



ISSN 1517-6932

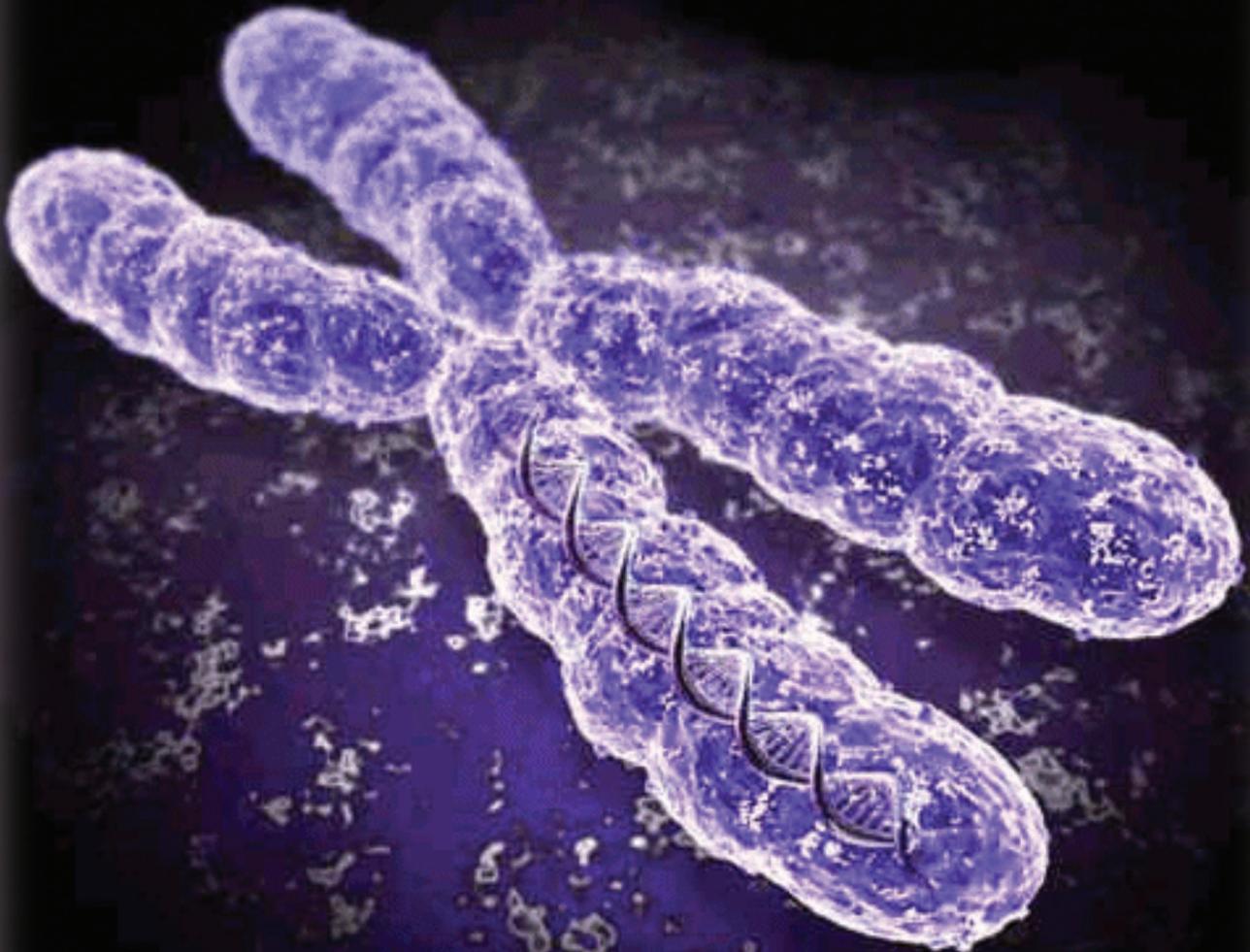
ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 10 - NÚMERO 2

JUNHO / 2010

"Brazil's biotech boom"



**"Brazilian biotechnology has matured to the point at which its
scientists are players on the international stage"**

Nature 466, 295: July 2010

NOVO - para pacientes com diabetes tipo 2

O PRIMEIRO de uma NOVA CLASSE de hipoglicemiantes orais que inibem a DPP-4 e potencializam as incretinas

