mulheres com fratura vertebral têm um aumento de mortalidade (RR de 1,60;CI=95%) e de hospitalizações (RR de 1,8;CI=95%)²⁹. O risco de morte aumenta de quatro vezes se houverem três ou mais fraturas²⁹. A causa deste aumento de mortalidade não era bem claro e parecia se dever a câncer e doenças cardiovasculares o que provavelmente está muito mais ligado a uma saúde prejudicada de maneira geral do que com a fratura vertebral em si.

Qualidade de vida pós fratura de quadril - São bem conhecidas as complicações imediatas de uma fratura de quadril. Cirurgias de colocação de prótese se acompanham frequentemente de doença trombo embólica, aparecendo trombose de sistema venoso profundo em 50 a 70% e tromboembolismo pulmonar em 2 a 3% dos pacientes sem proteção³⁰. Além disso, estas cirurgias causam sangramento importante (em média, 1 litro a 1,5l/cirurgia) e não são raras as infecções no pós operatório tais como as resultantes de retenção urinária, feridas de pele e dificuldades de drenagem pulmonar³⁰.

A mortalidade pós-cirurgia de fratura de quadril varia conforme o estudo entre 17 e 33%, sendo que a maioria dos casos de óbito aparecem nos primeiros meses 6 meses após a fratura²⁵. A mortalidade é maior no sexo masculino, em pacientes portadores de co-morbidades, naqueles com idade avançada e nos que apresentam alterações mentais (delírios) na admissão. Não se sabe porque a mortalidade é maior no sexo masculino. Algumas idéias são as de que homens tendem a apresentar fraturas mais graves e a ter menos suporte social para os cuidados pós-operatórios³¹. Além disso, a mortalidade dentro do 1º ano é maior em pacientes com fratura extracapsular quando comparados com os de fratura intracapsular²⁵.

A fratura de quadril está relacionada em longo prazo com perda importante da qualidade de vida e prejuízos econômicos. Um estudo feito com 536 pessoas idosas com fratura de quadril mostrou que 70,4% eram completamente independentes antes da fratura e que 80,5% podiam andar sem ajuda. Em 1 ano após a mesma, 53,9 % podiam andar sem ajuda; 39,8% eram capazes de comer, vestir-se e tomar banho sozinho e só 14% eram completamente independentes²⁵.

Conclusão

Pacientes com osteoporose estão sujeitos a fraturas as quais são causa importante de morbidade e, no caso de fratura do quadril, de mortalidade. Quase todos os seus portadores sofrem com sérias alterações em qualidade de vida, especialmente aqueles com fraturas múltiplas. Tão importante quanto desenvolver novos fármacos que venham

combater esta doença é ensinar a população a adotar hábitos de vida saudáveis que permitam preveni-la ou minimizar as suas consequências.

Referências bibliográficas:

- 1- COBBS, E.L.; RALAPATI, N.A. Women's Health issues: part I. Health of older women. **Med Clin North Am**, 82:127-144, 1998.
- 2- MASCARO, A.S. **O que é velhice**. (Coleção Primeiros Passos) São Paulo Brasiliense, 1997.
- 3- WASTNEY, M.E.; MARTIN, B.R.; PEACOCK, M. et al. Changes in calcium kinetics in adolescent girls induced by high calcium intake. **J Clin Endocrinol Met**, 85: 4470-4475, 2000.
- 4- LAU, E.M.C.; WOO, J. Nutrition and osteoporosis. **Cur Op Reumatol**, 10:368-372, 1998.
- 5- SKARE, T.L.; Osteoporose. In Skare TL, **Reumatologia-princípios e prática**, Guanabara Koogan, RJ: 248-259, 1999.
- 6- DAWSON-HUGUES, B.; KRALL, E.A.; DALLAL, G.E.; HARRIS, S.; SOKOLL, L.J.; FALCONER, G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. **Ann Inter Med**, 115:505-512, 1991.
- 7- DAWSON-HUGUES, B.; HARRIS, S.S.; KRALL, E.A.; GERARD, E.D. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone loss in man and women 65 years age and older. **N Engl J Med**, 337:670-676, 1997.
- 8- CHAPUY, M.C.; ARLOT, M.E.; DELAMS, P.D.; MEUNIER, P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. **Brit Med J**, 308:1081-1082, 1994.
- 9- KERSTETTER, J.E.; MITNICK, M.; GUNDENBERG, et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. **J Clin Endocrinol Met**, 84:1052-1055, 1999.
- 10- COHEN, A.J.; ROE, F.L. Review of risk factors for osteoporosis with particular preference to a possible aetiological role of dietary salt. **Food Chem Toxicol**, 38:237-253, 2000.
- 11- LLOYD, T.; JOHNSON-ROLLINGS, N.; EGGLI, D.F.; KIESELHORST, K.; MAUGER, E.A.; CUSATIS, D.C. Bone status among postmenopausal women with different habitual caffeine intakes; a longitudinal investigation. **J Am Coll Nutr**, 19:256-261, 2000.
- 12- FERRINI, R.; BARRET-CONNOR, E. Caffeine intake and endogenous Sex steroid levels in postmenopausal women. **Am J Epidemiol**, 144:642-644, 1996.
- 13- KIEL, D.P.; FELSON, D.T.; HANNAN, M.T.; ANDERSON, J.J.; WILSON, P.W. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. **Am J Epidemiol**, 132:675-684, 1990.
- 14- BARRET-CONNOR, E.; CHANG, J.C.; EDELSTEIN, S.L. Caffeine-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. **JAMA**, 271:280-283, 1994.
- 15- HEGARTY, V.M.; MAY, H.M.; KHAW, K.T. Tea drinking and bone mineral density in older women. **Am J Clin Nutr**, 71:1003-1007, 2000.
- 16- ANDERSON, J.J.B.; RONDANO, P.; HOLMES, A. Nutrition, life style and quality of life. **Scand J Rheumatol**, S-103: 65-74, 1996.
- 17- HARPER, K.D.; WEBER, T.J. Secondary Osteoporosis. **Endocrinol Metabol Clinics**, 27:325-348, 1998.
- 18- DESCONHECIDO. **Scand J Rheumatol**, 25 (S-103):119-122, 1996.
- 19- CORNUZ, J.; FESKANICH, D.; WILLET, W.C.; COLDITZ, G.A. Smoking, smoking cessation and risk of hip fractures in women. **Am J Med**, 106:311-314, 1999.
- 20- VAN THIEL, D.H.; GALVAO TELES, G.; MONTERIO, E. et al. The phytoestrogens present in de-ethanolized bourbon are biologically active. **Alcool Clin Exp Res**, 15:822-823, 1991.
- 21- GANRY, O.; BAUDOIN, C.; FARDELLONE, P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women. **Am J Epidemiol**, 151:773-80, 2000.
- 22- MICHELSON, D.; STRATAKIS, C.; HILL, L. et al. Bone mineral density in women with depression. **N Engl J Med**, 335:1176-1181, 1996.
- 23- CHRISTMANS, C.; ANDERSEN, R.A. Exercise and old patients: guidelines for the clinician. **J Am Geriatr Soc**, 48:241-249, 2000.
- 24- World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to ascreening for post menopausal osteoporosis. Report of WHO study group. Geneva WHO, **Technical Report Series** nº 843, 1994.
- 25- JOHNELL, O. Advances in osteoporosis: Better identification of risk factors can reduce morbidity and mortality. **J Int Med**, 239:299-304, 1996.
- 26- COOK, D. J.; GUYATT, G.H.; ADACHI, J.D. et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. **Arthritis & Rheum**, 36:750-756, 1993.
- 27- WALKER-BONE, K.; DENNISON, E.; CHIR, B.; COOPER, C. Epidemiology of osteoporosis. **Rheum Dis Clin North Am**, 27(1):1-18, 2001.
- 28- LYLES, K.W.; GOLD, D.T.; SHIPP, K.M.; PIEPER, C.F.; MARTINEZ, S.; MULHAUSEN, P.L. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. **Am J Med**, 94:595-601, 1993.
- 29- ENSRUD, K.E.; THOMPSON, D.E.; CAULEY, J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. **J Am Geriatr Soc**, 48:421-249, 2000.
- 30- GOLDSTEIN, J.; ZUCKERMAN, J.D. Selected orthopedic problems in the elderly. **Rheum Dis Clin North Am**, 26:593-616, 2000.
- 31- CREE, M.; SOSKOLNE, C.L.; BELSEK, E. et al. Mortality and institutionalization following hip fractures. **J Am Geriatr Soc**, 48:283-288, 2000.

ANÚNCIO MERCK

BIOLOGIA MOLECULAR

CARCINOGENESE MAMÁRIA

RICARDO RIBEIRO GAMA¹
LEÔNIDAS NORONHA SILVA²

Palavras Chave: Câncer de mama, carcinogênese, oncogenes, genes supressores de tumor
Key Words: Breast cancer, carcinogenesis, oncogenes, tumor suppressor genes

Resumo

A compreensão do processo de carcinogênese no parênquima mamário e da tênue linha que define a ação dos hormônios ovarianos neste local, separando o desenvolvimento normal da glândula, do primeiro passo que possa levar à proliferação celular exacerbada e com isso ao câncer, possibilitará o desenvolvimento de novas drogas que possam atuar principalmente como quimiopreventivos. Sabendo que a grande maioria dos tumores é esporádica e que diversas alterações genéticas se acumulam para dar origem à neoplasia em questão, torna-se essencial o estudo destes passos no processo de carcinogênese já que estes estão diretamente ligados ao prognóstico das pacientes com esta neoplasia maligna.

Abstract

The effects of ovarian hormones on the breast illustrate the normal development of this gland that goes hand in hand with its susceptibility to cancer. Nowadays it is important to understand all the steps of the mammary carcinogenesis as they represent prognostic factors to the patients with breast cancer. We believe that in the next future, new drugs that act in these steps will be used as important chemopreventive agents in a group of patients with such a disease.

Introdução

Como a grande maioria dos tumores, o câncer de mama resulta do acúmulo de mutações em genes responsáveis pelo controle da proliferação epitelial, diferenciação celular e morte celular programada (apoptose).

O câncer hereditário da mama (transmitido por células germinativas), representa de 5 a 10% dos casos do câncer de mama.

Estudando famílias com casos de câncer de mama e ovário, identificou-se mutação em dois genes supressores de tumor já bastante conhecidos: BRCA1 e BRCA2. É conhecido que o câncer apenas se expressará quando ocorrer a perda da heterozigose, ou seja, é necessário que ocorra a inativação somática do segundo alelo (esporádico), a qual associada à mutação germinativa (câncer hereditário) do primeiro alelo, completam a recessividade, levando à perda de função do gene supressor de tumor, o que desencadeará uma proliferação celular exacerbada. A maioria das mutações em BRCA1 e BRCA2 ocorrem devido à formação de proteínas truncadas ou pela ausência de uma das proteínas codificadas pelos genes citados acima.

Ainda no câncer hereditário, a mutação do gene supressor p53, está associada a uma pequena parcela dos casos de câncer de mama. Já o gene ATM (*"ataxia-telangiectasia mutated"*), tem papel conhecido na predisposição ao câncer de mama.

A grande maioria das neoplasias maligna da mama ocorre por mutação de células somáticas, o que configura o caráter esporádico de tal mutação. Mais de 90% dos casos são da forma esporádica com algumas alterações genéticas conhecidas as quais apresentam valor prognóstico.

A primeira delas é a amplificação do gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF), conhecido como ERBB2. O transtuzumab, um conhecido anticorpo monoclonal contra o receptor codificado por ERBB2, já vem sendo utilizado na prática clínica nas pacientes com superexpressão do receptor em questão.

No processo que culminará com a transcrição de proteínas envolvidas diretamente no ciclo celular, o caminho até o núcleo é um tanto complexo. Da ligação fator - receptor na membrana citoplasmática até a fosforilação de proteínas chaves essenciais na ativação do ciclo, as chamadas CDK-ciclina, as quais encaminham a célula da fase preparatória (G1) para a fase de síntese de DNA (S), diversas mutações têm sido descritas nas pacientes com câncer de mama. Mutações nas proteínas da família RAS, as quais propagam pelo citoplasma, os sinais de ativação dos fatores transcricionais no núcleo, estão presentes em mais de 50% das neoplasias malignas da mama em humanos. Sabemos que NEU (o receptor codificado por ERBB2), atua através de RAS, a qual, ao chegar no núcleo, ativa a ciclina D1 que terá papel primordial no ciclo celular como visto acima.

A superexpressão de ciclina D1 é encontrada em próximo da metade de todos os cânceres de mama e virtualmente em todos os carcinomas lobulares e ductais estrogênio positivos. Tanto a amplificação do gene que codifica NEU como a da que codifica ciclina D1 (gene CCND1), parecem estar associados a tumores mais agressivos e, portanto, a um grupo de pacientes com pior prognóstico. O uso de transtuzumab bloqueia NEU e indiretamente RAS, logo, terá atuação também sobre ciclina D1.

Mas a ciclina D1 não é a única envolvida na ativação do ciclo celular. Como visto em edições anteriores desta revista, a ciclina E e outras variantes de ciclina D, como a ciclina D2 também atuam na passagem da célula da fase G1 para a S. Além disso, a ciclina D1 não é ativada somente pela via RAS, mas também pela via transcricional MYC, que parece ativar também ciclina D2 e encontra-se mutado em alguns casos de câncer de mama. Logo, pacientes que apresentam mutações em NEU ou RAS podem se beneficiar do uso de inibidores de ciclina D1 (testado em cobaias em nível de laboratório), pois NEU e RAS atuam através da ciclina em questão; o mesmo não acontecendo para MYC, pois este apresenta uma via alternativa de ativação do ciclo através da ciclina D2, a qual não está inativada. Acredita-se que a associação de inibidores de ciclina D1 com transtuzumab tenham efeito somatório na quebra desta etapa da carcinogênese relacionadas com NEU, RAS e ciclina D1. Como existem outras vias de ativação de ciclina D, tais inibidores funcionariam muito mais como quimiopreventivos do que como agentes terapêuticos.

Ainda no câncer de mama esporádico, perdas de grandes regiões cromossômicas envolvendo o locus do gene supressor BRCA1 foram detectadas em 40 a 80% dos casos. Já com BRCA2, tais alterações são mais difíceis de serem demonstradas, sendo que alguns autores relataram perda da heterozigose em cerca de 30% dos casos de câncer de

1 - Preceptor do Serviço de Cancerologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

2 - Preceptor da Mastologia do Serviço de Cancerologia do HUEC

e-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

mama esporádico.

A inativação de p53 ocorre em metade dos tumores esporádicos associados à perda do alelo selvagem e, que quando presente, também está associada a tumores mais agressivos, portanto, de pior prognóstico.

A atuação do estrogênio e da progesterona no tecido mamário é crucial para a manutenção da proliferação celular normal. Acredita-se que um estímulo hormonal exacerbado leve à proliferação celular anômala, provavelmente por estimularem ciclina D1 em demasia.

Todas estas descobertas em relação às mutações envolvendo oncogenes e genes supressores de tumor (BRCA1, BRCA2, ciclina D1, ciclina D2, ciclina E, RAS, MYC, NEU-ERBB2, p53, ATM) e suas diferentes vias de ação a nível molecular, nos fazem entender melhor a complexa carcinogênese mamária e sua associação com os hormônios ovarianos: estrogênio e progesterona. Só assim, com a abertura do conhecimento na área molecular, culminaremos com o desenvolvimento de drogas que bloqueiem os passos da carcinogênese, as quais apresentarão importante efeito quimiopreventivo. Muitos destes estudos terão que sair dos laboratórios (cobaias) e passarem a ser desenvolvidos em humanos. Só assim saberemos se o mesmo que é visto em tais animais também ocorre no homem, o que poderá representar um grande avanço no tratamento e prevenção desta neoplasia, neste século que apenas se inicia.

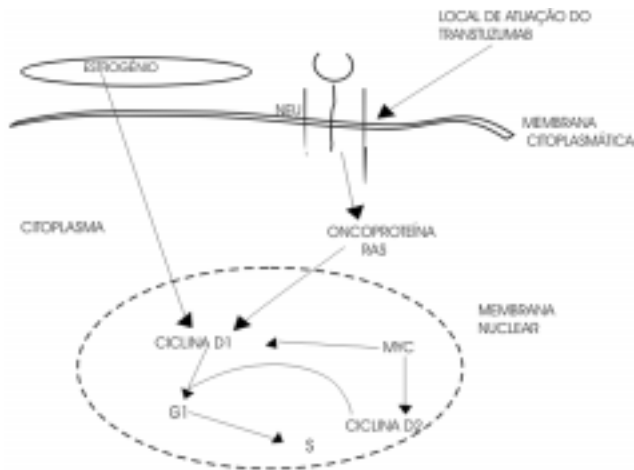


Figura 1: Processo de Carcinogênese Mamária (adaptado da referência bibliográfica 1)

Referencias bibliográficas

- 1- CHODOSH, L.A The Reciprocal Dance between Cancer and Development. **NEJM**, 347(2):134-136, 2002.
- 2- ROSSI, B.M.; PINHO, M. Genética e Biologia Molecular para o Cirurgião, **Editora Lemar**, 1º ed., 1999.
- 3- BRENTANI, M.M.; COELHO, F.R.G.; IYAYASU, H.; KOWALSKI, L.P. Bases da Oncologia, **Editora Lemar**, 1º ed., 1998.



ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DO METABOLISMO OXIDATIVO EM FAGÓCITOS NO *DIABETES MELLITUS* INDUZIDO POR ESTREPTOZOTOCINA: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS WISTAR

MARIA AUGUSTA K. ZELLA¹

JOÃO CARLOS D. REPKA²

Palavras chave: diabetes mellitus, nitroblue tetrazolium, metabolismo oxidativo.

Keywords: diabetes mellitus, nitroblue tetrazolium, oxidative metabolism

Resumo

Objetivo: Analisar o metabolismo oxidativo dos leucócitos em ratos diabéticos em hiperglicemia e após controle da glicemia com insulina utilizando o teste nitroblue tetrazolium (NBT). **Métodos:** Estudo experimental controlado com avaliação do metabolismo oxidativo através do teste com o corante nitroblue tetrazolium em sangue periférico e líquido peritoneal. Para indução do diabetes utilizou-se estreptozotocina, via intraperitoneal. O grupo tratado recebeu insulina NPH, após diagnóstico de DM, na dose de 10 a 20 U/kg/dia, por quatro dias. **Resultados:** O grupo diabético reduziu o NBT em $20,45 \pm 7,07\%$, enquanto o grupo controle o reduziu em $36,9 \pm 15,55\%$ ($p < 0,044$). O grupo diabético tratado reduziu o NBT em $66,8 \pm 11,14\%$ ($p < 0,002$) quando comparado ao grupo controle, e teve $p < 0,00013$ quando comparado ao grupo diabético. Analisando o número de células reductoras de NBT em líquido peritoneal, o grupo diabético reduziu o NBT em $15,05 \pm 5,64\%$, enquanto o grupo controle o reduziu em $29,95 \pm 14,22\%$ ($p < 0,044$). O grupo diabético tratado reduziu o NBT em líquido peritoneal em $38,72 \pm 16,61\%$ ($p < 0,30$), quando comparado ao grupo controle, e teve $p < 0,002$ quando comparado ao grupo diabético. **Conclusões:** Sugerir que a terapia com insulina melhora os níveis de produção de radicais livres intrafagocíticos. Os radicais livres intrafagocíticos produzidos através desse metabolismo têm importante papel na efetiva destruição de microrganismos pelos fagócitos.

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyze the oxidative metabolism of leukocytes in Wistar rats with streptozotocin (STZ) induced Diabetes mellitus (DM), before and after glycemic control with insulin. The nitroblue tetrazolium (NBT) assay was employed to study the oxidative metabolism efficiency. **Methods:** After having DM diagnosed, the treated group received NPH insulin at 10 to 20 U/kg per day, for 4 days. **Results:** When the number of NBT-reducing cells was quantified, it was found that the diabetic group reduced NBT by $20.45 \pm 7.07\%$, while the control group reduced it by $36.9 \pm 15.55\%$ ($p < 0.044$). The treated diabetic group reduced NBT by $66.8 \pm 11.14\%$ ($p < 0.002$) in contrast to the control group, and $p < 0.00013$ when compared to the diabetes group. Analyzing the NBT-reducing cells in the peritoneal fluid, the diabetic group reduced NBT by $15.05 \pm 5.64\%$, while the control group reduced it by $29.95 \pm 14.22\%$ ($p < 0.044$). The treated diabetic group reduced NBT in the peritoneal fluid by $38.72 \pm 16.61\%$ ($p < 0.30$) in contrast to the control group, and $p < 0.002$ when compared to the diabetic group.

Conclusions: In the face of those results, it may be suggested that insulin therapy improves intraphagocytic free radical production. The intraphagocytic free radicals produced by this metabolism play a key role in the effective destruction of microorganisms by phagocytes.

Introdução

A infecção está entre as complicações mais graves para o diabético e é reconhecida como causa significativa de morbi-mortalidade nessa população de pacientes²⁰.

Antes do advento da insulina, 15-20% de todas as mortes por diabetes mellitus (DM) tinham relação com infecção²⁰. A antibioticoterapia reduziu esse índice para 1,5%⁴. Entretanto, apesar dessa diminuição significativa, a infecção ainda determina importante morbidade²⁰.

Um conceito clínico de longa data é de que a infecção tende a ser mais freqüente e grave nos pacientes diabéticos^{16,20}. Contraindo-se a essa "verdade clínica", a revisão de WHEAT²³ constatou que apenas a bacteriúria era prevalente em mulheres adultas diabéticas.

As primeiras observações sugeriam que pacientes com diabetes controlado apresentavam a mesma suscetibilidade a infecção dos não-diabéticos. Entretanto havia maior freqüência de infecção nos pacientes com diabetes não-controlado durante a cetoacidose²⁰. Contudo, com KENTON et al, surgiu o conceito de que a própria hiperglicemia pode alterar certas etapas-chaves na defesa humoral do hospedeiro e até mesmo aumentar a virulência de alguns microrganismos²⁰.

Níveis de glicemia entre 199 mg/dl e 270 mg/dl têm sido relacionados com piora da função fagocitária, *in vitro* e nas triagens clínicas⁹.

RAYFIELD et al¹⁸ observaram em um grupo de pacientes diabéticos assintomáticos correlação entre a prevalência de infecção e glicemia elevada. Foram documentados 282 infecções em 114 pacientes, com o percentual de infecção crescendo de maneira linear direta, de acordo com a glicemia. A incidência de infecção foi duas vezes mais alta quando os níveis de glicemia ficaram entre 216 mg/dl e 291 mg/dl (30% versus 60% de prevalência).

Inúmeras variáveis podem contribuir para tornar o diabético não-controlado vulnerável a infecção, incluindo-se a desidratação secundária a diurese osmótica, o estado nutricional comprometido e as complicações de longo prazo próprias da doença, tais como insuficiência vascular e neuropatias²¹. Além disso, a hiperglicemia e a cetoacidose diabética podem por si só produzir alterações no soro e em tecidos, favorecendo o crescimento e a replicação de algumas bactérias e fungos^{1, 5}.

1- Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Pós-graduanda do Curso de Mestrado em Clínica Médica, UFPR. Professora Auxiliar de Propedêutica Médica Faculdade Evangélica do Paraná – Curso de Medicina. Professora Titular da Cadeira de Patologia do Curso de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná

2- Professor Titular Microbiologia e Imunologia da Faculdade Evangélica do Paraná – Curso de Medicina. Doutor em Imunologia pelo Instituto Pasteur, Paris. Coordenador Ensino Pesquisa Hospital Angelina Caron Campina Grande do Sul - Paraná.
e-mail: mkzella@hotmail.com

Apesar de inúmeras evidências apontarem para aumento na frequência de infecção em pacientes diabéticos, anormalidades dos mecanismos de defesa não têm sido convincentemente demonstradas. Há hipóteses de que alguns mecanismos de defesa do hospedeiro com DM em vigência de infecção apresentam funcionalidade diminuída. Fatores como a quimiotaxia dos neutrófilos⁶, aderência ao endotélio vascular; fagocitose², morte intracelular, opsonização sérica e imunidade celular imediata¹⁶ estariam alterados no diabético.

Poucos estudos têm examinado mais que um parâmetro de defesa nesses pacientes. As defesas do hospedeiro são sobrepostas, e um achado laboratorial de alteração imunológica não significa obrigatoriamente suscetibilidade clínica.

Entretanto, a combinação de defeitos no paciente com diabetes não-controlado pode aumentar não só a possibilidade de adquirir infecções, como também o grau de severidade da doença. A relação comensal de muitas bactérias de baixa virulência só é mantida se a função do neutrófilo for normal. Recentes análises dos defeitos das funções dos neutrófilos têm mostrado que a atividade dos fagócitos na defesa do hospedeiro não pode ser restituída por anticorpos, complemento, linfócitos ou outros fatores, e que o metabolismo fagocítico de oxigênio é essencial para a morte da maioria das bactérias e fungos⁷.

Por outro lado, a insulina tem efeito promotor do metabolismo oxidativo das células, melhorando a capacidade fagocítica dos macrófagos, bem como a produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e aumentando o metabolismo de glicose⁷.

Assim, considerando as controvérsias clínicas no estudo da infecção no diabetes e o efeito da insulina no metabolismo oxidativo, objetivou-se no presente estudo analisar o metabolismo oxidativo dos leucócitos em ratos diabéticos em hiperglicemia e após controle da glicemia com insulina.

MÉTODOS

Adotou-se como indicador do metabolismo oxidativo em fagócitos a redução do corante nitroblue tetrazolium (NBT) em amostras de sangue e líquido peritoneal de animais diabéticos, diabéticos tratados com insulina e controles.

Foram utilizados 30 ratos albinos machos (*Rattus Norvegicus*, Rodentia, Mammalia, Wistar), com peso variando entre 250 e 312 g. Os animais foram alojados em grupos de 5 em caixas de polipropileno, em temperatura controlada entre 19 e 22°C, umidade relativa do ar de 50 a 60%, recebendo água e ração específica para a espécie (Nüvilab® Cr1, Nuvital), *Ad Libitum*, durante 15 dias, para adaptação às condições laboratoriais. No manejo dos animais seguiu-se os Princípios Éticos de Experimentação Animal Preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea-1994). Utilizou-se estreptozotocina (ZANOZAR-UPJOHN®) na dose de 90 mg/kg^{6, 7, 10}, inoculada por via intraperitoneal no quadrante inferior direito com seringa de 1 ml e agulha 13x4,5 mm, descartáveis, recebendo água e ração especial por 72 horas.

Após 72 horas da indução do diabetes, os ratos eram anestesiados e pesados em balança eletrônica Helmac®. Depois era coletada amostra de sangue por punção caudal. Procedeu-se à dosagem de glicemia em monitor de glicemia capilar (Boehringer Mannheim®) com tiras específicas. Previamente ao uso, o aparelho era calibrado de acordo com solução padronizada de glicose. Considerou-se diabético o rato com nível glicêmico maior ou igual a 200 mg/dl, sem restrição dietética¹³. Cada animal era anestesiado por inalação de éter sulfúrico comercial e submetido à punção intracardiaca realizada com seringa heparinizada. O material era colocado em tubo de propileno corning® 25319-15, para

posterior realização do teste do NBT e leucograma num prazo máximo de 30 minutos.

Por microscopia óptica era visualizada a formazana no citoplasma dos fagócitos e quantificada num total de 100 fagócitos por amostra. O resultado era expresso em porcentagem de células portadoras de formazana citoplasmática.

Posteriormente o animal era submetido a laparotomia com dissecação da pele para inoculação de 10 ml de solução tampão fosfato pH 7,2 (pbs)⁸. A fâscia peritoneal era aberta para retirada de amostra do líquido peritoneal, o qual era colocado também em tubo de polipropileno para posterior realização do teste do NBT.

As amostras de sangue e líquido peritoneal, tanto dos animais diabéticos como dos animais controles, foram processadas simultaneamente. De cada amostra eram recolhidos, com pipeta automática Gilson®, 5 ml das amostras de sangue e líquido peritoneal e incubados com 50 mcl de solução de lipopolissacarídeo (Sigma® 2630) durante 15 minutos em temperatura ambiente e 15 minutos a 37°C. Após esse período, eram adicionados 50 mcl de NBT previamente diluído em 1 ml de PBS e a mistura novamente incubada por 15 minutos a 37°C⁸.

Após adição de 50 mcl de solução de Turck em 20 mcl da suspensão celular incubada com NBT, eram preparadas lâminas com essa solução e feita a contagem em microscópio sob magnificação de 40x.

O número e o aspecto morfológico dos neutrófilos e monócitos periféricos era avaliado através de lâminas com esfregaço de sangue periférico.

Setenta e duas horas após a indução do diabetes, no grupo diabético tratado era iniciada terapia com insulina NPH 10 a 20 U/kg/dia¹⁴, por 72 horas. A glicemia era avaliada no primeiro, segundo, terceiro e quarto dia da terapia com insulina. No dia do sacrifício (quarto dia), os animais recebiam a dose de insulina NPH após exame da glicemia capilar, e 12 horas depois eram sacrificados, verificando-se então peso, leucograma, glicemia e metabolismo oxidativo pelo teste do NBT em sangue periférico e líquido peritoneal.

Na análise estatística estudou-se a suposição de normalidade das variáveis peso, dose de estreptozotocina e glicemia, para posterior aplicação de testes estatísticos paramétricos. Não atendida essa suposição, aplicava-se um teste não-paramétrico para comparação dos grupos controle, diabético e diabético tratado. Foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis, complementado com o teste d.m.s. quando havia pelo menos uma diferença significativa. No grupo diabético tratado, para comparação dos períodos de avaliação foi aplicado o teste de Friedman complementado com o teste d.m.s. No grupo diabético, para comparação do peso inicial com o peso final foi aplicado o teste de Wilcoxon quando a suposição de normalidade era atendida para aplicação de teste paramétrico (NBT, sangue e peritônio), aplicava-se a análise de variância simples ("anova oneway"). Na ilustração gráfica dos resultados foram utilizados os gráficos *box-plots* e *whisker-plot*.

RESULTADOS:

1. Peso Inicial dos Ratos

De acordo com o teste não-paramétrico de Kruskal Wallis (H=0,51377), não existiu diferença significativa entre os grupos com relação ao peso inicial dos ratos (p=0,77). Tabela 1.

2. Avaliação do peso no grupo diabético

Comparando o peso inicial e o peso na eutanásia no grupo diabético utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon (T=12), o qual não identificou diferença significativa

entre o peso inicial e o peso no momento da eutanásia dos ratos do grupo diabético ($p=0,065$). A tabela 2 relaciona as médias dos pesos observados no grupo diabético.

GRUPOS	MÉDIAS	N	D.P.
Controle	279,2	10	40,85
Diabético	265,2	10	18,07
Diabético Tratado	279,3	10	47,94
N= número de animais	DP= desvio padrão	$p=0,77$	

Tabela 1 – Peso médio inicial dos grupos estudados (em gramas).

PESO	N	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	D.P.
Inicial	10	265,2	237,6	300	18,07
Eutanásia	10	242,39	187	331	43,09

N= número de animais; D.P.= desvio padrão; $p= 0,065$.

Tabela 2 – Peso inicial e peso no momento da eutanásia (gramas).

3. Avaliação do peso no grupo diabético

A tabela 3 explicita a variação média do peso dos animais do grupo diabético durante o período da terapia com insulina.

Através do teste não-paramétrico de Friedman para comparação de K tratamentos relacionados, foi encontrada diferença significativa entre os pesos durante o experimento [ANOVA Qui-quadrado ($N=10$, $df=3$)= $10,86735$ ($p<0,01247$)].

Através do teste d.m.s. observou-se diferenças significativas entre os pesos dos ratos do grupo diabético tratado no dia 4 da terapia com insulina em relação aos pesos do dia 2 e 3.

PESO	N	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	D.P.
Dia 1 da terapia com insulina	10	261,3	203	342	46,97
Dia 2 da terapia com insulina	10	260	207	344	44,81
Dia 3 da terapia com insulina	10	267,9	211	385	55,10
Dia 4 da terapia com insulina	10	277,3	224	357	44,00

N= número de animais; D.P.= desvio padrão

Tabela 3 – Avaliação da evolução do peso (G) durante a terapia com insulina no grupo diabético tratado

4. Taxa de glicemia

Considerando que essa variável não apresentava a suposição de normalidade, realizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis ($H=21,25$), verificando-se a existência de diferenças significativas entre os grupos ($p=0,00001$).

Essas diferenças foram identificadas através do teste de d.m.s, verificando-se existir diferença significativa entre o grupo diabético e o grupo controle ($p<0,005$) e entre o grupo diabético e o grupo tratado ($p<0,001$), não havendo diferença significativa entre o grupo controle e o grupo tratado no dia da eutanásia ($p=0,30$). A tabela 4 resume os resultados das médias de glicemias nos grupos estudados.

GRUPOS	MÉDIAS	N	D.P.
Controle	122,5	10	23,42
Diabético	368,3	10	56,25
Diabético Tratado	100,2	10	32,90

N= número de animais; DP= desvio padrão; $p< 0,005$ controle x diabético; $p< 0,001$ diabético tratado no dia da eutanásia x diabético; $p= 0,30$ controle x diabético tratado no dia da eutanásia

Tabela 4 – Glicemia dos grupos estudados (mg/dl)

5. Evolução da glicemia durante o tratamento com insulina no grupo diabético tratado.

Realizado o teste não-paramétrico de Friedman para comparação das glicemias observadas durante o período de terapia com insulina NPH humana obteve-se $p<0,0005$. Segundo o teste d.m.s., as glicemias no momento da eutanásia (dia 4 a tarde da terapia com insulina) foram significativamente diferente das glicemias do primeiro, segundo e terceiro dia da terapia com insulina. A tabela 5 demonstra a glicemia média observada durante o período de terapia com insulina.

