



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 8 - NÚMERO 4

OUTUBRO - 2008

www.endocrino.com

Sonhos de Natal



A história do relacionamento de Deus com os homens contada em um livro cuja prova de veracidade perdeu-se no tempo

A Bíblia: O mais antigo e mais lido livro do mundo onde é narrada a história de um povo e sua relação com DEUS. A terra prometida, Moisés com as leis divinas, o nascimento de Jesus, sua morte e ressurreição. O islamismo, o judaísmo e o cristianismo; três religiões em conflito pela palavra de DEUS, sua herança na terra em forma da Terra Prometida e da Cidade Santa.

Mas onde estão as provas destes acontecimentos para os céticos que precisam ver para crer?

Adão e Eva, o Paraíso, o Pecado Original (se DEUS não aprovasse o pecado porque colocou homem e mulher lado a lado?). O patriarca Abraão com seus 2 filhos que deram origem às duas religiões: o judaísmo e o islamismo. Sua herança dividindo a Terra Prometida; a briga pela partilha que perdura até hoje

Toda a história inicial foi contada através de uma escrita rudimentar em papiros que já não existem há milhares de anos denominada hebraico antigo. Esta foi uma forma rudimentar de comunicação do humano pela escrita. Estes registros tinham grande significado e importância, por isso, foram copiados muitas e muitas vezes e passados de geração em geração.

Estudiosos reuniram estes relatos sagrados em coleções conhecidas por A Lei, Os Profetas e As Escrituras. Estes livros, em especial o terceiro, foram reconhecidos e finalizados no Concílio Judaico de *Jamnia*, que ocorreu por volta de 95 d.C. Os livros do Antigo Testamento foram escritos em longos pergaminhos confeccionados em pele de cabra e copiados cuidadosamente pelos escribas através dos tempos; neles cada um contava a história a sua maneira de interpretar os fatos

O pergaminho de Isaías é o mais remoto trecho do Antigo Testamento em hebraico antigo provavelmente escrito no Século II a.C. e semelhante ao utilizado por Jesus na Sinagoga, em Nazaré. Foi encontrado, juntamente com outros documentos, em uma caverna próxima ao Mar Morto, por arqueólogos em 1947.

O mais antigo fragmento do Novo Testamento conhecido é um pequeno pedaço de papiro escrito no início do Século II d.C. Nele estavam escritas algumas palavras de João 18.31-33, além de outras referentes aos versículos 37 e 38. Com a conquista da Babilônia, o hebraico antigo passou a não ser mais entendido até pelos judeus, tornando-se necessária, para a disseminação dos ensinamentos divinos, as primeiras traduções notáveis da Bíblia, sendo que a primeira foi para o grego. Nos últimos cem anos, descobriu-se uma quantidade considerável de papiros contendo o Novo Testamento e o texto escrito em grego do Antigo Testamento. Os estudiosos estimam que a primeira tradução foi feita entre 200 a 300 anos antes de Cristo.

Denominada Septuaginta (ou Tradução dos Setenta), esta primeira tradução foi realizada por 70 sábios; contém sete livros que não fazem parte da coleção hebraica, pois não estavam incluídos quando o cânon (ou lista oficial) do Antigo Testamento foi estabelecido por exegetas israelitas, no final do Século I D.C. Com isso, apareceram inúmeras versões parciais e insatisfatórias em latim, a língua responsável por trazer a palavra de DEUS para o Ocidente. Portanto, no ano 382 D.C, o bispo de Roma nomeou o grande exegeta Jerônimo para fazer uma tradução oficial das Escrituras. São Jerônimo, o santo padroeiro das bibliotecas, era um sábio que ansiava a paz com os ensinamentos sagrados da Bíblia. Neste momento, a pergunta crucial é sobre a veracidade desta primeira tradução, e se não houve, com boas intenções da parte de São Jerônimo, manipulação de dados a favor do judaísmo e do cristianismo. Tentando mostrar que era o mais fiel possível ao texto original, São Jerônimo foi à Palestina estudar hebraico com estudiosos durante 20 anos. Sua tradução da Bíblia foi denominada "Vulgata" (escrita na língua de pessoas comuns - "vulgas"). Traduzida, a Bíblia difundiu-se por todas as regiões do Mediterrâneo, alcançando até o Norte da Europa.

Após muitas guerras, os mosteiros foram os primeiros a prestar refúgio aos estudiosos bíblicos assim como ao livro Sagrado; conservando-o intacto por muitos anos. Guerreiros cristãos dos exércitos romanos levaram a Bíblia para a Inglaterra sendo então passada para missionários que foram responsáveis por sua difusão no mundo ocidental.

A mais antiga tradução do mundo ocidental é a do Venerável Bede; entretanto, nenhuma de suas traduções chegou até nós. Aos poucos, as traduções de passagens e de livros inteiros foram surgindo.

O velho Testamento é portanto, um documento que repassa uma história que não pode ser comprovada arqueologicamente, pois não existe uma prova na atual Palestina de que os judeus foram seus antigos donos, isto é, herdeiros de DEUS.

Em 1885, um estudioso chamado Kamal Salibi discutiu a possibilidade da Terra Prometida não estar localizada no local atualmente preconizado. Em seu livro *The Bible Comes From Arábia*, ele tenta provar que a Terra Sagrada é uma região a oeste da Arábia denominada Asir. Desde a publicação do livro de Salibi, a Arábia proibiu escavações nesta região, destruiu povoados e isolou

EDITORIAL

a área. Por quê? Será a Terra Prometida do lado da Terra Santa do Islamismo-Meca? As traduções bíblicas combinam perfeitamente com a região de Asir. Até mesmo o rio Jordão é contestado pelos pesquisadores e que talvez o mesmo seja uma cordilheira, difícil de atravessar como narra a Bíblia e não um rio. E Jerusalém, a cidade sagrada, confluência de três religiões, disputada pelo islamismo e judaísmo, seria mesmo a cidade descrita na Bíblia ou seria uma região cuja descrição é coincidente com a região próxima de MECA?

No entanto, tudo que sabemos desde o GÊNESIS até o novo testamento vem de um livro que foi repassado por séculos de povo para povo. O que há de real nele? Acreditamos estarem escritas nele as palavras e a vontade de DEUS.

Os acontecimentos mais bonitos da humanidade estão descritos neste livro como o nascimento do filho de DEUS: Jesus Cristo. Comemoramos uma data que é sedimentada em nossas mentes desde os primeiros anos de nossas vidas.

Realidade ou não, esta história contada neste livro denominado Bíblia, é a maior e a mais bonita história da humanidade.

A todos um FELIZ NATAL!!

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Ricardo Ribeiro Gama

Fonte: The Bible comes from Arábia- Kamal Salibi

O Elo de Alexandria- Steve Berry

A Bíblia Sagrada.com

Google.com

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

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

Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)

João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Maressa Priscila Krause (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE. Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Mathias (UEM)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

Barbara Vicente Souza, Jeanne D Gama, Patrícia Teixeira de Freitas, Rafaela Perraro


Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, Maria da Conceição Kury da Silva (Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010

Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3223-3277.

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	895
Artigo de Revisão	
Tibolona versus Terapia de Reposição Hormonal: Prós e Contras <i>Tibolone is a synthetic steroid that has estrogenic, androgenic and progestagenic properties</i>	899
Artigos Originais	
Dependência da Atividade Vagal no Controle Glicêmico de Ratos <i>Our results indicate that parasympathetic nervous system, via vagus nerve, has a key role on glucose homeostasis, potentiating insulin secretion from rat pancreatic beta cells</i>	906
O Rompimento da Homeostase Glicêmica em Ratos Obesos Oriundos de Ninhadas Reduzidas <i>Our data suggest that litter reduction during lactation promotes obesity, which can be associated to diabetes type 2 onset</i>	911
A Atividade Supersecretora das Células Beta Pancreáticas de Ratos Obesos Hipotalâmicos é Irreversível? <i>Neonatal treatment with monosodium L-glutamate (MSG) induces injuries in hypothalamus and it causes obesity in rats; however, similar to others obesity animal models, who oversecrete insulin</i>	916
Tópicos em Clínica Médica	
Prevalência de Alterações Cognitivas em uma População com Lupus Eritematoso Sistêmico <i>Patients with systemic lupus erythematosus have more cognitive impairment than normal population</i>	920
Controle e Perfil de Pacientes Hiperglicêmicos Acompanhados pela Unidade de Diabetes no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC <i>Hyperglycemia in hospitalized individuals is a severe and common condition which brings serious repercussions on the clinical management of the patient</i>	924
Prevalência de Prolapso de Valva Mitral e Doença Tireoidiana em Pacientes com Artrite Reumatóide de um Hospital Universitário <i>The mitral valve prolapse incidence is higher among the patients with thyroid diseases and it's believed that there is an auto-immune component in its origins</i>	931
Relato de Caso	
Tópicos em Clínica Médica	
Exacerbação de um Caso de Hemosiderose Pulmonar Idiopática durante a Gestaçã <i>The following case report describes idiopathic pulmonary hemosiderosis with exacerbation in pregnancy</i>	935
Capa	
Sonhos de Natal Desenhos: Guilherme e Bruna Imagem de fundo: Arquivo Total Editora	

ARTIGO DE REVISÃO

TIBOLONA VERSUS TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL: PRÓS E CONTRAS

TIBOLONE VERSUS HORMONE REPLACEMENT THERAPY: PROS AND CONS

JEANNE DEBORTOLI GAMA*

Descritores: Osteoporose, Menopausa, Tibolona, Estrogênio
Key words: Osteoporosis, Menopause, Tibolone, Estrogen

Resumo

Tibolona é um esteróide sintético que possui propriedades estrogênicas, androgênicas e progestagênicas. É usado na Europa por quase duas décadas, primeiramente para prevenção da osteoporose pós-menopausa e tratamento dos sintomas climatéricos. Os estudos com tibolona bem como revisões de estudos clínicos têm sido conduzidos principalmente na Europa. O FDA (*Food and Drug Administration*) ainda não aprovou seu uso. Nesta revisão, discutiremos os resultados de estudos randomizados, controlados e duplo-cegos de tibolona, com relação aos efeitos nos sintomas climatéricos, função sexual, tecidos endometrial e mamário, metabolismo lipídico e densidade mineral óssea (DMO). **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 899-905.**

Abstract

Tibolone is a synthetic steroid that has estrogenic, androgenic and progestagenic properties. It has been used in Europe for almost 2 decades, primarily for the prevention of postmenopausal osteoporosis and treatment of climacteric symptoms. Research about tibolone as well as reviews of clinical studies have been conducted mainly in Europe. The FDA (*Food and Drug Administration*) has not yet approved it. In this review we will discuss the results from the randomized, controlled, and double blind trials of tibolone, with respect to its effects on climacteric symptoms, sexual function, endometrial and breast tissue, lipid metabolism, and bone mineral density (BMD). **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 899-905.**

INTRODUÇÃO

Osteoporose é uma condição esquelética caracterizada pela baixa massa óssea, associada com redução na sua força e aumento do risco de fraturas, ocorrendo mais frequentemente em mulheres pós-menopausa (1). A perda de massa óssea é uma consequência inevitável do processo de envelhecimento e está intimamente relacionada à carência de estrogênio (2). É um dos mais importantes problemas de saúde pública que atinge a população idosa. A cada ano, nos Estados Unidos a doença causa 1,5 milhões de fraturas, levando a um custo aproximado de pelo menos 10 bilhões de dólares. Entre os casos que não resultaram em óbito, metade dos pacientes jamais andarão novamente sem assistência, e um quarto necessitará de cuidado domiciliar por longo tempo. Ainda nas mulheres que possuem fratura de vértebra há uma considerável morbidade, incluindo dor crônica, deformidades, perda da auto-estima e depressão (3). No Brasil, embora os dados referentes à população sejam escassos, estima-se que 10 milhões de pessoas tenham osteoporose, sendo que 2.4 milhões, anualmente, sofram uma fratura (2).

Existem vários motivos pelo qual o estrogênio deveria ser a primeira escolha de intervenção preventiva em mulheres pós-menopausadas. Primeiro, a terapia de reposição hormonal (TRH) corrige um déficit fisiológico de hormônio que é a maior

causa de doenças. Segundo, muitos estudos têm demonstrado que a administração por longo tempo de estrogênio fornece uma proteção substancial contra o desenvolvimento de osteoporose. E, finalmente, além dos efeitos no metabolismo ósseo, o estrogênio tem outras ações benéficas incluindo alívio dos sintomas da menopausa, melhora da sensação de bem-estar, e provavelmente uma redução do risco de doença arterial coronariana de 40-50% (3). Entretanto, devido aos indesejáveis efeitos adversos, muitas mulheres não concordarão em serem submetidas à TRH.

Naquelas que não foram submetidas à histerectomia, a co-administração de progesterona é necessária para prevenção de hiperplasia e câncer de endométrio; porém, o subsequente recomeço dos períodos menstruais é indesejável por algumas mulheres. Muitos dos sintomas da terapia de reposição hormonal, como tensão pré-menstrual e retenção de líquidos são relatadas mais com progesterona do que com estrogênio. Além disso, a co-administração de progesterona pode atenuar parcialmente os efeitos benéficos da administração de estrogênio no perfil lipídico. Logo, a TRH tem suas vantagens e desvantagens e continuam sendo necessárias alternativas para aquelas mulheres que não deveriam ou que não aceitarão esta terapia (3).

Resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) sugerem que haja restrição da TRH de longo tempo, com manejo de curto tempo dos sintomas da menopausa e possivelmente prevenção precoce da osteoporose(13).

Avanços na biologia molecular têm levado ao desenvolvimento de novos agentes farmacológicos. Drogas podem chegar aos objetivos terapêuticos específicos evitando os indesejáveis efeitos colaterais. Diminuindo-se a função de certos tecidos hormônio-dependentes (como o osso) pode ser regulada farmacologicamente tendo como alvos receptores e enzimas que são responsáveis pela síntese local de estrogênio no osso, e não em outros tecidos hormônio-dependentes como endométrio e mama(13).

Diferentes classes de drogas hormônio-moduladoras têm emergido com alvo em receptores de estrogênio (SERMS), enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de androgênios/estrogênios (SEEMS) ou em ambos: receptores (estrogênio, androgênio e progesterona) e enzimas relacionadas. A tibolona é uma droga que se encaixa nesta última categoria e está disponível para uso clínico na Europa há 17 anos. É aprovada em 90 países para tratamento dos sintomas da menopausa e em 45, para prevenir osteoporose(4).

BIOLOGIA HORMONAL

O substrato primário do estrogênio está na glândula adrenal; androgênios ovarianos também servem como precursores, mas possuem um efeito mínimo. Os passos na bioconversão de androgênios para estrogênios são catalizados por enzimas específicas (3-β hidroxisteróide desidrogenase/delta isomerase, sulfatase e sulfotransferase; 17-β hidroxisteróide desidrogenase tipo 1,3 e tipo 2,4 ou aromatase), cada uma delas controladas por genes específicos (citocromo CYP17, CYP19) (13).

*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: jeannedgama@yahoo.com.br

Aromatização da testosterona em estradiol é a principal via de bioconversão e é levada a tecidos extra-gonadais como músculos, tecido adiposo, mama, osso, cérebro, endotélio vascular e musculatura lisa. Em adição, a testosterona atua

diretamente no tecido periférico (osso, cérebro) ou através da conversão via atividade da enzima 5- α redutase para a maioria dos androgênios potentes biologicamente – diidrotestosterona.

Figura 1: Síntese de estrogênio (modificada da referência 13)

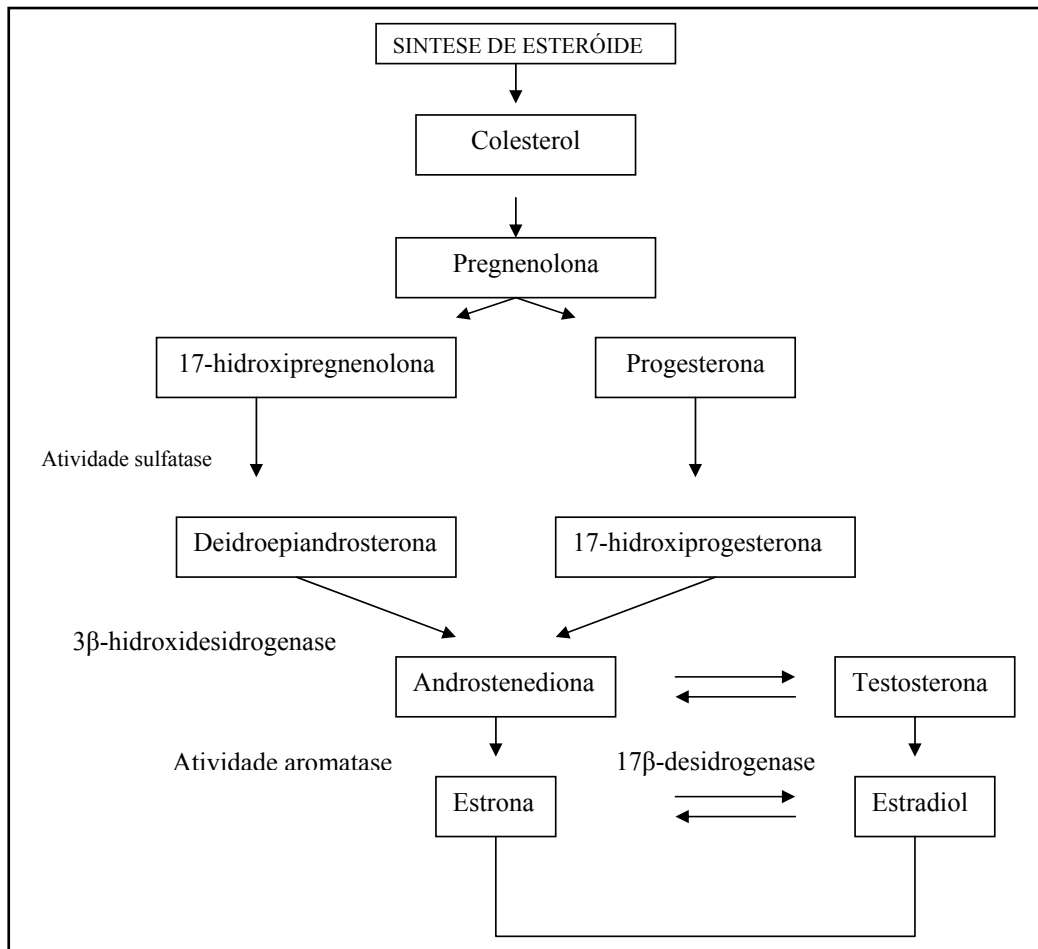
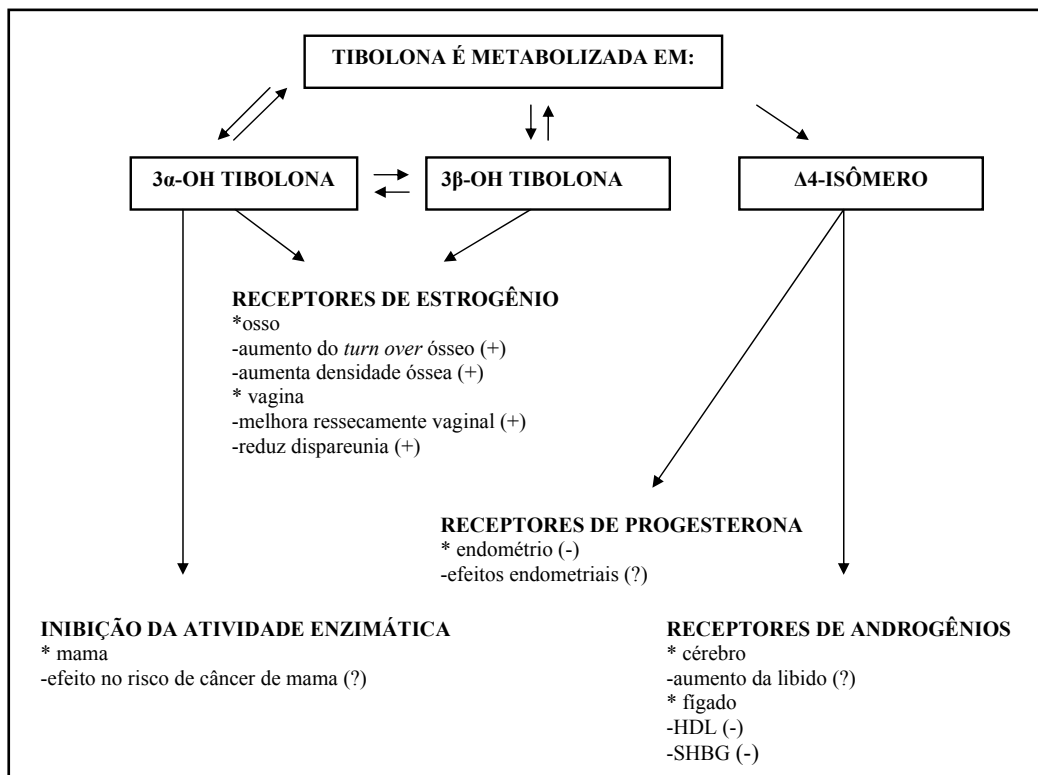


FIGURA 2: Efeitos tecido-específicos dos metabólitos da tibolona. (+) = efeito estimulatório no receptor (-) = efeito supressivo no receptor (?) = efeitos incertos (Modificado da referência 8)



A aromatização de androgênio para estrogênio aumenta com a idade. Sulfato de estrogênio (o primeiro pró-hormônio que deriva o estrogênio) é convertido em estrona via sulfatase; estrona é então, de forma reversível, oxidada pela enzima 17-β desidrogenase tipo 1 em estradiol. O que ocorre na pós-menopausa é uma diminuição global na síntese de estrogênio na qual varia entre os indivíduos. A expressão de enzimas que convertem esteróides difere entre os tecidos de mulheres menopausadas, resultando em metabolismo tecido-seletivo individualizado(13).

A tibolona é um composto esteroideogênico, a qual é usada como terapia de reposição hormonal e prevenção de osteoporose em muitos países. Durante sua passagem através do intestino e fígado, é convertida em um derivado 3α-reduzido (3α-OH-tibolona), um derivado 3β-reduzido (3β-OH-tibolona) e o Δ4-isômero (Δ4-tibolona). Os metabólitos 3α e 3β hidróxi-tibolona ligam-se exclusivamente aos receptores de estrogênio (ER), considerando que o Δ4-isômero e a tibolona ativam os receptores de progesterona e androgênios. (7,8,3,4,5,6) (Figura 2). Porém, estudos mostram que o metabólito 3β-OH possui atividade progestagênica, na qual pode ser devido à conversão de retorno à tibolona (que possui propriedades progestagênicas), considerando que o subsequente metabolismo da tibolona em Δ4-isômero também seja possível (7).

RECEPTORES DE ESTROGÊNIO, ANDROGÊNIO E PROGESTERONA

Os estrogênios e androgênios induzem efeitos biológicos através da ligação aos seus respectivos receptores tissulares de estrogênio (ER) e androgênio (AR). Estes receptores são largamente distribuídos no organismo e são encontrados em órgãos distantes do trato reprodutivo. Existem dois ERs: o receptor alfa que é dominante em tecidos como mama, endométrio, estroma ovariano e vagina e o beta que está concentrado em tecidos como o cérebro, osso, células endoteliais das artérias coronarianas, intestinos e rins. A distribuição destes receptores em um indivíduo é órgão e tecido-específico, e pode ser homogêneo (dímeros alfa/alfa ou beta/beta) ou heterogêneo (dímeros alfa/beta). A distribuição alfa/beta determina a resposta individual tanto dos hormônios endógenos quanto exógenos. O receptor beta – mais presente na mama – modula e induz *down-regulation* da atividade do receptor alfa e a testosterona faz *up-regulation* do receptor beta. A ligação do estrogênio ao seu ligante é controlada por uma complexa interação de co-ativadores e co-supressores. A transcrição induzida pelo estrogênio ocorre via receptor nuclear genômico clássico, um receptor de membrana não-genômico e ainda um mecanismo estrogênio-independente. Mutações do receptor podem aumentar ou reduzir a sensibilidade da ligação do ligante e transcrição (13,16).

Existem pelo menos duas isoformas de receptores de progesterona, os subtipos A (PRA) e B (PRB). PRA é um regulador negativo dos clássicos receptores nucleares: PRB, ER, AR, glicocorticóides e mineralocorticóides. Receptores de progesterona têm sido identificados em tumores de mama e endométrio.

O FÍGADO E A BIOATIVIDADE ESTERÓIDE

O impacto do fígado na bioatividade de estrogênios e androgênios segue três principais relações: metabolismo de estrona e estradiol, metabolismo entero-hepático do estradiol em estrona e síntese da globulina ligada ao hormônio sexual (SHBG). Estrógeno e testosterona estão avidamente ligados à SHBG. O grau de ligação determina a biodisponibilidade de ambos. O conhecimento da síntese e metabolismo dos esteróides endógenos oferece base para uso racional de drogas que atuam em receptores hormonais ou em enzimas que convertem esteróides. O metabolismo do estrogênio ocorre em vários tecidos-alvo e resultam em concentração local de esteróides

distantes em excesso do medido na circulação. Logo, níveis circulantes de estrogênio e androgênio não necessariamente refletem a concentração tissular do hormônio bioativo (13).

TERAPIA COM TIBOLONA

Tibolona é um análogo de progestina, noretinodrel. Após administração oral, é bioconvertida no intestino e fígado a metabólitos que têm propriedades estrogênicas (3-alfa e 3-beta hidróxi tibolona) e progestagênicas/androgênicas (Δ-4 tibolona), conforme citado anteriormente. Possui uma atividade estrogênica de aproximadamente 6% do etinil-estradiol e 10% de atividade da progesterona (13).

Aproximadamente 80% da dose total oral de tibolona circula como metabólito inativo (3-α-sulfato tibolona) e serve como reservatório de 3α-OH tibolona. A forma sulfatada é metabolizada localmente nos tecidos em moléculas estrogênicas ativadas pela enzima sulfatase. A atividade estrogênica local é modulada pela estimulação da enzima sulfotransferase. O metabolismo tecido-específico é um importante determinante dos efeitos da droga em um dado tecido e é variável entre as mulheres. Os dois metabólitos estrogênicos têm meia-vida de 7 horas. A meia-vida exata do Δ4-isômero não é conhecida, mas está presente na circulação por um curto tempo (13).

Estudos comparando tibolona com estrogênio contínuo combinado e progestina (estradiol 2mg, acetato de noretindrona 1mg - NETA) têm demonstrado diferenças nos níveis sanguíneos de hormônios sexuais, peptídeos hormonais e SHBG. Seguindo o tratamento com tibolona, SHBG é reduzida em aproximadamente 50% dos níveis basais, testosterona livre é significativamente aumentada, enquanto DHEA também aumentou em média 20%. Estradiol, estrona e sulfato de estrona não variaram seus valores, FSH foi modestamente reduzido (27.6%) após um ano de tratamento (13).

EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os receptores de estrogênio alfa e beta têm sido identificados no cérebro: alfa é a forma predominante no hipotálamo e beta é predominante nas áreas responsáveis pela cognição, memória e função motora. Receptor de androgênio também é identificado no hipotálamo. SHBG reduz o movimento da testosterona através da barreira hemato-encefálica (13).

Fogachos têm sido atribuídos a disfunção de várias vias fisiológicas, incluindo o limiar termoregulatório hipotalâmico de estrógeno circulante, desestabilização do *set-point* termoregulatório via alteração no receptor de serotonina e estreita zona periférica termoneural (pele). Estrogênio modula os termoreguladores central e periférico e é o *gold standard* contra outros agentes que são utilizados no manejo dos fogachos (13).

Tibolona diminui a frequência e intensidade dos fogachos de modo dose-dependente. A dose ótima diária é de 2,5mg, com benefício significativo observado em 4 semanas e efeito máximo em 12 semanas. Após 12 semanas de tratamento com 1,25mg de tibolona ou mais, 86% apresentaram nenhum ou modestos sintomas comparados com 55% do placebo (13,14).

EFEITOS NO HUMOR E COGNIÇÃO

Mudanças no humor e disforias podem resultar de fatores ambientais e outros não-hormonais. Muitas mulheres na menopausa experimentam alterações no humor e cognição que são responsivos à terapia estrogênica. Estrogênio oral pode ocasionalmente exacerbar a insuficiência androgênica por aumentar SHBG e reduzir testosterona livre bioativa. Estrogênio-terapia melhora a memória e alguns outros aspectos da função cognitiva. A queda da cognição está correlacionada com estrogênio livre bioativo, mas não com os níveis totais (4,7,8,13).

Mulheres tratadas com tibolona tiveram uma melhora a longo-prazo na memória semântica, além de baixar signifi-

cativamente SHBG e poder aumentar a biodisponibilidade de estrogênio livre e testosterona (13,14).

SEXUALIDADE E LIBIDO

Apesar do desejo sexual e excitação normalmente declinarem com o avanço da idade, muitas mulheres pré e pós-menopausa referem diminuição significativa na libido e qualidade de vida (14). O problema pode ser de origem central ou periférica, por exemplo: dispareunia associada a condições de deficiência estrogênica como vaginite atrófica e síndrome uretral. Hormônio-terapia, especialmente quando a testosterona é co-administrada com estrogênio tem notado aumento no desejo sexual e na frequência de relações mais que placebo sozinho. Devido à redução na atividade combinada estrogênica, androgênica e da SHBG, é também consistentemente associada com melhora no desejo sexual (8). Em alguns estudos, mulheres com tibolona expressaram melhoras na sexualidade e função sexual quando comparadas com mulheres em uso de TRH ou estrogênio sozinho (13).

O estrogênio aumenta o fluxo sanguíneo pélvico e glicogenização do epitélio vaginal. Tanto o receptor de estrogênio alfa quanto o beta estão presentes no epitélio vaginal de mulheres pré-menopausa, mas o receptor beta está ausente no tecido vaginal nas mulheres pós-menopausa. As mudanças pós-menopausa nos receptores do estradiol e atividade de enzimas podem em parte explicar a variabilidade individual na prevalência e grau de vaginite atrófica e a não-resposta a alguns tratamentos orais com estrogênio (8,13,14,16).

Tibolona melhora a irrigação sanguínea do trato vaginal em mulheres pós-menopausadas e alivia os sintomas da vaginite atrófica (13).

ENDOMÉTRIO, SANGRAMENTO ENDOMETRIAL E COMPLACÊNCIA AOS RECEPTORES ENDOMETRIAIS

O endométrio expressa receptores estrogênicos alfa e beta, com predominância do alfa que realiza *down regulation* do beta. Esta ativação é inibida pela progesterona. Células glandulares e do estroma expressam os receptores de progesterona A e B durante a fase proliferativa do ciclo menstrual. PRA é o único receptor de progesterona presente na fase secretória e é encontrado primariamente nas células estromais. A proliferação endometrial é induzida pelos receptores de estrogênio alfa e progesterona B e é inibida pelo PRA (13).

O endométrio sintetiza estrógeno através de um número de enzimas: sulfatase, que converte sulfato de estrona inativa em estrona; aromatase e 17 β -hidroxidesidrogenase tipo 1, ambos estimulam o metabolismo dos androgênios, androstenodiona e testosterona em estradiol (4,7,8).

Amenorréia é atingida em aproximadamente 80% das mulheres após o primeiro mês de tratamento com tibolona e em mais de 90% após o terceiro mês. Quando comparada com várias terapias de reposição hormonal, tibolona obteve melhor controle no sangramento nos primeiros 1 – 3 e 4 – 6 ciclos pós tratamento. Não houve diferença no grau de controle do sangramento além de 6 meses entre os grupos de tratamento (13).

A incidência de sangramento é menor em mulheres mais idosas. O indesejável *spotting* uterino e sangramento é diretamente relacionado ao descontinuação da terapia (6).

Dois outros estudos têm comparado os efeitos da tibolona com TRH no sangramento vaginal. Os resultados mostram que o uso de estrogênio + progesterona causou aproximadamente duas vezes mais episódios de sangramento que a tibolona. Em resumo, tratamento com tibolona causou mais sangramento que o placebo, mas aproximadamente 50% menos que as pacientes em uso de TRH (13). Mulheres que sangraram enquanto estavam em uso de tibolona eram mais jovens na menopausa ou eram recentemente menopausadas, portanto podiam ter uma maior produção de remanescentes endógenos de estrogênio que as mulheres que não sangraram.

Por esta razão, tibolona é atualmente recomendada somente para mulheres que estão pelo menos há 1 ano sem ciclos menstruais (8).

A terapia com tibolona é associada com ligeiro, mas sem significância clínica, aumento na espessura do endométrio quando monitorado com ultrassonografia transvaginal realizada a cada ano. Valores ultrassonográficos de espessura endometrial em mulheres tratadas com tibolona (2,5mg diariamente) são similares àqueles que seguem com 2mg de etinilestradiol e 1mg NETA; CEE 0.625mg e 2mg MPA. Estes valores mantiveram um pico de 1 ano e não mudaram apreciavelmente nos dois anos seguintes de observação (8,13). Alguns estudos reportaram associação entre o uso de tibolona e pólipos endometriais (<1%). Os pólipos eram na maioria das vezes inativos e benignos. Tibolona não aumenta o crescimento de miomas uterinos (13).

O ENDOMÉTRIO E CÂNCER ENDOMETRIAL

O endométrio na pós-menopausa é atrófico. Porém, sua proliferação tem sido encontrada em 2% a 16% das mulheres pós-menopausadas sem tratamento, quando foram realizadas biópsias. A síntese de estrogênio continua na pós-menopausa em todas as mulheres, mas com graus diferentes de sensibilidade tecidual ao estrógeno como na mama e endométrio. A presença de estrógeno e a ausência de progesterona resultam em crescimento endometrial que pode levar a sua hiperplasia (5).

O câncer de endométrio é uma doença relacionada com a idade: 75% das mulheres são pós-menopausadas. Esta neoplasia segue uma progressão histológica bem definida: hiperplasia simples > complexa com ou sem atipia > carcinoma *in situ* > câncer invasivo. Mulheres com hiperplasia complexa e achados atípicos têm 23% de risco de desenvolverem câncer endometrial na próxima década; outros graus histológicos possuem baixo risco (13).

Hormônio-terapia fornece um estímulo adicional: proliferação endometrial foi observada em 8% a 14% das mulheres recebendo hormônio-terapia contínua combinada (17 β -estradiol 2mg; NETA 1mg); aproximadamente 7% das mulheres apresentaram proliferação após 1 ou 2 anos de tratamento com tibolona, sendo este efeito dose não-dependente (8,13).

A segurança endometrial com o uso de tibolona tem sido questionada após o estudo MWS (*Million Women Study*) que mostrou um aumento do risco de câncer de endométrio em mulheres que usaram tibolona ou estrógeno sozinho. O MWS recrutou 716.738 mulheres no Reino Unido entre 1996 e 2001, aproximadamente 45% delas haviam realizado TRH em algum momento. Após a publicação dos resultados com câncer de mama, a validade da metodologia deste estudo foi questionada em várias outras publicações, tornando difícil interpretar os achados de câncer de endométrio (6).

A tibolona exerce efeitos tecido-específicos, mostrando em alguns tecidos uma maior atividade estrogênica e em outros, como o endométrio propriedades pronunciadas progestagênicas (5).

No endométrio a tibolona é irreversivelmente convertida em Δ 4-isômero que se liga a receptores androgênicos e progestagênicos. O Δ 4-isômero induz a inativação de enzimas estrogênicas 17 β -hidroxisteróide desidrogenase e sulfotransferase, inibe sulfatase e melhora localmente a desativação de metabólitos estrogênicos ativos (5). Recentes estudos *in vitro* mostraram que os metabólitos 3 α - e 3 β -OH tibolona atuam como progestágenos em cultura do estroma celular endometrial de humanos, provavelmente devido à conversão intracelular destes metabólitos em Δ 4-isômero. Estes efeitos tecido-seletivos no endométrio explicam porque a tibolona não estimula o endométrio e porque nenhum progestágeno adjunto é requerido (6).

Estudos observacionais reportam que a prevalência

de câncer de endométrio e terapia com tibolona necessita ser cuidadosamente controlada na prática clínica para excluir o viés do uso de tibolona naquelas pacientes que não foram responsivas à hormônio-terapia ou com contra-indicações relativas para TRH (13). Em um estudo caso-controle, o risco relativo de desenvolver câncer de endométrio naquelas que nunca usaram tibolona (na qual incluíam uso inicial de hormônio-terapia) foi 1.54 versus nenhum aumento (risco relativo 1.19) em mulheres que usaram somente tibolona (13).

A MAMA E O CÂNCER DE MAMA

A estrogênio-terapia tem um papel importante no desenvolvimento do câncer de mama, provavelmente sendo um promotor e não um inibidor da doença. O centro deste problema é a diferenciação de polimorfismos genéticos de mulheres jovens (< 50 anos) que podem ter mutação genética controlando o crescimento de células mamárias (genes mutados BRCA1, BRCA2:P53) e mulheres pós-menopausadas (> 50 anos) com uma predisposição ao aumento da síntese de tecido mamário aberrante e seu metabolismo (13).

Receptores de estrogênio (alfa e beta) são encontrados no epitélio ductal. O câncer de mama associado ao estrogênio é mais prevalente nas mulheres com a distribuição predominante ERalfa/ERbeta (7,8,13). O número de células com receptor positivo aos esteróides diminui progressivamente com a maturação dos lóbulos (7,13).

Tibolona aumenta a diferenciação celular em células normais *in vitro*, estimula apoptose e tem pequena influência na proliferação das células mamárias (13).

Em resumo, mulheres pós-menopausadas que desenvolvem câncer de mama durante TRH são provavelmente geneticamente programadas a modificarem as vias fisiológicas da síntese e metabolismo do estrogênio. A adição do hormônio exógeno pode adicionar ou criar um ambiente que, no tecido mamário vulnerável, promoverá crescimento celular anormal. A normalização da síntese de estrogênio no tecido mamário pode diminuir esta forma de carcinogênese hormônio-associada (8,13).

O braço estrógeno e progesterona do estudo *Women Health Initiative* (WHI) confirmou um risco relativo aumentado no uso de terapia hormonal combinada contínua (RR 1.24), um resultado que é consistente com a maioria dos estudos observacionais e meta-análises que compararam o risco de câncer de mama em hormônio-terapia em uso e não-uso. Em termos absolutos, uma minoria de mulheres do WHI terapia hormonal combinada contínua foram adversamente afetadas: 35 versus 30 eventos anualmente para cada 10.000 comparadas ao placebo (13).

Surpreendentemente, o estudo recente MWS (*Million Women Study*) reportou que o risco relativo para câncer de mama seguido com tibolona foi maior (1,4,5), similar a estrogênio-terapia (1.3), mas significativamente menor que hormônio contínuo combinado ($P < 0.0001$). Especialistas têm questionado a validade destes resultados, apontando várias falhas, incluindo a magnitude do risco de câncer de mama comparado com outros estudos: terapia contínua combinada 1.15 – 1.27, estrogênio-terapia 0.77 – 1.06. O resultado do MWS também é variante com o estudo observacional no Reino Unido que notou um aumento no risco relativo com estrógeno e progesterona sequencial (1,21), mas não com estrógeno sozinho (0.97) ou tibolona (1.02) (13).

As razões para estes resultados discrepantes não são conhecidas, mas explicações possíveis incluiriam ausência de mamografia para excluir câncer de mama pré-existente, prescrição preferencial de tibolona em indivíduos de maior risco devido a tibolona ser encarada como uma alternativa segura, mudança de uma hormônio-terapia (devido aos efeitos colaterais como mastalgia) para tibolona e mais importante, ausência de definição das mulheres que têm uma predisposição

genética ao câncer de mama antes do início da terapia (8,13). Neste contexto, tibolona não é anti-estrogênico nem bloqueia a atividade das ações da aromatase que diferencia tibolona dos SERMs e inibidores da aromatase (13).

SAÚDE ÓSSEA E OSTEOPOROSE

A biologia do remodelamento ósseo e saúde óssea são bem definidas. Estrógenos e androgênios têm importante ação fisiológica neste processo. Juntos com uma boa nutrição e atividade física apropriada, ambos esteróides são responsáveis pela otimização da formação óssea na pré-menopausa, pico de massa óssea na fase adulta, e, conseqüentemente maior força óssea (1,2,3).

Os receptores de estrogênio, progesterona e androgênio estão presentes em todos os tipos de células ósseas. Osteoblastos expressam receptor de estrogênio alfa e beta e o receptor alfa é dominante no osso cortical e beta compensativamente. O estrogênio suprime a síntese de citocinas responsáveis pela estimulação da apoptose do osteoblasto e redução da morte celular dos osteoclastos. Os receptores de estrogênio são regulados negativamente com a idade e deprivação estrogênica. Apoptose dos osteócitos está fortemente ligada à retirada do estrogênio e pode ser uma razão pela qual o mecanismo de carregamento não previne perda óssea na presença de baixos níveis de estrogênio (3,8,10,15).

Estrógeno é primariamente um agente anti-reabsorvivo e terapeuticamente previne osteoporose por inibir a reabsorção e o *turnover* ósseo. O tratamento com androgênios estimula a formação de novo osso e resulta em maior densidade mineral óssea (DMO) que a terapia com estrogênio isolada (13).

Os osteoblastos expressam tanto receptores PRA quanto PRB via estimulação estrogênica através da ligação com o receptor de estrogênio alfa. O receptor de progesterona é super-expresso somente em células que expressam ERalfa. O papel terapêutico definitivo da progesterona no remodelamento ósseo ainda não foi claramente definido (8,10,13).

Um estudo recente confirmou que tibolona aumenta a massa óssea e este resultado é dose dependente. O estudo foi conduzido em mulheres recentemente menopausadas (média \pm 52 anos) e demonstrou um significativo efeito no tratamento: a porcentagem de aumento da densidade mineral óssea da coluna ao com uso de 0,625mg, 1,25mg e 2,5mg diariamente foi 1.1%, 2.0% e 2.6 respectivamente. Sujeitos com 0,3mg perderam 0.4% e aqueles com placebo perderam 2.3%. Biomarcadores de reabsorção óssea também diminuíram de acordo com a dose. Uma resposta dose-dependente não foi observada em fêmur total (15).

Um estudo placebo-controlado em mulheres idosas pós-menopausa (média de \pm 66 anos) mostrou ganho na coluna lombar acima de 5.9% (1,25mg de tibolona diariamente) e 5.1% (2,5mg diariamente) após dois anos de terapia. O grupo placebo (que recebia 400mg de cálcio diariamente) manteve sua massa óssea lombar (0.4%) (13).

Em outro estudo, 2,5mg diariamente aumentou DMO da coluna e colo de fêmur (6.9% e 4.5% respectivamente) em mulheres pós-menopausadas osteoporóticas com média de 65 anos de idade com história de fratura prévia (10).

Um estudo clínico randomizado, cego de dois anos comparou a efetividade na DMO e tolerância clínica da tibolona em duas doses diárias (2,5mg e 1,25mg diariamente) com terapia hormonal combinada contínua. A proporção das pacientes que responderam ao tratamento (DMO > 2% após dois anos de tratamento) foi maior no grupo com terapia combinada (98.5%) comparado com a tibolona 2,5mg (85.7%) e tibolona 1,25mg (89%) (10).

Os resultados da perda óssea pós-menopausa são causados por um aumento na reabsorção óssea. A ação da tibolona no osso é mediada via estimulação dos receptores de estrogênio. Seis estudos acessaram os efeitos da tibolona

na massa óssea versus placebo, e um avaliou os efeitos da tibolona versus estrogênio. Em resumo, tibolona reduziu o turnover ósseo e significativamente melhorou a densidade mineral óssea, especialmente trabecular. Entretanto, estes estudos são pequenos, relativamente de curta duração (2 anos) e não fornece informações sobre os efeitos da tibolona no risco de fratura (8). Porém, *Cummings et al* concluíram que em mulheres idosas com osteoporose, o uso de tibolona reduziu o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, principalmente naquelas que já haviam sofrido episódio prévio de fratura (4).

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Em mulheres pós-menopausadas, há tipicamente um aumento no colesterol total e triglicérides, na maioria das vezes devido a um aumento no LDL colesterol, considerando a manutenção nos níveis de HDL (8,12).

Existe um suporte biológico plausível do papel do estrogênio endógeno e sua manutenção na pré-menopausa para a saúde cardiovascular. É mediado através da expressão dos receptores de estrogênio alfa e beta em diferentes leitos vasculares, incluindo o endotélio vascular e células musculares lisas, sendo especialmente verdadeiro para ER alfa, apesar do ERbeta estar presente em células miocárdicas onde regula a expressão da óxido nítrico-sintase. A redução do ERalfa em mulheres com aterosclerose arterial coronariana é significativa (13). Isto pode ser relevante para o discordante benefício positivo da estrogênio-terapia em mulheres cirurgicamente menopausadas e recentemente menopausadas e a potencial lesão da hormônio-terapia em mulheres idosas. O mesmo pode ser verdadeiro para o uso de tibolona (12,17).

A presença e controle dos fatores de risco cardiovascular modificáveis são distintas dos fatores que influenciam a estabilidade da formação da placa em doença aterosclerótica estabelecida. Os primeiros fatores de risco incluem anormalidades no metabolismo lipo-proteico, insulino-resistência, desordens da homeostase e aumento da pressão arterial. Estas mudanças relacionadas com menopausa/idade devem ser diferenciadas das doenças que requerem terapia específica, como diabetes, dislipidemia e hipertensão (4,11,12,16,17).

Tibolona melhora a sensibilidade à insulina, não tem efeito adverso na pressão arterial, tem um mínimo efeito nos vários fatores homeostáticos e baixa os níveis de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, e lipoproteína A. Entretanto, a tibolona reduz os níveis circulantes de HDL-colesterol, um importante agente cardioprotetor (13,17).

As conclusões de estudos do transporte reverso do colesterol em humanos e macacos seguindo exposição a doses similares de tibolona foram as mesmas. Dada a ausência de aumento no grau de aterosclerose em macacos, é biologicamente plausível que uma queda de 20% a 30% de HDL-colesterol em mulheres após uso de tibolona, apesar de estatisticamente significativa, seja improvável o aumento de risco de aterosclerose. Isto é consistente com um longo seguimento (7.5 anos) de mulheres tratadas com tibolona que não aumentaram a espessura da íntima média da artéria carótida ou número de placas de aterosclerose. A queda do HDL-colesterol em resposta ao uso de tibolona pode, entretanto, depender dos valores iniciais de HDL de cada indivíduo (11).

Cummings et al apresentaram um aumento do risco absoluto de acidente vascular cerebral (AVC) no grupo que usou tibolona (0.4 a 4.2) por 1000 pessoas-ano. Entre pacientes com 70 anos ou mais, o risco de AVC no grupo tibolona foi 6.6 por 1000 pessoas-ano e 3,4 por 1000 pessoas-ano no grupo placebo (uma diferença no risco absoluto de 3.1 por 1000 pessoas-ano); entre aquelas com 60 e 69 anos os riscos foram 2.8 e 1.0 por 1000 pessoas-ano, respectivamente (diferença no risco absoluto de 1.8 por 1000 pessoas-ano) (4). O aumento no risco de AVC parece ser maior no primeiro ano do que nos anos seguintes. O uso de estrogênio-terapia também mostrou

aumento no risco de AVC, porém o mecanismo biológico é incerto (4).

Como o risco de AVC aumenta exponencialmente com a idade, tibolona geralmente não deveria ser usada em pacientes idosas. Tem sido usada em mulheres entre 50 e 60 anos de idade para os sintomas da menopausa e prevenção de osteoporose quando os riscos de AVC são baixos, ou seja, normotensas, não-fumantes, sem diabetes e fibrilação atrial (4).

Em relação ao subgrupo de mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus (DM), estudado por *Freitas et al*, tratado com tibolona na dosagem de 2.5mg/dia durante 6 meses, foi evidenciado alívio da sintomatologia climatérica e boa tolerabilidade à medicação, refletida pela boa taxa de adesão ao tratamento e pelos diminutos e leves efeitos colaterais. Com relação aos parâmetros de segurança clínico-laboratorial, o tratamento com tibolona não esteve associado com piora nos parâmetros de avaliação do controle glicêmico, nem com indicativos de prejuízo hepático ou renal ou de efeitos estimulatórios em relação ao endométrio, mostrando um bom perfil de segurança na utilização de tibolona durante um período de 6 meses em pacientes na pós-menopausa diabéticas não insulino-dependentes (9).

CONCLUSÃO

Neste contexto, é aparente que apesar da menopausa ser um evento fisiológico de todas as mulheres, a biologia hormonal subjacente difere entre as mesmas e entre os vários órgãos acometidos. Essas diferenças contribuem, mas não necessariamente causam as alterações na biologia molecular dos vários tecidos que podem promover ou prevenir doenças. Logo, apesar de todas as mulheres pararem de menstruar, nem todas terão, por exemplo, o desenvolvimento de aterotrombose relacionada à deficiência hormonal. Algumas mulheres experimentarão severos fogachos enquanto outras passarão livres de sintomas. Essas disparidades são frequentemente contabilizadas através de polimorfismos e/ou mutações de genes que controlam o metabolismo e função de órgãos e tecidos.

Entender o papel da biologia molecular "normal" versus "aberrante" permitirá o desenvolvimento de terapias com alvo em mecanismos responsáveis por anormalidades específicas do processo normal da idade, visando o uso seletivo de hormônio-terapia (estrogênio, androgênio e progesterona) e outras drogas que atuam em receptores e enzimas dos hormônios esteróides.

O uso e eficácia (incluindo segurança) destes vários componentes são governados por diferenças entre o papel da disfunção do hormônio esteróide e potencial fator de risco para cada doença, em oposição a fatores causadores de doença. Ressalvas clínicas incluem:

- nem todas as mulheres menopausadas são iguais – individualização;
- o tempo de tratamento é crítico (prevenção versus tratamento);
- a terapia selecionada pode ser benéfica em certos órgãos mas potencialmente prejudicial a outros.

Este fenômeno é explicado em parte pelas diferenças na distribuição dos receptores hormonais nos tecidos, a expressão das enzimas esteróides nos vários tecidos das mulheres menopausadas e a farmacodinâmica das drogas prescritas. Por exemplo, a tibolona reduz os níveis de estrogênio no tecido mamário por inibir a atividade da sulfatase, mas não em células ósseas. Inversamente, não inibe a atividade da aromatase e então seria ineficaz em tecidos que expressam esta enzima em excesso. Logo, não há terapia que seja efetiva ou segura para todas as mulheres.

Tibolona é efetiva no manejo de sintomas da menopausa e na melhora dos fatores de risco associados com osteoporose, doença cardiovascular e possivelmente câncer de mama. Entretanto, a indicação clínica do uso da tibolona é

atualmente restrita ao tratamento sintomático da menopausa. Estudos clínicos a longo prazo podem confirmar a lógica da biologia seletiva da tibolona baseado nos mecanismos de ação em osso, sistema cardiovascular e mama.

A arte da Medicina é saber como interpretar estudos experimentais e outros estudos mecanicistas através dos estudos clínicos randomizados e os profissionais da saúde precisam oferecer à mulher qualidade de vida sem prejuízo em um determinado momento de sua vida.

Referências

1. Becker CB, Cohen A. Epidemiology and etiology of premenopausal osteoporosis. **Up to Date**; Maio 2008.
2. Omar NF, Franck NVG, Biagini GLK. ATUALIZAÇÃO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA **ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL**
3. Riggs BL. Editorial: Tibolone as an Alternative to Estrogen for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis in Selected Postmenopausal Women **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; 1996, Vol 81 nº7.
4. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women **N Engl J Med**; august 14, 2008, 359;7.
5. Blok LJ, Ruiter PE, Ku HNE, Hanekamp EE, Grootegoed JA, Smid-Koopman E, Gielen SCJP, Gooyer ME, Kloosterboer HJ, Burger CW. Progestagenic Effects of Tibolone on Human Endometrial Cancer Cells **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**; 2003, 88(5):2327–2334.
6. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA. Endometrial Effects of Tibolone **J Clin Endocrinol Metab**; March 2007, 92(3):911–918.
7. Hanifi-Moghaddan P, Gielen SCJP, Kloosterboer HJ, De Gooyer ME, Sijbers AM, van Gool AJ, Smid M, Moorhouse M, van Wijk FH, Burger CW, Blok LJ. Molecular Portrait of the Progestagenic and Estrogenic Actions of Tibolone: Behavior of Cellular Networks in Response to Tibolone **J Clin Endocrinol Metab**; February 2005, 90(2):973–983.
8. Modelska K, Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. **J Clin Endocrinol Metab**; January 2002, 87(1):16–23.
9. Freitas AKMSO, Freitas RAO Jr, Prado MFM, Azevedo GD, Foss MC, Silva-de-Sá MF, Ferriani RA. Terapêutica Com Tibolona em Mulheres Diabéticas na Pós-Menopausa: Parâmetros Clínicos e Laboratoriais de Segurança **Arq Bras Endocrinol Metab**; Junho 2005, vol 49 nº 3.
10. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: Prevention of Bone Loss in Late Postmenopausal Women **J Clin Endocrinol Metab**; 1996, Vol81 . No 7.
11. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Garibaldi S, Genazzani AR. Tibolone Activates Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells **J Clin Endocrinol Metab**; September 2004, 89(9):4594–4600.
12. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effect of Tibolone on Glucose and Lipid Metabolism in Postmenopausal Women **J Clin Endocrinol Metab**; 1997, Vol 822 No 1.
13. Notelovitz M. Postmenopausal Tibolone Therapy: Biologic Principles and Applied Clinical Practice. **MedGenMed**. 2007; 9(1): 2
14. Grady D. Management of Menopausal Symptoms **N Engl J Med**; november 30 2006, 355;22.
15. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, Mcclung M. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. **J Clin Endocrinol Metab**, October 2001, 86(10):4717–4726.
16. Dubey RK, Gillespie DG, Grogli M, Kloosterboer HJ, Imthurn B. Tibolone and Its Metabolites Induce Antimitogenesis in Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells: Role of Estrogen, Progesterone, and Androgen Receptors. **J Clin Endocrinol Metab**, February 2004, 89(2):852–859.
17. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: Influence on Markers of Cardiovascular Disease **J Clin Endocrinol Metab**; 1997, Vol 822 No 6.