NOVO
Uma vez ao dia
Januvia[™]
(fosfato de sitagliptina), MSD

Potencializa Incretinas para um Controle Glicêmico Fisiológico



 Ao inibir a enzima DPP-4, **JANUVIA** aumenta os níveis de incretinas ativas potencializando a resposta fisiológica natural à hiperglicemia¹

Em estudos clínicos fase III que envolveram pacientes com diabetes tipo 2*

 **JANUVIA** reduziu significativamente a HbA_{1c} ($p < 0,001$) ao diminuir de modo substancial os níveis plasmáticos de glicose pós-prandial e de jejum¹

 **JANUVIA** demonstrou perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao do placebo em estudos clínicos¹

- Não causou ganho de peso em comparação com o placebo¹
- A incidência global de hipoglicemia foi semelhante à observada com o placebo¹

 **JANUVIA: comodidade posológica - apenas um comprimido de 100 mg uma vez ao dia**

Referência bibliográfica: 1. Dados de arquivo, MSD-Brasil.

Nota: antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto.

* DPP-4= Dipeptidil peptidase-4

† Dois estudos multinacionais, duplo-cegos, randômicos, de grupos paralelos e controlados com placebo que envolveram pacientes com diabetes tipo 2 avaliaram o perfil de segurança e a eficácia de JANUVIA em pacientes que não obtiveram controle adequado com dieta e exercício. Foi permitido tratamento de resgate com metformina. Os dados demonstrados são do final do período duplo-cego de 18 e 24 semanas (n= 521 e 741, respectivamente).

INDICAÇÕES: *Monoterapia:* JANUVIA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Terapia Combinada:* JANUVIA também é indicado para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina ou com um agonista de PPAR γ (por exemplo, tiazolidinediona) quando a dieta e os exercícios, além do agente único, não proporcionam controle glicêmico adequado. **CONTRA-INDICAÇÕES:** JANUVIA é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes. **ADVERTÊNCIAS:** *Gerais:* JANUVIA não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. *Hipoglicemia:* nos estudos clínicos de JANUVIA como monoterapia e JANUVIA como parte do tratamento combinado com a metformina ou a pioglitazona, as taxas de hipoglicemia relatadas com JANUVIA foram semelhantes às observadas em pacientes que recebiam placebo. O uso de JANUVIA em combinação com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfoniluréias ou a insulina, ainda não foi adequadamente estudado. *Insuficiência Renal:* recomenda-se ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e para pacientes com IRT que requeiram hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Pacientes com Insuficiência Renal**). *Gravidez:* este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem estudos adequados e bem controlados conduzidos em mulheres grávidas; portanto, não se conhece a segurança de JANUVIA nessa população. O uso de JANUVIA, assim como o de outros agentes hipoglicemiantes orais, não é recomendado na gravidez. *Lactação:* a sitagliptina é secretada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é secretada no leite humano; portanto, JANUVIA não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nos estudos de interação medicamentosa e nos estudos clínicos, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais (noretindrona ou etinilestradiol). Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico da digoxina ou de JANUVIA. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol); em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. Em uma análise da farmacocinética populacional dos estudos fases I e II, foram avaliados 83 medicamentos concomitantes, aproximadamente metade dos quais eliminados predominantemente por via renal, e os resultados sugeriram que a sitagliptina provavelmente não seja suscetível a interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe a seu médico. JANUVIA foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em tratamento combinado, e a incidência global de eventos adversos foi semelhante à relatada com o placebo. A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA foi semelhante à observada com o placebo. Em quatro estudos controlados com placebo, três de 24 semanas e um de 18 semanas de duração, 1.082 pacientes receberam 100 mg/dia de JANUVIA e 778 pacientes receberam placebo (dois destes estudos também incluíram 456 pacientes que receberam 200 mg/dia de JANUVIA, duas vezes a dose recomendada). Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido a uma incidência $\geq 1\%$ em pacientes que receberam JANUVIA. A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA foi semelhante à observada com o placebo, com exceção da incidência mais alta de náuseas com a dose de 200 mg/dor abdominal (100 mg de JANUVIA, 2,3%; 200 mg de JANUVIA, 1,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 2,9%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,7%, 0,9%) e diarreia (3,0%, 2,6%, 2,3%). **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** a dose recomendada de JANUVIA é de 100 mg em dose única diária como monoterapia ou em tratamento combinado com metformina ou um agonista de PPAR γ (por exemplo, tiazolidinediona). JANUVIA pode ser tomado com ou sem alimentos. *Pacientes com Insuficiência Renal:* para pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl em homens e $>1,5$ a $\leq 2,5$ mg/dl em mulheres), não é necessário ajuste posológico de JANUVIA. Para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>3,0$ mg/dl em homens e $>2,5$ mg/dl em mulheres) ou com IRT que requeiram hemodiálise, a dose de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA pode ser administrado independentemente dos horários da hemodiálise. O *clearance* de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, *Populações Específicas, Insuficiência Renal*). **SUPERDOSE:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (inclusive a obtenção de um eletrocardiograma) e terapia de suporte, se necessário. A sitagliptina é moderadamente dialisável, por hemodiálise; ainda não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal. **REGISTRO MS: 1.0029.0172. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