DIA DA TERAPIA COM INSULINA	N	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	D.P.
Dia 1	10	378,6	292	476	53,27
Dia 2	10	414	194	532	110,43
Dia 3	10	436,7	335	527	58,97
Dia 4 manhã	10	224,7	70	467	162,64
Dia 4 tarde ¹⁾	10	100,2	70	179	32,90

Glicemia no momento da eutanásia; N= número de animais; D.P.= desvio padrão.

Tabela 5 - Glicemia observada durante o período de insulinação (mg/dl).

6. Doses de insulina administradas ao grupo diabético tratado

A Tabela 6 refere-se a variação das doses de insulina administradas durante o período da terapia com insulina.

Através do teste não-paramétrico de Friedman para comparação de K tratamentos relacionados, comprovou-se diferença significativa entre as doses utilizadas para o controle da glicemia [(ANOVA Qui-quadrado ($N=10$, $df=3$)= $=26,01176$) ($p<0,00001$)]. O teste d.m.s. revelou as diferenças significativas entre as doses utilizadas nos dias um, dois, três e quatro da terapia com insulina. O gráfico 1 demonstra as doses administradas no grupo diabético tratado.

	N	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	D.P.
Dose do Dia 1	10	2,128	0,14	4	1,23
Dose do Dia 2	10	3,428	0,28	5	1,27
Dose do Dia 3	10	4,416	2,78	5	0,87
Dose do Dia 4	10	5,4	4	7	0,96

N= número de animais; D.P.= desvio padrão

Tabela 6 -Variação das doses de insulina administradas durante o período de terapia com insulina no grupo diabético tratado.

7. Teste do Nitroblue Tetrazolium

Na tabela 7 avaliou-se comparativamente fagócitos de sangue e líquido de cavidade peritoneal dos grupos controle, diabético e diabético tratados em relação ao teste do nitroblue tetrazolium.

Na avaliação do metabolismo oxidativo através da quantificação de células reductoras do nitroblue tetrazolium em sangue periférico, realizou-se análise de variância simples, uma vez que a suposição de normalidade e de homogeneidade das variâncias foi atendida. Essa análise apontou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,00001$). Realizado o teste de Tukey para identificar as diferenças significativas, constatou-se que o grupo controle diferia significativamente do grupo tratado ($p < 0,002$) e do grupo diabético ($p < 0,044$). Essa diferença significativa também foi observada quando se comparou o grupo tratado e o grupo diabético ($p < 0,00013$). Para a variável NBT peritônio, realizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis ($H = 12,30$), verificando-se existirem diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,0021$). As diferenças apontadas foram identificadas através do teste de d.m.s., segundo o qual o grupo diabético era diferente do grupo controle ($p < 0,04$) e do grupo tratado ($p < 0,002$); mas nenhuma diferença foi observada entre o grupo controle e o grupo tratado ($p = 0,30$).

GRUPOS	SANGUE				LÍQUIDO DE CAVIDADE PERITONEAL			
	Médias	N	Mediana	DP	Médias	N	Mediana	DP
Controle	36,9	10	35	15,55	29,95	10	26,5	14,22
Diabético	20,45	10	15	7,07	15,05	10	14,0	5,64
Diabético tratado	62,8	10	70	11,14	38,72	10	34,0	16,61

Tabela 7 - Demonstrativo da avaliação do metabolismo oxidativo em sangue e líquido de cavidade peritoneal através do teste do nitroblue tetrazolium (NBT) (%).

8. Avaliação do leucograma

Nenhuma diferença quantitativa estatisticamente significativa foi observada entre os grupos em relação à contagem de leucócitos e seu diferencial (Tabela 8).

	CONTROLE	DIABÉTICO	DIABÉTICO TRATADO
Leucócitos totais	$10,9 \times 10^3/\text{ml}$	$9,20 \times 10^3/\text{ml}$	$9,13 \times 10^3/\text{ml}$
Neutrófilos polimorfonucleares	10%	16%	14%
Eosinófilos	1%	0	1%
Monócitos	0	0	0
Linfócitos	88%	76%	81%

Tabela 8 – Comparação do leucograma entre os grupos controle, diabético e tratado.

DISCUSSÃO

Alguns trabalhos *in vitro* não conseguem determinar diferenças entre leucócitos de indivíduos diabéticos e leucócitos de indivíduos normais. Entretanto estudos *in vivo* referem pior atuação dos leucócitos de diabéticos em relação aos de grupos controles, em decorrência possivelmente de um defeito enzimático⁴.

Neste estudo conseguiu-se desenvolver grupos homogêneos de animais diabéticos não-cetóticos, sem defeitos quantitativos dos polimorfonucleares, com o uso de estreptozotocina (STZ). A estreptozotocina induz diabetes tipo 1

pela destruição de células beta por linfócitos T CD4 e CD8, via liberação de interferon gama (IFNgama). Essa citocina produz dano pancreático por aumentar as classes I e II dos antígenos MHC e, conseqüentemente, a identificação das células beta por células T citotóxicas¹¹.

No modelo de diabetes induzido pela estreptozotocina é observada supressão da função das células T, associada com atrofia do timo e dos tecidos linfóides periféricos¹³. Entretanto apenas grandes doses de STZ (250 mg) podem induzir inibição da síntese de DNA na medula óssea¹³. Neste experimento, em que foi utilizada a dose de 90 mg de STZ, não se notou alteração no leucograma em relação ao grupo controle.

A fagocitose pode ser considerada evento de grande gasto metabólico de energia-ATP. A eficácia da fagocitose é dependente de perfeito ajuste metabólico, que culmina com a morte intracelular do patógeno. A insulina tem efeito promotor do metabolismo oxidativo das células, melhorando a capacidade fagocítica dos macrófagos, bem como a produção de peróxido de hidrogênio, aumentando o metabolismo de glicose além de diminuir o metabolismo da glutaminase¹⁷.

No estudo das etapas da morte intracelular, o teste do NBT foi desenvolvido como adaptação prática de fatos conhecidos previamente sobre os eventos oxidativos que ocorrem durante a fagocitose, os quais incluem aumento do consumo de oxigênio, aumento da atividade do desvio hexose monofosfato e aumento da formação do peróxido de hidrogênio. Tais eventos são associados com atividade da NADH oxidase¹². O metabolismo oxidativo é um evento peculiar dos fagócitos quando expostos a estímulos apropriados que resultam em aumento do consumo de oxigênio, com conseqüente formação de radicais de oxigênio, os quais compõem o sistema microbicida dos fagócitos. Para avaliar a formação desses radicais livres utilizou-se a coloração com NBT, que é um receptor de elétrons: após a ativação do metabolismo oxidativo por lipopolissacarídeo de bacilos gram-negativos, o corante é reduzido pela NADH-oxidase, formando um produto azul-escuro insolúvel denominado formazana.

Esse teste é relativamente fácil de realizar e reflete a produção de superóxido na explosão respiratória depois da fagocitose. É utilizado principalmente para triagem da doença granulomatosa crônica. Algumas outras condições, como deficiência total da glicose-6-fosfato desidrogenase leucocitária (DG6F) ou utilização concomitante de D-penicilamina, resultam num teste NBT anormal¹⁵.

Estudos comparando as funções bacteriostáticas, fagocítica e bactericida no diabetes em relação à doença granulomatosa crônica relatam que os neutrófilos não são capazes de destruir *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*¹⁰; por outro lado, são capazes de limitar a evolução populacional infectiva de bactérias como o *Streptococcus* sp., não-produtoras de catalase, enzima que destrói o peróxido produzido pelo sistema bactericida dos neutrófilos¹⁰.

A cor azulada da formazana em leucócitos humanos foi atribuída inicialmente à combinação de NADH, NBT oxidado e NADH oxidase, que poderia resultar em redução do corante à forma insolúvel, a formazana. O teste pode ser realizado sem adição de NADH, porque a produção de NADH endógeno pela via glicolítica anaeróbica não é alterada em leucócitos normais ou em células de pacientes com doença granulomatosa crônica¹².

A ausência total da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase leucocitária tem sido associada a um quadro clínico semelhante ao da doença granulomatosa crônica.

Acredita-se que o distúrbio dos leucócitos seja resultante da produção deficiente de NADPH. A avaliação laboratorial desses pacientes revela anormalidades no tes-

te do NBT, destruição intracelular, resposta de quimioluminescência e produção do peróxido de hidrogênio. O diagnóstico pode ser estabelecido pela análise espectrofotométrica, na qual a produção inicial do NADPH é medida numa reação em que o NADP e a glicose-6-fosfato são incubados. Se não houver enzima, não haverá produção do NADPH¹⁵.

Conclusão

Nesse estudo, o emprego da insulina melhorou a redução do corante NBT nos fagócitos dos ratos Wistar grupo diabético tratado. Essa redução foi significativamente maior em relação à análise dos fagócitos do grupo do sangue no grupo controle. Os fagócitos do líquido peritoneal do grupo diabético tratado não apresentaram diferença significativa na redução do NBT quando comparados ao grupo controle. A insulina foi responsável pela melhora na redução do NBT nessas amostras.



Gráfico 1 – Gráfico comparativo das doses de insulina administradas ao grupos diabético tratado.

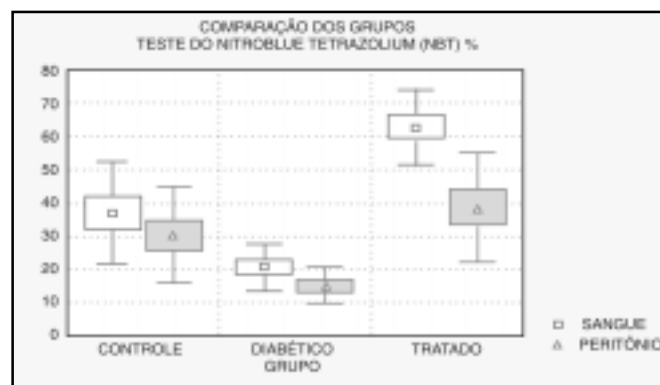


Gráfico 2 – Comparação dos grupos estudados em relação ao teste nitroblue tetrazolium.

Referências bibliográficas

- ARTIS, W.M.; FOUNTAIN, J.A.; DELCHER, H.K. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. **Diabetes, Alexandria**, 31:1109-1114, 1982.
- BAGDADE, J.D.; STEWART, M.; WALTERS, E. Impaired granulocyte adherence: a reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. **Diabetes, Alexandria**, 27:677-681, 1978.
- DAVID, J.R. Macrophage activation by lymphocyte mediators. **Fed. Proc.**, 34:1730-1736, 1975.
- ESMANN, V. The metabolism of (l-14C), (2-14C), (3,4-14C) and (6-14C) glucose in normal and diabetic polymorphonuclear leukocytes and during phagocytosis. **Diabetologia, Berlin**, 4:188, 1968.
- ESMANN, V. Carbohydrate metabolism and respiration in leukocytes from normal and diabetic subjects. **Enzyme**, 12:34, 1962.

- HIGGINS, T.J.; LIU, D.Y.; REMOLD, H.G.; DAVID, J.R. Further characterization of the putative glycolipid receptor for MIF: role of glucose associated with an acidic glycolipid. **Biochem. Biophys. Res. Commun., Orlando**, 93:1259-1265, 1980.
- JOHNSTON, R.B. Defects of neutrophil function. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 307(7):434-436, 1982.
- LIMA, A.D.; SILVA, W.D. *Imunologia, imunopatologia, alergia: métodos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1970.
- MCMAHON, M.M.; BISTRAN, B.R. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. **Infectious Disease Clinics of North America**, 9(1):1-9, March 1995.
- MOLENAAR, D.M.; PALUMBO, P.J.; WILSON, W.R.; RITTS, R.E. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their non-diabetic first degree relatives. **Diabetes, Alexandria**, 25:880, 1976.
- MOSCI, P.; VECCHIARELLI, A.; CENCI, E.; PULITI, M.; BISTONI, F. Low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. **Cellular Immunology, Orlando**, 150:27-35, 1993.
- MOWAT, A.G.; BAUM, J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 284:621, 1971.
- OLIVEIRA, L.C.B. Avaliação in vitro de ilhotas pancreáticas isoladas de ratos Wistar com diabetes melito induzido por estreptozotocina. Curitiba, 1997. 50 f. **Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná**
- OZTURK, Y.; AYDIN, S.; OZCELDIAY, A.T.; ALTAN, V.M.; YILDIZO, G-I. Calmodulin content and in vitro contractility of duodenum from streptozotocin-induced diabetic rats: effects of insulin therapy and calmodulin antagonism. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, 321(1):59-65, 1997.
- PACHECO, S.E.; SHEARER, W.T. Aspectos laboratoriais da imunologia. In: BELLANTI, J. A. *Clínicas pediátricas da América do Norte: imunologia clínica*, [s. l.]; **Interlivros**, 4:677, 681, 682, 1994.
- PETERSON, C.M.; JONES, R.L.; KOENIG, R.J. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, 86:425-429, 1977.
- PIRES, R.B.; SATO, M.N. Avaliação laboratorial da resposta imune. In: SAMPAIO, C.M.; GRUMACH, A.S. *Alergia e imunologia em pediatria*. 2nd ed. São Paulo: **Sarvier**, 1994. p. 220-225.
- RAYFIELD, E.J.; AULT, M.J.; KEUSCH, G.T. Infection and diabetes: the case for glucose control. **Am. J. Med.**, New York, 72:439-450, 1982.
- RAYFIELD, E.J.; KLUSCH, G.T.; GILBERT, H.S.; KOVACS, I.; SMITH, H. Does diabetic control affect susceptibility to infection? **Clin. Res.**, 26:425A, Abstract, 1978
- REPINE, J.E.; CLAUSON, C.C.; GOETZ, F.C. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. **J. Infect. Dis.**, Chicago, 142:869-875, 1980.
- ROSA, L.F.B.P.C.; SAFI, D.A.; CURY, Y.; CRI, R. The effect of insulin on macrophage metabolism and function. **Cell Biochem. Function, Chichester**, 14:33-42, 1996.
- SMITHERMAN, K.O.; PEACOCK, J.E. Emergências infecciosas nos pacientes com diabetes. In: OBER, P. **Emergências endócrinas**. [s.l.]: W.B. Saunders / Harcourt Brace, 79(1):51-74, 1995.
- WHEAT, L.J. Infection and diabetes mellitus. **Diab. Care**, Alexandria, 3:187-197, 1980.

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL E DISFUNÇÃO TIREOIDIANA NA POPULAÇÃO LÚPICA.

MELISSA ARANTES³
CAROL BONAMIM⁴
SONIA PERRETTO²
MARÍLIA B SILVA¹
THELMA SKARE¹

Palavras Chave: hipotireoidismo, prolapso de válvula mitral, lúpus eritematoso sistêmico.
Key words: Systemic lupus erythematosus, mitral valve prolapse, hypothyroidism

Resumo

Pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) têm uma maior prevalência de prolapso de válvula mitral (PVM) e de disfunção tireoideiana. Como esta última tem sido ligada à presença do PVM, aventou-se a possibilidade de que a maior incidência de PVM encontrada no LES se deva à concomitância de disfunção tireoideiana. Para isto, foram estudados 52 portadores de LES quanto à função tireoideiana e ecocardiografia. Encontrou-se uma prevalência de 23,08% de PVM, de 19,23% de hipotireoidismo e de 5,77% de hipertireoidismo. Ao se estudar a possível correlação entre estes dados, encontrou-se que a ocorrência de PVM está, de maneira estatisticamente significativa, ligada à do hipotireoidismo ($p=0,001$).

Concluiu-se que, no LES, o PVM está ligado a ocorrência de hipotireoidismo. Devido à baixa prevalência de hipertireoidismo em nossa população, nenhuma afirmação pode ser feita quanto a esta forma de disfunção.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) patients have higher than normal prevalence of mitral valve prolapse (MVP) and thyroid dysfunctions. As this last has been linked to the MVP, we studied the possibility that the bigger prevalence of MVP in SLE patients is due to thyroid dysfunction. To know this, we studied 52 SLE patients for thyroid function and with echocardiography. We found that 23,08% of them had MVP, 19,23% had hypothyroidism and 5,77% had hyperthyroidism. Studying the correlation between these variables we found out that the MVP is, in statistically significant manner, linked to hypothyroidism ($p=0,001$).

We concluded that, in LES, the MVP is linked to hypothyroidism. Due to low prevalence of hyperthyroidism in our population, no affirmation could be done in this situation.