Conflito de interesses nada a declarar

Endereço para correspondência:

Jeanne Debortoli Gama
Tenente João Gomes da Silva, 144
Vista Alegre
CEP 80810-100
Curitiba - PR

Revisão encomendada em: 02-2008

Recebida em 18-08-2008

Revisada em: 20-08-2008 e 26-08-2008

Aceita em: 29-08-2008

ARTIGO ORIGINAL

DEPENDÊNCIA DA ATIVIDADE VAGAL NO CONTROLE GLICÊMICO DE RATOS

VAGAL ACTIVITY INFLUENCES GLYCEMIC HOMEOSTASIS IN RATS

ADRIANA GALLEGO MARTINS¹
RENATO CHAVES SOUTO BRANCO¹
IEDA CARLA CANDIDO²
MELQUISEDEQUE JULIANI DIAS¹
WILSON RINALDI²
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA¹
DIONIZIA XAVIER SCOMPARIN¹
RODRIGO MELLO GOMES¹
SABRINA GRASSIOLLI¹
ANGÉLICA SBROLINI MARQUE¹
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO¹
CLARICE GRAVENA¹
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS¹
ROSANA TORREZAN^{1,3}
ANA ELIZA ANDREAZZI¹

Descritores: Sistema nervoso autônomo, Nervo vago, Glicose, Células secretoras de insulina, Glicorreceptores
Key words: Autonomic nervous system, Vagus nerve, Glucose, Insulin secreting cells, Glucoreceptors

Resumo

Foi sugerido que o aumento glicêmico após as refeições estimulam a atividade parassimpática. Para testarmos esta hipótese, a atividade elétrica do nervo vago foi registrada durante oscilações da glicose sanguínea. Aos 90 dias de idade, após jejum de 12 horas, ratos machos Wistar foram anestesiados para implantar uma cânula na veia jugular direita e também para isolar o ramo superior do nervo vago. Os disparos do nervo foram registrados, usando um eletrodo de prata conectado a um sistema que permite selecionar e amplificar o sinal elétrico. Foi utilizado teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT) para medir flutuações dos níveis de glicose e insulina, e teste de tolerância à insulina (iTT) para observar decréscimos na concentração de glicose sanguínea. Como esperado, a glicemia aumentou no início e progressivamente diminuiu até o final do ivGTT alcançando os valores do jejum. O jejum causou baixa atividade vagal (11.42 ± 1.23 spikes/5s), sendo que após 10 minutos à administração de glicose, o sinal elétrico aumentou 70.62%, $p < 0.05$. Após 20 minutos, a taxa de disparo diminuiu, assim como a glicemia. Os níveis de insulina sanguínea oscilaram tais como os níveis de glicose durante o ivGTT. A infusão de insulina provocou hipoglicemia progressiva, acompanhada por um declínio significativo na atividade vagal. Nossos resultados indicam que o sistema nervoso parassimpático, via nervo vago, tem uma função fundamental sobre a homeostase da glicose, potencializando a secreção de insulina de células beta pancreáticas. Os dados evidenciam também a importância da relação neuroendócrina para regulação do metabolismo glicêmico. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 906-910.**

Abstract

It has been suggested that glycemic rises after meals stimulate parasympathetic activity. To test this hypothesis vagus nerve electric activity was recorded during blood glucose oscillations. At 90-days-old, after 12h fasting, male Wistar rats were anesthetized to implant a cannula into the right jugular vein. Same animals were also operated to isolate the superior branch of vagus. Using a silver electrode connected to a system, which

allow to select and to amplified electric signal, nerve firing rates were registered. Intravenous glucose tolerance test (ivGTT) was used to observe whether glycemia fluctuation induces changes on vagus electric activities. Blood samples were collected before glucose infusion and during the test, to measure insulin and glucose levels. An insulin tolerance test was also used to observe changes on blood glucose concentration.

As expected blood glucose concentration was increased in the beguine and progressively falls to reached same fasting values at the ivGTT ending. Fasting caused low vagal activity (11.42 ± 1.23 spikes/5s), while after 10 min of glucose load the electrical signal was increased to 70.62%, $p < 0.05$. After 20 min firing rates were decreased as much glycemia decreased. Blood insulin levels oscillated as glucose levels did during ivGTT. Insulin infusion provoked sustained progressive hypoglycemia, which was followed by a significant decline on vagal rate firings. Our results indicate that parasympathetic nervous system, via vagus nerve, has a key role on glucose homeostasis, potentiating insulin secretion from rat pancreatic beta cells. Data evidence also how is important the neuroendocrine relations to regulate glycemic metabolism. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 906-910.**

INTRODUÇÃO

Os neurônios glicossensíveis cerebrais estão localizados principalmente em áreas hipotalâmicas e respondem a uma variedade de sinais humorais da periferia do organismo envolvidos na regulação do metabolismo da glicose e homeostase energética. A integração destes sinais é realizada em áreas eferoras neuroendócrinas e autonômicas (1).

O sistema nervoso autônomo (SNA) é um sistema involuntário que controla e modula respostas fisiológicas por estímulos internos e externos. Ele é composto por duas divisões principais: o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP) (2). A atividade do SNA é controlada diretamente por certas áreas cerebrais, particularmente aquelas localizadas no hipotálamo (3,4). As fibras parassimpáticas do nervo vago que se originam no núcleo motor dorsal estão sob a influência da área hipotalâmica lateral, enquanto que as fibras simpáticas que se encontram na raiz ventral da medula espinhal

¹Departamento de Biologia Celular e Genética - Universidade Estadual de Maringá (UEM) -PR.

²Departamento de Educação Física - Universidade Estadual de Maringá (UEM) -PR.

³Departamento de Ciências Morfofisiológicas - Universidade Estadual de Maringá (UEM) -PR.

E-mail: pmathias@uem.br

estão sob a influência do hipotálamo medial (5). Essas áreas controlam o metabolismo de forma recíproca (6) e, além disso, o SNA modula a proliferação e diferenciação celular em alguns tecidos, como o tecido adiposo e as ilhotas pancreáticas (7).

Através da ativação do nervo vago, o SNP interliga respostas anabólicas para estímulos internos das vísceras e de estímulos externos originários dos alimentos (nutrientes). O SNS promove respostas catabólicas através da ativação do nervo esplâncnico, liberando noradrenalina de nervos terminais e adrenalina da medula da adrenal (1). A interação entre estes sistemas autonômicos regula os estoques, a mobilização e a utilização dos diferentes substratos energéticos contribuindo para a regulação do metabolismo (8).

A estimulação do SNP promove o armazenamento dos substratos energéticos tais como glicose, aminoácidos e ácidos graxos livres (5,7,9,10). As principais eferências parassimpáticas envolvidas na homeostase dos substratos energéticos são as que se projetam para o fígado e para o pâncreas endócrino. No fígado, a estimulação vagal promove ativação da conversão da glicose circulante em glicogênio (5,9,11). A estimulação dos neurônios parassimpáticos que inervam o pâncreas leva ao aumento da liberação de acetilcolina (ACh). Um efeito insulínico pode ser observado quando a ACh se liga a receptores muscarínicos das células beta pancreáticas. O aumento da secreção de insulina faz com que a glicemia diminua pela supressão da produção e estimulação da captação de glicose, ou seja, a insulina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise hepática e estimula o armazenamento de glicose na forma de glicogênio. Em outros tecidos insulínossensíveis, como o muscular e o adiposo, estimula a captação, o estoque e a utilização de glicose. A insulina promove o declínio das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, pois inibe a lipólise e aumenta a reesterificação de ácidos graxos livres (5,12).

As principais eferências simpáticas envolvidas na homeostase metabólica ocorrem através do nervo esplâncnico, diretamente sobre o fígado, pâncreas e medular de adrenais, por intermédio da liberação de noradrenalina. Os efeitos das catecolaminas, secretadas pelas adrenais, são mediadas por receptores alfa e beta adrenérgicos em vários tecidos. As catecolaminas provocam aumento da glicemia, diretamente por ativação da produção hepática de glicose estimulando a glicogenólise e a gliconeogênese (8). As catecolaminas também inibem a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e estimulam a secreção de glucagon pelas células alfa. A noradrenalina estimula a lipólise via ativação de receptores beta 3-adrenérgicos nos adipócitos (5,10,11,12,13,14). Desta forma as catecolaminas estimulam a disponibilidade de nutrientes para o organismo.

O objetivo desse estudo foi analisar de maneira direta a atividade elétrica do nervo vago para possibilitar avaliação da dependência parassimpática nas oscilações glicêmicas de ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Ratos Wistar adultos, obtidos no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) foram postos para cruzamento no biotério setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética (DBC), na proporção de três fêmeas para cada macho. Após o nascimento o número de filhotes foi padronizado com seis filhotes para cada ninhada, mantidos durante e após a lactação (21 dias). Os animais permaneceram em condições controladas de luminosidade (12h claro/escuro 7:00-19:00h) e temperatura constante (22,0±2 °C) recebendo água e ração comercial (Nuvilab, Curitiba, PR, BRASIL) à vontade.

Teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT)

Aos 90 dias de vida, os animais foram utilizados para

os protocolos experimentais. Após jejum de 12 horas, os animais (n = 10) foram anestesiados com Tiopental (45 mg/kg i.p.) e submetidos à cirurgia para implante de uma cânula de silicone na veia jugular direita (15), para infusão de glicose (1g/Kg de peso corporal) e coletas de sangue que foram realizadas nos tempos 0 (antes da infusão), 5, 15, 30 e 45 minutos após (16). A dosagem da glicemia foi estabelecida através de glicosímetro. Foi determinado também a insulinemia através de radioimunoensaio (17). Os resultados foram expressos em mg/dL para glicemia e ng/ml para insulinemia. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e teve a aprovação pela Comissão de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá.

Teste de tolerância à insulina (ITT)

Para a análise da atividade elétrica do nervo vago em condições de hipoglicemia, outro grupo de animais (n = 7), mantidos em condições de jejum (12 horas), anestesiados também com Tiopental (45 mg/kg de peso corporal i.p.), foram submetidos à administração intraperitoneal de insulina (3.75 U/Kg de peso corporal) (18,19). As amostras de sangue foram obtidas por corte na cauda dos animais e as coletas realizadas nos tempos 0 (antes da infusão), 5, 15, 30 e 45 minutos após a infusão, para a determinação da glicemia. A dosagem da glicemia foi estabelecida por meio de glicômetro, e os resultados foram expressos em mg/dl.

Registro da atividade elétrica do nervo vago

Durante o período de anestesia foi realizada incisão cirúrgica longitudinal na face anterior cervical para possibilitar a dissecação do ramo superior vagal (paralelamente à artéria carótida e à traquéia). Com o auxílio de um fio de algodão transpassado sob o nervo, o filamento neural isolado foi assentado sobre um par de eletrodos de prata conectado a um sistema eletrônico que transforma o sinal elétrico em sinal sonoro (Insight® , Ribeirão Preto, SP, Brasil). O sinal foi filtrado para excluir ruídos abaixo de 1 e acima de 80 KHz, amplificado, e convertido para sistema digital, onde fica armazenado para avaliação da frequência de disparos. Os resultados da atividade elétrica do nervo foram expressos em número de espículas por 5 segundos (*spikes/5s*). Durante a captura da atividade elétrica do vago foi realizado o ivGTT e o ITT, descritos acima.

Análise estatística dos dados

Os resultados foram expressos pela média seguida pelo erro padrão da média (EPM). Todos os dados dos diferentes tempos, tanto no ivGTT quanto no ITT, foram submetidos à análise de variância (ANOVA), com pós teste de *Bonferroni*. $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram feitas usando *GraphPad Prisma* versão 4.0 para Windows (*GraphPad Software, San Diego, CA, USA*).

RESULTADOS

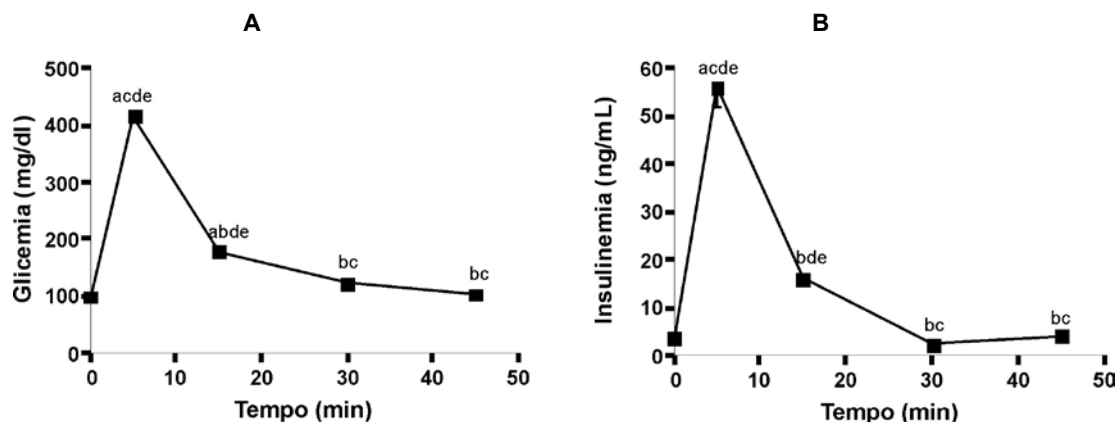
A figura 1A mostra resultados, obtidos com 10 animais, da glicemia durante o ivGTT. A concentração de glicose plasmática, de jejum, foi de 100±4,50 mg/dl. Aos 5 minutos após a administração da carga de glicose, a glicemia alcançou valores significativamente maiores em relação ao basal, 435±12,76 mg/dl; $p < 0,05$; esse valor corresponde a um aumento de 336% em relação à glicemia de jejum. Aos 15 minutos a concentração plasmática de glicose ainda permaneceu significativamente elevada, 178±3,45; $p < 0,05$. Após os 30 minutos, a glicemia retomou os valores de jejum. De acordo com a figura 1B, a insulinemia de jejum, 3,91±0,22 ng/ml, aumentou para 56,01±3,95 ng/ml, $p < 0,05$, aos 5 minutos após infusão de glicose. No intervalo de 30 a 45 minutos, a concentração plasmática de insulina retomou o valor basal.

O registro elétrico do nervo vago, **figura 1D**, mostra que

a administração de glicose causou um aumento na atividade neural. A taxa média de atividade elétrica espontânea, antes da administração da glicose, foi de $11,42 \pm 1,23$ spikes/5s. Aos 20 minutos após a administração de glicose a taxa de disparo do nervo aumentou significativamente para $18,70 \pm 1,49$ spikes/5s ($p < 0.05$). Esse resultado representa um aumento de 64% na

atividade elétrica do nervo. A administração de glicose causou um aumento gradual na taxa de disparo, a qual atingiu um pico aos 20 minutos e depois disso diminuiu lentamente, retornando aos níveis iniciais por volta dos 40 minutos. A **figura 1C** mostra uma parte representativa dos registros do nervo em cada tempo do ITT.

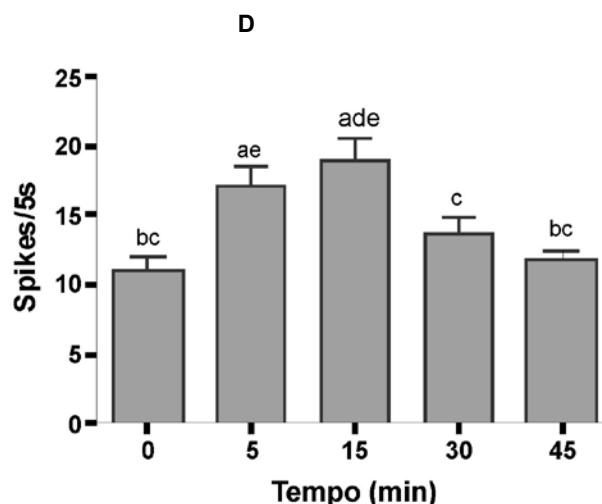
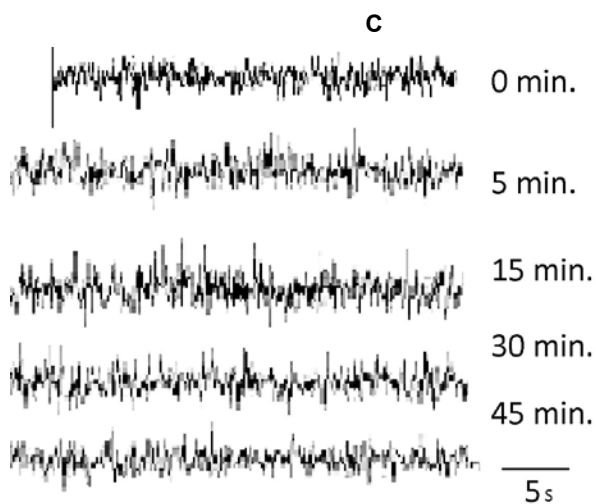
Figura 1



Perfil glicêmico (figura 1A) e insulinêmico (figura 1B) durante o ivGTT. Os dados representam as médias \pm EPM para 10 ratos, sendo que as letras representam diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os tempos.

Representação do registro da atividade elétrica do nervo vago em diferentes tempos do ITT (figura 1C). Atividade elétrica do nervo vago durante o ivGTT (figura 1D). As barras

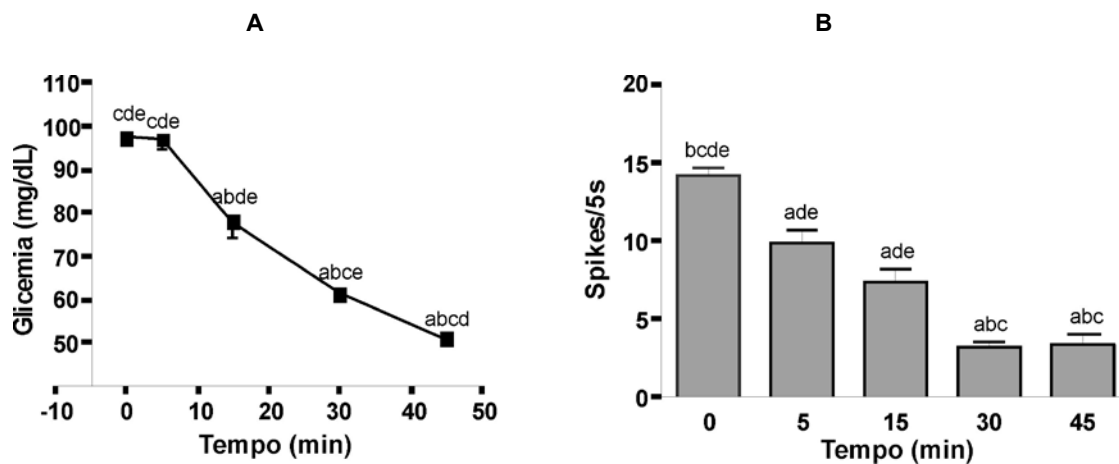
representam média \pm EPM entre os diferentes tempos. As letras sobre as barras representam diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os tempos.



Como mostra a **figura 2A**, a partir dos 5 minutos à administração de insulina, como já é esperado, ocorreu uma redução gradativa da concentração de glicose plasmática. A hipoglicemia ainda se manteve após 45 minutos da infusão do hormônio. Concomitantemente à evolução do quadro hipoglicêmico, observou-se uma diminuição gra-

dual na atividade elétrica do nervo vago, **figura 2B**. A taxa de disparo antes da injeção de insulina era de $14,26 \pm 0,5$ spikes/5s. Após 30 minutos à administração de insulina, a frequência de disparo foi de $3,22 \pm 0,43$ spikes/5s, indicando uma diminuição de 77,42% na atividade do nervo vago ($p < 0,05$).

Figura 2



Evolução temporal da glicemia após a infusão de insulina (figura 2A). Os dados representam as médias \pm EPM para 5 ratos para cada tempo, sendo que as letras representam diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os tempos.

Atividade elétrica do nervo vago após infusão intraperitoneal de insulina (figura 2B). As barras representam média \pm EPM entre os diferentes tempos. As letras sobre as barras representam diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os tempos, sendo que a corresponde ao tempo 0 (imediatamente antes da infusão); b, 5 minutos; c, 15 minutos; d, 30 minutos; e, 45 minutos pós infusão.

DISCUSSÃO

O equilíbrio do metabolismo corporal exige perfeita sintonia entre ações desencadeadoras pelos sistemas nervoso central e endócrino. Uma das funções chaves para a homeostase é assegurar, sobre estrito controle, os níveis de glicose plasmática, o que é garantido pela liberação apropriada do hormônio insulina. Ao longo do desenvolvimento surgem adaptações funcionais necessárias para garantir a manutenção desse controle e para evitar alterações do metabolismo (20).

Os resultados deste estudo demonstram que a injeção endovenosa de glicose promove aumento da atividade elétrica do nervo vago, quando avaliada no ramo cervical superior. A taxa de disparo foi diretamente relacionada às oscilações da glicemia durante o ivGTT. Estes resultados também mostram claramente que o aumento da glicemia estimula a atividade do nervo vago. Dados da literatura corroboram com os nossos, em que a alteração da concentração da glicose plasmática modifica a atividade parassimpática em roedores (21,22). A administração endovenosa de glicose aumentou a atividade do nervo vago avaliada no ramo hepático, sendo que a taxa de disparo estava relacionada à concentração de glicose no sangue (21). Foi demonstrado que neurônios responsivos à glicose no trato solitário possivelmente também participam da regulação da síntese de glicogênio hepático, através da atividade vagal (22).

Nossos resultados também demonstram que a taxa de disparo elétrico do nervo vago foi proporcional à concentração de insulina plasmática, indicando que a secreção de insulina, em condições hiperglicêmicas é potencializada pela estimulação parassimpática das células β -pancreáticas. Vagotomia ou tratamento com atropina bloqueia a estimulação da secreção de insulina (23). Os principais neurônios parassimpáticos eferentes que alcançam o pâncreas e facilitam a secreção de insulina estão localizados no núcleo ambíguo e no núcleo motor dorsal do nervo vago (24,25).

Em contraste aos efeitos da glicose, a administração endovenosa de insulina inibiu significativamente a atividade neural. A redução gradativa da atividade vagal, induzida pela insulina, está associada com a queda na concentração de glicose sangüínea, sugerindo que isto é decorrente do efeito hipoglicêmico da insulina. Da mesma forma, a administração intravenosa de insulina (20.0U/Kg), em coelhos, diminuiu a atividade nervosa vagal pancreática e os níveis de glicose sangüínea caíram perigosamente para 20 mg/dl (26).

A redução da atividade elétrica registrada no ramo cervical superior do vago, durante o ITT, pode também ser um efeito da estimulação de glicorreceptores hipotalâmicos sensíveis à baixa concentração de glicose. Neurônios responsivos à glicose utilizam este substrato como molécula sinalizadora. Desta forma, a atividade elétrica destes neurônios estão sob controle da concentração de glicose sangüínea. Alguns glicorreceptores são estimulados, ou seja, aumentam a frequência de potencial de ação, em resposta à elevação da glicemia, uma vez que sua oxidação intracelular, aumenta a razão ATP/ADP promovendo o fechamento dos canais de potássio ATP-sensíveis. Entretanto, outros glicorreceptores aumentam sua taxa de disparo quando os níveis de glicose plasmática diminuem, possivelmente por meio de alterações na atividade da bomba de sódio e potássio (1,27). Outros estudos também identificam glicorreceptores em diferentes regiões hipotalâmicas, tais como, hipotálamo lateral, medial e dorso-medial e núcleo do trato solitário (28,29,30).

Tem sido relatado que a estimulação elétrica e química da área hipotalâmica lateral causa aumento no glicogênio hepático (31) e que a estimulação do núcleo ventromedial causa glicogenólise hepática (32). Estes achados sugerem que neurônios responsivos à glicose no hipotálamo monitoram modificações na glicemia e projetam atividade neural para o núcleo motor dorsal do vago (28).

Hepatócitos também detectam as modificações nas concentrações de ATP e glicose. A informação é então enviada para o sistema nervoso central via aferência hepática do nervo vago (27). O nervo vago, por sua vez, desempenha um papel fundamental na regulação da glicemia através da inervação do fígado e do pâncreas, tecidos críticos para o equilíbrio da glicose (32).

Nossos resultados mostram de maneira inédita que ramos superiores eferentes do nervo vago são sinalizados pelas oscilações da glicemia sistêmica, muito embora, nossos registros não separem fisicamente a atividade elétrica dos ramos aferentes e eferentes.

CONCLUSÃO

O nervo vago, estrutura integrante do sistema nervoso parassimpático, desempenha um papel crítico na regulação dos níveis de glicose sangüínea, via modulação da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. Isto demonstra a importância da inter-relação entre o sistema neuroendócrino para a homeostase glicêmica.