*Marca depositada no INPI em 11 de abril de 2005 por Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
MC 640/06 10-2007-JAN-06-BR-640-J

 **MERCK SHARP & DOHME**

 **MERCK SHARP & DOHME**
on line
800-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

O atual destaque do Brasil na contribuição científica nacional e internacional: um presente em avanço e um futuro que exige incentivo e dedicação para se tornar referência em pesquisas e publicações de alta qualidade

No mês de junho a prestigiada revista inglesa Nature, 10:675, 2010, publicou um artigo mostrando a surpreendente trajetória de nosso país na produção científica mundial. Em pouco menos de 20 anos obtivemos em publicações científicas um crescimento, de mais de 150%, superamos a Rússia, Polônia entre outros. Nos últimos 5 anos o Brasil duplicou o número de publicações. Hoje detemos 55% de toda a produção científica da América Latina. As ciências biomédicas apresentaram maior destaque.

Há alguns anos os governos tanto federal como estaduais têm se empenhado em apoiar as pesquisas científicas no Brasil, portanto, nossa comunidade científica deve comemorar os números comentados no Nature. A perspectiva do Instituto de Ciências e Tecnologia é de conseguir uma aplicação em pesquisa de cerca de 2% do PIB cifra esta semelhante aos dos países europeus. Em 1988, foi incluído em nossa Constituição um artigo que estabelece que o Estado do Paraná deve financiar estudos em ciência e tecnologia com 2% de sua arrecadação estadual. No entanto, houve uma demora de cerca de 22 anos para que os recursos começassem a ser de fato investidos.

No que concerne a **Endocrinologia & Diabetes: Clínica e Experimental** temos cada vez mais expectativa de incentivarmos a publicação de estudos em obesidade, diabetes, neoplasias, alterações do desenvolvimento e crescimento que contribuam para a saúde de nosso povo. Nesse sentido estamos procurando melhorar nosso periódico para que num primeiro momento seja uma referência paranaense como um veículo de debate sobre resultados experimentais e clínicos em endocrinologia, e num segundo momento obter de setores internacionais o reconhecimento para que obtenhamos a certificação de um periódico com um fator de impacto de publicação. Poucas revistas nacionais na área biomédica apresentam a indexação internacional no Institute for Scientific Information (ISI). Uma dessas revistas atravessou a barreira do impacto 1.000, o Brazilian Journal of Medical and Biological Research. Foi um trabalho de mais de 30 anos! A façanha dessa revista foi pautada, principalmente, por critérios de qualidade, através de uma editoria extremamente crítica auxiliada por avaliadores, brasileiros e de fora de nosso país, com grande experiência em publicações.

Dessa forma a **Endocrinologia & Diabetes: Clínica e Experimental** tem ainda um grande caminho a trilhar, mas certamente o aumento dos investimentos em Ciência e Tecnologia (C&T) permitirão que haja um crescimento na submissão de artigos para várias revistas incluindo a **Endocrinologia & Diabetes: Clínica e Experimental**.

Assim gostaríamos de festejar as conquistas brasileiras no campo da C&T convidando colegas que militam tanto na Clínica como na Experimentação da Metabologia que enviem seus artigos para revistas de âmbito nacional como esta ou outras. Esta é uma forma de auxiliarmos o crescimento do Brasil na área de contribuição científica colocando-o em paralelo junto a outros países com influência no assunto, destacando-o como “um dos grandes” quando se trata de formar opinião, incentivar pesquisa e contribuir com o avanço da medicina humana.