Introdução

O PVM é uma anormalidade valvular cardíaca bastante comum, presente em torno de 6% da população normal¹. Em um estudo anterior, de achados ecocardiográficos em 62 pacientes lúpicos, os autores encontraram uma prevalência de prolapso de válvula mitral (PVM) em 29,03% dos casos², ou seja, uma frequência muito maior do que o esperado na população normal. Ora, o PVM não faz parte dos achados ecocardiográficos atribuídos ao LES de tal maneira que se interrogou sobre as possíveis causas deste aumento de prevalência. Uma das hipóteses levantadas foi a de que a disfunção de tireóide, a qual é mais comum em lúpicos^{3,4}, pudesse ser o elemento responsável

por este achado. Disfunções tireoideanas, principalmente as causadas por um processo de auto-imunidade, estão sabidamente associadas com uma maior ocorrência de prolapso de válvula mitral^{5,13}.

Para isto, empreendeu-se novo estudo com objetivo de verificar se o PVM é mais comum, ou não, nos pacientes com disfunção tireoideiana.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 52 pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Todos preenchiam pelo menos 4 dos critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* para esta doença.

A população constituía-se de 49 pacientes do sexo feminino (94,2%) e 3 pacientes do sexo masculino (5,8%), com idade de 19 a 57 anos (média de 35,61 anos). O tempo de diagnóstico do LES estava entre 10 e 300 meses (média de 68,9 meses; DP= $\pm 67,72$ meses).

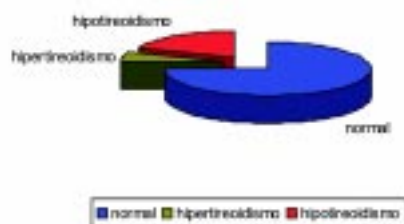
Estes pacientes foram submetidos a ecocardiografia bidimensional com doppler e fluxo a cores usando-se um aparelho Apogee 800 plus ATL. Foram considerados portadores de prolapso de válvula mitral aqueles cujo deslocamento do folheto valvar excedia a 2 milímetros. Casos de regurgitação mitral, aumento de átrio esquerdo, graus de deslocamento borderline ($<$ ou = a 2 mm), não foram incluídos⁶. Os testes de tireóide (dosagem de T3; T4 e TSH) foram feitos por ELISA.

Os dados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico adotando-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 52 pacientes estudados, 23,08% (n=12) tinham prolapso de válvula mitral à ecocardiografia. Quanto à função de tireóide, encontrou-se que 19,23% tinham hipotireoidismo (n=10) enquanto 5,77% tinham hipertireoidismo (n=3) e 75% eram normais (n=39). O tempo de diagnóstico da disfunção tireoideiana variou entre 3 e 45 meses (média de 20 meses; DP= $\pm 12,78$ meses).

Prevalência de disfunção de tireóide na população lúpica



1. Prof^a Assistente de Reumatologia do Curso de Medicina da FEPAR
2. Médica do Serviço de Ecocardiografia do HUEC
3. R2 de Clínica Médica- Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)
4. Acadêmica do 6º Ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina do PR (FEPAR)
e-mail: tskare@onda.com.br

Estudando-se a associação entre PVM e hipotireoidismo, encontrou-se que apenas 10% dos pacientes com ecocardiografia sem PVM tinham hipotireoidismo enquanto 50% dos que apresentavam PVM tinham hipotireoidismo. Pelo coeficiente de Spearman ($R=0,455$) obteve-se um valor de $p=0,001$, o que indica uma correlação significativa entre prolapso de válvula mitral e hipotireoidismo.

Ao se analisar a correlação entre o tempo de diagnóstico do hipotireoidismo e a ocorrência de PVM, obteve-se coeficiente de Spearman de $R=0,112$, com valor de $p=0,758$, o que indica não existir correlação significativa entre estes dois dados.

DISCUSSÃO:

O PVM, definido como o deslocamento dos folhetos da valva mitral para dentro do átrio esquerdo durante a sístole cardíaca, é responsável por uma série de sintomas cardiovasculares como dor precordial, palpitações, dispnéia, fadiga, além de alterações posturais como síncope e pré-síncope⁷. Muitos destes sintomas, em um paciente lúpico podem levantar a possibilidade de envolvimento cardíaco por esta colagenose, exigindo um diagnóstico diferencial cuidadoso.

A associação entre PVM e enfermidades da tireóide foi inicialmente notada em portadores de Doença de Graves⁸ e, até o momento, não existem elementos suficientes para explicá-la adequadamente.

Estudos feitos em pacientes com Graves com e sem disfunção tireoidiana⁹, e em pacientes com tireoidite linfocítica^{5,13} mostram que a ocorrência de PVM não depende da alteração da função da glândula.

Tem sido discutida a possibilidade de que o prolapso de válvula mitral possa ter uma etiologia auto-imune e que esta associação possa se dever a ocorrência conjunta de fenômenos de auto-imunidade^{5,13}. Sabe-se que muitos pacientes com Graves e alguns com tireoidite linfocítica podem ter uma infiltração retro-orbitária por material rico em mucopolissacarídeo, o qual se mescla com os tecidos periorbitários, causando a oftalmopatia tireoidiana infiltrativa¹⁰. Acredita-se que este processo seja mediado por auto-anticorpos que são distintos daqueles dirigidos contra a glândula¹⁰. Pacientes com PVM têm enfraquecimento e fragmentação da porção central colagenosa da valva além de aumento de depósito de um material mucopolissacarídeo que normalmente existe na face ventricular da valva mitral¹⁰. Segundo Shrivastava e cols, estas alterações mucinosas se estendem até as cordas tendíneas, aumentando a sua redundância e, conseqüentemente, permitindo o prolapso¹¹. É possível que este material mucinoso (semelhante ao da oftalmopatia tireoidiana) seja formado pela intermediação de auto-anticorpos¹⁰.

Uma outra associação observada é a de que pacientes com tireoidite linfocítica e Doença de Graves têm uma maior prevalência de certos HLAs, principalmente o HLA-DR3¹⁰. Este é um HLA também encontrado, com maior frequência, não só nos portadores de prolapso de válvula mitral¹⁰ como nos lúpicos¹².

No caso presente, a população estudada constituía-se de lúpicos principalmente com hipotireoidismo. Sabe-se que existe uma prevalência maior de doenças de tireóide, como Doença de Graves e Hashimoto, em portadores de LES; entretanto as pesquisas mostram resultados conflitantes quanto ao tipo mais comum de disfunção^{4, 8, 10}. Neste estudo, encontrou-se uma baixa incidência de hipertireoidismo (apenas 2 pacientes) de maneira que esta associação não pode ser adequadamente estudada. No entanto, a associação com hipotireoidismo foi importante e sua correlação com PVM foi considerada significativa.

Conclusão:

O conhecimento deste fato é essencial para o clínico que acompanha estes pacientes. Primeiro, porque a alta ocorrência de PVM nos lúpicos pode justificar muitas queixas referentes a aparelho cardiovascular nestes pacientes não causadas pela doença de base. Segundo, porque o achado de PVM no paciente lúpico deve levar à um acompanhamento mais cuidadoso da função tireoidiana, instituindo-se um tratamento adequado mais precoce quando isto for requerido.

Referências bibliográficas

- 1- PROCACCI, P.M.; SAVRAN, S.V.; SHREITER, S.L.; BRYSON, A.L. Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women. **N Engl J Med**, 294(20):1086-1088, 1976.
- 2- CARVALHO, L.; PERRETO, S.; SILVA, M.B.; SKARE, T.L. Achados ecocardiográficos em 62 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Cardiol**, 3(2):31-4, 2001.
- 3- GOH, K.L.; WANG, F.; Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 45:579-83, 1986.
- 4- ARNOUT, M.A.; NASRALLAH, N.S.; EL-KHATEEB, M. Prevalence of abnormal thyroid function test in connective tissue disease. **Scand J Rheumatol**, 23:128-32, 1994.
- 5- EVANELOPOULOU, M.E.; ALEVIZAKI, M.; TOUMINIDIS, S. et al. Mitral valve prolapse in autoimmune thyroid disease: an index of systemic autoimmunity? **Thyroid**, 9(10): 973-7, 1999.
- 6- FREED, L.A.; LEVY, D.; LEVINE, R. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. **New Engl J Med**, 341(1):1-7, 1999.
- 7- HANSON, E.W.; NEERHUT, R.K.; LYNCH, C. Mitral valve prolapse. **Anesthesiology**, 85(1):176-92, 1996.
- 8- CHANNIK, B.J.; ADLIN, E.V.; MARKS, A.D. et al. Hyperthyroidism and mitral valve prolapse. **N Engl J Med**, 305(8):497-500, 1981.
- 9- ALVARADO, A.; RIBEIRO, J.P.; FREITAS, F.M.; GROSS, J.L. Lack of association between thyroid function and mitral valve prolapse in Grave's disease. **Braz J Med Biol Res**, 23(2):133-9, 1990.
- 10- MARKS, A.D.; BERTRAM, J.C.; ADLIN, V.; KESSLER, R.; BRAITMAN, L.E.; DENENDERG, B.S. Chronic thyroiditis and mitral valve prolapse. **Ann Inter Med**, 102: 479-83, 1985.
- 11- SHRIVASTAVA, S.; GUTHRIE, R.B.; EDWARD, J.E. Prolapse of the mitral valve. **Mod Concepts Cardiovasc Dis**, 46:57-61, 1977.
- 12- ARNETT, F.C. Familial SLE: the HLA system and the genetics of lupus erythematosus. In Wallace DJ and Dubois E (Eds) *Lupus Erythematosus 3rd ed.* Philadelphia, Lea & Febiger; p.161-184, 1987.
- 13- OLIVEIRA, L.C.B.; GOMES, F.F.; Tireóide e prolapso de válvula mitral. **End Dia Clin Exp**, 1(2): 6-7, 2001.

ARTIGO ORIGINAL

TRANSPLANTE SIMULTÂNEO RIM - PÂNCREAS: REALIDADE PARA O DIABÉTICO TIPO 1 COM INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL

JOÃO EDUARDO LEAL NICOLUZZI¹

CARLOS GUSTAVO W. C. MARMANILLO²

JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA³

Palavras-chave: Transplante simultâneo de pâncreas - rim; Transplante de pâncreas; Diabete Mellitus; Insuficiência renal crônica.

Key words: Simultaneous pancreas-kidney transplant; Pancreas Transplant; Diabetes Mellitus; End-stage renal disease.

Resumo

O transplante de pâncreas (TP) é atualmente o único tratamento disponível capaz de estabelecer estado euglicêmico permanente e de independência da insulina nos portadores de *Diabetes mellitus* tipo 1. Neste estudo são apresentados os resultados do TP realizados em um centro paranaense. **Método:** De janeiro de 2001 até junho de 2002, foram realizados 12 transplantes de pâncreas - rim simultâneos (TPRS) no Hospital e Maternidade Angelina Caron. **Resultados:** No seguimento de 5,7 meses (1-18), as taxas de sucesso para pâncreas e rim foram respectivamente de 75 % e 83 %. A sobrevida dos pacientes foi de 83 %. A principal causa de insucesso foi trombose pancreática em três casos (25%) e renal em dois (16%). Não ocorreu nenhum episódio de rejeição. Todos os doentes com enxertos funcionantes apresentam-se normoglicêmicos sem necessidade de insulina. **Conclusão:** O transplante simultâneo de rim e pâncreas é terapêutica com alto índice de sucesso para pacientes diabéticos com insuficiência renal terminal.

Abstract

Pancreatic transplantation (PT) is the only treatment available able to keep long term normoglycemic state and insulin independence in type 1 diabetic patients. We present the results of PT performed in a center at the State of Paraná. **Methods:** From January 2001 until June 2002, 12 patients received a simultaneous pancreas-kidney transplant (SPK) at Hospital Angelina Caron. **Results:** With a mean follow-up of 5,7 months (range 1-18), pancreas and kidney successful rates were respectively 75% and 83%. Patient survival was 83%. Leading causes of pancreas and kidney losses were thrombosis in three pancreas (25%) and two kidneys (16%). No episode of rejection occurred in any of the transplanted patients. All patients with successful grafts are insulin-free since transplantation. **Conclusions:** This series confirms that SPK is a highly successful procedure for diabetic patients with renal failure.

Introdução

O primeiro transplante pancreático (TP) foi realizado em 1966 por Kelly et al¹ na Universidade de Minnesota. Este caso pioneiro foi seguido por série de TP por todo mundo, porém com baixo índice de sucesso. Isto se deveu principalmente por complicações técnicas e rejeição.

Em 1980, segundo o Registro Internacional de Transplante de Pâncreas, as sobrevidas de um ano, respectivamente para órgão e paciente, eram de 21% e 67%. Além disto, o real benefício deste tipo de transplante, em relação às complicações secundárias do diabetes, era questionado pela maioria. Como consequência, tanto nefrologistas, quanto endocrinologistas eram relutantes na indicação de TP como terapêutica efetiva.

Nos anos 80, ocorreram várias inovações que contribuíram para o desenvolvimento do TP, melhorando de maneira significativa os resultados. Em 1983, foi descrito método de drenagem da secreção pancreática exócrina na bexiga². Rapidamente, a drenagem vesical tornou-se técnica de eleição para drenagem da secreção pancreática e resultou na diminuição significativa das complicações técnicas pós-cirúrgicas, em particular da sepsis abdominal. Na mesma época, surgiram a Ciclosporina A (Sandimmune®) e logo em seguida o OKT3 (Muromonab®) que foram rapidamente incorporados aos esquemas imunossupressores com redução substancial dos episódios de rejeição e de certa forma, viabilizando o TP. Ainda nesta época, o desenvolvimento e utilização da solução de Wisconsin^{3,4} permitiu a melhoria da qualidade da conservação do enxerto, assim como do tempo de conservação. Mais recentemente, os resultados do uso do Tacrolimus e do Micofenolato Mofetil vieram definitivamente permitir a difusão deste procedimento, graças aos bons resultados obtidos em relação à sobrevida dos enxertos.

No Brasil, a história do TP divide-se em três períodos : primeiramente em 1968, Teixeira et al, no Rio de Janeiro, realizaram o primeiro transplante isolado de pâncreas mundial⁵.

Em um segundo período, entre 1989-1993, um grupo no Rio Grande do Sul, liderado por Miranda et al, realizou 8 transplantes simultâneo de Rim - Pâncreas e um TP após transplante renal, constituindo-se na primeira série real clínica brasileira⁶.

Em São Paulo, entre 1996-1997, inicia-se o terceiro período do TP no Brasil. Neste período, Perosa e Genzine, no Hospital da Beneficência Portuguesa, relataram 10 casos de TP⁷. A partir desta fase o TP ganha credibilidade e difunde-se por todo o país.

No Paraná o TP foi iniciado em Janeiro de 2001 no Hospital Angelina Caron, até o momento foram realizados 12 transplantes simultâneos de pâncreas e rim (TPRS).

PACIENTES E MÉTODOS

O programa de TP no Paraná foi iniciado em janeiro de 2001 no Hospital Angelina Caron, localizado no município de Campina Grande do Sul. No período de janeiro de 2001 a junho de 2002 foram realizados 12 TPRS em pacientes diabéticos tipo 1, com insuficiência renal associada, em programa de diálise ou com *clearance* de creatinina abaixo de 40 ml/min.

Os órgãos foram captados segundo técnica já previamente descrita⁸, e de acordo com a legislação prevista para este procedimento, orientada e controlada pela Central Estadual de Transplantes do Paraná.

O ingresso de pacientes na fila para transplante de rim-pâncreas

Os pacientes interessados ou indicados entram em contacto com o serviço de transplantes do Hospital e Maternidade Angelina Caron, são rigorosamente avaliados pela equipe multidisciplinar responsável e submetidos às

1- Cirurgião Digestivo, Coordenador do Programa de Transplante Hepático e Pancreático do Hospital Angelina Caron (HAC). Mestre em Cirurgia de Transplantes pela Universidade Paris XI, França. Doutor em Cirurgia pela UFPR.

2- Nefrologista, Coordenador do Programa de Transplante Pancreático do HAC.

3- Professor Titular de Imunologia da Faculdade Evangélica do Paraná, Coordenador de Ensino e Pesquisa do Hospital e Maternidade Angelina Caron.

e-mail : transplantes@hospitalcaron.com.br

avaliações pertinentes ao protocolo de transplantes da instituição, procedidos os testes imunológicos para o estabelecimento de seu perfil de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (HLA) e coleta de soro para avaliação microlinfocitotoxicidade (*cross-match*). Na seqüência, são incluídos na lista única de transplantes da Central Estadual de Transplantes do Paraná. Na oportunidade de ocorrência de doação imunologicamente compatível, cuja seleção doador-receptor ocorre de acordo com compatibilidade sanguínea ABO e pela negatividade no teste de *cross-match*, a Central Estadual de Transplantes do Paraná comunica o centro transplantador e o respectivo receptor, o qual é imediatamente acionado e após a retirada dos órgãos, procede-se o transplante.

O transplante simultâneo de Rim-Pâncreas

A retirada dos órgãos inicia-se com flush aórtico 1 litro de solução de Wisconsin (Viaspan®). Após a retirada, tanto pâncreas quanto rim, são acondicionados em de solução de Wisconsin. Antes de sua implantação, o enxerto pancreático é dissecado no *back-table* com utilização da bifurcação ilíaca do doador, para unir em um único tronco arterial as artérias esplênica e mesentérica superior do enxerto (figura1). A veia porta do doador é dissecada até a confluência meso-esplênica, sem a necessidade de utilização de enxerto venoso. As linhas de grampeamento duodenal são reforçadas com fio monofilamentar de polipropileno 3.0, assim como a linha de grampeamento mesentérico.