Referências

1. Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA. Neuronal Glucosensing. What do we know after 50 years? **Diabetes** 2004; (53):2521-2528.
2. Teff KL. Visceral Nerves: Vagal and Sympathetic Innervation. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** 2008; (20): 1-3.
3. Nijima A. Nervous Regulation of metabolism. **Prog Neurobiol** 1989; (33): 135-147.
4. Kumar VM. Neural Regulation of glucose homeostasis. **J Physiol Pharmacol** 1999; (43): 415-424.
5. Scheurink AJW, Sttefens AB E Gayjema RA. Hypothalamic adrenoceptors mediate sympatho-adrenal activity in exercising rats. **Am J Physiology** 1990; (259): 470-477.
6. Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. **Intern J of Obesity** 1995; (19): 517-534.
7. Penicaud L, Cousin B, Lrloup C, Atef N, Casteilla L, Ktorza A. Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinaemia: respective roles in the development of obesity in rodents. **Diabetes & Metabolism** 1996; (22): 15-24.
8. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000; (24): S8-S17.
9. Shimazu T. Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. **Diabetologia** 1981; (20): 343-356.
10. Steffens ABS, J.H.; Balkan, B.; Scheurink, A.J.W. Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake and metabolism. **Neurosc Biobehav Rev** 1990; (14): 305-313.
11. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. **American Journal of Clinical Nutrition** 1999; (69): 584-596.
12. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. **Diabetologia** 2000; (43): 533-549.
13. Shimazu T E Ogasawara S. Effect of hypothalamic stimulation on gluconeogenesis and glycogenolysis in rat liver. **Am J Physiol** 1975; (228): 1787-1795.
14. Yamaguchi N. Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose mechanisms involved in the liver, pancreas, and adrenal gland hemorrhagic and hypoglycemic stress. **Can J Physiol Pharmacol** 1992; (70): 167-206.
15. Harms PG, OJeda SR. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein. **J Appl Physiol** 1974; (36): 391-392.
16. Barbosa FB, Medina AR, Balbo SL, Mathias PCF. Low protein diets administered to lactating rats affect in a time-dependent manner the development of young. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol** 1999; (106): 63-76.
17. Mathias PC, Carpinelli AR, Billaudel B, Garcia-Morales P, Valverde I, Malaisse WJ. Cholinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. **Biochem Pharmacol** 1985; (34): 3451-7.
18. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P. Important role of adrenergic mechanisms in acute glucose counterregulation following insulin-induced hypoglycemia in type I diabetes. Evidence for an effect mediated by beta-adrenoreceptors. **Diabetes** 1982; (31): 641-646.
19. Souza HM, Hell NS, Lopes G, Bazotte RB. Effect of combined administration of counterregulatory hormones during insulin-induced hypoglycemia in rats: lipolysis mediated by a beta-adrenergic mechanism contributes to hyperglycemia. **Brazilian J Med Biol Res** 1994; (27): 2883-2887.
20. Mitrani P, Srinivasan M, Dodds C, Patel M. Autonomic involvement in the permanent metabolic programming of hyper insulinemia in the high-carbohydrate rat model. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2007; (292[5]):E1364-77.
21. Nijima A. Blood Glucose levels modulate efferent activity in The vagal supply to the rat liver. **Journal of Physiology** 1985; (364): 105-112.
22. Nijima A. Glucose sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea-pig. **Journal of Physiology** 1982; (332): 315-323.
23. Balbo SL, Grassioli S, Ribeiro RA, Bonfleur ML, Gravena C, Brito MN, ANDREAZZI AE, Mathias PCF, Torrezan R. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. **Endocr** 2007; (31): 142-148.
24. Himmi T, Boyer A, Orsini JC. Changes in lateral hypothalamic neuronal activity accompanying hyper and hypoglycemias. **Physiol. Behav.** 1988; (44): 347-354.
25. Orsini JC, Wiser AK, Himmi T, Boyer A. Sensitivity of lateral hypothalamic neurons to glycemia level: possible involvement of an indirect adrenergic mechanism. **Brain Res Bull** 1991; (26): 472-478.
26. Nijima A. An electrophysiological study on the regulatory mechanism of blood sugar level in the rabbit. **Brain Res** 1975; (87): 195-199.
27. Teff KL e Thousand RR. Prolonged mild hyperglycemia induces vagally mediated compensatory increase in C-peptide secretion in humans. **J. Clin Endocrinol Metab** 2004; (89): 5606-5613.
28. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Routh VH. Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 1999; (276): R1223-R1231.
29. Ferreira MJr, Browning KN, Sahibzada N, Verbalis JG, Gillis RA, Travagli RA. Glucose effects on gastric motility and tone evoked from the rat dorsal vagal complex. **J Physiol** 2001; (536): 144-152.
30. Yettefti K, Orsini JC, Perrin J. Characteristics of glycemia-sensitive neurons in the nucleus tractus solitarius: possible involvement in nutritional regulation. **Physiol Behav** 1997; (61): 93-100.
31. Shimazu T, Fukuda A, Ban T. Reciprocal influences of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. **Nature** 1966; (210): 1178-1179.
32. Shimazu T. Neuronal regulation of hepatic glucose metabolism in mammals. **Diabetes Metab Rev.** 1987; (1):185-206.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

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

Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá.

Recebido em: 15-09-2008

Aceito em: 29-09-2008

ARTIGO ORIGINAL

O ROMPIMENTO DA HOMEOSTASE GLICÊMICA EM RATOS OBESOS ORIUNDOS DE NINHADAS REDUZIDAS

GLYCEMIC CONTROL IS IMPAIRED IN OBESE RATS FROM SMALL LITTERS

WILSON RINALDI¹
RODRIGO MELLO GOMES¹
MELQUISEDEQUE JULIANI DIAS¹
ANGÉLICA SBROLINI MARQUES²
DIONIZIA XAVIER SCOMPARIN²
ADRIANA GALLEGO MARTINS²
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA²
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO²
RENATO CHAVES SOUTO BRANCO²
SABRINA GRASSIOLLI²
ROSANA TORREZAN³
CLARICE GRAVENA²
FERNANDO SALGUEIRO SIMÕES⁴
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS²
ANA ELIZA ANDREAZZI²

Descritores: Redução de ninhada, Obesidade, Glicemia.
Key words: Small litters, Obesity, Glycemia

Resumo

A obesidade provoca alterações no metabolismo que agravam o risco de doenças crônicas não transmissíveis. Durante a lactação importantes áreas cerebrais completam sua conectividade neural e eventos que interrompam esse processo podem determinar um padrão metabólico alterado na vida adulta, possibilitando a instalação da obesidade. Ratos de ninhadas reduzidas desenvolvem obesidade. O objetivo deste trabalho foi verificar se a redução de ninhada promove obesidade e se quebra a homeostasia glicêmica. Dois dias após o nascimento as ninhadas controles (NN) foram ajustadas para 9 filhotes, enquanto que as ninhadas reduzidas (NR) foram padronizadas para 3 animais. Aos 21 dias os animais foram desmamados e semanalmente foi medido o consumo de ração e o peso corporal. Aos noventa dias, os ratos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT). Amostras de sangue foram colhidas para as dosagens de glicemia e insulinemia, posteriormente os animais foram sacrificados para avaliar o índice de massa corporal, índice de Lee, e a massa de gordura das regiões retroperitoneal e periepídimal. A redução de ninhada provocou aumento na ingestão alimentar, índice de Lee e peso corporal; acompanhado de elevação substancial do conteúdo de gordura tecidual. Apesar da normoglicemia, os animais NR apresentaram hiperinsulinemia de jejum. Durante o ivGTT os animais NR mostraram-se intolerantes a glicose; contrariamente os níveis de insulina foram baixos. Nossos dados indicam que reduzir a ninhada durante a lactação induz obesidade e pode estar associada ao desenvolvimento da diabetes do tipo 2. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 911-915.**

Abstract

Metabolic changes are related to obesity, which is allowed to increase the risk for non-transmissible chronic diseases. Lactation is very important time to complete all neuronal connections to central nervous system development. Any insult to mothers or their babies during lactation is able to change the metabolism regulation and body weight control in adult life. Adult rats,

whom were reared in small litters, became obese. The goal of the present work was to know whether reduction of rat litters induces obesity and changes on glycemic homeostasis. After birth the litters were adjusted to 9 pups, control group (NL), and 3 pups to small litter group (SL). Weekly body weight and food intake were measured. With 90-days-old animals were submitted to intravenous glucose tolerance test. Blood samples were taken to have glucose and insulin levels. After sacrificed, rodent body mass index (Lee index), and periepídimal and retroperitoneal fat pads were evaluated, as obesity estimators. Consistent rises in tissue fat accretion, food consumption, Lee index and body weight were observed in SL rats. While, SL rats present normoglycemia, they showed fasting high blood insulin concentration. Glucose intolerance was observed in SL rats; however, blood insulin levels were lowered. Our data suggest that litter reduction during lactation promotes obesity, which can be associated to diabetes type 2 onset. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 911-915.**

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um problema para a saúde pública. Embora fatores genéticos estejam envolvidos no seu desenvolvimento, a atual epidemia mundial é primariamente atribuída ao consumo de alimentos altamente calóricos, associado ao sedentarismo. Vinculadas à instalação da obesidade estão uma série de patologias, das quais destacam-se as doenças crônicas não transmissíveis que afetam o sistema cardiovascular, como: hipertensão, aterosclerose e infarto do miocárdio; e também as relacionadas ao comprometimento da homeostase glicêmica, como a diabetes do tipo 2 (1,2,3,4).

O controle do peso corporal é precisamente regulado pelo sistema nervoso central (SNC), embora diversas áreas cerebrais estejam envolvidas neste controle o hipotálamo desempenha um papel decisivo nesta regulação. Neurônios distribuídos em diferentes núcleos hipotalâmicos são responsáveis por ajustar o gasto energético e o consumo alimentar. A participação do hipotálamo na regulação da homeostase energética é claramente evidenciada quando se provoca lesões em determinadas regiões hipotalâmicas, as quais induzem perda

¹Departamento de Educação Física Universidade Estadual de Maringá – UEM

²Departamento de Biologia Celular e Genética - Universidade Estadual de Maringá – UEM

³Departamento de Ciências Morfofisiológicas - Universidade Estadual de Maringá - UEM.

⁴Departamento de Cirurgia Geral do Hospital Universitário da Faculdade Medicina Ribeirão Preto-USP.

E-mail: pmathias@uem.br

ou ganho de peso corporal, associado ou não a alterações no consumo alimentar. Para sincronizar a ingestão alimentar e o gasto energético, o hipotálamo é suprido com informações oriundas dos tecidos periféricos, destacando-se a leptina liberada pelos adipócitos e a insulina liberada pelas células beta pancreáticas. Estes hormônios disparam sinais hipotalâmicos encaminhados a periferia do organismo através do sistema nervoso autônomo (SNA), composto de duas grandes subdivisões, sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso simpático (SNS). O equilíbrio da atividade dos ramos autonômicos promove ajustes na homeostase energética apropriada para um determinado estado metabólico. A atividade do SNP predomina em situações anabólicas, antagonicamente a atividade do SNS predomina em situações catabólicas (5,6,7).

Hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina e intolerância a glicose são sinais clínicos característicos da obesidade que culminam com o aparecimento do diabetes tipo 2. O adequado controle da secreção, liberação e ação periférica da insulina determinam a manutenção da homeostase glicêmica. As células beta pancreáticas são intensamente inervadas pelos ramos autonômicos e alterações na regulação da secreção de insulina podem ser atribuídas ao desequilíbrio do SNA. Normalmente elevações dos níveis de glicose plasmáticos são acompanhadas de paralela liberação de insulina pelas células beta pancreáticas. A magnitude desta liberação é ajustada, além da glicose, por diversos fatores, tais como hormônios, ácidos graxos, íons, vitaminas, temperatura, fluxo sanguíneo e neurotransmissores. As ações potencializadoras da acetilcolina (ACh) liberada pelo SNP e inibidoras da norepinefrina (NE) liberada pelo SNS são as principais moduladoras da secreção de insulina disparada pela glicose. A ACh exerce efeitos insulínotropicos primariamente via receptores muscarínicos (MR), enquanto a NE e a epinefrina secretada pelas células cromafínicas da medula das glândulas adrenais, primordialmente inibem a secreção de insulina, através dos receptores α 2A-adrenérgicos da célula beta (8,9,10).

Nosso laboratório vem mostrando que camundongos e ratos obesos, obtidos pelo tratamento neonatal com glutamato monossódico (MSG), apresentam desajuste no controle autonômico, com aumento da atividade do SNP e diminuição do SNS (11,12,13,14,15,16,17,18). Os roedores obesos MSG, como outros modelos animais de obesidade, são hiperinsulinêmicos e resistentes à insulina. Ilhotas pancreáticas obtidas destes animais secretam mais insulina em resposta a glicose do que aquelas oriundas de animais magros. Durante o teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT) as ilhotas pancreáticas são submetidas a elevadas concentrações de glicose, similares aquelas encontradas em situações pós-prandiais. Quando este quadro é mimetizado, através do ivGTT, em animais MSG-obesos observa-se marcante intolerância a glicose, apesar dos maiores níveis de insulina liberados, mostrando a resistência à insulina (15). Reduzida e elevada responsividade a ACh e a NE, respectivamente, também são evidentes nas ilhotas pancreáticas dos animais obesos *in vivo* e *in vitro* (18).

Importantes conexões neurais hipotalâmicas se estabelecem durante o período gestacional e/ou lactacional da prole, eventos que afetem esta fase podem promover ajustes fisiológicos que marcam o metabolismo na idade adulta. Uma forma eficaz de induzir programações metabólicas é a redução do número de filhotes durante a lactação. A superalimentação durante a vida perinatal representa um fator de risco que contribui para o desenvolvimento da obesidade associada a distúrbios metabólicos e cardiovasculares na vida adulta (2,19,20,21). Uma das características mais evidentes em animais metabolicamente programados é a hiperfagia, a qual parece ter um papel crucial no desenvolvimento de obesidade neste modelo (22).

As alterações no balanço energético encontradas em animais de ninhadas reduzidas (NR) podem ser atribuídas a

modulações estruturais em núcleos hipotalâmicos. Plagemann e cols. demonstraram redução de densidade neuronal no hipotálamo ventromedial (VMH) de animais NR. Neurônios constituintes do VMH estão envolvidos no controle do metabolismo energético corporal, sendo uma das principais regiões cerebrais que controla a saciedade (20,22) e afeta a atividade do SNA. Ratos obesos obtidos pela redução da ninhada também apresentam elevados níveis de insulina circulantes durante o jejum (1,2). O presente trabalho objetivou:

- i) Investigar se a redução do número de filhotes da prole induz obesidade na idade adulta de ratos;
- ii) Avaliar os efeitos da redução de ninhada sobre a homeostase glicêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Ratos *Wistar* adultos, obtidos no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá foram postos para cruzamento no biotério setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética, na proporção de três fêmeas para cada macho. Três dias após o nascimento o número de filhotes foi padronizado com 9 filhotes para as ninhadas normais (NN), n=14, e 3 filhotes para as ninhadas reduzidas (NR), n=13. O número de filhotes foi mantido somente durante a lactação, 21 dias (21,2). Os ratos, independente dos grupos experimentais, foram originados de no mínimo 3 distintas ninhadas. Em todo o período experimental os animais permaneceram em condições controladas de luminosidade (12h claro/escuro 7:00-19:00h) e temperatura constante (22,0±2 °C), recebendo água e ração comercial (Nuvilab-Curitiba) à vontade. Foi padronizado o número de 3 animais por caixa para todos os grupos, depois do desmame, a fim de garantir as mesmas condições de acesso à comida e água. O consumo de ração e o peso corporal foram avaliados semanalmente do nascimento até aos 91 dias de vida.

Teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT)

Aos 91 dias de idade os ratos foram anestesiados com a mistura de ketamina (3,0 mg) e xilazina (0,6 mg) para cada 100g de massa corporal, e submetidos a uma cirurgia para implante de uma cânula de silicone na veia jugular direita. A cânula foi preenchida com heparina a 10% a fim de evitar a formação de coágulos em seu interior. No dia seguinte a cirurgia, após 12 h de jejum, os animais foram submetidos à infusão de glicose (1g/Kg de peso corporal). Através da veia caudal coletas de sangue (200 μ L) foram feitas nos tempos zero minuto (antes da infusão de glicose), 5, 15, 30 e 45 minutos após a infusão. O sangue foi em seguida centrifugado e o plasma coletado para a dosagem da glicemia pela técnica da glicose-oxidase (*Gold Analisa*®) e da insulinemia por radioimunoensaio (18). Os resultados foram expressos em mg/dL para glicemia e pmol/L para insulinemia. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e teve a aprovação pela Comissão de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá.

Avaliação da obesidade

Aos 91 dias de vida animais NN e NR tiveram registrado o peso corporal e o comprimento naso-anal (CNA), medidas utilizadas para cálculo do índice de Lee deduzida pela equação $\text{Índice de Lee} = (\sqrt[3]{\text{Peso (g)}}) \div \text{CNA (cm)} \times 1000$. Esse índice é considerado preditor para obesidade (23). As gorduras periepididimal e retroperitoneal foram retiradas, lavadas em solução salina 0,9% e pesadas. O percentual dessas gorduras em relação ao peso corporal dos animais foi usado como estimativa do acúmulo de gordura do animal (23).

Análise estatística dos dados

Os resultados são apresentados como a média \pm erro

padrão da média (EPM). Para a comparação das diferenças entre os grupos experimentais foi usado o teste t de *Student*, com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A redução do número de filhotes da prole foi eficiente em promover obesidade, como mostra a **tabela 1**. Animais NR

apresentaram aumento de 9,4% no peso corporal em relação aos animais NN ($p < 0,05$). A obesidade em animais NR é caracterizada por aumento de 3,7% no índice de Lee e paralela elevação de 51,3% e 30,4% no conteúdo de gorduras periepididimal e retroperitoneal respectivamente, comparados aos animais NN ($p < 0,05$). O consumo de ração semanal foi 12,7% maior no grupo NR em relação ao grupo NN ($p < 0,05$).

	NN	NR
Peso Corporal (g)	385,7±4	421,9±7*
Índice de Lee (g/13/cm)	314,4±1,5	326,0±2 *
Gordura Periepididimal (g/100g)	0,74±0,06	1,12±0,1*
Gordura Retroperitoneal (g/100g)	1,02±0,06	1,33±0,1*
Consumo de Ração (g)	178,9±5,1	201,7±1,4*

Tabela 1 – Efeito da redução de ninhada nas medidas biométricas, no acúmulo de gordura e no consumo de ração dos ratos adultos. Os valores representam a média ± EPM. * $p < 0,05$ na comparação dos valores do grupo NR com os do NN.

A glicemia e insulinemia de jejum são mostradas na **tabela 2**. Apesar da normoglicemia animais NR apresentaram níveis de insulina 40,1% maiores que aqueles encontrados em ratos NN ($p < 0,05$).

	NN	NR
Glicemia Basal (mg/dL)	88,3±4,9	105,9±3,5
Insulinemia Basal (pmol/L)	761,5±58,9	1067,0±51,7*

Tabela 2 – Glicemia e insulinemia basais de ratos adultos oriundos de ninhadas reduzidas. Os valores representam a média ± EPM. * $p < 0,05$ na comparação dos valores do grupo NR com os do NN

O perfil glicêmico e insulinêmico durante uma sobrecarga de glicose é mostrado na figuras 1. Aumento dos níveis plasmáticos de glicose (**figura 1A**) foi observado pós-infusão da glicose em ambos os grupos; todavia, a magnitude desta elevação foi maior em animais NR em todos os tempos avaliados. Esta intolerância a glicose é evidente na análise da área sob a curva (ASC) glicêmica apresentada na figura 1C. A ASC da glicemia foi 118,6%

maior em animais NR quando comparados a animais NN ($p < 0,05$). Elevações nos níveis plasmáticos de glicose foram acompanhadas por aumento da liberação de insulina em ambos os grupos, embora a magnitude tenha sido novamente diferente entre os grupos (**figura 1B**). A análise da ASC da insulinemia (figura 1D) destaca as diferentes respostas. Animais NR apresentaram ASC da insulina 55,6% menor do que animais NN ($p < 0,05$).

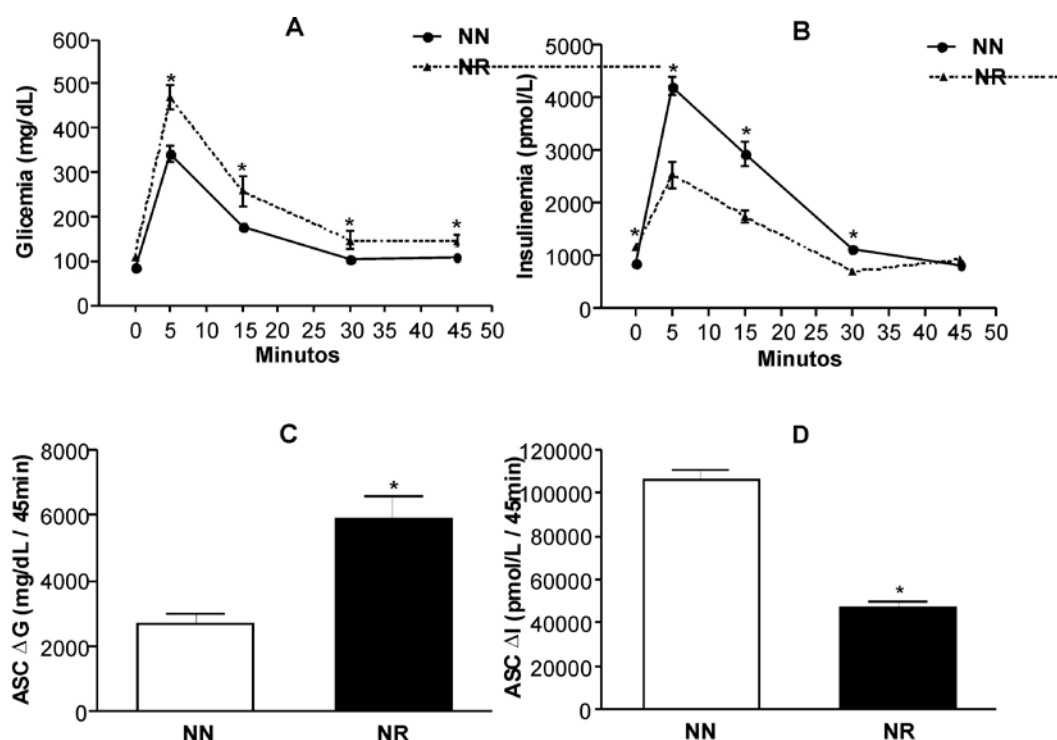


Figura 1 – Perfil glicêmico e insulinêmico durante o ivGTT de ratos adultos que durante a lactação foram agrupados em pequenas ninhadas. Os painéis superiores representam a glicemia (1A) e insulinemia (1B) pós-infusão de glicose (1g/Kg), cada símbolo nos gráficos representa a média±EPM. A análise das áreas sob a curva (ASC) durante os 45 minutos estão representadas nos painéis inferiores, ASC glicemia (1C) e ASC insulinemia (1D). * $p < 0,05$ na comparação dos valores do grupo NR com os do NN.

DISCUSSÃO

Nossos dados demonstram que a redução do número de filhotes da prole durante o período lactacional foi efetiva em promover alterações metabólicas que culminaram com o desenvolvimento de obesidade na vida adulta, caracterizada, sobretudo por grandes depósitos de gordura corporal. De acordo com a literatura, alterações no controle da ingestão alimentar são características de animais NR, nosso modelo experimental também apresentou hiperfagia na idade adulta (1,2,24). O hipotálamo é uma das regiões cerebrais que completa sua citoarquitetura neural durante o período gestacional e/ou lactacional, sendo susceptível a eventos metabólicos que alterem a homeostase do feto/prole. A importância deste período para o metabolismo é claramente demonstrada em ratos prenhas submetidas a dietas ricas em gordura ou carboidrato cuja prole apresenta na idade adulta obesidade, hiperfagia e resistência à insulina(25,26). Características similares também são encontradas na progênie de mães que apresentaram hiperinsulinemia durante o período gestacional(27).

A redução do número de filhotes da prole altera a quantidade e qualidade da produção do leite que passa a apresentar maior conteúdo de gordura, eleva a disponibilidade de nutrientes para os filhotes de ratos durante a amamentação, além de melhorar os cuidados com a prole(26,28). Nesta situação filhotes NR têm durante todo o período lactacional aumento dos substratos energéticos e reduzido gasto energético(2).

Estudos, que focalizaram áreas hipotalâmicas, demonstraram que o núcleo arqueado (ARQ) e o VMH, dois importantes núcleos reguladores da ingestão alimentar e do gasto energético, são afetados no modelo de redução da ninhada(20,21). Desta forma, o excesso de nutrientes poderia ser o responsável pelas alterações na densidade e atividade neural de núcleos hipotalâmicos de animais NR(20,21,22). Elevados níveis circulantes de insulina é uma marca precoce da obesidade, diretamente associada ao aparecimento de resistência à insulina e quebra da homeostase glicêmica(1,21). Animais NR estudados em nosso trabalho apresentaram hiperinsulinemia de jejum acompanhada de normoglicemia. Estudos em animais e humanos indicam que as adaptações da produção e liberação de insulina pelas células beta pancreáticas são fundamentais para o controle glicêmico. A redução da sensibilidade periférica a insulina é freqüentemente superada por aumentos da liberação de insulina(29). Este mecanismo provavelmente explica a normoglicemia encontrada no jejum em nossos animais. A insulina desempenha um papel central no metabolismo energético, principalmente por determinar o direcionamento dos substratos energéticos. Durante o período pós-prandial elevam-se os níveis plasmáticos de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, todos potentes estímulos para a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas (30,31,32). A normalização da homeostase energética dependerá da responsividade do fígado, músculo e tecido adiposo a ação da insulina, a qual promove, em situações fisiológicas normais, a captação da glicose (2). Além disso, a insulina inibe a glicogenólise e neoglicogênese hepáticas. Devido a limitada capacidade de estocar glicose na forma de glicogênio hepático e muscular, o excesso de glicose é direcionado para o tecido adiposo, neste local a insulina irá estimular a lipogênese e concomitantemente inibir a lipólise (9,33). Estas clássicas ações fisiológicas da insulina nos levam a supor que seus elevados níveis existentes em animais NR estão diretamente associados ao grande acúmulo de tecido adiposo observado.

Nas fases iniciais da obesidade a hiperinsulinemia é suficiente para manter a normoglicemia de jejum, mas não evita a intolerância à glicose dos estados pós-prandiais (34). Em nosso trabalho, animais NR apresentaram hiperglicemia após sobrecarga de glicose; todavia, ao contrário de outros modelos de obesidade (18), houve menor liberação de insulina nestes animais. Apesar de a glicose ser o principal estímulo

para a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas estudos tem demonstrado que a persistente hiperglicemia *in vivo* e *in vitro* induz a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que em excesso nas células beta pancreáticas, reduzem a produção e liberação de insulina e disparam processos de morte celular programada. Os efeitos deletérios da glicotoxicidade sobre as células beta acrescido da resistência a insulina antecipam o diabetes tipo 2 na obesidade (35). Estes achados podem indicar que as células beta pancreáticas de animais NR estejam sofrendo as conseqüências dos episódios de hiperglicemia freqüentes nos estados pós-prandiais destes animais, conforme demonstrado durante o ivGTT.

CONCLUSÕES

i) Redução do número de filhotes da prole altera o controle da ingestão alimentar e induz a obesidade na vida adulta de ratos.

ii) A redução da liberação de insulina pelo pâncreas endócrino determina a intolerância à glicose em animais NR.

iii) Possivelmente aos 90 dias de idade os animais obesos NR apresentam os primeiros sinais da instalação do diabetes do tipo 2.