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

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.X - NUM. 2

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

Editores Chefes

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

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.10, n2 (junho 2010). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1153-1190 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

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

CDD 616.4
CDU 612.34

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

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

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

Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - 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 - www.revistaendocrin.com - www.estudoprojetodoce.com
e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br - e-mail: m.gama@sul.com.br

Sumário

Editorial	1155
Artigo de Revisão	
Síndrome de Sheehan – Revisão de literatura	
<i>Sheehan syndrome is the name given to postpartum hypopituitarism caused by an infarction in the pituitary, usually secondary to severe postpartum hemorrhage</i>	1158
Contribuição Original	
Puberdade precoce central: diagnóstico, etiologia e tratamento	
<i>Precocious puberty is defined as the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys</i>	1165
Relato de Caso	
Rabdomiólise induzida por fibrato – relato de caso e revisão da literatura	
<i>Fibrates are effective drugs used in the management of dyslipidemia, with the objective of reducing triglyceride levels and raise values of HDL cholesterol</i>	1169
Artigos Originais	
Deficiência de IgA em lúpus eritematoso sistêmico	
<i>The association of IgA deficiency with systemic lupus erythematosus (SLE) is very important because of the high morbidity and mortality rates of infections</i>	1173
Suplementação com glicina atenua o desenvolvimento da obesidade induzida por l-glutamato monossódico em ratos	
<i>Glycine supplementation may attenuate MSG-obesity onset in rats</i>	1177
Programa pé diabético: ação para diagnóstico precoce da neuropatia diabética periférica	
<i>The foot at risk early detection could be easily performed with simple methods and low cost</i>	1181

Capa: Genoma Humano
Fonte www.google.com

Errata: Pg 119 Volume X; Número 1
Diogo Yoshimi de Alencar Makiana: Curso de Biomedicina do CESUMAR - PR

ARTIGO DE REVISÃO

SÍNDROME DE SHEEHAN – REVISÃO DE LITERATURA

SHEEHAN SYNDROME – LITERATURE REVIEW

RAFAEL POLICARPO FAGUNDES BADZIAK¹
DEMÉTRIO ANTONIO GONÇALVES DA SILVA GOMES²

Descritores: Síndrome de *Sheehan*; Hipopituitarismo; Hiponatremia; Diabete Insípido; Distúrbios Menstruais
Keywords: *Sheehan* Syndrome; Hypopituitarism; Hyponatremia; Diabetes Insipidus; Menstruation Disturbances

Resumo

A Síndrome de *Sheehan* é o nome dado ao hipopituitarismo pós-parto causado pelo infarto da hipófise, geralmente secundário à severa hemorragia pós-parto. Embora sua patogênese não seja totalmente compreendida, está claro que o processo básico é o infarto da hipófise devido ao volume sanguíneo diminuído associado ao aumento hipofisário que ocorre durante a gravidez. A incidência da Síndrome de *Sheehan* está diminuindo, como resultado dos avanços dos cuidados obstétricos. Entretanto, ainda é uma causa comum de hipopituitarismo nos países em desenvolvimento, e deve ser considerada em qualquer mulher com história de hemorragia pós-parto e evidência clínica de deficiência de um ou mais hormônios pituitários. A atividade deficiente da hipófise pode levar a insuficiência adrenal, hipotireoidismo e hipogonadismo, deficiência de hormônio do crescimento e prolactina, e distúrbios de sódio e água (hiponatremia e diabete insípido). A Síndrome de *Sheehan* é diagnosticada com base na história clínica e exame físico da paciente, investigações laboratoriais e exames de imagem da glândula pituitária. O tratamento almeja repor os hormônios deficientes e prevenir ou pelo menos diminuir a morbimortalidade devido ao hipopituitarismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1158-1164.**

Abstract

Sheehan syndrome is the name given to postpartum hypopituitarism caused by an infarction in the pituitary, usually secondary to severe postpartum hemorrhage. Although its pathogenesis is not totally understood, it is clear that the basic process is infarction in the pituitary due to decreased blood volume associated with pituitary enlargement that occurs during pregnancy. The incidence of *Sheehan* syndrome is decreasing as a result of the advances in obstetric care. Nevertheless, it is still a common cause of hypopituitarism in developing countries and should be considered in any woman who has a history of postpartum hemorrhage and clinical evidence of deficiency of one or more pituitary hormones. Deficient pituitary activity can lead to secondary adrenal insufficiency, hypothyroidism and hypogonadism, growth hormone and prolactin deficiency, sodium and water disturbances (hyponatremia and diabetes insipidus). *Sheehan* syndrome is diagnosed based on medical history and physical examination of the patient, laboratory investigations and imaging exams of the pituitary gland. The treatment aims to replace the missing hormones and to prevent or at least to decrease morbidity-mortality due to hypopituitarism. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1158-1164.**

INTRODUÇÃO

Hipopituitarismo é uma desordem endócrina caracte-

rizada pela insuficiência parcial ou completa da secreção de hormônios da hipófise anterior, a qual pode resultar de uma doença pituitária ou hipotalâmica. Seu início pode ser na infância ou na vida adulta e é geralmente permanente (1).