O TP é feito pela implantação nos vasos ilíacos comuns direitos, com anastomose término-lateral. O enxerto renal é implantado na fossa ilíaca esquerda, com anastomose também término-lateral entre os vasos renais e ilíacos. Na figura 2, observa-se o aspecto final dos dois órgãos implantados. A profilaxia antibiótica constitui-se de doses pré, per e 3 doses pós-operatórias de cefazolina (1g EV). Todos pacientes recebem doses diárias por pelo menos três meses para profilaxia do *Pneumocystis carinae* de sulfametoxazol-trimetropin. A profilaxia anti-fúngica consistiu-se de fluconazol via oral 150 mg/dia por 2-3 meses.

A imunossupressão primária é feita com tacrolimus, micofenolato mofetil e esteróides. Todos os pacientes são também submetidos à indução de imunossupressão com basiliximab 20 mg EV no per-operatório e outra dose no quarto dia pós-operatório. O tacrolimus é iniciado quatro horas após o transplante, na dose de 0.1 a 0.2 mg/kg oral dividida em duas tomadas, buscando estabelecer nível sérico entre 15-20 ng/mL nos primeiros três meses. Também quatro horas após o transplante inicia-se o micofenolato mofetil 2g/dia em 2-4 doses. Esta dosagem é reduzida nos casos de intolerância gastrointestinal ou leucopenia (< 3000/mm³). A corticoterapia foi feita EV com metilprednisolona 500 mg em bolo no per-operatório, seguida de 250 mg no pós e paulatinamente reduzida até 30 mg/dia de prednisona oral do sétimo pós-operatório.

RESULTADOS

Em 18 meses de programa foram realizados 12 SPR, sendo 5 casos no primeiro ano e 7 nos últimos 6 meses. As características dos pacientes transplantados são apresentadas na Tabela I. O grupo estudado é composto de 7 homens e 5 mulheres com idade média de 31,3 anos e com tempo médio de diabetes pré-transplante de 16 anos. Na época do transplante, apenas um paciente ainda não realizava sessões de diálise (*clearance* de creatinina < de 25ml/min), os 11 restantes (10 hemodíalise, 1 diálise peritoneal) apresentavam tempo médio de duração de diálise de 23,1 meses.

O período médio de isquemia fria, para o pâncreas foi de 8:30 horas e para o rim de 10:30 horas. Todos os receptores apresentavam sorologia positiva para Citomegalovírus (CMV), por este motivo não foi realizada profilaxia anti-viral.

Os resultados são expressos na Tabela II. As taxas de sobrevida dos pacientes e de sucesso dos enxertos renal

e pancreático foram respectivamente de 83%, 83% e 75% com tempo médio de seguimento de 5,7 meses. A drenagem pancreática exócrina foi feita em alça digestiva em 2 pacientes (17%) e vesical em 10 (83%).

Quanto ao enxerto renal, 9 pacientes apresentaram função normal imediata. Nos outros três casos, um paciente apresentou necrose tubular aguda, com normalização da função após duas semanas e os outros dois, perderam o enxerto por trombose da veia renal. Dois pacientes evoluíram para óbito. O primeiro ocorreu em um paciente que apresentou episódio severo de hipotensão ortostática duas semanas após a cirurgia, com perda tanto do enxerto pancreático quanto renal, evoluindo para óbito após dois meses por foco séptico abdominal. O segundo caso ocorreu em paciente com ambos enxertos funcionantes, um mês após a cirurgia por broncoaspiração. Quanto ao enxerto pancreático, todos pacientes apresentaram normalização imediata da glicemia, sem necessidade posterior de insulinoterapia. No seguimento, três pacientes evoluíram com perda do enxerto pancreático por trombose precoce, sendo em dois casos ainda na primeira semana e no outro, na segunda semana e associado a episódio severo de hipotensão. Os oito pacientes que estão atualmente com enxertos pancreáticos funcionantes apresentam-se todos normoglicêmicos, sem necessidade de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Nenhum destes pacientes segue qualquer tipo de regime ou restrição alimentar desde a alta hospitalar.

O tempo médio de internamento foi de 16,8 dias, sendo que 30% dos pacientes obtiveram alta hospitalar em 6 dias. Até o momento, nenhum paciente apresentou qualquer episódio de rejeição aguda. Quanto a outras complicações, 10 pacientes apresentaram infecções do trato urinário, sendo recidivantes em três. Ainda dois pacientes apresentaram broncopneumonia e outros dois infecções por CMV, que responderam ao tratamento com ganciclovir. Dois pacientes apresentaram fístulas urinárias precoces e outros três, sangramento pós-operatório, com necessidade de reoperação. Não ocorreu nenhum óbito ou perda de enxertos devido à complicações cirúrgicas. Outros três pacientes apresentaram hematúria cáustica, associada à drenagem exócrina pancreática do tipo vesical, tratadas com sucesso por instilação da bexiga durante 2 semanas com soro fisiológico frio.

Observações	Valores	
Sobrevida dos Pacientes (meses)	10	83%
Sucesso do Enxerto	Rim	10 83%
	Pâncreas	9 75%
Drenagem exócrina	Vesical	10 83%
	Entérica	2 17%
Seguimento (meses)	5,7	1-18
Internação Hospitalar (dias)	16,8	6-32
Rejeição Aguda		0
	CMV*	2
Infecções	Intra-Abdominal	1
	Broncoinfecção	2
	Aparelho Urinário	10
Fístula Urinária		2
Hematúria		3

Tabela I. Características do Grupo Transplantado

Observações	Valores	
Sobrevida dos Pacientes (meses)	10	83%
Sucesso do Enxerto	Rim	10 83%
	Pâncreas	9 75%
Drenagem exócrina	Vesical	10 83%
	Entérica	2 17%
Seguimento (meses)	5,7	1-18
Internação Hospitalar (dias)	16,8	6-32
Rejeição Aguda		0
	CMV*	2
Infecções	Intra-Abdominal	1
	Broncoinfecção	2
	Aparelho Urinário	10
Fístula Urinária		2
Hematúria		3

* Citomegalovírus

Tabela II. Resultados

DISCUSSÃO

Os benefícios proporcionados pelo TPRS aos pacientes diabéticos insulino-dependentes com doença renal terminal associada, são estabelecidos pela literatura internacional⁹. Além de proporcionar aos pacientes estado euglicêmico e normalização da função renal, o TPRS tem se mostrado importante na estabilização e até reversão de algumas complicações crônicas do diabetes¹⁰. Dados de literatura demonstram, também, que é maior a sobrevivência do paciente diabético submetido a TPRS comparado ao transplante de rim isolado¹¹.

O inconveniente do TPRS, em comparação com o transplante isolado de rim, é o maior índice de infecções, rejeição e do número de readmissões hospitalares¹². Isto se deve, sobretudo, ao maior nível de imunossupressão necessária devida a imunogenicidade pancreática.

Anteriormente, notava-se a morbidade especialmente alta do TP, associada sobretudo à porção exócrina do pâncreas. Na casuística deste estudo, a complicação predominante foi justamente o grande número de infecções do aparelho urinário. Este tipo de complicação ocorre, em algum momento, na quase totalidade dos pacientes e é conseqüente à drenagem da secreção pancreática exócrina na bexiga¹³. Ainda, outras complicações relacionadas à drenagem vesical são acidose metabólica, uretrite e cistite. Para evitar estas complicações urológicas, existe a tendência atual de drenagem do pâncreas em alça digestiva¹⁴. Porém, a drenagem vesical, apesar de seus inconvenientes, é mais segura, pois uma fistula digestiva associada à drenagem entérica é geralmente fatal.

A rejeição aguda ao enxerto pancreático pode ocorrer isolada (18%) ou simultânea à rejeição ao enxerto renal, quando este está associado (33%)¹⁵. Nesta série, não foram observados episódios de rejeição, o que pode ser devido tanto ao esquema imunossupressor agressivo utilizado neste serviço, quanto ao tempo de seguimento dos pacientes, uma vez que a maioria dos episódios de rejeição ocorre no primeiro ano¹³.

A trombose vascular tem incidência variável entre os diferentes serviços. Em algumas séries, ela ocorre em até 15% dos transplantes dentro das primeiras 24 horas de pós-operatório¹⁶. Na casuística ora apresentada, foram observadas três ocorrências, o que corresponde a 23% dos casos. Tais complicações foram relacionadas com a conservação do enxerto e com a qualidade das anastomoses vasculares.

A drenagem pancreática nos vasos ilíacos tem como principal inconveniente a ocorrência de hiperinsulinemia sistêmica, o que se acredita, possa contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose, pela proliferação da camada muscular arterial¹⁷. Porém, os demais efeitos obtidos após TP apresentam, como demonstrado anteriormente¹⁷, efeito positivo no controle lipídico destes pacientes, o que contrabalança o efeito da hiperinsulinemia na gênese da aterosclerose.

No caso de paciente diabético lábil e urêmico ou com neuropatia autonômica severa, o TPRS é altamente indicado, pois foi demonstrado em estudo prospectivo não-randomizado, uma redução na mortalidade, com seguimento de 5 anos, em pacientes com neuropatia autonômica e enxerto pancreático funcional¹⁸.

Quanto à questão do paciente diabético não-urêmico, porém, com doença de difícil controle, se é válido retirá-lo do regime de insulino-terapia para expô-lo aos riscos da imunossupressão, o grupo de Minnesota, pioneiros na área de transplantes pancreáticos, relataram sua experiência com 225 pacientes submetidos ao transplante de pâncreas isolado¹⁹. Os resultados de sobrevivência de um ano foram respectivamente, de 80% para os enxertos e de 90% para os

pacientes. A cirurgia, sem dúvida, melhorou a qualidade de vida destes pacientes e espera-se que também seja capaz de retardar as complicações do diabetes. O ônus do transplante é composto pelo risco da cirurgia (8% necessitaram de reintervenção cirúrgica), pela imunossupressão por toda a vida, pelo risco estimado entre 2-3% de desenvolvimento de linfoma relacionado à imunossupressão e provável osteoporose, relacionada ao uso de esteróides. Portanto, para a maioria dos pacientes diabéticos não-urêmicos, mesmo aqueles com complicações incipientes, o controle glicêmico com insulina ainda é mais seguro que o transplante. Para aqueles sem doença renal severa, porém com diabetes incapacitante, as taxas de mortalidade de 10% e de 20% de perda de enxerto, são razoáveis, devendo o paciente participar do processo de escolha do melhor regime terapêutico para seu caso²⁰.

Conclusão

O que parece claro no TP é que a sensível modificação na qualidade de vida e seus efeitos nas complicações secundárias do diabetes, apesar da maior morbidade, justifica a indicação formal do TP ao diabético tipo 1 com nefropatia associada. Os resultados recentes de grandes séries²¹ vêm reforçar o fato de que, há muito tempo, o TP deixou de ser uma terapêutica experimental, assumindo papel de destaque no manejo do diabético tipo 1.

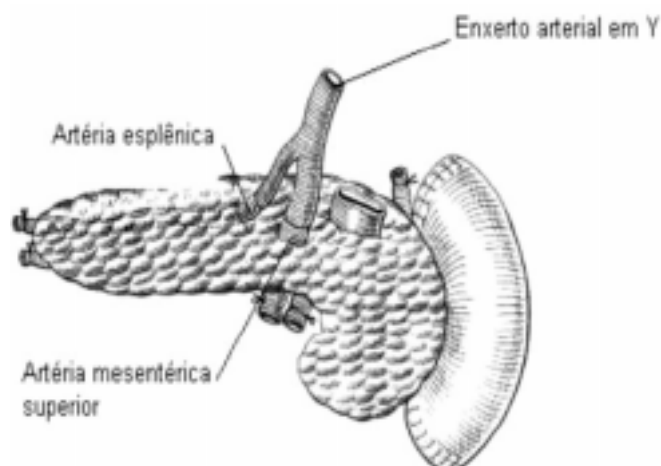


Figura 1: Cirurgia de mesa concluída com reconstrução arterial em Y do enxerto pancreático

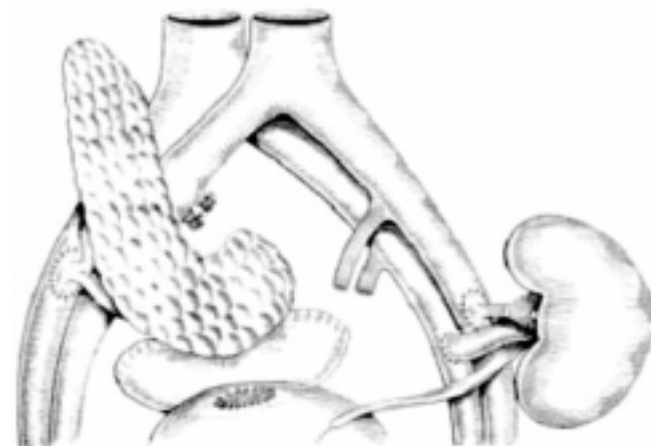


Figura 2: Aspecto final do transplante de pâncreas e rim

Referências bibliográficas

- 1- KELLY, W.D.; LILLEHEI, R.C.; MERKEL, F.K. et al. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. **Surgery**, 61:827-837, 1967.
- 2- COOK, K.; SOLLINGER, H.W.; WARMER, T.; KAMPS, D.; BELZER, O.F. Pancreatocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. **Transplantation**, 35:634-636, 1983.
- 3- WAHLBERG, J.A.; LOVE, R.; LANDEGAAR, D. et al. 72-hour preservation of the canine pancreas. **Transplantation**, 43:5-8, 1987.
- 4- D'ALESSANDRO, A.M.; STRATTA, R.J.; SOLLINGER, H.W. et al. Use of UW solution in pancreas transplantation. **Diabetes**, 38 (Suppl.1):79, 1989.
- 5- TEIXEIRA, E.D.; FARIA, R.; MONTEIRO, G. et al. **O Hospital**, 75:147, 1969.
- 6- MIRANDA, V.; KEITE, E.; BITAR, A.E. et al. **Transpl Proc**, 2:1827, 1995.
- 7- MIRANDA, M.P. Estado atual e Experiência Clínica Inicial com o Transplante de Pâncreas (Tese de Mestrado). **São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**; 1997.
- 8- SOLLINGER, H.W.; VERNON, W.B.; D'ALESSANDRO, A.M., et al. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. **Surgery**, 106:685-691, 1989.
- 9- SUTHERLAND, D.E.R.; GRUENNER, R.W.G; DUNN, D.L; et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. **Annals of Surgery**, 233(4): 463-501, 2001.
- 10- STRATTA, R.J. Impact of pancreas transplantation on the complications of diabetes. **Current Opinion Organ Transpl.**, 3(4):258-73, 1998.
- 11- BECKER, B.N.; BRAZY, P.C.; BECKER, Y.T. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. **Kidney Int** , 57(5):2129-2135, 2000.
- 12- KINKHABWALA, M.; WILKINSON, A.; DANOVITCH, G.; et al. The role of whole organ pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes. **Am J Surg**, 171:516-20, 1996.
- 13- MOUDRY-MUNNS, K.C.; GRUENNER, A.; SUTHERLAND, D.E.R. International pancreas transplant registry report 1993. **Transplant Proc**, 26:407-11, 1994.
- 14- SOLLINGER, H.W.; SASAKI, T.; D'ALESSANDRO, A.M., et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. **Surgery**, 112 :842-846, 1992.
- 15- KLASSEN, D.K.; HOEN-SARIC, E.W.; WEIR, M.R., et al. Isolated pancreas rejection in combined kidney-pancreas transplantation. **Transplantation**, 61:974-7, 1996.
- 16- OZAKI, C.F.; STRATTA, R.J.; TAYLOR, R.J., et al. Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantations. **Am J Surg**, 164:546-51, 1992.
- 17- LARSEN, J.L.; STRATTA, R.J.; OZAKI, C.F., et al. Lipid status after pancreas-kidney transplantation. **Diab Care**, 15:35-42, 1992.
- 18- NAVARRO, X.; KENNEDY, W.R.; LOEWENSON, R.B., et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. **Diabetes**, 39:802-06, 1990.
- 19- GRUENNER, R.W.G.; SUTHERLAND, D.E.R.; NAJARIAN, J.S., et al. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation**, 64:1572-77, 1997.
- 20- RYAN, E.A. Pancreas transplants for whom? **Lancet**, 351:1072-1073, 1998.
- 21- SOLLINGER, H.W.; ODORICO, J.S.; KNECHTLE, S.J., et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. **Ann. Surg.**, 228:284-296, 1998.

RELATO DE CASO

HIPERPARATIREOIDISMO: ADENOMA OU CARCINOMA?