Referências

- 1- Plagemann A, et al. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Experimental and Clinical Endocrinology*. v. 99, p. 154-158, 1992.
- 2- Rodrigues A, et al. Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. *Journal of Endocrinology*. v. 195, p. 485-494, 2007.
- 3- OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde). **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégias mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde**. Organização Pan-Americana de Saúde: Brasília, 2003.
- 4- Bray GA, et al. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiology Behavior*. v.83, n.4, Dec 30, p.549-55, 2004.
- 5- Scheurink AJ, Balkan B., Stubbe J.H, Van Dijk G, Steffens A.B. Overfeeding, autonomic regulation and metabolic consequences. *Cardiovasc Drugs Therapy*. v.10, supl. 1, p.263-73, 1996.
- 6- Arone LJ, et al. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am J Physiol*. v.269, n.1 Pt 2, Jul, p.R222-5, 1995.
- 7- Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes Relat Metabolism Disorder*.v.28, n.1, Jan, p.34-8, 2004.
- 8- Stefan N, et al. Exaggerated insulin secretion in Pima Indians and African-Americans but higher insulin resistance in Pima Indians compared to African-Americans and Caucasians. *Diabet Medical*. v.21, n.10, Oct, p.1090-5, 2004.
- 9- Benoit SC, et al. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*. v.59, p.267-85, 2004.
- 10- Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocrine Review*. v.22, n.5, Oct, p.565-604, 2001.
- 11- Balbo SL, et al. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. v.108, n.5-6, Nov-Dec, p.291-6, 2000.
- 12- Bonfleur, ML, et al. Altered brain acetylcholinesterase activity in MSG-induced obese rats. *Diabetes Res*. v.35, p.27-32, 2000.
- 13- Balbo SL, et al. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium l-glutamate-induced obese mice. *Horm Res*. 54, n.4, p.186-91, 2000.
- 14- Martins ACP, et al. Monosodium L-glutamate-induced obesity impaired the adrenal medullae activity. *Neurosci Res Commun*. 28, n.1, p.49-57, 2001.
- 15- Balbo SL, et al. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. *Diabetes Metab*. v.28, n.6 Pt 2, Dec, p.3S13-7; discussion 3S108-12, 2002.
- 16- Martins ACP, et al. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. *Life Science*. v.74, n.26, May 14, p.3211-22, 2004.
- 17- Marçal AC, et al. The dual effect of isoproterenol on insulin release

- is suppressed in pancreatic islets from hypothalamic obese rats. **Endocrine**. v.29, n.3, Jun, p.445-9, 2006.
- 18- Grassioli S, et al. Muscarinic M2 receptor is active on pancreatic islets from hypothalamic obese rat. **European Journal Pharmacol**. v.556, n.1-3, Feb 5, p.223-8, 2007.
- 19- Cryera, Jones HM. The development of white adipose tissue. Effect of litter size on the lipoprotein lipase activity of four adipose-tissue depots, serum immunoreactive insulin and tissue cellularity during the first year of life in male and female rats. **Biochemistry Journal**. 186 805-815, 1980.
- 20- Plagemann A, et al. Observations on the orexigenic Hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. **Journal of Neuroendocrinology**. v. 11, p. 541-546, 1999.
- 21- Plagemann A, et al. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome x-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. **Brain Research**. v. 836, p. 146-155, 1999.
- 22- Plagemann A. Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. **Horm Res**. v.65 Suppl 3, p.83-9, 2006.
- 23- Scomparin DX, et al. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Science**. v 79 (22): 2151-6, oct 2006.
- 24- Davidowa H, PLAGEMANN AB. Insulin resistance of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. **Neuroreport**. 18(5):521-524, March 26, 2007.
- 25- Plagemann A, et al. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. **J Nutr**, v.130, n.10, Oct, p.2582-9. 2000.
- 26- Shankar K, et al. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.294, n.2, Feb, p.R528-38. 2008.
- 27- Campos KE, et al. Effect of maternal obesity on diabetes development in adult rat offspring. **Life Sciences**. 81 1473-1478, 2007.
- 28- Fiorotto ML, et al. Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. **Am J Physiol**, v.260, n.6 Pt 2, Jun, p.R1104-13. 1991.
- 29- Balakn B, et al. Hyperinsulinemia and glucose tolerance in obese rats with lesions of the ventromedial hypothalamus: dependence on food intake and route of administration. **Metabolism**, v.40, n.10, Oct, p.1092-100. 1991.
- 30- Blachier R F, et al. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Functional response of islets to L-arginine and L-ornithine. **Biochim Biophys Acta**, v.1013, n.2, Sep 19, p.144-51. 1989.
- 31- Jijakli H, et al. Effects of cytochalasin B and D upon insulin release and pancreatic islet cell metabolism. **Int J Mol Med**, v.9, n.2, Feb, p.165-72. 2002.
- 32- Malaisse WJ. D-glucose and L-leucine-provoked insulin secretion: possible relationship with stereospecific receptors activation or the metabolism of these nutrients (author's transl). **Ann Endocrinol (Paris)**, v.42, n.4-5, Oct-Nov, p.375-80. 1981.
- 33- Arner P, et al. Influence of obesity on the antilipolytic effect of insulin in isolated human fat cells obtained before and after glucose ingestion. **J Clin Invest**, v.73, n.3, Mar, p.673-80. 1984.
- 34- Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia in obesity syndromes: its metabolic consequences and possible etiology. **Metabolism**, v.27, n.12 Suppl 2, Dec, p.1881-92. 1978.
- 35- Wu L, et al. Oxidative stress is a mediator of glucose toxicity in insulin-secreting pancreatic islet cell lines. **J Biol Chem**, v.279, n.13, Mar 26, p.12126-34. 2004.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Paulo Cezar de Freitas Mathias
Departamento de Biologia Celular e Genética, Bloco H-67, Sala 19
Universidade Estadual de Maringá – UEM.
Av.: Colombo 5790,
Cep: 87020-900,
Maringá, Paraná, Brasil.

Recebido em: 08-09-2008
Aceito em: 15-09-2008

ARTIGO ORIGINAL

A ATIVIDADE SUPERSECRETORA DAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS DE RATOS OBESOS HIPOTALÂMICOS É IRREVERSÍVEL? *IS INSULIN OVERSECRETION OF PANCREATIC BETA CELLS FROM HYPOTHALAMIC OBESE RATS IRREVERSIBLE?*

RENATO CHAVES SOUTO BRANCO*
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA*
DIONIZIA XAVIER SCOMPAIN*
RICARDO CAIO ÁVILA GOMES*
SABRINA GRASSIOLLI*
ADRIANA GALLEGO MARTINS*
RODRIGO MELLO GOMES*
MELQUISEDEQUE JULIANI DIAS*
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO*
WILSON RINALDI*
ANGÉLICA SBROLINI MARQUES*
CLARICE GRAVENA*
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS*
ANA ELIZA ANDREAZZI*

Descritores: Obesidade, Diabetes, Ilhotas Pancreáticas, Transplante
Key words: Obesity, Diabetes, Islets of Langerhans, Transplantation

Resumo

Uma das características da obesidade é a hiperinsulinemia. Animais obesos de diversas origens mostram exagerada secreção de insulina. O tratamento neonatal de L-glutamato monossódico (MSG) provoca disfunções hipotalâmicas e obesidade em ratos; todavia, os animais adultos apresentam normoglicemia de jejum. Ilhotas pancreáticas de ratos MSG-obesos supersecretam insulina, quando estimuladas por glicose. O objetivo desse estudo foi avaliar se as alterações secretórias das ilhotas de animais obesos MSG são permanentes. Para testar esta hipótese foi realizado o transplante das ilhotas em ratos diabéticos. As ilhotas foram isoladas pela técnica da colagenase. Transplantes de 1200 ilhotas de animais controle (T-C) e de ratos obesos-MSG (T-MSG) foram realizados, através da veia porta-hepática, em ratos diabéticos obtidos pelo tratamento com estreptozotocina (STZ). A STZ promoveu queda de 83,56% nos depósitos de gordura retroperitoneal, comparado aos animais C (0.118 ± 0.028 g /100g de peso corporal) $p < 0.05$. Em ambos os grupos o transplante amenizou, mas não reverteu, a depleção dos estoques de gordura corporal. Ratos STZ apresentaram uma glicemia de aproximadamente 480 mg/dl. Apesar de reduzir a hiperglicemia, tanto ilhotas isoladas de animais C como MSG não foram capazes de normalizar a glicemia dos animais alimentados, 29.85% e 22.5% respectivamente, $p < 0.05$. O transplante de ilhotas do grupo C conseguiu normalizar a glicemia de jejum, comparado a dos ratos C, 108.3 ± 6.44 ; porém, ilhotas dos ratos obesos-MSG não foram eficientes para reverter a hiperglicemia dos ratos diabéticos, 185.7 ± 37.18 mg/dl, $p < 0.05$. Os resultados sugerem que a supersecreção de insulina de ilhotas de ratos obesos-MSG é reversível. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 916-919.**

Abstract

High levels of insulin frequently are found in obese patients. Pancreatic islets isolated from obese animals with different etiology, oversecrete insulin stimulated by glucose. Neonatal treatment with monosodium L-glutamate (MSG) induces injuries in hypothalamus and it causes obesity in rats; however, similar

to others obesity animal models, who oversecrete insulin, MSG treated animals do not develop hyperglycemia in early adult life. Goal of the present study is to know whether islets malfunction is reversible. To test this hypothesis, islets were transplanted to diabetic rats. Islets were isolated by collagenase technique. Grafts were conducted with 1200 islets from control (T-C and MSG-obese rats (T-MSG), which was injected in portal-hepatic vein from hyperglycemic rats. Treatment with streptozotocin (STZ) was used to obtain diabetic rats. STZ promoted a 83.56 % decrease of retroperitoneal fat pad when compared to control rats (0.118 ± 0.028 g /100g de peso corporal), $p < 0.05$. While both grafts attenuated the fat stores depletion, they did not reconstitute it. Hyperglycemia of 479 mg/dl was showed by diabetic rats. Islet from C and MSG group's transplant did not normalize fed glycemia, 29.85 and 22.5% respectively, $p < 0.05$. Fasting glycemia was completely normalized by C grafts, 108.3 ± 6.44 ; however, MSG-Grafts did not efficiently reverse hyperglycemia from diabetic rats, 185.7 ± 37.18 mg/dl, $p < 0.05$. Results suggest that insulin oversecretion from obese-MSG rats is reversible. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 916-919.**

INTRODUÇÃO

A obesidade atinge, atualmente, números alarmantes, e é considerada uma epidemia mundial de causas multifatoriais. Frequentemente está associada a outras patologias como: hipertensão, desordens cardíacas, problemas respiratórios, artrite, doença circulatória venosa, diabetes tipo 2, independente de insulina e alguns tipos de câncer (1).

Estima-se que 80% dos casos de diabetes do tipo 2, não dependente de insulina, estão associados ao sobrepeso e obesidade (2).

Diversos modelos animais de obesidade vêm sendo desenvolvidos na busca de melhor entender as causas e as consequências dessa doença. A administração neonatal de L-glutamato monossódico (MSG) provoca morte de neurônios hipotalâmicos, afetando principalmente o núcleo arqueado (ARC) (3), altera o controle do peso corporal e induz obesidade. Diferente de outros modelos, a obesidade MSG, apesar de apresentar hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina, intolerância à glicose, hiperleptinemia, dislipidemia e

*Laboratório de Biologia Celular - Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.
E-mail: pmathias@uem.br

alto acúmulo de gordura tecidual, não mostra hiperfagia (4,5). Quando estimuladas por altas concentrações de glicose as ilhotas pancreáticas de animais obesos-MSG supersecretam insulina (6).

Assim como no modelo MSG, pacientes obesos desenvolvem diabetes tipo 2 (7). A instalação e progressão do diabetes tipo 2 está intimamente associada ao desarranjo da função da célula beta pancreática. Durante o jejum, células beta pancreáticas dos animais obesos secretam mais insulina do que as células dos animais magros. Na instalação da obesidade, as células beta começam a entrar em colapso e sempre que a glicemia aumenta, após as refeições, não conseguem secretar insulina em quantidades suficientes para vencer a resistência periférica à insulina e normalizar a concentração de glicose no sangue (8,9,10,11).

O transplante de ilhotas pancreáticas é uma real e definitiva terapia para o diabetes tipo 1, dependente de insulina, principalmente após o sucesso do protocolo Edmonton, que estabelece a infusão intraportal de ilhotas pancreáticas em pacientes diabéticos. Tanto doador como receptor passam por uma criteriosa seleção (12,13). O transplante, quando efetuado em ratos, via intraportal, entre outros locais, é capaz de restabelecer a glicemia de jejum de ratos diabéticos obtidos pelo tratamento com streptozotocina (STZ) quando recebem de 400 a 3000 ilhotas (14,15,16).

Foi mostrado que a revascularização de ilhotas pancreáticas transplantadas na câmara anterior do olho de ratos por capilares sinusoidais se iniciou com 24 horas após o transplante e estava completa com 72 horas. Já a reinervação somente se iniciou no quinto dia após o transplante (17,18).

Foi observado que o transplante de 600 ilhotas no fígado, tanto de ratos obesos-MSG e normais, não foi capaz, apesar de um decréscimo da glicemia, de normalizar os valores glicêmicos de ratos diabéticos alimentados. Mesmo considerando o pequeno número de ilhotas implantadas, esses resultados sustentam a hipótese de que as alterações nas ilhotas dos animais obesos-MSG não são irreversíveis (19).

Assim, o presente trabalho investigou se a transferência de um número maior de ilhotas pancreáticas, 1200, obtidas de animais MSG hiperinsulinêmicos tem maior potencial para reverter as anormalidades metabólicas desenvolvidas em animais diabéticos; e se as alterações secretórias das ilhotas de animais obesos persistem em ambiente com novo perfil metabólico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obesidade

Ratos Wistar machos receberam durante os 5 primeiros dias de vida injeções subcutâneas de MSG (4mg/g de peso corporal). Controles (C) receberam salina equimolar. Tanto doadores como animais diabéticos usados no protocolo, tinham de 80-90 dias de idade.

Indução ao diabetes tipo 1

Ratos adultos controle foram induzidos ao diabetes por injeção intravenosa de STZ (50 mg/kg de peso corporal). Quatro dias após a injeção de STZ os animais com glicemia superior a 350 mg/dl foram usados como receptores. Foram então formados 4 grupos: C- animais controle falsamente operados; STZ- animais diabéticos e falsamente operados; T-C- animais diabéticos que receberam ilhotas de animais controles e T-MSG- animais diabéticos que receberam ilhotas de animais obesos-MSG.

Isolamento e transplante de ilhotas pancreáticas

As ilhotas, cerca de 1200, foram isoladas pela técnica da collagenase (20) e purificadas por centrifugação. Foram injetadas dentro do ramo principal da veia portal sob anestesia de uma mistura de ketamina e xilazina (55 e 8 mg/kg respec-

tivamente).

Glicemia

Para todos os grupos experimentais a glicemia foi monitorada com auxílio de glucômetro, Accu-Chek Active®, sempre no mesmo horário durante os 4 dias pós-cirurgia. As alíquotas de sangue foram obtidas pela veia caudal.

Acúmulo de gordura tecidual

Foi estimado o acúmulo de gordura tecidual de toda a massa tecidual dos ratos através da massa de gordura retroperitoneal.

Tratamento estatístico dos dados

Os resultados apresentados referem-se à média \pm erro padrão da média (epm). As figuras foram construídas e os cálculos obtidos com o auxílio do *GraphPad Prism®* versão 5.0. Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA). Quando as análises indicaram F significativos, as diferenças entre as médias dos grupos foram testadas utilizando o teste t de *Bonferroni*. Apenas valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

A **figura 1** mostra que o tratamento com STZ produziu uma diminuição nos estoques das gorduras retroperitoneais (0.118 ± 0.0283) comparado com os controles (0.725 ± 0.005), $p < 0.05$. A figura 1 também mostra que o transplante de ilhotas recuperou parte dos estoques retroperitoneais de gordura tanto em animais que receberam ilhotas de ratos controles (0.567 ± 0.0763) quanto de MSG tratados (0.3675 ± 0.0668 g/100g de peso corporal) ($p < 0.05$).

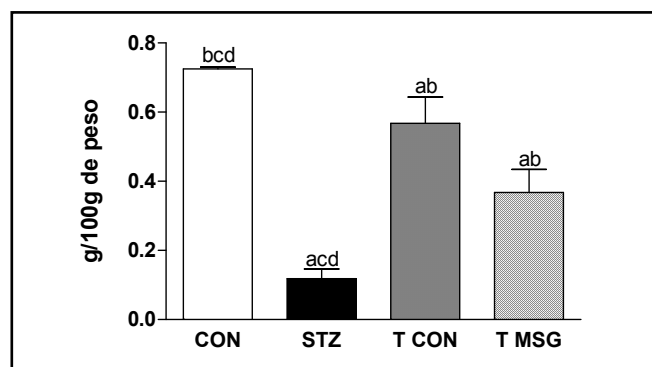


Figura 1: Peso das gorduras retroperitoneais dos animais. As barras representam a média, e as linhas sobre as barras, o erro-padrão da média. As letras acima das barras representam as diferenças significativas, $p < 0.05$, entre os grupos, quando comparados ao grupo: CON(a), STZ (b), T CON (c), T MSG (d). ANOVA

A avaliação dos efeitos de estados metabólicos opostos, indicado pela glicemia no estado alimentado (quarto dia) e no jejum (quinto dia) pós-transplante, está representada na **figura 2**. O transplante de ilhotas de ambas as origens promoveu um decréscimo nos valores da glicemia no estado alimentado (362.5 ± 24.54 ; T-CON) e (405.2 ± 31.80 ; T-MSG) quando comparados ao STZ (521.5 ± 8.984) ($p < 0.05$). Todavia, os valores foram muito superiores ao grupo C (236 ± 11.53 mg/dl) nas mesmas condições ($p < 0.05$). Quando repetimos a análise com os animais em jejum os efeitos gerais são semelhantes ao estado alimentado, todavia dois pontos são distintos. No grupo C (108.3 ± 6.446) o jejum promoveu queda significativa dos níveis glicêmicos, evento que também foi observado em animais STZ (449.3 ± 17.16), porém em uma magnitude menor ($p < 0.05$). Animais transplantados de ambos os grupos também apresentaram queda significativa na glicemia no jejum em relação ao estado alimentado, mas nestes grupos a magnitude

foi maior. No grupo T-C (93.4± 8.230) a redução da glicemia promovida pelo jejum foi suficiente para normalizar o perfil glicêmico, todavia em animais T-MSG (185.6± 37.18 mg/dl) a glicemia permaneceu significativamente maior que em animais C ($p<0.05$).

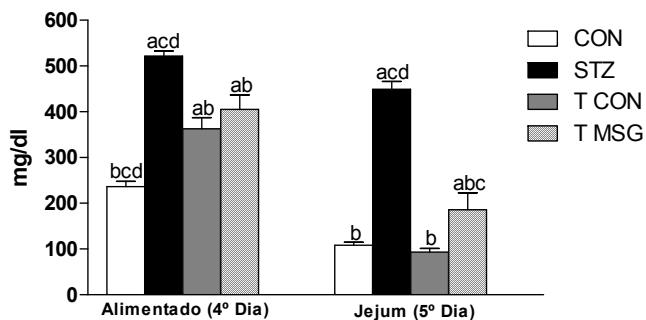


Figura 2: Efeito do transplante de ilhotas de Langerhans em ratos diabéticos (STZ) no estado alimentado e no estado de jejum. As barras apresentam as médias ± epm. As letras sobre as barras indicam diferenças significativas, $p<0.05$, entre os grupos: CON (a) STZ (b) T CON (c) T MSG (d). ANOVA

DISCUSSÃO

A administração de STZ ao produzir diabetes do tipo 1 nos ratos concomitantemente causou hiperglicemia e redução significativa no peso da gordura retroperitoneal. A hiperglicemia plasmática característica de animais diabéticos tipo 1 reflete a impossibilidade de utilizar a glicose pelas duas maiores massas de tecido corporal, adiposo e muscular esquelético, resultando com acentuada queda do peso corporal. Nossos dados confirmam a importância da insulina como principal hormônio lipogênico, visto que, em ratos diabéticos houve drástica queda dos depósitos de gordura corporal. Em resultados não mostrados, não foi possível detectar qualquer concentração de insulina no plasma dos animais diabéticos; todavia, animais transplantados mostraram uma insulinemia próxima aos valores encontrados nos animais controle falso-operados. Adicionalmente, a lipólise fornece os substratos altamente energéticos ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol. Os AGLs são direcionados primariamente as células musculares esqueléticas, sendo utilizados para produção de ATP. O glicerol é usado pelo fígado para síntese de nova glicose (gliconeogênese) e produção de corpos cetônicos (21). O transplante hepático de ilhotas pancreáticas amenizou a queda dos estoques de gordura corporal, todavia a magnitude foi dependente da fonte das ilhotas. Ilhotas oriundas de animais controles foram mais efetivas em preservar o depósito retroperitoneal de gordura, todavia o depósito permaneceu menor do que os animais controles intactos. Já as ilhotas isoladas de ratos MSG não conseguiram a mesma efetividade do que as ilhotas dos ratos do grupo C. A incapacidade de recuperação do armazenamento de gordura deve estar relacionada à ineficiência das ilhotas transplantadas em secretar insulina, em quantidades suficientes para induzir uma lipogênese adequada, sobretudo em animais diabéticos que receberam ilhotas de ratos obesos. Vem sendo bem estabelecido que tanto a leptina quanto a insulina são indicadores da adiposidade. Quanto maior os níveis desses hormônios, maior é a quantidade de gordura tecidual, e a menor quantidade de gordura está associada a baixos níveis de leptina e insulina (19).

Embora o transplante tenha melhorado o perfil glicêmico, não foi suficiente para restabelecer a homeostase glicêmica. Animais diabéticos transplantados com ilhotas oriundas de ratos controles como de ratos obesos-MSG apresentaram quedas substanciais da glicemia, principalmente durante o jejum; todavia, como na reposição das gorduras teciduais os transplantes de ilhotas isoladas de animais C foram mais efetivos na correção da glicemia; refletindo a reposição da insulina secretada pelas ilhotas transplantadas. Talvez a total restauração metabólica, ou

seja, liberação de insulina suficiente para dar conta da demanda de glicose para o tecido muscular e adiposo, não foi possível devido parte das ilhotas transplantadas terem sido degradadas. Foi observada destruição de ilhotas em seguida ao transplante em ratos (22). A incapacidade de controlar a homeostasia nos animais transplantados também pode ser atribuída ao pouco tempo de duração dos transplantes. É possível que depois da revascularização e reinervação do tecido transplantado as ilhotas consigam secretar maiores quantidades de insulina e dessa forma responder a demanda metabólica. Está bem estabelecido que o sistema nervoso central, principalmente através do sistema nervoso autônomo, participa da regulação da secreção de insulina. A acetilcolina liberada pelos terminais parassimpáticos nas células beta pancreática potencializam a estimulação da secreção de insulina promovida pelo aumento da glicemia (23). Resolvemos observar os resultados dos transplantes apenas e tão somente após 4 dias, porque nesse período não há restabelecimento da inervação. Possivelmente, isso se deve ao fato de que parte das ilhotas transplantadas falhou em secretar insulina ou foram destruídas poucos dias após o transplante, o que pode indicar uma baixa capacidade do transplante em controlar os níveis glicêmicos de jejum dos animais que receberam ilhotas de ratos obesos. Essa diferença na normalização da glicemia de jejum entre os grupos pode ser atribuída ao fato de que as ilhotas de ratos obesos MSG são mais frágeis que ilhotas de ratos normais (19). Além do mais, é possível que o tecido hepático como o local de implantação, por não ser o tecido de origem das ilhotas, atue como um ambiente desfavorável à sobrevivência e desempenho das funções de algumas dessas ilhotas, o que não é observado quando transplantadas no pâncreas (24, 22).

CONCLUSÃO

Essas observações mostram que independente da origem, o transplante hepático de ilhotas pancreáticas de ratos ameniza os efeitos lipolíticos e hiperglicemiantes do diabetes tipo 1. Porém 1200 ilhotas não são suficientes para restabelecer a homeostase glicêmica no estado alimentado. Além do mais, surpreendentemente ilhotas oriundas de ratos obesos não encontram ambiente favorável para sustentar a hipersecreção de insulina e ao contrário de ilhotas de animais normais, não conseguem normalizar a glicemia de jejum; indicando que as alterações apresentadas pelas ilhotas de ratos obesos-MSG não são irreversíveis.

Referências

- 1- Abrantes, M. M., J. A. Lamounier, et al. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr* (Rio J), v.78, n.4, Jul-Aug, p.335-40. 2002.
- 2- Stein, C. J. E. G. A. Colditz. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, v.89, n.6, Jun, p.2522-5. 2004.
- 3- Martins, A. C., K. L. Souza, et al. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. *Life Sci*, v.74, n.26, May 14, p.3211-22. 2004.
- 4- Yamamoto, T., S. Matsuo, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-I are reduced at one week of age in monosodium L-glutamate-treated mice. *Endocr J*, v.40, n.4, Aug, p.461-5. 1993.
- 5- Marmo, M. R., M. S. Dolnikoff, et al. Neonatal monosodium glutamate treatment increases epididymal adipose tissue sensitivity to insulin in three-month old rats. *Braz J Med Biol Res*, v.27, n.5, May, p.1249-53. 1994.
- 6- Marcal, A. C., S. Grassioli, et al. The dual effect of isoproterenol on insulin release is suppressed in pancreatic islets from hypothalamic obese rats. *Endocrine*, v.29, n.3, Jun, p.445-9. 2006.
- 7- Morrison, J. F., S. Shehab, et al. Sensory and Autonomic Nerve Changes in the Msg-Treated Rat : A Model of Type II Diabetes. *Exp Physiol*, Oct 2. 2007.
- 8- Genuth, S. M. Insulin secretion in obesity and diabetes: an illustrative case. *Ann Intern Med*, v.87, n.6, Dec, p.714-6. 1977.

- 9- Beard, J. C., W. K. Ward, et al. Relationship of islet function to insulin action in human obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.65, n.1, Jul, p.59-64. 1987.
- 10- Cabezas-Cerrato, J., D. A. Garcia-Esteves, et al. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and beta-cell function in obese males with essential hypertension: investigation of the effects of treatment with a calcium channel blocker (diltiazem) or an angiotensin-converting enzyme inhibitor (quinapril). **Metabolism**, v.46, n.2, Feb, p.173-8. 1997.
- 11- Imai, Y., H. R. Patel, et al. Insulin secretion is increased in pancreatic islets of neuropeptide Y-deficient mice. **Endocrinology**, v.148, n.12, Dec, p.5716-23. 2007.
- 12- Shapiro, A. M., J. R. Lakey, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. **N Engl J Med**, v.343, n.4, Jul 27, p.230-8. 2000.
- 13- Ryan, E. A., J. R. Lakey, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. **Diabetes**, v.50, n.4, Apr, p.710-9. 2001.
- 14- Bakr, M. A., A. Refaie, et al. Experimental islet cell transplantation in rats. **Transplant Proc**, v.29, n.7, Nov, p.2908-11. 1997.
- 15- Chaib, E., A. Papalouis, et al. [Isogenic islet transplantation on the rat liver (method for isolation and purification of the Langerhans islets)]. **Arq Gastroenterol**, v.37, n.1, Jan-Mar, p.44-51. 2000.
- 16- Morsiani, E., J. Rozga, et al. Repeated intraportal injections of subtherapeutic islet cell isografts restore normoglycemia in streptozotocin-diabetic rats. **Cell Transplant**, v.6, n.1, Jan-Feb, p.17-22. 1997.
- 17- Adeghate, E. Pancreatic tissue grafts are reinnervated by neuro-peptidergic and cholinergic nerves within five days of transplantation. **Transpl Immunol**, v.10, n.1, Jun, p.73-80. 2002.
- 18- Adeghate, E. e T. Donath. Transplantation of tissue grafts into the anterior eye chamber: a method to study intrinsic neurons. **Brain Res Brain Res Protoc**, v.6, n.1-2, Nov, p.33-9. 2000.
- 19- Mathias, P. C., S. Grassioli, et al. Transplantation of pancreatic islets from hypothalamic obese rats corrects hyperglycemia of diabetic rats. **Transplant Proc**, v.39, n.1, Jan-Feb, p.193-5. 2007.
- 20- Lacy, P. E. K., N. Method for the isolation of intact islets for Langerhans from the rat pancreas. **diabetes**, v.16, p.35-9. 1967.
- 21- Barber, M., B. S. Kasturi, et al. Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin. **Brain Res**, v.964, n.1, Feb 21, p.128-35. 2003.
- 22- Fritschy, W. M., J. F. VAN Straaten, et al. The efficacy of intraperitoneal pancreatic islet isografts in the reversal of diabetes in rats. **Transplantation**, v.52, n.5, Nov, p.777-83. 1991.
- 23- Renuka, T. R., R. Robison, et al. Increased insulin secretion by muscarinic M1 and M3 receptor function from rat pancreatic islets in vitro. **Neurochem Res**, v.31, n.3, Mar, p.313-20. 2006.
- 24- Stagner, J., B. Ahren, et al. Reconstructing the pancreas: restoration of normoglycemia, exocrine function, and islet innervation by islet transplantation to the pancreas. **Transplant Proc**, v.40, n.2, Mar, p.452-4. 2008.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência
 Paulo Cezar de Freitas Mathias
 Departamento de Biologia Celular e Genética, Bloco H-67, Sala 19.
 Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790,
 CEP 87020-900
 Maringá, Paraná.

Recebido em: 16-09-2008

Aceito em: 23-09-2008

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM UMA POPULAÇÃO COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

PREVALENCE OF COGNITIVE DISORDERS IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS POPULATION

THELMA LAROCCA SKARE¹
ANDRESSA DALLARMI²
FLÁVIA EMILIE HEIMOSKI²
GABRIEL MONICH JORGE²
LUZIEL ANDREI KIRCHNER²
MAICON CESAR CANUTO²
MARCOS ELY SENHORINI ESCOBAR²

Descritores: Lupus eritematoso sistêmico; Cognição; Ansiedade; Depressão
Key Words: Lupus erythematosus, systemic; Cognition; Anxiety; Depression

Resumo

Objetivo: estudar a prevalência de alterações cognitivas em pacientes com lúpus erite-matoso sistêmico (LES) comparando-a com a de população saudável.

Métodos: Foram aplicados 168 questionários, no período de abril a agosto de 2007 a 84 pacientes portadores de LES e 84 controles. O questionário era composto para obtenção de dados demográficos, escala de *Beck* para depressão, mini-mental e escala de *Hamilton* para ansiedade, assim como determinação da percepção da saúde global através de escala visual analógica.

Resultados: Pacientes com LES mostraram resultados significativamente inferiores no mini-mental ($p=0.0065$) do que os controles. Esta diminuição mostrou correlação com o grau de ansiedade ($p=0.002$) mas não com o de depressão (0,06). Observou-se também correlação entre alteração do mini-mental e percepção global de saúde ($p=0.03$).

Conclusão: Pacientes com LES têm mais alterações cognitivas que a população normal. O grau dessas alterações está associado ao grau de ansiedade e percepção global de saúde. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 920-923.**

Abstract

Objective: To study the prevalence of cognitive impairment in a group of systemic lupus erythematosus (SLE) patients comparing them with normal population.

Methods: We applied 168 questionnaires in the period of april to august of 2007 to 84 lupus patients and 84 controls. The questioner included demographic date, *Beck* scale for depression, mini-mental, *Hamilton* scale for anxiety as well as determination of global health state by analogical visual scale.

Results: Patients with SLE scored significantly lower in mini-mental as controls ($p=0,0065$). This results showed a correlation with the degree of anxiety ($p=0,002$) but not with depression (0,006). We also observed correlation between mini-mental results and global health perception ($p=0,003$).

Conclusion: Patients with SLE have more cognitive impairment than normal population. The degree of such alterations is related with the degree of anxiety and global perception of health. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 920-923.**

INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma colage-

nose multissistêmica, crônica que pode afetar, entre outros órgãos, o sistema nervoso central (1). Esta é uma doença de causa multifatorial, na qual atuam fatores genéticos, ambientais e hormonais e que tende a eclodir em fases de estresse psicológico (1). O LES pode se manifestar com mal estar geral, fadiga, erupções cutâneas, artrites, linfonodomegalias, serosites, nefrites, envolvimento cardíaco, renal e de sistema nervoso (1).

As manifestações neuro-psiquiátricas são encontradas em mais de 75% dos pacientes com LES (2). Aqui são incluídas síndromes do sistema nervoso como meningite asséptica, desordens vasculares, coréia, cefaléia, mielopatias, psicoses, convulsões etc. Psicoses e convulsões fazem parte dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para diagnóstico desta entidade (2). Todavia achados de SNC mais sutis como distúrbios cognitivos, estresse, distúrbios de memória e de humor podem ser encontrados em maior porcentagem de pacientes. Embora muito desses achados possam ser explicados pela situação de doença a que estes pacientes estão submetidos, alguns estudos têm demonstrado que eles guardam correlação com o perfil de auto-anticorpos apresentados (principalmente anticorpos linfocitotóxicos, anti-P e anticardiolipinas) e grau de atividade da doença (3,4).

Este estudo foi feito com o objetivo de analisar a prevalência de distúrbios cog-nitivos em pacientes com LES procurando eventuais associações com distúrbios de humor (estresse e depressão) e com a percepção global da saúde pelo paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e todos os pacientes assinaram consentimento livre e esclarecido para o mesmo.

Foram estudados 84 pacientes com LES e 84 controles saudáveis (acompanhantes de pacientes) pareados para idade e sexo. Este número de pacientes de LES representa a amostra que freqüentou o ambulatório de reumatologia de abril a agosto de 2007 e que concordou em participar do estudo. Todos os pacientes de LES preenchiem 4 critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para esta enfermidade (1). Nenhum deles tinha doença neurológica ou alterações metabólicas que pudesse interferir com os resultados.

Pacientes e controles foram submetidos a questionários com dados demográficos (para coleta de dados de idade, sexo,

¹Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do PR

²Curso de Medicina da Faculdade Evangélica de Medicina do PR

E mail: tskare@onda.com.br

raça, estado civil, nível de instrução e tempo de doença), avaliação do estado cognitivo através do instrumento mini-mental (5) e medidas de estado de humor para depressão e ansiedade através de questionários aplicados pelo examinador. Para medida de depressão usou-se a escala de Beck (6) e para a medida de ansiedade usou-se a escala de Hamilton (7).

A escala de Beck é composta por 21 itens, sendo possível em cada um deles uma resposta cujo escore varia de 0 a 4 (ausente, leve, moderada e grave), permitindo quantificar a intensidade do sintoma. Esta escala avalia os diversos sintomas ou atitudes que usualmente estão presentes na depressão, independentemente da sua causa. Dentre estas questões, existem itens relacionados com humor, pessimismo, insatisfação, autocrítica, irritabilidade, alterações de peso, dificuldades para o trabalho, fadiga, preocupações com a saúde, alterações de libido, entre outras.

A escala de ansiedade de Hamilton consta de 14 itens

graduados de 0 a 4, indo, portanto de 0 a 56 e é usada para avaliar o grau de intensidade de ansiedade generalizada (sômática e psíquica).

A seguir os pacientes foram convidados a medir a seu estado geral de saúde através de escala visual analógica de 0 a 10, sendo a nota 0 atribuída ao pior estado de saúde e a 10 ao melhor.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência utilizando-se dos testes de *qui-quadrado*, Fischer (para estudos de associação de variáveis nominais) e teste t (para estudo de associação de variáveis numéricas) e teste de Spearman (para estudos de correlação) com auxílio do software *Graph Pad Prism 4.0*. Significância adotada de 5%.

RESULTADOS

O resultado da análise dos dados obtidos para pareamento das amostras encontra-se na **tabela 1**.

Tabela 1 – Dados demográficos das amostras de pacientes com lupus eritematoso sistêmico e controle

TESTE

VARIÁVEL	LES	CONTROLE	P	TESTE
Sexo	84M	83m:1H	1,0	Fisher
Idade	16 a 53 anos 35,43±9,94	15 a 73 36,51±10,96	0,79	Teste t
Etnia	Branco 51; Negro 7; Pardo 10; Asiático 4 Sem dados 12	Branco 43 Negro 6 Pardo 7 Asiático 2 Sem dados-26	0,92	Qui quadrado
Estado civil	Solteiro 21 Casado 47 Divorciado 6 Viúvo 1 Sem dados 9	Solteiro 11 Casado 47 Divorciado 5 Viúvo 6 Sem dados- 15	0,08	Qui quadrado
Escolaridade	1º completo 18 2º completo 30 3º completo 5	1º completo 30 2º completo 15 3º completo 3	0,016	Qui quadrado
Tempo de doença (anos)	1 a 20 anos Média de 6,1±4,5	-	-	-

O resultado do mini-mental nos pacientes com LES mostrou valores entre 19 e 30 com média de 27.3±2.7; nos controles oscilou entre 22 e 30 com média de 28.3±1.9 ($p= 0.0137$; teste t). **Figura 1**.

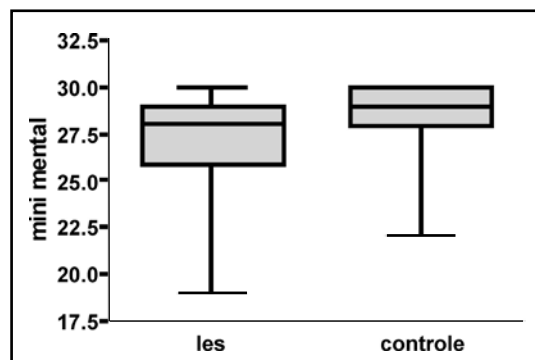
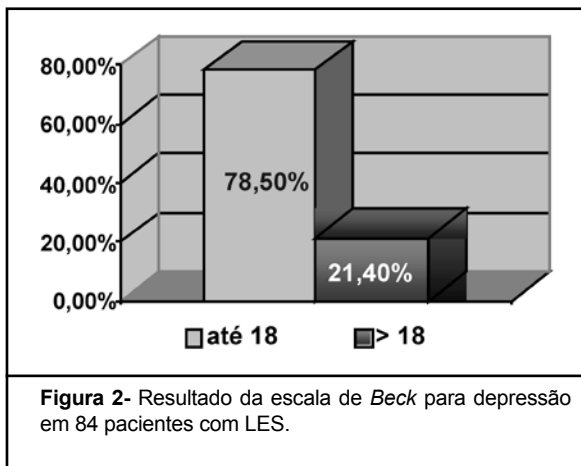
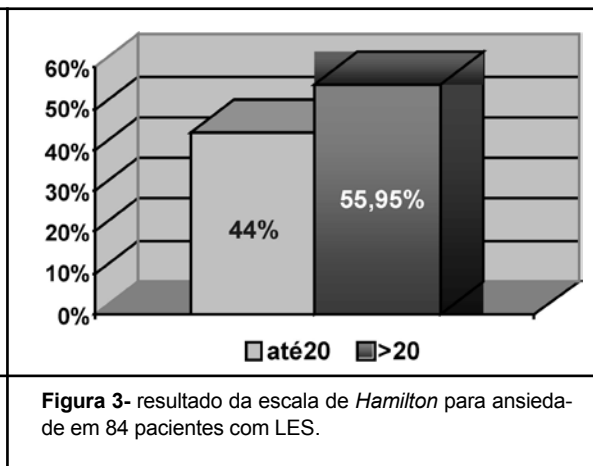


Figura 1: Comparação dos resultados do mini mental entre pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) e controles

O desempenho em acertos dos pacientes com LES no mini-mental foi de 98% em orientação; 98% em retenção; 72.2% em atenção e cálculo; 79.3% em memória e 85.7% em linguagem e práxis.



Os pacientes com LES apresentaram valores médios na escala de depressão de Beck de 13.4±10.4; no que se refere à escala de ansiedade de Hamilton encontrou-se uma média de 19.02 ±10.6. **Figuras 2 e 3.**



Ao se estudar as variações do resultado do mini-mental em relação aos estados de depressão pela escala de Beck e ansiedade pela escala de Hamilton, não se encontrou correlação com o grau de depressão ($p=0.06$; teste de Spearman) e correlação positiva com estado de ansiedade ($p=0.0025$; teste de Spearman).

A percepção de estado global de saúde nos pacientes com LES variou entre 0 e 10 com média de 7.5 ± 2.21 . O estudo da associação entre o resultado do mini-mental e a percepção de saúde global mostrou correlação positiva ($p=0.03$, $r=0.23$; teste de Spearman).

DISCUSSÃO

À medida que os pacientes com LES vêm apresentando maior sobrevida, as manifestações neuropsiquiátricas do mesmo têm se tornado um problema crescente (1). Embora o lúpus neuropsiquiátrico compreenda uma série de síndromes complexas, as alterações cognitivas são algumas das mais comuns e contribuem de maneira significativa para perda de qualidade de vida do paciente. Muitas dessas manifestações mais discretas nem sempre são devidamente apreciadas pelo médico por serem secundadas, em importância, pelas outras manifestações mais graves da doença.

Dada a pleora de manifestações do lúpus neuropsiquiátrico é praticamente impossível que exista um único mecanismo etiopatogênico envolvido. Existem correlações estabelecidas com determinados auto-anticorpos como o anti P-ribossomal e com o anti-receptor de NMDA (3,4). Recentemente Omdal e cols demonstraram que os anticorpos contra receptor de NMDA estão associados à perda de memória recente e da capacidade de aprendizado (8). A participação de lesões vasculares causadas por processos inflamatórios (vasculites) e trombóticos (pela síndrome do anticorpo antifosfolípide secundária) ou, ainda, por vasculopatias secundárias à hipertensão e aterogênese acelerada são elementos contribuintes (9). Mediadores pró inflamatórios como interleucina (IL)-6, IL-2, IL-10, TNF- α e a metaloproteinase (MMP) -9 têm sido implicados em ruptura da barreira hemato-encefálica favorecendo a migração linfocitária para tecidos cerebrais (9). O uso de determinados medicamentos, principalmente os corticosteróides podem colaborar para a sua ocorrência (9). Além disto, a existência de uma situação de estresse, criada pela percepção de portar uma doença grave, pode estar associada à ocorrência de distúrbios cognitivos.

Um estudo recente analisando outros 14 estudos caso-controle sobre disfunção cognitiva em pacientes com LES sem manifestações neuropsiquiátricas óbvias mostrou que

ela aparece em 11 a 54% dos pacientes; que na maioria são subclínicas e que não têm um padrão específico (10). Hanly e cols, ao acompanharem pacientes com LES por 5 anos, demonstraram que só 20% dos pacientes com distúrbios cognitivos leves vieram a desenvolver manifestações neuropsiquiátricas bem evidentes e que 19% deles, resolveram esta disfunção (11). Outros investigadores confirmaram que o desempenho cognitivo não prediz a ocorrência subsequente de outras manifestações neuropsiquiátricas (12, 13).

Os resultados deste estudo nos mostram que os pacientes lúpicos apresentam uma pontuação menor no mini-mental do que a população controle apesar de possuírem uma escolaridade mais alta do que esses. O grau de alteração cognitiva encontrado neste trabalho guardou correlação direta com a percepção global da saúde pelo próprio paciente e com o nível de ansiedade por ele demonstrado. Não foi possível estabelecer correlação com o grau de depressão. Interessantemente, a falta de associação entre disfunção cognitiva e depressão também foi observada por Waterloo e cols (14). A dissociação entre prejuízo cognitivo e depressão também foi descrita por Peralta e Ramirez, os quais, contrariamente aos nossos achados, não a relacionaram com ansiedade, mas, sim, com medidas de estresse diário (2).

CONCLUSÃO

Embora os resultados deste estudo não permitam estabelecer uma relação causal entre alterações cognitivas e distúrbios do humor ele demonstra claramente que estes aspectos estão associados e que devem ser trabalhados pelo médico que assiste o paciente numa tentativa de oferecer ao paciente um tratamento completo.

Referências

- Skare TL. Lupus Eritematoso sistêmico. In Skare TL. **Reumatologia: princípios e prática**. 2ª Ed., 2007, Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.110-123.
- Peralta- Ramirez MI, Coín-Mejías MA, Jimenez Alonso J, Ortega-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Ca-racuel-Romero A, Pérez-García M. Stress as predictor of cognitive functioning in lupus. **Lupus** 2006; 15:858-64.
- Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JL, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, Diamond B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. **Proc Nat Acad Sci**, 2006,103:19.854-9.
- Strous RD, Shoenfeld Y. Behavioral changes in systemic lupus erythematosus are of an autoimmune nature. **Nat Clin Pract Rheumatol** 2007; 3: 592-3.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A practical method for gra-

- ding the cognitive state for clinician. **J Psychiatr Res** 1975; 12; 189-98.
6. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry** 1961;4:561-571.
 7. Hamilton, M. - The Assessment of Anxiety States by Rating. **Br J Med Psychol**, 32:50-55, 1959.
 8. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. **Eur J Neurol** 2005; 12: 392-8
 9. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. **Rheum Dis Clin N Am** 2005, 31: 273-98.
 10. Denburg SD, Dernburg JA. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 2003; 12:883-90.
 11. Hanly JG, Cassel K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: result of 5 year longitudinal study. **Arthritis & Rheum**. 1997; 40: 1142-3.
 12. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five year longitudinal study. **Rheumatology** 2002; 41: 411-5.
 13. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrose L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow up study. **J Neurol** 2000; 247:273-9.
 14. Waterloo K, Omdal R, Mellgren SI, Husby G. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: comparison with chronic whiplash patients. **Eur J Neurol**. 1997;4:171-7.

Conflito de interesses: nenhum

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba: protocolo 1021-07 de 28/12/2007

Endereço para correspondência:
Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
CEP 80310420
Curitiba PR

Recebido em: 04-08-2008

Aceito em: 18-08-2008

ARTIGO ORIGINAL

CONTROLE E PERFIL DE PACIENTES HIPERGLICÊMICOS ACOMPANHADOS PELA UNIDADE DE DIABETES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA - HUEC

CONTROL AND PROFILE OF HYPERGLICEMIC PATIENTS MANAGED BY THE DIABETES UNIT AT THE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA - HUEC

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
RAFAELA CRISTINA PERRARO¹
BARBARA VICENTE DE SOUZA¹
PATRICIA ZENI DE LIMA TEIXEIRA DE FREITAS¹
JEANNE DEBORTOLI GAMA¹
MARESSA KRAUSE²
TATIANE HALLAGE³

Descritores: Unidade de diabetes; Hiperglicemia; Controle, Diabetes *mellitus*
Key words: Diabetes Unit; Hyperglycemia; Control, Diabetes mellitus

Resumo

Introdução: A hiperglicemia em indivíduos hospitalizados é uma condição grave e comum, gerando sérias repercussões no manejo clínico do paciente.

Objetivo: Apresentar o funcionamento da Unidade de Diabetes do HUEC (UD), composta por diabetologistas e enfermagem treinados para o controle glicêmico intra-hospitalar centralizado dos pacientes diabéticos e/ou hiperglicêmicos durante 24 horas, e avaliar o perfil da população por ela acompanhada.

Métodos: Foram avaliados 1.095 pedidos de consulta respondidos pela UD no período entre janeiro-agosto de 2007, sendo excluídos os internamentos por mais de uma vez de 146 pacientes atendidos e 4 pacientes cujos dados estavam incompletos, totalizando 945 indivíduos. Os dados coletados referiram-se à especialidade médica para a qual os pacientes foram internados, sexo e, presença ou ausência de diabetes mellitus (DM) questionada durante a anamnese no momento da admissão. Para os pacientes com DM ainda foram observadas as variantes: insulino-dependência, necessidade do uso de bomba de infusão contínua de insulina (BICI) e diagnóstico de cetoacidose diabética (CAD).

Resultados: A idade média da população estudada foi 61.1 anos. As mulheres foram responsáveis pelo maior número dos acompanhamentos, correspondendo à 59% da totalidade dos pacientes avaliados (7.1% gestantes). Setenta e sete por cento eram diabéticos, 28.4% foram internados pela Clínica Médica, 18% pela Cardiologia, 9.8% pela Cirurgia Vascular, 8.2% pela Nefrologia e 8.2% pela Cirurgia Geral. Dos diabéticos, 41,4% eram insulino-dependentes (DMID). Apenas 19,6% dos DMID necessitaram de BICI durante o internamento. Todos os pacientes admitidos em CAD eram insulino-dependentes e corresponderam à 4,3% dessa população (53.8% eram mulheres com uma média de idade de 28.2 anos enquanto para os homens a idade média foi 41.8 anos).

Conclusão: A UD do HUEC é um Serviço centralizado de controle glicêmico intra-hospitalar, que oferece monitoramento e manejo de pacientes hiperglicêmicos. O perfil da população evidenciou que as idades eram elevadas, mulheres corresponderam ao maior número de internamentos, a prevalência

de CAD em homens foi menor, e quando presente a idade foi maior que no sexo feminino e a principal porta de entrada dos internamentos foi a Clínica Médica. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 924-930.**

Abstract

Introduction: Hyperglycemia in hospitalized individuals is a severe and common condition which brings serious repercussions on the clinical management of the patient.

Objective: In view of that, our objective was to introduce the Diabetes Unit (DU) management at the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), which centralizes all care to the diabetic or hyperglycemic patient through 24-hour specialized care, with diabetologists and nurses trained for management of this disease in hospital, and to evaluate the profile of the population receiving care from the Unit.

Methods: 1.095 consultation requests attended by the DU from January through August 2007 were reviewed. There were 150 patients excluded, 146 of which had been admitted more than once, and 4 whose data were incomplete, making up 945 subjects. The data collected related to medical specialty, gender and presence or absence of diabetes mellitus (DM). The following variables were also noted for DM patients: insulin dependency, the need for a continuous insulin infusion pump (CIIP) and diagnosis of diabetic ketoacidosis (DK).

Results: The mean age of the study population was 61.1 years. Overall, 59% corresponded to female admissions (7.1% pregnant women), 77% were diabetic, 28.4% were admitted by Internal Medicine, 18% by Cardiology, 9.8% by Vascular Surgery, 8.2% by Nephrology, and 8.2% by General Surgery. Regarding the diabetic patients, 41.4% were insulin-dependent, 19.6% needed CIIP and 4.3% were admitted with DK (53.8% were women, with a mean age of 28.2 years, while for men the mean age was 41.8).

Conclusion: The Diabetes Unit in the HUEC is a centralized service that provides care and management to hyperglycemic patients. The profile of the Unit's care delivery shows that patient ages were high, women accounted for most admissions, the prevalence of DK in men was lower, yet when present, the age was higher than for women, and the main gateway for all

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

²School of Education – Center for Exercise Health Fitness Research – University of Pittsburgh-Pittsburgh-PA-USA

³Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte – Universidade Federal do Paraná

E-mail: rafaperraro@hotmail.com

hyperglycemic patients was Internal Medicine. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 925-930.**

INTRODUÇÃO

O Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) é considerado um hospital de alta complexidade, de caráter filantrópico, que dispõe de 561 leitos, sendo destes, 412 destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e 99 aos convênios/particulares, além de 4 Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) com um total de 50 leitos (1).

A Unidade de Diabetes (UD) do HUEC teve seu início em 1986 com o objetivo de proporcionar acompanhamento intra-hospitalar especializado aos pacientes diabéticos ou com alteração na glicemia, caracterizando um serviço centralizado de controle glicêmico, ficando à cargo, única e exclusivamente, da equipe médica de Endocrinologia e da enfermagem da UD a prescrição e manipulação do uso de insulina, respectivamente, em todos os paciente acompanhados pelo Serviço.

O monitoramento oferecido pela UD não se aplica somente a pacientes críticos, mas à qualquer paciente hospitalizado, desde que a mesma seja acionada através de um pedido de consulta (PC) feito pelo médico do paciente.

A hiperglicemia em indivíduos hospitalizados é uma condição grave e comum, com sérias repercussões no manejo clínico do paciente e alto custo para o SUS e planos de saúde. Nos Estados Unidos (EUA) 91 bilhões de dólares são gastos anualmente com internamentos de diabéticos, gerando um custo de 6.309 dólares per capita com diabéticos, contra 2.971 dólares em não diabéticos (2,3,4). Estudos baseados em evidências têm mostrado que a hiperglicemia durante um estresse clínico ou cirúrgico é um marcador para dificuldade de recuperação da doença de base e que a mesma interfere negativamente na mortalidade pela doença ou complicações derivadas da hiperglicemia. Assim, o adequado manejo da glicemia em pacientes hospitalizados, diminui o risco de falência de múltiplos órgãos, infecção sistêmica e mortalidade a pequeno e médio prazo (5,6,7).

A redução no tempo de internamento e no custo hospitalar são outros fatores correlacionados ao melhor controle glicêmico.

OBJETIVO

Avaliar o perfil dos pacientes acompanhados pela UD do HUEC no período de janeiro a agosto de 2007 e descrever o funcionamento de um sistema intra-hospitalar centralizado para controle glicêmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados todos os pacientes acompanhados pela UD, no período de janeiro a agosto de 2007 (com glicemia capilar de jejum superior a 126 mg/dl ou glicemia aleatória \geq 200mg/dl, além dos quadros de hipoglicemia sem causa aparente), correspondendo a um total de 1.095 PCs respondidos. Não foram considerados os pacientes internados nas UTIs, ou na pediatria pelo fato destes serviços possuírem protocolos específicos para controle glicêmico (no caso das UTIs a própria UD dispõe de protocolos para manejo). Foram excluídos 146 pacientes que foram internados no HUEC por mais de uma vez e 4 pacientes cujos dados estavam incompletos, totalizando 945 indivíduos. Os dados coletados referiram-se à especialidade médica para a qual os pacientes foram internados, sexo e presença ou ausência de DM questionada durante a anamnese no momento do internamento. Para os pacientes com DM ainda foram observadas as variantes: insulino-dependência, necessidade do uso de bomba de infusão contínua de insulina (BICI) durante internamento e diagnóstico de cetoacidose diabética (CAD). Durante a análise das variáveis (com exceção do quesito especialidade) a idade média da população estudada, bem como a individualização quanto ao sexo, foram descritas com a

intenção de melhor caracterização do perfil de atendimento da UD. As glicemias capilares foram realizadas pelo glicosímetro *SureStep™* da *LifeScan* com controle da aferição dos aparelhos semanalmente.