GLEZYNE BIAGINI¹

CINTHIA REGINA CARDOSO URCICHI²

PATRÍCIA PESCHELALVES²

CRISTINA AKEMI SUGUIURA²

LUCIANE SAITO²

Palavras Chave: hiperparatireoidismo, fome óssea, carcinoma de paratireóide.

Key Words: hyperparathyroidism, hungry bone, parathyroid carcinoma.

Resumo

Paciente de 33 anos, feminina, apresentando-se com história de fratura de colo de fêmur bilateral, dores pelo corpo e edema de membro superior esquerdo. Durante investigação foi diagnosticada lesão tumoral de paratireóide, submetida à ressecção do tumor, evoluindo com síndrome de fome óssea. Laudo da anatomia patológica de adenoma de paratireóide. Discute-se, pela apresentação clínica, a possibilidade de carcinoma de paratireóide.

Abstract

A 33 year-old woman complaining of diffuse pain and left arm edema developed bilateral neck femur fracture. During investigation was discovered a parathyroid tumor. The patient developed hungry bone syndrome after the resection of the tumor. The histological analysis revealed a parathyroid adenoma. We discuss, based on the clinical presentation, the possibility of a parathyroid carcinoma being the etiology.

Introdução

O carcinoma de paratireóide é uma patologia rara, sendo descrito cerca de 400 casos desde 1920³⁴. Caracteriza-se por doença óssea, presença de tumoração em região cervical, doença renal e hipercalcemia. O principal diagnóstico diferencial deve ser realizado com adenoma de paratireóide. O objetivo deste relato de caso é discutir as principais características que diferenciam estas duas patologias e avaliar a possibilidade do diagnóstico de carcinoma de paratireóide no caso descrito.

Apresentação do caso:

JC, 33 anos, feminina, branca, deu entrada no Pronto Socorro, queixando-se de dores pelo corpo e edema em membro superior esquerdo (MSE) de início recente. Há um ano teve fratura de colo de fêmur direito após trauma leve, tendo sido realizado cirurgia corretora. Após seis meses teve fratura espontânea de colo de fêmur esquerdo, sendo submetida a nova cirurgia. Nega co-morbidades associadas, é ex-tabagista e a história mórbida familiar é negativa para qualquer tipo de patologia.

Ao exame a paciente apresentava-se em regular estado geral, caquética, corada, com nódulo endurecido de mais ou menos dois centímetros, palpável em região cervical e fixo. Tinha dor difusa à mobilização e edema importante do antebraço esquerdo. Apresentava membro inferior esquerdo quatro centímetros mais curtos que o direito.

Durante a investigação inicial, o exame radiológico comprovou presença de tumor de célula marrom em MSE e lesões em sal e pimenta no crânio. A paciente teve o antebraço imediatamente imobilizado pela equipe de ortopedia do HUEC. Os exames laboratoriais constam na tabela 1.

	1º. DI	5º. DI	20º. DI	1º. dia após cirurgia	40º. DI
VG/Hb	40/13		38/17	33/11	37/12
Leucócitos /mm ³	6.100		7.600	6.000	5.800
Glicose (mg/dL)	104		73	86	
Uréia (mg/dL)	16		32	11	
Creatinina (mg/dL)	0,40		0,45	0,5	0,54
Sódio (mEq/L)	140		137	148	139
Potássio (mEq/L)	3,7		4,5	5,12	3,9
Cálcio total (mg/dL)				6,5	8,9
Cálcio iônico (mg/dL)	6,1		6,1		
Fósforo (mg/dL)	1,8		2,0	2,3	3,0
Magnésio (mg/dL)	2,6		1,9	2,89	3,94
Fosfatase alcalina (U/L)	2.657				
PTH-N (pg/mL)			1.546		
VR: 12-27 pg/mL					
pH	7,34				7,43
Bicarbonato (mmol/L)	14,1				22
Calcitriol 24h em 1300ml (mg/d)		48,1			
Fosfatase 24h (mg/d)		371,8			

Tabela 1: exames laboratoriais. VR: valor de referência.

Paciente evoluiu com melhora das dores ósseas após hidratação, sendo realizado outros exames complementares (tabela 2).

Exames	Resultados
Ecografia de tireóide	Imagem nodular, heterogênea, localizada na região pósteroinferior ao lobo direito da tireóide, deslocando o mesmo, medindo cerca de 18 X 18 mm, com fluxo ao Doppler, que associado a quadro clínico sugere nódulo (adenoma?) em paratireóide direita.
Cintilografia de tireóide e paratireóide com tecnécio-99m e tecnécio-99m	Hipercaptação focal do radiofármaco na projeção do polo inferior do lobo tireoideano direito, que persiste nas imagens tardias, compatível com adenoma de paratireóide.

Tabela 2: Exames complementares

Paciente foi, então, submetida a paratireoidectomia total à direita e tireoidectomia parcial à direita. Segundo descrição do cirurgião havia necrose, fibrose e aderência a tecidos vizinhos, com suspeita de carcinoma de paratireóide. Segundo análise anátomo-patológica, o laudo é condizente com adenoma de paratireóide, com cápsula livre de infiltração.

No pós-operatório imediato paciente evoluiu com hipocalcemia e hipomagnesemia decorrente da síndrome de fome óssea, necessitando de reposição de cálcio e magnésio endovenoso. Iniciada reposição via oral de carbonato de cálcio e calcitriol na tentativa de possível retirada da infusão endovenosa, contudo, o desmame não foi possível mesmo após 35 dias de pós-operatório. Paciente permanecerá internada até o controle eletrolítico ser estabelecido.

DISCUSSÃO:

A tumoração de tecido paratireoideano, quando acompanhada de alguns sinais e sintomas, é indicativa de carcinoma de paratireóide, uma causa rara de hipercalcemia

1 - Chefe da Unidade de Metabolismo Ósseo e Mineral do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Médicas Residentes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

e-mail: gbiagini@sul.com.br

dependente de PTH. Os relatos publicados com este tipo raro de neoplasia^{1,2,3} são unânimes em diferenciá-la do hiperparatireoidismo primário benigno pela apresentação mais sintomática.

Hipercalcemia em indivíduos caquéticos com fratura patológica e tumor palpável cervical fala a favor de neoplasia.

Aproximadamente, 290 casos de carcinoma de paratireóide foram relatados entre 1930 e 1992. Desde 1992, mais de 100 novos casos foram descritos^{4,5,6,7,8,9,10,11,12}. A doença parece ser mais comum no Japão que nos países ocidentais cuja prevalência conta com menos de 1% dos casos de hiperparatireoidismo contra 5% no oriente. No entanto, em um estudo recente italiano, 5,2% dos pacientes operados com hiperparatireoidismo primário tiveram diagnóstico de carcinoma¹⁰.

A etiologia do carcinoma de paratireóide é desconhecida. Nenhum padrão de fatores de risco pode ser evidenciado. A irradiação prévia da região cervical assim como o hiperparatireoidismo secundário prolongado são citados por alguns autores^{17,18,19,20,21,22,23}, com um interessante relato recente de carcinoma de paratireóide associando hiperparatireoidismo secundário à doença celíaca⁵. Apesar destas associações, Shantz e Castleman em uma revisão de 70 casos, não acharam correlação com uma transformação maligna do tecido previamente patológico¹⁵.

O carcinoma de paratireóide tem sido descrito em pacientes com insuficiência renal crônica. Deve se atentar que nestes casos, o cálcio sérico é de valor mais baixo, média de 10,8mg/dL, do que o usualmente diagnosticado em carcinoma de paratireóide¹¹.

Pacientes portadores de hiperparatireoidismo com o síndrome do Tumor Maxilar, com localização no cromossoma 1q21-q31, é reconhecido como sendo um fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma²⁴.

PATOGÊNESE MOLECULAR

Na última década foram descritas participações de oncogenes e de genes supressores no desenvolvimento de tumores de paratireóide.

O PRAD 1 (*par a thyroid ad e nnoma 1*) ou Ciclina D1 é um oncogene localizado na banda cromossômica 11q13; e seu produto é uma proteína que regula o ciclo celular. Um rearranjo cromossômico do gene da Ciclina D1 com a região regulatória do gene do PTH foi descrito em 5% dos adenomas de paratireóide^{25,26,27}. A superexpressão da Ciclina D1 é muito frequente em carcinomas de paratireóide e se for comprovada que representa a etiologia deste carcinoma, poderemos usá-la como alvo terapêutico no futuro.

A mais forte evidência genética ligada ao carcinoma de paratireóide situa-se no braço longo do cromossoma 13. A perda de uma região, deste braço longo, conhecida como gene RB (retinoblastoma) supressor de tumor, leva a expressão de uma proteína RB alterada. Junto com a Ciclina D1, a RB é muito importante no controle do ciclo celular. Quando comparados carcinomas e adenomas de paratireóide, vemos que nenhum adenoma tem a proteína RB anômala²⁸.

Neste braço longo temos também o gene da susceptibilidade para o carcinoma hereditário de mama (BRCA2) e o gene D13S71 no 13q14. Já tem sido descrita, no carcinoma de paratireóide, deleções associadas nesta região, sugerindo que neste braço longo exista um gene supressor de tumor que seja crítico para o desenvolvimento do carcinoma de paratireóide.

Outro importante regulador do ciclo celular e frequente participante nos cânceres humanos é o gene supressor de tumor, o p53. Contudo, estudos visando uma perda alélica ou anormalidades no produto deste gene, mostram que o p53 não é um fator importante na gênese do carcinoma de paratireóide¹⁶.

Recentemente, várias novas locações de oncogenes

potenciais ou genes supressores de tumores estão sendo descritos. A técnica de hibridização genômica comparativa pode revelar anormalidades exclusivas em carcinomas que não são vistas em adenomas. Oncogenes nas locações 1q, 5q, 9q, 16p, 19p e Xq e genes supressores de tumores nas locações 1q, 3q, 4q, 13q e 21q podem estar envolvidos na patogênese dos carcinomas de paratireóide. Além disso, um grande número de regiões, comumente perdido nos adenomas (incluindo o 11q, casa do MEN1), não está alterado ou raramente está perdido nos carcinomas. Estes resultados reforçam a hipótese de que os carcinomas de paratireóide surgem “de novo” ao invés de adenomas pré-existent^{25,26}.

QUADRO CLÍNICO:

É de grande importância que se diferencie o adenoma produtor de PTH do carcinoma. Visto que a morbidade e mortalidade deste último dependem em grande parte da total ressecção do tumor no tempo da primeira cirurgia^{1,2,3}.

O desejável é que o diagnóstico não seja feito de maneira retrospectiva quando da recorrência da hipercalcemia devido a não retirada total do tumor ou de metástases à distância.

Os sinais e sintomas clínicos que podem facilitar o diagnóstico diferencial estão colocados na tabela abaixo.

Carcinomas de paratireóide e hiperparatireoidismo primário		
	Carcinomas de paratireóide	Hiperparatireoidismo primário
Proporção mulheres / homens	1:1	3,5:1
Idade média	48	55
Sintomas	Dor óssea, fraturas, cólica renal, paralisia de nervo laríngeo recorrente	Oligossintomáticos
Porcentagem de assintomáticos	<5	>80
Cálcio sérico (mg/dL)	>14	< 13
Fosfatase alcalina	Muito elevada	Normal ou pouco elevada
PTH	Muito elevado, semelhante ao hiperparatireoidismo secundário por insuficiência renal	3 a 10 vezes a mais que o normal
Massa palpável cervical	Comum	Rara
Envolvimento renal (%)	32-80	4-18
Envolvimento esquelético (%)	34-91	<5
Envolvimento renal e Esquelético concomitantes	Comum	Raro

O carcinoma de paratireóide compartilha de muitos sinais e sintomas do quadro clínico do hiperparatireoidismo primário agudo. A crise de paratireóide tem também cálcio e PTH elevados e a possibilidade de estarmos frente a uma apoplexia de paratireóide ao invés de um carcinoma, deve ser sempre lembrada na hora da indicação cirúrgica. No nosso país ainda temos muitos casos de hiperparatireoidismo com um quadro clínico mais rico, mas, é preferível termos um alto nível de suspeição de um carcinoma de paratireóide quando estes sinais estão presentes para não se perder a oportunidade de uma cura cirúrgica.

PATOLOGIA:

Muitos achados cirúrgicos têm sido descritos, ajudando a distinguir adenomas benignos de carcinomas de paratireóide. Um adenoma típico é redondo ou oval e de cor vermelha amarronzada. O carcinoma de paratireóide é frequentemente descrito como lobulado, firme como pedra e em 50% dos casos está rodeado por uma cápsula densa, fibrosa e esbranquiçada que adere tenazmente aos tecidos adjacentes. Se houver infiltração da tireóide adjacente, nervo, músculo ou metástases em linfonodos, o diagnóstico de carcinoma não é difícil. Frequentemente a biópsia por congelação destes tecidos não consegue diferenciar a doença benigna da maligna¹⁴.

Alguns autores acreditam que o diagnóstico anátomo-patológico dos carcinomas de paratireóide possa somente ser baseado em atipia celular incluindo pleomorfismo nuclear e alargamento do nucléolo²⁹. Estes achados são raramente encontrados em carcinomas de paratireóide e, portanto, o aspecto cirúrgico é de maior relevância.

A análise imunohistoquímica do tumor tem sido estudada, mas ainda não se encontrou o marcador ideal. Proteína Ki-67, gelatinase A e proteína RB tem sido estudadas.

Apesar da proteína supressora tumoral RB ser a mais forte evidência genética ligada ao carcinoma de paratireóide, aonde é expressa de maneira anômala, análise imunohistoquímica aplicada a esta proteína, tanto por anticorpos policlonais como monoclonais, não mostrou sensibilidade e especificidade em diferenciar adenomas de carcinomas³⁰. A proteína do antígeno Ki-67 associado ao ciclo celular foi identificado por alguns investigadores como marcador de atividade proliferativa, mas é discutido se é uma técnica útil para diferenciar carcinomas de adenomas de paratireóide³⁴. Várias neoplasias crescem sendo facilitadas pela secreção de enzimas proteolíticas. Uma destas enzimas é o ácido nucleico mensageiro gelatinase A que foi detectada em 14 de 18 carcinomas de paratireóide. O sinal mais forte foi detectado nos fibroblastos e macrófagos da borda tumoral, ao invés das células tumorais. Esta nova técnica pode ser o avanço idealizado para a diferenciação destes carcinomas³⁰.

HISTÓRIA NATURAL E TRATAMENTO:

O carcinoma de paratireóide é um tumor de crescimento lento com potencial maligno baixo. Ele tende a reincidir localmente no sítio cirúrgico e espalhar-se pelas estruturas do pescoço. As metástases que ocorrem são tardias via hematogênica e/ou linfáticas. Os linfonodos cervicais (30%) e os pulmões (40%) são os mais comumente envolvidos, seguidos do fígado.

O melhor tratamento para o carcinoma de paratireóide é a sua completa ressecção na cirurgia inicial. A situação torna-se mais complexa quando o diagnóstico é feito no pós-operatório imediato, através do resultado anátomo-patológico mostrando invasão vascular e de cápsula ou ainda pela manutenção da hipercalcemia.

O manejo pós-operatório deve ser cuidadoso quanto ao nível de cálcio, pois, a síndrome da fome óssea é mais severa do que no hiperparatireoidismo benigno, mas também esta mesma hipocalcemia severa, revela que a cirurgia teve sucesso. O carcinoma de paratireóide recidivante ou as suas metástases deve ser tratado cirurgicamente¹⁹ mesmo que sejam pequenos tecidos funcionantes em pulmão e fígado, pois, mesmo pequenas lesões são capazes de produzir PTH suficiente para causar hipercalcemia e a sua remoção simples faz com que a normocalcemia possa se estabelecer por meses ou anos. A pesquisa com *Thallium* 201-*technetium* 99m para localizar tumores no pescoço e no mediastino e o *Technetium* 99m-sestamibi guiado por sonda no *per* operatório são úteis para este diagnóstico. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são usadas em conjunto com a ultra-sonografia de região cervical e são especialmente de valor no diagnóstico de metástases em região torácica e abdômen. Se os testes não invasivos forem insuficientes, pode-se lançar mão de arteriografia ou cateterização seletiva venosa. A biópsia com agulha fina, guiada pela ultra-sonografia e confirmada pela imunoperoxidase pode ser útil na localização de tecido de paratireóide no paciente com hiperparatireoidismo recorrente. O carcinoma de paratireóide não é um tumor radiosensível³.

Um esquema quimioterápico ainda não pode ser desenvolvido por ser um tipo de tumor muito raro, não permitindo estudos clínicos em larga escala testando a eficácia dos esquemas. Muitos regimes quimioterápicos com

mostarda nitrogenada, vincristina, ciclofosfamida, actinomicina D, adriamicina e 5 - fluoracil foram tentados e mostraram-se ineficazes³¹.

Há um relato de 2 pacientes tratados com sucesso com estrogênio sintético³². Uma outra referência evidenciou uma remissão de metástases de carcinoma de paratireóide num período de 18 meses, com redução de massa mediastinal e derrame pleural, através do uso de metotrexate, ciclofosfamida, lomustine e doxorubicina³³.

MANEJO DA HIPERCALCEMIA:

A hipercalcemia aguda deve ser manejada com infusão de salina isotônica, associando-se diuréticos de alça para potencializar a calciúria. Raramente estas medidas são suficientes, fazendo com que usemos agentes que interfiram na reabsorção óssea. Os bisfosfonados, principalmente o pamidronato EV, na dose de 45 a 90 mg/d, têm sido eficazes na promoção da normocalcemia¹³.

A plicamicina, outro potente inibidor da reabsorção óssea, pode ser administrada na dose de 25 mcg/kg em 4 a 8 h, repetindo-se o esquema em 7 dias até o cálcio chegar a níveis aceitáveis. Infelizmente a normalização do cálcio sérico não é mantida e a efetividade da droga diminui a cada infusão. O seu efeito tóxico sobre o rim, fígado e medula óssea é crescente a cada exposição¹³.

Um agente que tanto inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclasto e também aumenta a calciúria é a calcitonina. A sua ação, porém é transitória¹.

Sob circunstâncias normais, a secreção do PTH é mediada por um receptor sensor de cálcio. Recentemente foi desenvolvido um modulador alostérico do receptor sensor do cálcio com propriedades calcimiméticas que pode diminuir a secreção de PTH em pacientes com hiperparatireoidismo primário. Este mesmo agente foi usado para tratar um paciente com carcinoma de paratireóide e o cálcio foi controlado por 2 anos sem nenhum efeito colateral³².

O prognóstico do carcinoma de paratireóide é muito variável. O diagnóstico precoce e a completa ressecção no tempo da cirurgia inicial são o que garante o bom prognóstico. O tempo médio de entre a cirurgia e a primeira recorrência é de 3 anos, apesar de que intervalos de até 20 anos são descritos. A cura completa, após a primeira recorrência, é rara, porém, a sobrevida pode ser longa com os procedimentos paliativos. Taxa de 5 anos de sobrevida varia de 40 a 86%. O *National Cancer Database* recentemente reportou sobrevida em 10 anos de aproximadamente 49%³⁴.

Referências bibliográficas

- 1- SHANE, E.; BILEZIKIAN, J. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. **Endocr Rev**, 3:218-226, 1982.
- 2- SHANE, E.; BILEZIKIAN, J. Parathyroid carcinoma. In: Williams, C.J.; Green, M.R.; Raghaven, D. eds. **Textbook of uncommon cancer**, Wiley & Sons, New York, pp 763-771, 1987.
- 3- COHN, K.; SILVERMAN, M.; CORRADO, J.; SEDGEWICK, C. Parathyroid carcinoma: The Lahey Clinic experience. **Surgery**, 98:1095-1110, 1985.
- 4- YOSHIMOTO, K.; ENDO, H.; TSUYUGUCHI, M. et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 48:67-72, 1998.
- 5- BOYLE, N.H.; OGG, C.S.; HARTLEY, R.B.; OWEN, W.J. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. **Eur J Surg Oncol**, 25: 100-103, 1999.
- 6- HAKAIM, A.G.; ESSELSTYN, C.B. Jr. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at The Cleveland Clinic Foundation. **Cleve Clin J Med**, 60:331-335, 1993.

- 7- ROSEN, I.B.; YOUNG, J.E.; ARCHIBALD, S.D.; WALFISH, P.G.; VALE, J. Parathyroid cancer: clinical variations and relationship to autotransplantation. **Can J Surg**, 37:465-469, 1994.
- 8- MENDONZA, V.; HERNANDEZ, A.F.; MARQUEZ, M.L.; DELGADILLO, M.A.; PENA, J.; MERCADO, M. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. **Arch Med Res**, 28:303-306, 1997.
- 9- CORDEIRO, A.C.; MONTENEGRO, F.L.; KULCSAR, M.A. et al. Parathyroid carcinoma. **Am J Surg**, 175: 52-55, 1998.
- 10- FAVIA, G.; LUMACHI, F.; POLISTINA, F.; D'AMICO, D.F. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. **World J Surg**, 22:1225-1230, 1998.
- 11- MIKI, H.; SUMITOMO, M.; INOUE, H.; KITA, S.; MONDEN, Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. **Surgery**, 120:897-901, 1996.
- 12- SANDELIN, K.; THOMPSON, N.W.; BONDESON, L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. **Surgery**, 110:978-986, 1991.
- 13- OBARA, T.; OKAMOTO, T.; ITO, Y. et al. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. **Surgery**, 114:1040-1048, 1993.
- 14- VETTO, J.T.; BRENNAN M.F.; WOODRUF, J.; BURT, M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. **Surgery**, 114:882-892, 1993.
- 15- SCHANTZ, A.; CASTLEMAN, B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. **Cancer**, 31:600-605, 1973.
- 16- CRYNS, V.L.; RUBIO, M.P.; THOR, A.D.; LOUIS, D.N.; ARNOLD, A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, 78:1320-1324, 1994.
- 17- HAGHIGHI, P.; ASTARITA, R.; WEPSIC, T.; WOLF, P. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma. **Arch Pathol Lab Med**, 107:349-350, 1983.
- 18- DESCH, C.; ARSENSIS, G.; MAY, A.; AMATRUDA, J. Parathyroid hyperplasia and carcinoma within one gland. **Am J Med**, 77:131-134, 1984.
- 19- MURAYAMA, T.; KAWABE, K.; TAGAMI, M. A case of parathyroid carcinoma concurred with hyperplasia: an electron microscopic study. **J Urol**, 118:126-127, 1977.
- 20- GUAZZI, A.; GABRIELLI, M.; GUADAGNI, G. Cytologic features of a functioning parathyroid carcinoma: a case report. **Acta Cytol**, 26:709-713, 1982.
- 21- PARHAM, G.; ORR, J. Hyperparathyroidism secondary to parathyroid carcinoma in pregnancy: a case report. **J Reprod Med**, 32:123-125, 1987.
- 22- ALDINGER, K.A.; HICKEY, R.C.; IBANEZ, M.L.; SAMAN, N.A. Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. **Cancer**, 49:388-397, 1982.
- 23- KRAMER, W. Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia. **Am J Clin Pathol**, 53:275-283, 1970.
- 24- SZABO, J.; Heath, B.; Hill, V.M. et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. **Am J Hum Genet**, 56:944-950, 1995.
- 25- ARNOLD, A.; KIM, H.G.; GAZ, R.D. et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. **J Clin Invest**, 83:2034-2040, 1989.
- 26- ARNOLD, A. Genetic basis of endocrine disease. Molecular genetics of parathyroid gland neoplasia [published erratum appears in J Clin Endocrinol Metab, 1994 Feb;78(2):492-3]. **J Clin Endocrinol Metab**, 77:1108-1112, 1993.
- 27- MALLYA, S.M.; ARNOLD, A. Cyclin D1 in parathyroid disease. **Front Biosci**, 5:D367-D371, 2000.
- 28- CRYNS, V.L.; THOR, A.; XU, H.J. et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. **N Engl J Med**, 330:757-761, 1994.
- 29- BONDESON, L.; SANDELIN, K.; GRIMELIUS, L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. **Am J Surg Pathol**, 17:820-829, 1993.
- 30- FARNEBO, F.; SVENSSON, A.; THOMPSON, N.W. et al. Expression of matrix metalloproteinase gelatinase A messenger ribonucleic acid in parathyroid carcinomas. **Surgery**, 126:1183-1187, 1999.
- 31- GRAMMES, C.; EYERLY, R. Hyperparathyroidism and parathyroid carcinoma. **South Med J**, 73:814-816, 1980.
- 32- SIGURDSSON, G.; WOODHOUSE, N.; TAYLOR, S.; JOPLIN, G. Stilboestrol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. **Br Med J**, 1:27-28, 1973.
- 33- CHAHINIAN, A.; HOLLAND, J.; NIEBURGS, H.; MARINESCU, A.; GELLER, S.; KIRSCHNER, P. Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. **Am J Med Sci**, 282:80-84, 1981.
- 34- SHANE, E. Parathyroid carcinoma. **J Clin Endoc and Metabol**, 86(2): 485-92, 2001.

TÓPICOS EM GERIATRIA

NEUROENDOCRINOLOGIA DO ENVELHECIMENTO - PARTE 2 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREÓIDE EM IDOSOS SAUDÁVEIS

EDNA DE JESUS LITENSKI BARBOSA¹

Palavras Chave: neuroendocrinologia e envelhecimento; eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e envelhecimento; eixo hipotálamo-hipófise somatotrófico e envelhecimento
Key Words: neuroendocrine and aging; hypothalamic-pituitary-gonadal axis and aging; hypothalamic-pituitary somatotrophic axis and aging

Resumo

Sabe-se que o envelhecimento está associado com várias mudanças na função endócrina. Embora muitos estudos tenham sido realizados sobre a função do eixo hipotalâmico – hipofisário – tireoideo, durante o envelhecimento, ainda existem controvérsias sobre esse tema. Nesta parte 2 faremos uma revisão dos principais tópicos estudados.

Abstract

Ageing is known to be associated with a substantial change in endocrine function. Although some studies have been made on the age-related change in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis function, yet there are considerable amount of controversy about the subject. In this part 2 we are doing a revision of the main points studied

Secreção basal de TSH

Vários estudos têm analisado os efeitos do envelhecimento no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide humano, e, frequentemente os resultados são contraditórios. No final da década de 70, dois grandes estudos em comunidades encontraram concentrações basais de TSH elevadas em homens e mulheres idosos saudáveis^{1,2}. Sawin et al¹ notaram que 2,7% dos homens idosos e 7,1% das mulheres idosas tinham níveis de TSH maior que 10µU/mL, e que 14% do grupo tinham níveis de TSH maior que 5µU/mL (normal <5). Níveis mais elevados de TSH foram também notados no estudo da comunidade de Wickham², contudo, quando os pacientes com anticorpos tireoidianos positivos foram excluídos, não houve aumento do TSH correlacionado com o aumento da idade. Hershman et al³ analisaram os dados de TSH e níveis de hormônios tireoidianos em um grande grupo de pessoas idosas da população do *Framingham Heart Study* e compararam com seus descendentes em idade mediana usando ensaio de TSH ultrasensível (normal 0,1 a 5 µU/mL) após excluir as pessoas com evidências de histórica e/ou clínica de doença de tireóide ou função de tireóide anormal. Os idosos eutireoidianos não demonstraram diferença significativa nos níveis de TSH em comparação com adultos jovens, sendo os valores médios de 1,24 µU/mL e 1,45 µU/L, respectivamente. Em estudos de homens idosos, níveis de TSH foram elevados em algumas investigações^{1,4}, mas normais em outros^{5,6}. No final da década de 80 o conceito aceito era de níveis de TSH normais ou aumentados nos idosos^{8,9}, porém outros trabalhos já mostravam o contrário, como Van Coevorden et al¹⁰ que avaliou a secreção de TSH basal e estimulada em homens idosos saudáveis e demonstrou 50% de redução nas concentrações de TSH circulantes. Chackraborti et al¹¹ obteve os mesmos achados quando estudou homens idosos indianos principalmente no grupo de 70 a 85 anos. Para se detectar a redução de 50% nos níveis de TSH basal, nos idosos, há necessidade de se utilizar o ensaio TSH imunoradiométrico ultrasensível, pois

os ensaios TSH RIAs policlonal não estimam acuradamente as variações na faixa mais baixa das concentrações fisiológicas do TSH³.

Ritmo circadiano da secreção do TSH

A maior secreção de TSH ocorre durante a noite, entre às 24:00 e 04:00 horas, enquanto seus níveis mais inferiores ocorrem entre às 14:00 e 18:00 horas. A perda de tal ritmo tem sido considerado como um determinante para a disfunção hipotálamo hipofisária.

As evidências para a presença dos pulsos noturnos encontrados em indivíduos até 60 anos de idade sugerem que a modulação circadiana do TSH pode estar preservada até a sexta década e aparentemente parece ser perdida com o avançar da idade. Barreca et al⁶, em 1985, relataram ausência da variação diurna dos níveis de TSH em homens idosos. Outros estudos de Van Coevorden et al¹⁰ e Chackraborti et al¹¹ demonstraram que a modulação circadiana normal dos níveis de TSH é mantida, embora haja amplitude reduzida, ou seja, em níveis mais baixos, em homens idosos saudáveis. Estes achados indicam que os mecanismos do sistema nervoso central responsáveis pela modulação circadiana da secreção de TSH permanecem operantes no idoso ativo saudável. Nestes dois últimos estudos, os resultados foram obtidos em populações de idosos saudáveis, cuidadosamente separados, usando ensaio de TSH ultrasensível para amostras frequentes através de um ciclo de 24 horas, e detalhada análise quantitativa das flutuações espontâneas do TSH.

Efeito do envelhecimento na resposta do TSH ao TRH e na secreção basal dos hormônios tireoidianos.

O teste utilizando o TRH é um marcador da reserva de TSH hipofisário e de sua responsividade, mas sua significância no idoso não é clara. Os efeitos do envelhecimento na resposta do TSH ao TRH em homens é também controverso. Enquanto, a maioria dos estudos relatam que a resposta do TSH ao TRH é diminuída nos idosos^{5,12,13}, outros não demonstraram mudanças significantes⁴ e alguns obtiveram uma resposta aumentada¹⁴. Van Coevorden et al¹⁰ demonstraram que o nível máximo de TSH observado em resposta à estimulação com TRH é aproximadamente 50% mais baixa em homens idosos que em indivíduos jovens. Contudo, quando a magnitude da resposta é considerada em relação ao nível basal, não há diferença significativa entre ambos os grupos. Dados de Chackraborti et al¹¹, também indicam que ocorrem uma responsividade reduzida do TSH com o aumento da idade.

Quanto a resposta dos hormônios tireoidianos ao TRH, Azizi et al¹² obtiveram resposta diminuída do T3 ao TRH no homem idoso, mas os níveis do T4 foram normais, porém neste estudo não foram excluídos os pacientes que apresentavam anticorpos antitireoidianos positivos e desse modo poderiam ter incluído indivíduos com doença tireoidiana

1- Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
e-mail: ednabarb@terra.com.br

mínima. Ao contrário, Van Coeverden et al¹⁰ obtiveram respostas normais destes hormônios ao TRH, sugerindo que no envelhecimento saudável, a tireóide mantém sua sensibilidade ao TSH e ainda é capaz de aumentar sua produção hormonal quando estimulada agudamente por um pico rápido nos níveis de TSH.

Níveis basais de T4 total ou livre e T3 em idosos são normais ou diminuídos^{1,4,12,16}. Mariotti et al¹⁵ encontraram um declínio no T3 sérico e TSH dependente da idade, na população ocidental. Chakraborti et al¹¹ também encontraram o T3 sérico e TSH reduzidos na população mais idosa de homens indianos, indicando que uma alteração no *status* da tireóide nesta população pode progressivamente desenvolver-se e manifestar-se proeminentemente entre humanos mais velhos.

Uma possível causa para a redução da secreção basal e estimulada do TSH e da secreção dos hormônios tireoidianos com o aumento da idade não está claro. Poderia refletir uma adaptação a reduzidas demandas metabólicas do idoso, levando a manutenção de um estado de equilíbrio eutireoidiano mais baixo durante a fase mais tardia do envelhecimento (senescência)^{10,11}. Este mecanismo poderia ser obtido por um aumento na atividade da 5' deiodinase tipo II intrahipofisária. Nos idosos saudáveis, o consumo periférico e a 5' deiodinase tipo I do T4 estão diminuídos^{16,17}, e, nos idosos hipotireóides, a dose necessária para reposição completa de T4 é diminuída^{18,19,20}. A aumentada deiodinação do T4 intrahipofisária resultará em níveis de T3 intracelular mais elevados, o qual reduzirá a secreção de TSH basal e finalmente causará a esperada e adequada diminuição na produção dos hormônios tireoidianos. Níveis de T3 mais elevados nos tirotrófos aumentará, ao mesmo tempo, a atividade de enzimas degradantes de TRH ligada à membrana²¹ induzindo uma sensibilidade reduzida ao TRH. Dados obtidos do envelhecimento do rato, demonstra um aumento na conversão do T4 para T3²², um aumento na densidade de receptores T3, e uma diminuição nas concentrações TSH intrahipofisário²³, suportam essa hipótese.

Outros estudos indicaram que o envelhecimento está associado com a diminuição na transformação de T4 para T3⁷. Esse mecanismo poderia ser explicado pelas mudanças relacionadas à idade na atividade da 5' deiodinase. Tais mudanças podem ser tecido específica, como demonstrado em roedores²⁴. Possivelmente, o *feed-back* dos hormônios tireoidianos representa o principal mecanismo de controle da secreção do TSH, embora a função integrada do hipotálamo-hipófise-tireóide seja modulada por outros fatores além dos hormônios tireoidianos¹¹. Então, os níveis de TSH reduzidos para uma dada concentração de hormônios tireoidianos poderia ser devido ao "*resetting*" da regulação do *feedback* desses hormônios no limiar de secreção do TSH.