Foram considerados insulino deficientes todos os pacientes em uso de insulina ou com história de pancreatite, hiperglicemia em pacientes com idade menor de 30 anos, mais de 10 anos de doença e história prévia de CAD.

O diagnóstico de CAD obedeceu aos seguintes critérios: sinais e sintomas de cetose ou cetoacidose (hálito cetônico, desidratação, respiração de *Kusmaul* e coma), glicemia \geq 250 mg/dl associada a pH arterial \leq 7.3, bicarbonato $<$ 15 mEq/l, moderada cetonúria ou cetonemia. (8)

FUNCIONAMENTO DA UNIDADE DE DIABETES DO HUEC (UD-HUEC)

A UD é composta por uma equipe médica (5 especialistas em Endocrinologia e Diabetes, 2 residentes e 2 especializando em Endocrinologia), 15 auxiliares de enfermagem e 3 enfermeiras-padrão, os quais se dividem em três turnos – no período de 24 horas - para realização de glicemias capilares, insulinização e correção de hipoglicemia.

A UD passa a atuar no máximo 30 – 60 minutos após o recebimento do PC solicitado pelo médico assistente e em cerca de 10-15 minutos para o paciente que chega ao Pronto Socorro (PS).

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Na admissão hospitalar é realizada anamnese direcionada e o paciente passa a ter sua glicemia capilar aferida em intervalos pré-estabelecidos, conforme necessidade.

Todos os hipoglicemiantes orais são suspensos no início do internamento. Aqueles que já fazem uso de insulina têm suas doses mantidas e ajustadas conforme necessidade e os que não são insulino-dependentes e hiperglicêmicos ficam durante 4-6 horas com esquema de insulina regular subcutânea (9,10), cujo protocolo varia conforme idade, função renal, e se for o caso, gestacional. Posteriormente, são insulinizados, se necessário, com insulinas basais (NPH100) 0,3-0,7 u/kg/dia divididos 2-3 vezes e *bolus* pré-prandiais de insulina regular em esquema específico citado, ou então permanecem apenas com dieta específica conforme estado nutricional e acompanhamento com glicemias capilares. Para pacientes diabéticos não insulino-dependentes, que no momento não estão se alimentando e a glicemia de jejum estiver \leq 100 mg/dl não é feita insulina basal e o paciente é seguido pré-refeição pelos esquemas citados, com insulina regular (ver fluxograma).

Caso esses esquemas não sejam suficientes, após avaliação individualizada, coloca-se o paciente em BICI. Indivíduos diabéticos ou com hiperglicemia de estresse submetidos à cirurgia cardíaca, ou outro tipo de cirurgia, além de politraumatizados, portadores de infecções, em uso de altas doses de corticóide, CAD e hiperosmolaridade não cetótica, são critérios para o uso da bomba. (11,12)

Os horários de aferição das glicemias capilares são: 5:00h (jejum), 10:30h (pré-almoço), 13:00h (2 horas pós almoço), 16:00h (pré-jantar) e 21:00h (ao deitar). Para aplicação de insulina, os horários estabelecidos correspondem às 7:30h, 11:00h, 17:00h e 23:00h. Medidas extras podem ser realizadas em casos especiais. Nos casos de hipoglicemia, as glicemias capilares são realizadas a cada 20-30 minutos até correção.

As glicemias de jejum plasmáticas são dosadas com frequência e comparadas com a capilar para manter uma diferença entre os dois testes de no máximo 15%, com o maior valor sendo da glicemia capilar.

O PAPEL DA ENFERMAGEM

Toda a equipe de enfermagem é treinada para solucionar situações como hipoglicemia, hiperglicemia e cetoacidose

diabética. Estes entram em contato com o médico residente responsável para comunicar intercorrências ou sanar dúvidas sobre condutas com os pacientes durante 24h.

Há uma tabela para guiar o tratamento da hipoglicemia, considerada quando a glicemia for \leq a 60mg/dl, com o uso de glicose hipertônica. Para evitar tal situação, também é solicitado que o médico responsável pelo paciente comunique a suspensão de nutrição parenteral total (NPT), diálise, retirada de corticóide e jejum (13).

Na hiperglicemia grave ou suspeita de cetoacidose diabética os pacientes são colocados em BICI, estando o paciente na enfermaria ou no PS, e são avaliados com glicemia capilar de 2 em 2 horas até resolução do quadro, quando, então, retornam ao esquema padrão de insulina subcutânea.

DESEMPENHO DA UD

Há um livro com o registro de todos os pacientes, no qual são anotados os valores de glicemia e a checagem de aplicação de insulina. Diariamente, a Endocrinologia avalia esse livro, para ajuste das doses e horários para o dia seguinte. Este registro fica disponível, *on line*, para consulta de todas as equipes médicas e em cada leito fica uma folha de registro individual com os valores das glicemias capilares obtidas e doses de insulina administradas.

Na alta, a equipe médica da Endocrinologia se responsabiliza pela prescrição do tratamento domiciliar do diabetes,

bem como orientações a respeito da doença e dieta alimentar. Na alta dos casos de hiperglicemia de estresse, se a glicemia de jejum de 12 horas for $<$ 126 mg/dl os pacientes não usam medicação e recebem instrução para realizar glicemia plasmática ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em 30 dias. (14) Nos quadros mais complexos e sem acompanhamento prévio realiza-se o encaminhamento para seguimento ambulatorial.

CUSTO MENSAL DA CENTRALIZAÇÃO

A UD utiliza em média por mês 11.000 tiras para glicemias capilares sendo 7.000 usadas no atendimento das UTIs e pediatria. Quatro mil tiras são utilizadas para o controle dos diabéticos nas enfermarias e quartos de convênios ou particulares. Cada tira custa R\$ 1,28 sendo que a glicemia feita em laboratório custa R\$ 1,85.

Usa-se uma média de 162 frascos de insulina (variando 80-275 frascos/mês dependendo do número de internados e da quantidade de bombas de insulina). Cada frasco de insulina corresponde ao valor de R\$ 27,45, totalizando um gasto mensal em torno de R\$ 18.500,00. A equipe de enfermagem da UD, faz também parte do corpo de enfermagem da Clínica Médica, não havendo gastos específicos com enfermagem nesta área.

RESULTADOS

1) Internamentos conforme especialidade

Tabela 1 – Internamentos conforme especialidade

Especialidade	Número	Porcentagem (%)
Clínica Médica	269	28,46
Ginecologia	67	7,10
Nefrologia	78	8,26
Cardiologia	170	18,01
Cx Vasculares	93	9,85
Cx Geral	78	8,26
Outros	190	20,13
TOTAL	945	100,00

2) Internamentos conforme sexo e idade média

Tabela 2 – Internamentos conforme sexo e idade média

Sexo	Número	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
Feminino	564	61.1 (17.0)	59.7
Masculino	381	61.7 (13.5)	40.3
TOTAL	945	-	100.0

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$

Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 35.4; $p < 0.001$

3) Internamentos de gestantes

Tabela 3. Internamentos de gestantes e idade média

Mulheres	Número	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
Não-Gestantes	508	64.0 (14.8)	90.1
Gestantes	56	32.9 (9.7)	9.9

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p < 0.001$

Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 360.32; $p < 0.001$

4) Internamentos de diabéticos

Tabela 4. Internamentos de diabéticos

População	Número	Porcentagem (%)
Não Diabéticos	218	23.1
Diabéticos	727	76.9
TOTAL	945	100

5) Internamentos de mulheres diabéticas e idade média

Tabela 5. Internamentos de mulheres diabéticas e idade média

Feminino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
DM	63.2 (15.9)	77.8
Sem DM	53.4 (18.7)	22.2

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p < 0.001$ Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 174.81; $p < 0.001$

6) Internamentos de homens diabéticos e idade média

Tabela 6. Internamentos de homens diabéticos e idade média

Masculino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
DM	63.2 (12.0)	75.3
Sem DM	56.9 (16.9)	24.7

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p < 0.01$ Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 97.76; $p < 0.001$

7) Internamentos de diabéticos insulino-dependentes

Tabela 7. Internamentos de diabéticos insulino-dependentes (DID)

Uso de Insulina	Número	Porcentagem (%)
DID	301	41.4
DNID	426	58.5
TOTAL	727	100

8) Internamentos de mulheres e idade média

Tabela 8. Internamentos de mulheres e idade média

Feminino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
DID	57.8 (17.9)	34.8
DNID	62.8 (16.3)	65.2

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p = 0.001$ Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 52.45; $p < 0.001$

9) Internamentos de homens e idade média

Tabela 9. Internamentos de homens e idade média

Masculino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
DID	61.7 (13.7)	27.8
DNID	61.7 (13.5)	72.2

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$ Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 74.96; $p < 0.001$

10) Internamentos de DID com necessidade de uso de BICI

Tabela 10. Uso de BICI

Uso de BICI	Número	Porcentagem (%)
BICI	59	19.6
Sem BICI	242	80.4
TOTAL	301	100

11) Uso de BICI por mulheres e idade média

Tabela 11. Uso de BICI por mulheres e idade média

Feminino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
BICI	55.1 (18.2)	5.7
Sem BICI	61.5 (16.9)	94.3

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$ Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 443.26; $p < 0.001$

12) Uso de BICI por homens e idade média

Tabela 12. Uso de BICI por homens e idade média

Masculino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
BICI	52.9 (15.6)	7.1
Sem BICI	62.3 (13.2)	92.9

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$
 Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 280.65; $p < 0.001$

13) Internamentos de DID com CAD na admissão hospitalar.

Tabela 13. Internamentos com CAD

População DID	Número	Porcentagem (%)
CAD	13	4.31
Sem CAD	288	95.6
TOTAL	301	100

14) Internamentos de mulheres com CAD e idade média

Tabela 14. Internamentos de mulheres com CAD e idade média

Feminino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
CAD	28.2 (12.9)	1.2
Sem CAD	61.5 (16.7)	98.8

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$
 Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 536.34; $p < 0.001$

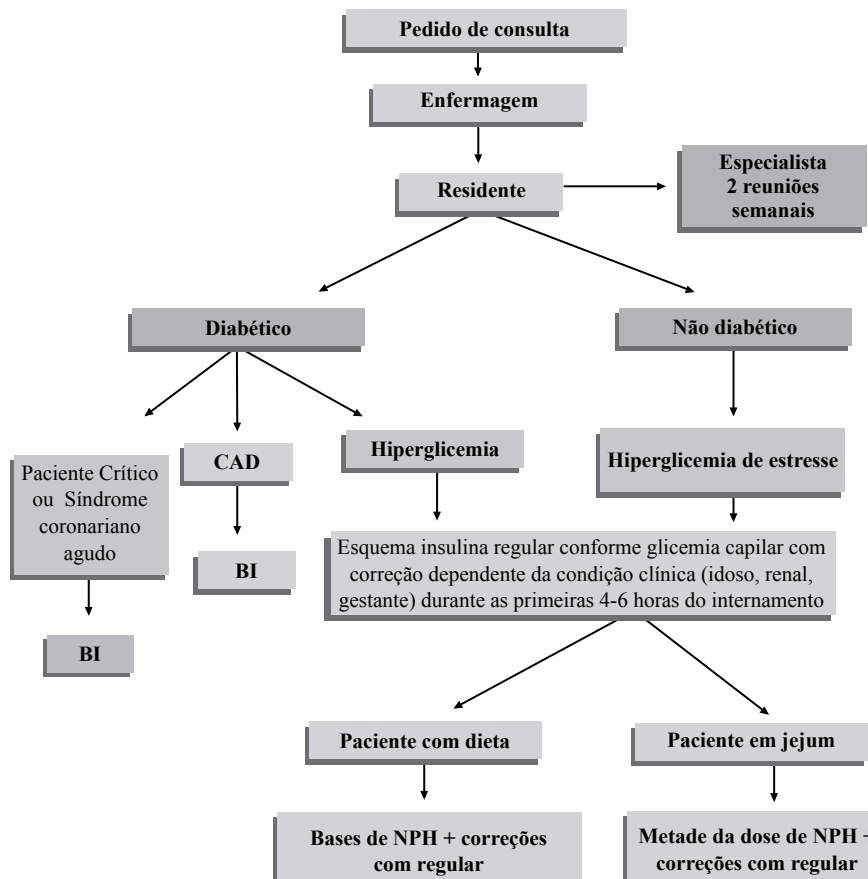
15) Internamentos de homens com CAD e idade média

Tabela 15. Internamentos de homens com CAD e idade média

Masculino	Idade Média (DP)	Frequência Relativa (%)
CAD	41.8 (19.8)	1.6
Sem CAD	62.0 (13.2)	98.4

Diferença entre as médias: *Independent T-Test* $p > 0.05$
 Diferença entre as frequências: *Chi-square* = 357.37; $p < 0.001$

Fluxograma: Funcionamento da UD



DISCUSSÃO

A maior parte dos pacientes analisados corresponderam a internamentos realizados pela Clínica Médica (CLM), resultado esperado devido ao fato de tal área ser a grande porta de triagem do nosso hospital.

Cardiologia, Cirurgia Vascular e Nefrologia, apesar de distanciarem-se no número de internamentos em relação à CLM, ainda apareceram como áreas de grande volume dos PCs, devido sua estreita relação com as complicações decorrentes da hiperglicemia. Este fato é condizente com a literatura já que o risco da hospitalização aumenta com a idade, tempo de doença e presença das manifestações crônicas. Por se tratar de um estudo retrospectivo não podemos informar o tempo de doença.

A Cardiologia totalizou cerca de 18% dos internamentos. O estudo DIGAMI (*The Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*), mostrou redução da mortalidade em pacientes hospitalizados pós-infarto agudo do miocárdio com o controle da hiperglicemia (15). Pacientes com história de doença coronariana aguda têm alta prevalência de hiperglicemia de estresse.

Em nosso estudo, cerca de 23% dos portadores de hiperglicemia não tinham história de diabetes com uma diferença maior no sexo masculino.

No que diz respeito à diferença de sexo na amostra estudada, revelou-se predominância nos internamentos do sexo feminino, como relatado por *Lee et al*, num estudo realizado com adolescentes e adultos jovens até 29 anos, nos EUA (16). A média de idade dos nossos pacientes foi de 61.1 anos, não diferindo em relação ao sexo, com uma variação entre 12-93 anos. *Aubert et al*, também mostraram em seu trabalho que a hospitalização de mulheres adultas nos EUA é 6-18% superior a dos homens (17).

Diabéticos são hospitalizados pelo menos três vezes mais do que não diabéticos (9). Em nossa avaliação isso foi confirmado quando avaliamos apenas a população atendida pela UD, que correspondeu a 76,9% do total de internamentos. Cerca de 146 pacientes diabéticos foram internados mais de uma vez, sendo excluídos os internamentos subsequentes.

Jiang et al relatam que é comum reinternamentos dos diabéticos e que este fato depende da raça (mais comum em hispânicos americanos e negros nos EUA) e predomina em pacientes com baixa condição econômica. Em nosso estudo retrospectivo não relatamos raça do paciente, entretanto a maioria dos pacientes atendidos eram de baixa renda justificando o número de reinternações, já que os mesmos apresentam dificuldades até chegar a um especialista (18).

Em relação à população diabética insulino-dependente (DID), que correspondeu a 41,5% de todos os diabéticos, apenas 19,5% necessitaram do uso da BICI e 3,9% foram admitidos em CAD, sendo importante ressaltar que não tivemos nenhum paciente pediátrico incluído na amostra. As mulheres diabéticas em CAD eram mais jovens (28.2 anos) que os homens, com idade média de 41.8 anos.

Estudos têm mostrado que a grande maioria dos pacientes internados em hospitais são insulinizados através do sistema de escala para insulina regular sem ser acrescentado insulina basal. Este esquema foi preconizado por *Elliott Joslin* logo após o descobrimento da insulina baseado no achado de glicosúria. Com a evolução do tratamento a escala de insulinição regular foi adaptada à glicemia capilar (19).

Em nosso serviço isto pode ser feito apenas nas primeiras horas de internamento, devido ao grande risco de hipoglicemia e à dificuldade do controle da hiperglicemia antes da decisão de tratamento ou indicação de cirurgia. *Queale et al* relataram 3 vezes mais episódios de hiperglicemia em pacientes que fizeram uso destas escalas sem associação com as insulinas de ação intermediária ou prolongada. (20)

Com o conhecimento da história do paciente e de sua

patologia de base inicia-se insulinição com 2-3 picadas de insulina NPH associada à correção com insulinas regulares antes de cada refeição segundo esquema pré fixado relacionado com a doença de base (21).

Poucos fizeram uso da glargine ou detemir associada aos análogos devido ao fato de que estas insulinas não fazem parte, pelo alto custo, do arsenal terapêutico do hospital.

A glicemia capilar foi checada com laboratório diariamente frente a situações como hipotensão, desidratação, anemia grave, severa hiperlipemia, hiperbilirrubinemia, ou uso de substâncias que interferem com a glicemia capilar (dopamina, salicilatos, manitol) ou ainda imperícia na realização da glicemia capilar (22).

A insulina requerida pelo paciente internado variou de indivíduo para indivíduo, conforme o estresse relacionado à enfermidade.

Em relação a proposta de centralização do atendimento do diabético, esta foi sugerida pelo próprio hospital frente a grande prevalência na época, de hipoglicemia devido a falta de compreensão da enfermagem em relação à insulina, assim como a demora na entrega dos resultados das glicemias pelo laboratório em um hospital com grande aporte de pacientes provenientes do PS. Maior do que se pensa é a dificuldade de prescrição das insulinas por médicos não Endocrinologistas e o erro na leitura da prescrição ao ler unidades quando se prescreve U precedido pelo número. Nos hospitais americanos é relatada cerca de 11% a frequência deste tipo de erro (23).

CONCLUSÃO

A Unidade de diabetes do HUEC é um serviço intra-hospitalar centralizado, que proporciona controle glicêmico aos pacientes. O perfil da população avaliada evidenciou idades mais elevadas, com o sexo feminino correspondendo ao maior número de internamentos e prevalência de CAD menor nos homens. A idade masculina dos pacientes em CAD foi superior a das mulheres na mesma condição e a principal fonte de entrada para todos os pacientes hiperglicêmicos foi a Clínica Médica.

Referências

1. <http://www.evangelico.org.br> Acessado em 08-2008
2. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-932.
3. Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997; 20:1396-1402.
4. Torquato et al: Prevalence of Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30 - 69 years in Ribeirão Preto (São Paulo) Brazil. *Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* 1995;p.553-569, São Paulo *Med J* 2003;121(6)224-230.
5. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047.
6. Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-1478.
7. Pomposelli et al: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenteral Nutr* 1998;22:77-81.
8. Wolfsdorf I, Glaser N, Sperling MA: A Consensus statement from the American Diabetes Association
9. Stephen et al: Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals, *Diabetes Care* 2004; vol 27, no 2,553-591.
10. Lalli et al: Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-477.
11. Van den Berghe et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
12. Leape et al: The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-384.
13. Koproski J, Pretto Z, Poretzky L: Effects of an intervention by a

- diabetes team in hospitalized patients with diabetes. **Diabetes Care** 1997;290:1553–1555.
14. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2003;26(Suppl.1):S5–S 20.
 15. Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz PR: Diabetes and Stress Hyperglycemia Associated With Myocardial Infarctions at an Urban Municipal Hospital Prevalence and Effect on Mortality. **Cardiology in Review** 2005;13(5):223–230.
 16. Lee JM, Okumura MJ, Freed GL, Menon RK, Davi MM: Trends in Hospitalizations for Diabetes Among Children and Young Adults United States, 1993 –2004. **Diabetes Care** 2007;30:3035–3039.
 17. Aubert RE, Geiss LS, Ballard DJ, Cocanougher B, Herman WH: Diabetes related hospitalization and hospital utilization. **Diabetes in America 1995**;2nd ed. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, p.553–569.
 18. Jiang J, Stryer D, Friedman B, Andrew R: Multiple Hospitalizations for Patients With Diabetes. **Diabetes Care** 2003;26:1421–1426.
 19. Schnipper JL, Barsky EE, Shaykevich S, Joslin EP: **A Diabetic Manual for the Mutual Use of Doctor and Patient**. Philadelphia, Lea and Febiger, 1934;p.108.
 20. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 1997;157:545–552.
 21. Levetan C: Hospital management of diabetes. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes** 2003;10:109–114.
 22. Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker MA, Chorost MI, Reddy S: Fingertick glucose determination in shock. **Ann InternMed** 1991;114:1020–1024.
 23. Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY: Survey of hospital systems and common serious medication errors. **J Health Risk Manag** 1998;18:16–27.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Rafaela Cristina Perraro
Major Claro Américo Guimarães, 295
Jardim Social CEP: 82520-260
Curitiba-PR.

Recebido em: 15-08-2008
Revisado em: 18-08-2008 e 21-08-2008
Aceito em: 27-08-2008

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE PROLAPSO DE VALVA MITRAL E DOENÇA TIREOIDIANA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MITRAL VALVE PROLAPSE AND THYROID DISEASES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A UNIVERSITY HOSPITAL

GRACE ARRIELLO DE CASTRO¹
HUGO MANUEL PAZ MORALES¹
CAMILE FIORESE CRUZETA¹
ANA PAULA LIBERATTI¹
ROGER SHIOM¹
THELMA LARocca SKARE²

Descritores: Prolapso de valva mitral, Artrite reumatóide, Doenças da tireóide, Doenças auto-imunes.
Key-words: Mitral valve prolapse, Rheumatoid arthritis, Thyroid diseases, Autoimmune diseases

Resumo

A correlação entre doença auto-imune tireoidiana e artrite reumatóide tem sido demonstrada de longa data. A incidência de prolapso de valva mitral é maior em populações com doença tireoidiana. Acredita-se haver algum componente auto-imune relacionado ao prolapso de valva mitral. Nesse estudo foram avaliados 203 prontuários de pacientes com artrite reumatóide com ecocardiograma objetivando estabelecer a prevalência de prolapso de valva mitral e doença tireoidiana nessa população. Destes, 19 (9,3%) eram homens e 184 (90,6%) eram mulheres. A idade média foi de 53,50±13,67 anos e o tempo médio de doença de 102±105,8 meses. O prolapso de valva mitral foi visto em 18 (8,86%) pacientes. A avaliação da função tireoidiana foi realizada em 186 indivíduos e destes, 3 (1,6%) tinham hipertireoidismo, 28 (15,05%) hipotireoidismo e 155 (83,33%) eram eutireoideos. Pacientes com prolapso de valva mitral não diferenciaram daqueles sem prolapso quanto à presença do látex ($p=0,5$), título do látex ($p=0,51$), presença de FAN ($p=0,76$), presença de hipotireoidismo ($p=0,47$), sexo ($p=1,0$) e idade de aparecimento da doença ($p=0,1$). Pacientes com prolapso de valva mitral tinham artrite reumatóide de maior duração ($p=0,0021$).

Conclusão: Os pacientes portadores de artrite reumatóide com prolapso de valva mitral não se diferenciam da população sem prolapso quanto a sexo, idade de início da artrite reumatóide, presença e título do fator reumatóide, presença de fator anti-núcleo (FAN) e de hipotireoidismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 931-934.**

Abstract

There is a well established correlation between auto-immune thyroid diseases and rheumatoid arthritis. The mitral valve prolapse incidence is higher among the patients with thyroid diseases and it's believed that there is an auto-immune component in its origins. The objective of this study was to explore the prevalence of mitral valve prolapse and thyroid disease in 203 patients with rheumatoid arthritis. The results showed that 19 (9,3%) were men and 184 (90,6%) were women. The average age was 53,50±13,67 years and the average time of disease was 102±105,8 months. The mitral valve prolapse prevalence was 8,86% (18 patients). The thyroid function was studied in 186 patients. Among these, 3 (1,6%) had hyper-thyroidism, 28 (15,05%) hypothyroidism and in 155 (83,33%) the thyroid function were normal. There was no difference between indi-

viduals with mitral valve prolapse and without on rheumatoid factor presence ($p=0,5$), latex title ($p=0,51$), antinuclear antibody presence ($p=0,76$), hypothyroidism ($p=0,47$), gender ($p=1,0$) and age of rheumatoid arthritis onset ($p=0,1$). Patients with mitral valve prolapse had longer disease duration ($p=0,0021$).

Conclusion: The rheumatoid arthritis patients with mitral valve prolapse from this study have no significant differences from the population without mitral valve prolapse in gender, age of disease onset, presence and levels of rheumatoid factor, presence of antinuclear antibodies and hypothyroidism. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 931-934.**

INTRODUÇÃO

Estudos sobre a correlação entre doença auto-imune tireoidiana e artrite reumatóide (AR) têm sido realizados há mais de 40 anos. Sabe-se que a incidência de prolapso de valva mitral (PVM) é maior em populações com doença tireoidiana. Estas 3 afecções estão relacionadas a influências claramente genéticas. No entanto, somente a AR e a doença tireoidiana auto-imune têm características comprovadamente auto-imunes (1). Especula-se haver algum componente auto-imune relacionado ao PVM, porém este ainda não foi detectado (3).

AAR é uma doença inflamatória com maior prevalência entre gêmeos monozigóticos, fato este relacionado a uma maior susceptibilidade da doença em portadores de HLA DR4 e DR1 (2). Ainda não se sabe o que desencadeia o início da doença, mas vários fatores infecciosos, protéicos e imunológicos parecem estar relacionados (2). Um excesso de outras doenças auto-imunes tem sido observado nesses pacientes; não se sabe se por um terreno genético comum, ou por exposição a um agente predisponente único. Uma das co-morbidades auto-imunes mais freqüentes nos portadores de AR é a doença tireoidiana, que acomete 15-20% desses pacientes (1).

A doença auto-imune tireoidiana tem como protótipos a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto que estão relacionadas ao HLA DR3 (o mais importante na maioria das populações, inclusive na brasileira), B8, B35, BW46, DR B3, DQ A1, DR5, DQ W7 (3). Seus principais auto-anticorpos são anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase (ou anti-microsomal). Curiosamente tem sido observada, nessa população, uma maior prevalência de PVM, também chamada síndrome de Barlow (3).

O PVM resulta de uma proliferação mixomatosa com aumento de mucopolissacarídeos, diminuição do colágeno tipo 3, acúmulo de proteoglicanos e aumento da espessura da valva

¹Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: tskare@onda.com.br

com o seu abaulamento para dentro do átrio esquerdo. A forma mais comum de acometimento é o prolapso do folheto anterior da valva mitral. Essa condição pode causar insuficiência mitral grave embora tal complicação seja pouco freqüente (6).

A literatura ainda não conseguiu estabelecer se a condição de maior prevalência de PVM na população com doença tireoidiana decorre das alterações hormonais relacionadas ou se há algum agente imunológico compondo uma síndrome auto-imune. Dada a possibilidade de associação destas três entidades clínicas, este estudo foi realizado com a finalidade de estabelecer, em nosso serviço, a prevalência de PVM e doença tireoidiana na população com AR.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 307 prontuários de pacientes com diagnóstico de AR segundo os critérios do *American College of Rheumatology* -1987 (**tabela 1**), do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba quanto a sexo, idade, tempo de doença, presença e valor do fator reumatóide, presença de PVM, fator anti-núcleo (FAN), doença tireoidiana e presença dos anticorpos anti-tireoidianos nos pacientes com doença tireoidiana.