Alguns estudos relatam o envolvimento do sistema dopaminérgico e das catecolaminas no eixo hipófise-tireóide. O envelhecimento celular causa aumento nos níveis de epinefrina e norepinefrina, resultando em um desequilíbrio nos níveis de catecolaminas e hormônios tireoidianos²⁵. A dopamina, um regulador fisiológico da secreção da prolactina, também diminui o TSH sérico^{26,27}. Chakraborti et al¹¹ avaliaram as respostas da prolactina (PRL) e do TSH ao TRH para explicar o possível envolvimento de um tônus dopaminérgico alterado. Excluindo os indivíduos controles (20 a 45 anos), todos os acima de 50 anos até 85 anos demonstraram uma menor resposta da PRL ao TRH com nível de significância em comparação aos controles. Um efeito relacionado à idade, nesta resposta diminuída da PRL ao TRH, foi observado em outros estudos de populações ocidentais^{28,29}. Estes achados sugerem aumento na sensibilidade à dopamina com o aumento da idade, segundo

Greenspan et al³⁰, que descreveu uma diminuição dos níveis de TSH e gonadotrofinas basais após a L-Dopa por via oral somente em indivíduos mais velhos. Adicionalmente, o aumento nos níveis de T4 na população idosa, pode ser devido a um aumento nos níveis de catecolaminas que, pode subsequentemente diminuir a conversão de T4 para T3^{7,11,31}.

Tireoglobulina

O gene da tireoglobulina está hiperexpressado durante o envelhecimento³². Fisiologicamente o nível de T3 diminuído poderia constituir um fator comum de indução do "*up regulation*" da tireoglobulina em ambos os processos de desenvolvimento e envelhecimento. O aumento da tireoglobulina é um marcador bioquímico positivo da senescência não patológica expressado em níveis de biossíntese e na corrente sanguínea³².

Chakraborti et al¹¹ compararam vários grupos de homens idosos saudáveis com um grupo de homens de 20 a 45 anos de idade, constatando níveis normais de tireoglobulina em todos os grupos, porém houve um aparente e significativo aumento (P<0.001) da tireoglobulina na faixa etária de 70 a 85 anos em relação ao grupo de 20 a 45 anos. Segundo os autores¹¹ este achado se deve ao aumento na expressão do gene da tireoglobulina, porém neste estudo não foram medidos os autoanticorpos tireoidianos.

Anticorpos tireoidianos

Há relatos conflitantes sobre auto anticorpos tireoidianos entre os idosos. Há relatos de aumento na prevalência destes entre indivíduos aparentemente saudáveis acima de sessenta anos, para alguns autores. Ao contrário, dados recentes demonstram que estes anticorpos são raros em centenários saudáveis e outras populações idosas³⁴. Estes dados sugerem que o fenômeno da autoimunidade de tireóide não são consequência do processo envelhecimento por si só, mas que poderia estar relacionado às doenças associadas a senescência³⁴.

Conclusão

Com relação ao eixo hipotálamo-hipófise-tireóide no idoso, aparentemente saudável, podemos concluir que várias alterações adaptativas ocorrem. Um "*resetting*" da regulação de *feedback* dos hormônios tireoidianos no limiar de secreção do TSH, junto com alterações complexas nos níveis de hormônios tireoidianos periféricos. Adicionalmente, apesar da modulação da ritmicidade circadiana do TSH ser mantida, os picos noturnos de TSH são perdidos com o envelhecimento, indicando disfunção hipotalâmica. Possivelmente, o sistema dopaminérgico tem um papel crucial nestas alterações neuroendócrinas complexas.

Referências bibliográficas:

- 1- SAWIN, C.T.; CHOPRA, D.; AZIZI, F.; MANNIX, J.E.; BACHARACH, P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. **JAMA**, 242: 247-50, 1979.
- 2- TUNBRIDGE, N.M.G.; EVERED, D.C.; HALL, R., et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 7:481-93, 1977.
- 3- HERSHMAN, J.M.; PEKARY, A.E.; BERG, L., et al. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. **J Am Geriatr Soc**, 41:823-828, 1993.
- 4- HARMAN, S.M.; WEHMANN, R.E.; BLACKMAN, M.R. Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab.**, 48:320-26, 1984.

- 5- SNYDER, P.J.; UTIGER, R.D. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. **J Clin Endocrinol Metab.**,34:380-85, 1972.
- 6- BARRECA, T.; FRANCESCHINI, R.; MESSINA, V.; BOTTARO, L.; ROLANDI, E. 24 hours thyroid-stimulating hormone secretory pattern in elderly men. **Gerontology**, 31:119-23, 1985.
- 7- VITICCHI, C.; BASSO, A.; GRINTA, R.; PIANTANNLEI, L. Thyroid-Thymus interation on bet-adrenoceptor regulation during development and ageing. **Gerontology**, 43:268-276, 1997
- 8- SPAULDING, S.W. Age and the thyroid. **Endocrinol Metab Clin North Am**,16:1013-25, 1987.
- 9- BLACKMAN, M.R. Aging. In: De Groot LJ, ed. **Endocrinology**, 2nd ed. Philadelphia: **Saunders**, 143:2348-66, 1989.
- 10- VAN COEVORDEN, A.; LAURENT, E.; DECOSTER, C.; KERKHOFS, M.; NEVE, P.; VAN CAUTER, E.; MOCKEL, J. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. **J Clin Endocrinol and Metabol**, 69:177-185, 1989.
- 11- CHAKRABORTI, S.; CHAKRABORTI, T.; MANDAL, M.; DAS, S.; BATABYAL, SK. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process. **Clinica Chimica Acta**, 288:137-145, 1999.
- 12- AZIZI, F.; VAGENAKIS, A.G.; PORTNAY, G.I.; RAPOPORT, B.; INGBAR, S.H.; BRAUERMAN, L.E. Pituitary thyroid responsiveness to intramuscular thyrotropin releasing hormone based on analysis of serum thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin concentrations. **NEJM**, 292:273-77, 1975.
- 13- DEMEESTER-MIRKINE, N.; KUTNOSWKI, M.; FUTERAL, B.; BRAUMAN, H.; CORVILAIN, J. Thyroid status in elderly sick patients. **J Endocrinol Invest.**,4:41-44, 1981.
- 14- OHARA, H.; KOBAYASHI, T.; SHIRAIISHI, M.; WADA, T. Thyroid function of aged as viewed from the pituitary thyroid system. **Endocrinol. JPN**, 21:377-84, 1979.
- 15- MARIOTTI, S.; BARBESINO, G.; CATUREGLI, P.; BORTALINA, L.; SANSONI, P.; FAGNONI, F. Complex alteration of the thyroid function in healthy centenarians. **J Clin Endocrinol Metab**, 77:1130-4, 1993.
- 16- NISHIKAWA, M.; INADA, M.; NAITO, K., et al. Age related changes of 3,3'-diiodothyronine, 3',5'-diiodothyronine and 3,5-diiodothyronine concentrations in man. **J Clin Endocrinol Metab**, 52:517-22, 1981.
- 17- GEGERMAN, R.J.; GAFFNEY, G.W.; SHOCK, N.W. Thyroxine hormones in euthyroid man with special reference to changes with age. **J Clin Invest**, 41:2065-74, 1962.
- 18- ROSEMBAUM, R.L.; BARZEL, U.S. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. **Ann Intern Med**, 96:53-55, 1982.
- 19- KAPLAN, M.M.; UTIGER, R.D. Iodothyronine metabolism in kidney and liver homogenates from hyperthyroid and hypothyroid rats. **Endocrinology**, 103:156-61, 1978.
- 20- ST GERMAIN DL. The effects and interactions of substrates, inhibitors and the cellular thiol-disulfide balance on the regulation of type II iodothyronine 5'-deiodinase. **Endocrinology**, 122:1860-68, 1988.
- 21- BAUER, K. Adenohypophyseal degradation of thyrotropin releasing hormone regulated by thyroid hormones. **Nature**, 330:375-77, 1987.
- 22- VALUEVA, G.V.; VERZHIKOVSKAYA, N.V. Thyrotropic activity of hypophysis in rats of different ages. **Neurosci Behav Physiol**, 9:366-69, 1979.
- 23- DONDA, A.; REYMOND, M.J.; ZURICH, M.G.; LEMARCHAND-BERAUD, T.H. Influence of sex pituitary gland of the rat; consequences on TSH secretion. **Mol Cell Endocrinol**, 54:29-34, 1987.
- 24- DONDA, A.; LEMARCHAND-BERAUD, T. Ageing Alters the activity of 5' deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland, and liver of male rats. **Endocrinology**, 124:1305-1309, 1989.
- 25- AZAM, M.; GUPTA, B.L.; BAQUER, N.Z. Effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on rat red blood cell insulin receptors and catecholamines: relationship with cellular ageing. **Biochem Int**, 21:135-144, 1990.
- 26- COOPER, D.S.; KLIBANSKI, A.; REDGWAY, E.C. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits in vivo and in vitro studies. **Clin Endocrinol**, 18:265-275, 1983.
- 27- SAMUELS, M.H.; VEDHUIS, J.D.; HENRY, P.; REDGWAY, E.C. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, 71:425-432, 1990.
- 28- JACQUES, C.; SCHLENGER, J.L.; KISSEL, C.; KENTZMANN, F.; SAPIN, R. TRH induced TSH and prolactin response in the elderly. **Age Ageing**, 16:181-8, 1987.
- 29- OLSSON, T.; VILAREN, M.; HAGG, E.; ASPLAUND, K.; GRANDARSI, K.; ERICKSSON, S.; GUSTAFOS, S. Hormone in young and elderly: pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes. **Gerontology**, 35:144-152, 1989.
- 30- GREENSPAN, S.L.; SPARROW, D.; ROWE, J.W. Dopaminergic regulation of gonadotropin and thyrotropin hormone secretin is altered with age. **Horm Res**, 36:41-45, 1991.
- 31- OSTROUMORA, M.N.; BERSHTEIN, L.M.; ANISIMOV, V.N. Effect of thyroxine on the hypothalamic concentration of biogenic amines in rats of different ages. **Fiziol Zh SSSR**, 64:1382-1385, 1978.
- 32- SAVU, L.; VRANCKX, R.; RONAZE-ROMET, M.; MAYA, M.; NUNEZ, E.A.; TRETON, J.; FLINX, I.L. A senescence up-regulated protein: The rat thyroxin-binding globulin. **Biochim Biophys Acta**, 1097:19-22, 1991.
- 33- MARIOTTI, S.; SANSENI, P.; BARBESINO, G.; CATUREGH, P.; MONTI, D.; CESSARIZZA, A. Thyroid and other organ specific autoantibodies in healthy centenarians. **Lancet**, 339:1506-8, 1992.
- 34- TOMER, Y.; SHONFELD. Y. Ageing and autoantibodies. **Autoimmunity**, 1:141-9, 1998.
- 35- PINCHERA A, MARIOTTI S, BARBESINO G, BECHI R, SANSONI P, FAGIOLO U, COSSERIZZAA, FRANCESCHI C. Thyroid autoimmunity and ageing. **Horm Res**, 43:64-8, 1995.

EDUCAÇÃO EM DIABETES

II FEIRA DE EDUCAÇÃO E CONHECIMENTO EM DIABETES

Dia 13 -14/11/2002

A Federação Internacional do Diabetes (IDF) luta incansavelmente para controlar e educar pacientes diabéticos no mundo inteiro. Associada a diversas entidades desenvolve projetos como o Dia Mundial do Diabetes, destinado a chamar atenção da população e dos governos de cada país, para a gravidade de uma doença que já esta se tornando epidêmica.

Este ano, sob determinação do IDF, o tema abordado será a prevenção e a detecção precoce da retinopatia. Estudos bastante conhecidos e respeitados como o DCCT e o UKPDS comprovaram a necessidade do controle estrito do diabetes para retardar ou impedir a progressão da micro ou macroangiopatias.

No Dia Mundial do Diabetes 2002, a ser realizado dia 14 de novembro, o DOCE e seus parceiros irão realizar a "II Feira de Conhecimento e Educação em Diabetes" cujo enfoque principal é mostrar à população o risco de desenvolver diabetes quando portador de um dos critérios de risco abaixo:

1. Obesidade principalmente do tipo andróide
2. Sedentarismo
3. Sexo feminino com história de feto macrossômico
4. Hiperglicemia pós prandial
5. Glicemia de jejum entre 110mg/dl -125mg/dl
6. Dislipidemia
7. Diabetes familiar principalmente em parentes de primeiro grau
8. Morte de familiar por doença vascular cerebral ou coronariana com idade < 55 anos, sexo masculino, com idade < 60 anos, sexo feminino.

Caso o indivíduo seja portador de diabetes será triado para exame de fundo de olho, glicemia capilar de jejum ou 2 horas pós-prandial.

Estaremos também enfatizando a necessidade do auto exame dos pés. As pessoas serão instruídas através de aulas programadas pela Dra. Maria Augusta Zella. Além disso, a fisioterapeuta pesquisadora do DOCE, Márcia R Bolcato, destacará a necessidade do exercício físico. Pouco se compreende sobre a relação entre o desencadeamento do diabetes e o bem estar do paciente, bem como com os fatores de estresse, sendo estes os motivos de pesquisa da psicóloga Ana Lúcia Fedalto.

Nenhuma campanha de detecção e educação tem validade se não houver comprovação dos dados encontrados. Portanto, os visitantes da feira serão submetidos a diversos questionários para avaliação do perfil da população curitibana diabética ou com fatores de risco associados.

Teremos valiosas contribuições de pessoas que nos ajudam na luta contra a doença, como a nossa Primeira Dama do Teatro Paranaense, a Professora Lala Shneider.

Esperamos receber cerca de 1500 pessoas, uma vez que no ano passado compareceram cerca de 760 pessoas ao evento. Estas poderão visitar os "stands" instalados para o conhecimento e educação em diabetes montados por laboratórios e firmas de produtos dietéticos.

Pretendemos, também, atingir a classe médica principalmente os clínicos e cardiologistas que constituem

a linha de frente no tratamento do diabético. Acreditamos que com um aprendizado prático sobre a doença, o nosso paciente diabético pode chegar ao endocrinologista com menor risco para complicações crônicas.

Para contribuir com os nossos colegas, verdadeiros soldados defensores na linha inimiga, desenvolvemos um curso prático de novos conhecimentos no tratamento do diabetes e suas complicações.

O DOCE tornou-se, através da FEPAR, um curso de extensão universitária para continuar levando adiante a sua missão: educar o diabético a fim de que o mesmo adquira os conhecimentos necessários para o auto controle, para poder modificar, os fatores de risco já conhecidos.

CRONOGRAMA

II Feira de Conhecimento e Controle do Diabetes

PROJETO DOCE (DIABETES OBJETIVANDO CONTROLE E EDUCAÇÃO)

Curso de Educação e Conhecimento Prático e Atualizado em Diabetes

Dia: 13-11-2002

Local: Anfiteatro Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

Inscrição: FEPAR (Fone: (41) 339-5500)

Vagas limitadas

8:00 – 8:45

Diagnóstico precoce e tratamento do Diabetes Mellitus

Como retardar a instalação da doença e prevenir as comorbidades associadas

Dra. Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

8:45 – 9:30

Diagnostico e tratamento da retinopatia diabética -

Dr Hamilton Moreira (FEPAR)

9:30 – 10:00 - Coffe Break

10:00 – 11:30 - Mesa redonda

Moderador: Dra Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama

Prevenção do Pé diabético – Dra. Maria Augusta Karas

Hipertensão no diabético – Que nível pressórico é ideal –

Qual a melhor droga a ser usada Dra. Gleyne Lopes Biagini

Dislipidemia e Diabéticos – Dra. Mirmaluci P. Ribeiro Gama

Diabetes tipo II – Como tratamos – Dra. Edna de Jesus

Barbosa

14:00 – 14:30

Aspectos nutricionais no tratamento do diabetes - Professor

André Piccolomini (UTP)

14:30 - 15:00

Aspectos psicológicos do paciente diabético - Psicóloga

Ana Lúcia Fedalto (UTP)

15:30 – 16:00

Abordagem do fisioterapeuta no diabetes - Professor Dr.

Rafael Macedo

16:00 – 16:30 – Coffe Break

16:30 – Mesa redonda

Controle multidisciplinar do paciente diabético

Profissionais do Estudo DOCE

Apresentação e discussão de casos do DOCE em relação aos casos controle.

PROJETO DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação)

Grupo de Estudos Projeto Doce

Faculdade Evangélica do Paraná

Universidade Tuiuti - Curso de Nutrição

SESC Centro

e-mail: fepar@fepar.edu.br

ANÚNCIO PROJETO DOCE

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

04 Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- 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. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível

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

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Butterworths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *In*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.

Exemplo de citação de trabalho publicado em revista: RUCH, T. C. - Somatic sensation. In Ruch, T. C., Patton, H. D., Woodbury, J. M., Towe, A. L.: Neurophysiology, Saunders, Philadelphia, 1963, pp 330-332

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

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

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho.

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.