TABELA 1- Critérios classificatórios para diagnóstico da artrite reumatóide do AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (11)

- 1- Artrite de 3 ou mais articulações (vistas pelo médico e com envolvimento simultâneo) > 6 semanas
- 2- Artrite de mãos (punho e/ou metacarpofalangeanas) > 6 semanas
- 3- Artrite simétrica > 6 semanas
- 4- Rigidez matinal > 6 semanas
- 5- Presença do Fator reumatóide
- 6- Nódulos reumatóides
- 7- Alterações radiológicas sugestivas de AR

(15,05%) hipotireoidismo e 155 (83,33%) eram eutireoides. Dos pacientes com disfunção de tireóide, 46% apresentaram anticorpos anti-peroxidase positivo e 57,14% anti-tireoglobulina positivo.

O estudo da população de AR com PVM em comparação com aquela em que essa afecção estava ausente, mostrou os dados resumidos na **tabela 2**.

Cento e quatro pacientes foram excluídos, devido à ausência de ecocardiograma que impedia a análise do PVM. Restaram 203 indivíduos, que se constituiu na amostra estudada.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de freqüência e contingência sendo realizados os testes de *Qui-quadrado* e de *Fisher* para estudo de associações de variáveis nominais e de *Mann Whitney* para as numéricas, com auxílio do software *Graph Pad Prism*® versão 4.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 203 pacientes com AR, 19 (9,3%) eram homens e 184 (90,6%) eram mulheres. A idade da amostra variou entre 16 e 91 anos ao diagnóstico (média de 53,50±13,67 anos). O tempo de doença ficou entre 3 e 744 meses (média de 102±105,8 meses). Setenta pacientes (34,48%) eram negativos para fator reumatóide e 133 (65,51%) positivos. A pesquisa de FAN, realizada em 198 pacientes foi positiva em 45 (22,7%) e negativa em 153 (77,27%). O PVM foi visto em 18 (8,86%) pacientes. A avaliação da função tireoidiana foi realizada em 186 pessoas e destas, 3 (1,6%) tinham hipertireoidismo, 28

DISCUSSÃO

A AR é uma doença crônica, multissistêmica, que se caracteriza pela presença de sinovite preferencialmente periférica, com potencial deformante, que acomete cerca de 1% da população geral. Acredita-se que o mecanismo de mimetismo molecular a um agente patógeno ainda desconhecido seja o responsável pelo início da inflamação (2). Já se conhece o

TABELA 2: Comparação entre dados sorológicos e demográficos de população de artrite reumatóide com PVM e sem PVM

	Com PVM (18)	Sem PVM (185)	Teste	p
Idade média ao diagnóstico da AR em anos	46,07±16,07	54,10±13,32	<i>Mann Whitney</i>	0,10
Tempo médio de duração da doença em meses	107,7±107,9	46,1±59,4	<i>Mann Whitney</i>	0,0021(*)
Sexo (Feminino: masculino)	17:1	167:18	<i>Fisher</i>	1,0
Presença de látex positivo (n=203)	13 (72,2%)	119 (64,32%)	<i>Qui-quadrado</i>	0,50
Título médio do látex em UI/ml	316,1± 262,0	813,6 ± 313,1	<i>Mann Whitney</i>	0,51
Presença de FAN positivo (n=198)	3 (16,6%)	43 (23,75%)	<i>Fisher</i>	0,76
Presença de hipotireoidismo (n=186)	1 (5,5%)	27 (15,78%)	<i>Fisher</i>	0,47

PVM= prolapso de válvula mitral

AR= artrite reumatóide

(*) significância estatística

fator genético mais importante desse processo que se chama epítipo comum ou receptáculo reumatóide, o qual se encontra na terceira porção hipervariável da cadeia beta dos HLA envolvidos (DR4 e DR1) (2).

A resposta inflamatória da AR é mediada pelos linfócitos T CD4+ com predominância da atividade Th-1, células produtoras de citocinas que predominam em reações de hipersensibilidade retardada como interleucina 2, interleucina 12, interferon-gama e fator de necrose tumoral (2). Essas citocinas estão relacionadas à ativação dos macrófagos, o que cronicamente leva à fibrose tecidual (8). Segundo a literatura há uma prevalência de 15-20% de doença tireoidiana auto-imune na AR. Na população deste presente estudo confirmou-se esta associação em 31 pacientes (15%) incluindo pacientes com hiper e hipotireoidismo.

Em um estudo de 2006 que avaliou 123 pacientes com AR, 99 (80,4%) tinham função tireoideana normal, 21 (17,07%) hipotireoidismo e 3 (2,43%) hipertireoidismo. *Walker et cols* ao estudarem as razões desta associação observaram que o gene para o HLA DR4 não influiu na mesma (14). *Silman et cols* analisaram 58 famílias de pacientes com AR num total de 504 pessoas e concluíram haver maior incidência de auto-imunidade tireoidiana nos pacientes com AR e seus familiares, porém sem associação com HLA A1, B8 e DR1 (1). *Linou et cols* não conseguiram encontrar maior prevalência de tireoidite de *Hashimoto* nos pacientes com AR. Um estudo com 123 pacientes com AR precoce e 349 controles demonstrou que a frequência do alelo G no gene CTLA4 foi significativamente maior em pacientes com AR e endocrinopatias auto-imunes, mas não demonstrou diferença estatística nos pacientes com AR sem endocrinopatias auto-imunes, logo não conseguiu estabelecer se esse polimorfismo genético é causa dessas endocrinopatias (9).

A doença tireoidiana auto-imune está atrelada à produção de anticorpos anti-tireoglobulina, anti-tireoperoxidase e anti-receptor do TSH. Os dois primeiros são considerados responsáveis pela destruição da célula tireoidiana. Dentre os fatores genéticos associados à destruição imune da glândula

tireóide, alguns estudos confirmam que polimorfismos no gene CTLA-4, conferem suscetibilidade para a produção de anticorpos anti-tireoideanos e para a gravidade da doença (9). Outros genes que podem influir no aparecimento de auto-anticorpos tireoidianos são o cromossomo X nas mulheres e o gene da interleucina 4. Todavia, todos esses fatores medeiam um processo onde a ação linfocitária predominante é a CD4+ tipo Th-2. As citocinas produzidas por essa ação agindo sobre o linfócito B é o que desencadeia a formação dos auto-anticorpos tireoidianos já citados (5,7).

O PVM aparece em 3-10% da população geral com maior predomínio no sexo feminino. Há uma predisposição genética para seu desenvolvimento. A alteração responsável pelo desenvolvimento de PVM foi visto por *Szombathy* e cols avaliando pacientes brancos com essa afecção. Esses autores encontraram associação com o polimorfismo (A-C1166) do gene do receptor de angiotensina tipo II (15). Complicações do PVM são pouco frequentes e incluem arritmias, morte súbita, endocardite e cirurgias de valva mitral por severa regurgitação mitral. Cerca de 20% dos pacientes com PVM irão desenvolver insuficiência mitral (6).

Vários estudos buscam estabelecer uma associação entre PVM e doença tireoidiana. Um deles, do início da década de 80, verificou a presença de PVM em indivíduos hipertireoideos com o objetivo de estabelecer se a alteração hormonal determinava a presença de PVM dividindo os indivíduos em hipertireoideos no momento do estudo ou eutireoideos. Concluiu não haver diferença na prevalência de PVM entre os grupos. Nesse mesmo estudo não houve correlação entre PVM e hipotireoidismo. Já *Kahali* encontrou uma prevalência de 36% de PVM nos pacientes com tireoidite crônica. *Evangelopoulou* e cols encontraram 23% de prevalência de PVM em tireoidite de *Hashimoto* e 28% na Doença de Graves. Estes autores constataram que os níveis de fator reumatóide eram mais elevados nos pacientes com PVM (10) independentemente do fato de eles terem, ou não, AR. Como pode ser visto, existem muitas observações contraditórias. A literatura citada sobre esse assunto encontra-se resumida na **tabela 3**.

TABELA 3: Citações da literatura sobre a associação entre prolapso de valva mitral, doença tireoidiana e artrite reumatóide

Ano- autor (REF)	Variáveis de interesse	Casuística	Resultados
1981- <i>Channick, Adlin, Marks & Cols</i> (3)	Hipertireoidismo + PVM	40 pacientes com hipertireoidismo. Destes, 9 em hipertireoidismo no momento e 31 em eutireoidismo.	Destes pacientes 17 (43%) tinham PVM enquanto 18% dos controles apresentavam essa patologia. A prevalência de prolapso não diferiu entre aqueles que eram ou foram hipertireoideos Concluiu haver suscetibilidade para
1983- <i>Grennan, Dyer, Clague & Cols</i> (12)	HLA DR4 e genes de autoimunidade tireoidiana na suscetibilidade para AR	13 famílias de pacientes com AR	AR nos familiares com auto-anticorpos tireoidianos e HLA DR4
1985- <i>Marks, Channick, Adlin & Cols.</i> (13)	Auto-imunidade tireoidiana e prevalência de PVM	75 pacientes com tireoidite linfocítica crônica e 50 controles	PVM foi mais prevalente na população com tireoidite linfocítica crônica (41% X 8%). Nenhuma correlação foi encontrada entre PVM e presença de hipotireoidismo, anticorpos anti-tireoideanos ou duração da tireoidite
1986- <i>Walker, Griffith, Griffiths</i> (14)	Doença tireoidiana e AR	237 indivíduos de 17 famílias com 1 ou mais parentes com AR	Hipertireoidismo foi mais prevalente nas famílias estudadas em comparação com controle, mas se os casos de AR forem excluídos, a significância é perdida. Auto-anticorpos tireoideanos foram mais comuns na população Nenhuma diferença entre presença de auto-anticorpos tireoideanos e HLA DR4 foi encontrada
1989- <i>Silman, Ollier, Bubel</i> (1)	Doença tireoidiana + AR	58 famílias de pacientes com AR num total de 504 pessoas	Maior incidência de auto-imunidade tireoidiana nos pacientes com AR e seus familiares, porém sem associação com HLA A1, B8 e DR1

1999- <i>Evangelopoulou, Alevizaki, Toumanidis & Cols</i> (10)	PVM + doença tireoidiana auto-imune entre outros anticorpos	29 pacientes com Graves, 35 com <i>Hashimoto</i> , 20 com bócio não auto-imune e 30 indivíduos controle	Pacientes com AR e PVM tinham níveis de FR elevados. Verificou-se maior prevalência de anticorpo antifosfolípido nos pacientes com tireoidite de <i>Hashimoto</i>
2000- <i>Szombathy, Jánoskúti, Szalai & Cols</i> (15)	PVM + polimorfismo gene angiotensina II	76 indivíduos com PVM	O estudo indicou que o polimorfismo A-C(1166) do gene de receptor tipo da angiotensina II está associado ao PVM na população branca
2002- <i>Vaidya, Pearce, Charlton & Cols.</i> (9)	Polimorfismo do Gene CTLA 4 com AR precoce	123 pacientes com AR precoce e 349 controles	O polimorfismo do gene CTLA4 está relacionado às endocrinopatias auto-imunes, mas sua frequência não foi diferente da população controle no doente de AR sem endocrinopatia
2004- <i>Chou, Chen, WU Jer-Yuarn & Cols</i> (16)	PVM + polimorfismo genético	100 pacientes com PVM e 106 controles	Polimorfismo do gene PLAU T4065C confere maior risco de PVM em chineses
2004- <i>Perretto, Silva, Skare & Cols.</i> (5)	PVM + doença tireoidiana + LES	52 pacientes com LES analisados para função tireoidiana (T3, T4 e TSH) e para PVM	PVM está relacionada à presença de doença de tireóide e não ao LES diretamente
2004- <i>Innocencio, Romaldini, Ward</i> (17)	Prevalência de anticorpos tireoidianos na AR, esclerodermia, síndrome de anticorpo antifosfolípido (SAF)	25 pacientes com esclerodermia, 25 com AR, 13 com SAF e 113 controles.	Maior prevalência de doença tireoidiana subclínica em pacientes com AR e com esclerodermia, porém não verificou associação com SAF
2005- da Graça	Doença e auto-imunidade tireoidiana + PVM	40 pacientes com PVM e 30 controles	Hipertireoidismo subclínico e presença de anticorpo anti-peroxidase foram mais prevalentes no grupo com PVM. Amostragem muito limitada para outras afirmações.
2006- <i>Machado, Furlan, Rosa & Cols</i> (4).	Doença tireoidiana e a influência no perfil sorológico e clínico da AR	123 pacientes com AR	O aparecimento da disfunção tireoidiana não influenciou em nenhuma das características clínicas ou sorológicas da AR como idade, sexo, tempo de diagnóstico, FR, FAN, Sjögren, nódulos e função tireoidiana

Referências

- Silman AJ, Ollier WER, Bubel MR. Autoimmune Thyroid Disease And Thyroid Autoantibodies In Rheumatoid Arthritis Patients And Their Families. **British Journal of Rheumatology** 1989; 28:18-21
- Skare, T. **Reumatologia: Princípios e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
- da Graça, MP. Estudo da Prevalência de disfunção e auto-imunidade tireoideana em pacientes com prolapso valvar mitral (tese). Rio de Janeiro: UFRJ, 2005.
- Machado FM, Furlan MP, Rosa RG & Cols. Estudo da prevalência de disfunção tireoidiana e sua influência no perfil clínico e sorológico da Artrite Reumatóide. **ACM Arq. Catarin. Med**; 2006, 35(4):70-73
- Perretto S, Silva MB, Skare TL & Cols. Correlação entre prolapso de válvula mitral e disfunção tireoidiana na população lúptica. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med**; 2004; 2(6):165-167.
- Sao Thiago LC, Gonçalves R, Lins S. O prolapso de válvula mitral e suas complicações: revisão de literatura. **ACM Arq. Catarin. Med** 1991; 20(1):53-6
- Brito AM, Militão MF, Oliveira Jr WA. HLA e doenças cardíacas. **RBM Cardiol** 1985; 4(1):21-30.
- Calich V, Vaz C. **Imunologia**. Rio de Janeiro: **Revinter**; 2001.
- Vaidya B, Pearce SHS, Charlton S et al. An Association between the CTLA4 exon 1 Polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. **Rheumatology** 2002; 41: 180-183.
- Evangelopoulou ME, Alevizaki M, Toumanidis S & Cols Mitral valve prolapse in autoimmune thyroid disease: an index of systemic autoimmunity? **Thyroid**. 1999;9(10):973-7.
- Arnett C, Edworthy SM, Bloch DA & cols. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **In Arthritis and Rheumatism** 1988; 31(3):315-24.
- Grennan DM, Dyer PA, Clague R & cols. Family studies in RA- the importance of HLA-DR4 and of genes for autoimmune thyroid disease. **J. Rheumatol.** 1983 Aug;10(4):584-9.
- Marks AD, Channick BJ, Adlin EV & Cols. Chronic thyroiditis and Mitral Valve Prolapse. **Ann Intern Med.** 1985;102(4):479-83.
- Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. **Ann Rheum Dis.** 1986; 45(4): 323-326.
- Szombathy T, Jánoskúti L, Szalai C & Cols. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and mitral valve prolapse syndrome. **Am Heart J.** 2000 Jan;139(1 Pt 1):101-5.
- Chou HT, Chen YT, WU Jer-Yuarn TS & Cols. Association between urokinase-plasminogen activator gene T4065C polymorphism and risk of mitral valve prolapse. **International journal of cardiology** 2004; 96(2):165-170
- Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. **Medicina (B Aires).** 2004;64(3):227-30

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Telma L Skare

Francisco Rocha, 1629 APTO 703.

CEP 80730-390.

Curitiba-PR.

Recebido em: 11-08-2008

Revisado em: 15-08-2008

Aceito em: 27-08-2008

TÓPICO EM CLÍNICA MÉDICA

RELATO DE CASO

EXACERBAÇÃO DE UM CASO DE HEMOSIDEROSE PULMONAR IDIOPÁTICA DURANTE A GESTAÇÃO

EXACERBATION OF A CASE OF IDIOPATHIC PULMONARY HAEMOSIDEROSIS DURING PREGNANCY

ANA CAROLINA DALMONICO¹
BÁRBARA VICENTE DE SOUZA²
FABIANO LUÍS SCHWINGEL³
LUÍS CARLOS D'AQUINO³

Descritores: Hemosiderose, idiopática, Gestação, Hemorragia
Key words: Idiopathic, hemosiderosis, Pregnancy, Hemorrhage

Resumo

A hemosiderose pulmonar idiopática (HPI) é uma desordem rara caracterizada por episódios repetidos de hemorragia alveolar. A maioria dos estudos relata casos de HPI na infância ou adolescência. Este trabalho relata um caso de hemosiderose pulmonar idiopática com exacerbação durante a gestação. O manejo na gestação é complicado e há poucos casos descritos na literatura. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 935-936.**

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disorder characterized by repeated episodes of intraalveolar hemorrhage. Most reports describe IPH in infancy or childhood. The following case report describes idiopathic pulmonary hemosiderosis with exacerbation in pregnancy. The management in pregnancy is complicated and little clinical data exists in literature. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 935-936.**

INTRODUÇÃO

Hemosiderose pulmonar idiopática (HPI) é uma desordem rara, de etiologia desconhecida. Ocorre mais frequentemente em crianças, cursando com episódios repetidos de hemorragia alveolar difusa. Tanto a mortalidade quanto a morbidade são elevadas. Há poucos casos descritos na literatura, principalmente durante a gestação. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de hemosiderose pulmonar idiopática com exacerbação durante a gestação.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Gestante de 24 anos com 20 semanas de idade gestacional internou no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt com queixas de falta de ar e tosse. Há três dias havia iniciado com tosse produtiva com escarro hemoptoico, dispnéia inicialmente aos esforços e agora ao repouso e precordialgia associada à tosse. A paciente havia sido internada há dois anos em outro hospital onde evoluiu com quadro de insuficiência respiratória necessitando de entubação e ventilação mecânica. No exame físico da admissão, a paciente apresentava-se taquidispneica com ausculta pulmonar revelando estertores crepitantes bibasais. Os exames laboratoriais revelaram anemia hipocrômica normocítica (hematócrito 22,7 mg/dL e hemoglobina 7,2mg/dl), função renal e função hepática normais, gasometria arterial com hipóxia e hipocapnia, e resultados negativos para anticorpo antinuclear, anticorpo citoplasmático antineutrófilo,

anticorpo antimembrana basal glomerular, anti DNA, FAN, fator reumatóide e ASLO. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado heterogêneo bilateral predominando em bases com área cardíaca normal (**figura 1**). Posteriormente foi realizada tomografia de tórax que evidenciou infiltrado intersticial difuso com padrão de vidro fosco.



Figura 1: RX de tórax: infiltrado heterogêneo intersticial reticular bilateral predominando em bases.

Durante a internação apresentou queda de hematócrito e hemoglobina sendo hemotransfundida. Após a revisão prontuário da última internação foi iniciado corticoterapia, pois a biópsia pulmonar a céu aberto revelou hemorragia intraalveolar, macrófagos nos espaços alveolares fagocitando hemossiderina, além das paredes alveolares estarem discretamente espessadas com necrose fibrinóide e hiperplasia dos pneumócitos do tipo II (figuras 2 e 3). A paciente evoluiu lentamente com melhora da dispnéia e diminuição do tempo de uso de oxigênio bem como diminuição da tosse e do escarro hemoptoico, recebendo alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial. Porém, oito dias após a alta retornou com queixas de dispnéia com piora progressiva. A paciente apresentava-se taquidispneica sendo encaminhada à unidade de terapia intensiva onde foi necessário entubação e ventilação mecânica. Durante internação evoluiu com insuficiência renal aguda, sepse urinária além de apresentar vários episódios de hemor-

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Municipal São José. Joinville Santa Catarina

²Serviço de Clínica Médica do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville.

³Serviço de Pneumologia do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt - Disciplina de Pneumologia do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville.

E-mail: barbaravsouza@yahoo.com.br

ragia pulmonar. Foi realizado ultra-sonografia abdominal que evidenciou crescimento intrauterino restrito. Na vigésima oitava semana de idade gestacional apresentou ruptura prematura de membranas sendo realizado parto cesáreo com feto vivo. Dezesete dias após o parto a paciente foi a óbito em decorrência do quadro clínico apresentado.

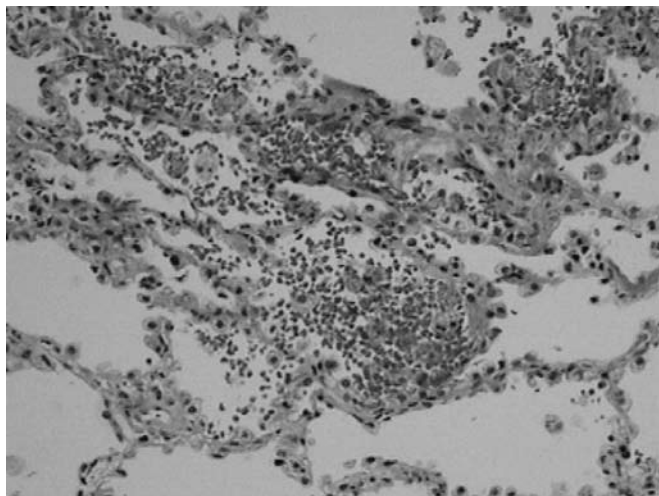


Figura 2

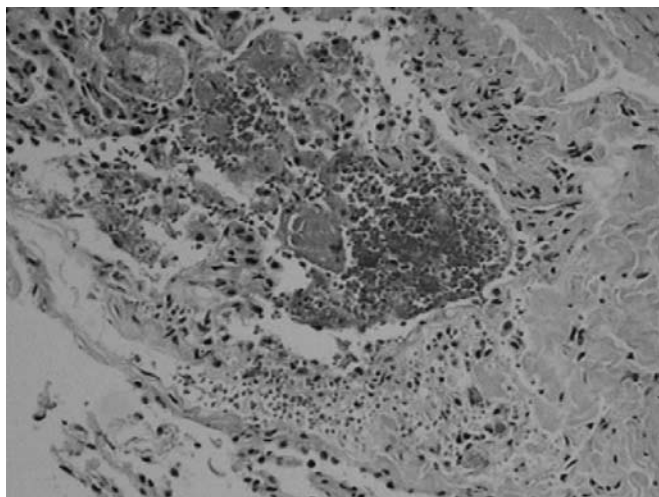


Figura 3

Histologia revela hemorragia intra-alveolar. Há nos espaços alveolares a presença de macrófagos fagocitando hemossiderina. Encontram-se densas massas fibrinóides nos espaços alveolares. As paredes alveolares estão discretamente espessadas observando freqüentemente a presença de neutrófilos e fragmentos de cariorrexis além de necrose fibrinóide da parede alveolar.

DISCUSSÃO

Hemosiderose pulmonar idiopática é uma desordem rara caracterizada por episódios repetidos de hemorragia intraalveolar não associada com outra patologia pulmonar primária. A hemorragia recorrente resulta no acúmulo de hemossiderina nos macrófagos alveolares com desenvolvimento freqüente de fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e cor pulmonale (1).

Tanto a incidência quanto a prevalência da HPI são desconhecidas. Um estudo sueco publicado em 1984 estimou uma incidência de 0,24 por milhão de crianças ao ano (2). 80% dos casos ocorrem em crianças, sendo que a maioria é diagnosticada na primeira década de vida (3,4). No caso em questão, a apresentação inicial provavelmente ocorreu por volta dos 20 anos, em internação hospitalar prévia por quadro de insuficiência respiratória aguda.

Clinicamente a desordem apresenta-se por uma tríade composta por anemia, hemoptise e infiltrado pulmonar, e recorrência ou cronicidade dos sintomas pulmonares (5). Fatores estressantes como trauma e gestação podem exacerbar os sintomas (6).

A ausência de acometimento renal concomitante e ausência de critérios diagnósticos para colagenoses colocavam como improváveis diagnósticos: Síndrome de *Goodpasture*, Granulomatose de *Wegener*, Poliangeíte Microscópica, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide. Cardiopatia foi excluída por ecocardiografia. Não havia história de uso de medicação ou distúrbio de coagulação que pudesse ocasionar hemorragia pulmonar.

Durante a gestação, a HPI é rara, com apenas quatro casos relatados na literatura (7). A anemia e a hipoxemia representam ameaça tanto para a mãe quanto para o feto. A anemia dilucional da gestação é complementada pela anemia da HPI. Durante a gestação o volume minuto e o consumo de oxigênio aumentam enquanto ocorre um decréscimo na capacidade residual funcional, resultando em hipóxia. Uma gestante com HPI severa apresenta risco significativo de redução da capacidade carreadora de oxigênio e no desenvolvimento de hipoxemia com ameaça de vida (8). Nos casos relatados de HPI durante a gestação, as pacientes apresentaram exacerbação dos sintomas durante o terceiro trimestre gestacional. Nossa paciente começou a evoluir com piora do quadro clínico durante o segundo trimestre gestacional.

A corticoterapia sistêmica tem sido utilizada como tratamento de primeira escolha. Neste caso, houve resposta favorável ao uso de corticosteróides após cerca de quinze dias de uso com posterior piora do quadro levando a paciente a óbito. No presente caso, devido a complicações infecciosas após a cesariana por sepse nosocomial a paciente veio a falecer impossibilitando utilização de outros imunossupressores como azatioprina, como vem sendo sugerido em alguns trabalhos.

Assim sendo, é de fundamental importância a avaliação dos riscos da gestação para uma paciente com hemossiderose pulmonar idiopática devido à severidade desta doença.

Referências

1. Leaker B, Cambridge G, du Bois RM, Neild GH. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1992; 47:988-90.
2. Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:584-588
3. Morgan PG, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary haemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981;75:225-242.
4. Soergel K, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962;32:499-511.
5. Yao Tc, Hung IJ, Wong KS, Huang JI, Niu CK. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: an Oriental experience. *J Paediatr Child Health* 2003; 39:27-30.
6. Soto, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in pregnancy: nesthetic implications. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17, 482-484.
7. Helman DL, Sullivan A, Kariya ST, Deering S, Hueppchen NA, Shorr AF. Management of idiopathic pulmonary haemosiderosis in pregnancy: report of two cases. *Respirology* 2003; 8:398-400.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Bárbara Vicente de Souza
Rua Desembargador Otávio do Amaral, 448; apto 21. Bigorrihlo.
CEP:80730-400
Curitiba-PR

Recebido em: 26-08-2008

Revisado em :29-082008

Aceito em: 02-09-2008

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

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

Artigos de Revisão

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

Artigos de Atualização ou Divulgação

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

Relato de Caso

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