Atualmente, a causa mais comum de hipopituitarismo são as neoplasias, que prejudicam a produção de hormônios hipofisários ou interferem no controle hipotalâmico. Microadenomas raramente causam hipopituitarismo, mas adenomas maiores comumente comprimem as células que circundam a adeno-hipófise, causando secreção insuficiente de um ou mais hormônios pituitários. Outras causas são a inflamação auto-imune da hipófise, infecção, trauma, cirurgia, abscesso, radiação, doença granulomatosa e histiocitose. A Síndrome de *Sheehan* (SS) contribui pouco para a incidência de hipopituitarismo (1,2).

SS é o nome dado ao hipopituitarismo pós-parto causado pelo infarto da hipófise, originalmente descrito por *Harold Leeming Sheehan* (3). Geralmente é precipitada por hemorragia pós-parto, com perda de sangue de pelo menos 1 a 2 litros e choque hipovolêmico associado (2,4,5). Algumas possíveis etiologias são ruptura uterina, placenta retida, placenta prévia, distócia, eclâmpsia ou qualquer outra condição que resulte em choque (6).

Nesta revisão, serão abordadas a fisiopatologia, manifestações clínicas e possíveis complicações da SS, bem como aspectos de seu diagnóstico e terapêutica.

PATOGÊNESE

A patogênese da SS não é totalmente compreendida, embora não haja dúvidas que o processo básico é o infarto secundário à interrupção do fluxo sanguíneo da hipófise (ver Figura 1). Esse processo parece não ser resultante de um único fator, mas de vários, como vasoespasmo, trombose e compressão vascular. A hipófise aumenta significativamente de volume no decorrer da gestação, principalmente devido à hiperplasia das células secretoras de prolactina (2). Esse aumento, combinado com a liberação de fatores que promovem o espasmo das arteríolas que suprem a hipófise, a torna mais susceptível ao infarto pelo fluxo sanguíneo comprometido (4). Estudo realizado por *Bahceci* e cols (7) mostrou que, embora pacientes com SS possuam níveis elevados de óxido nítrico (NO) em relação à população controle, eles são ineficazes em promover vasodilatação arterial adequada nessas pacientes, sugerindo uma disfunção endotelial e piora da efetividade do NO na SS.

O aumento do volume hipofisário também pode levar à compressão dos vasos sanguíneos que levam oxigênio e outros nutrientes para a glândula. Entretanto, a trombose primária também pode ocorrer, sendo causada pela agregação ou sequestro de plaquetas ao longo das

¹Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília, DF, Brasil.

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Católica de Brasília, DF, Brasil.
E-mail: rafagnds@yahoo.com.br

células endoteliais previamente lesadas (2). *Sheehan e Whitehead* (8) sugeriram que um espasmo vascular prolongado pode gerar danos severos nos vasos, que seguidos do restabelecimento do fluxo sanguíneo, predisponem à trombose.

Alteração auto-imune também parece estar envolvida na síndrome. O tecido hipofisário necrosado pode liberar antígenos, deflagrando auto-imunidade pituitária e subsequente hipopituitarismo. *Goswami e cols* (9) estudaram 26 mulheres com SS, 19 das quais tinham história de hemorragia pós-parto. Avaliaram a presença de auto-anticorpos contra uma proteína citosólica hipofisária, a isoforma enolase-neurônio-específica. Doze dessas 19 pacientes (63,1%) tinham positividade para o auto-anticorpo contra a pituitária (PitAb), em comparação a apenas uma (14,2%) das sete pacientes sem história de hemorragia. A tendência da alta prevalência de PitAb nas pacientes com SS e história de hemorragia pós-parto sugere uma relação entre hemorragia pós-parto e positividade para PitAb. *De Bellis e cols* (10) identificaram positividade para anticorpos anti-hipotálamo em 7 de 20 pacientes com SS, sugerindo que um processo auto-imune a nível hipotalâmico pode contribuir para a disfunção hipofisária em pacientes com essa síndrome.

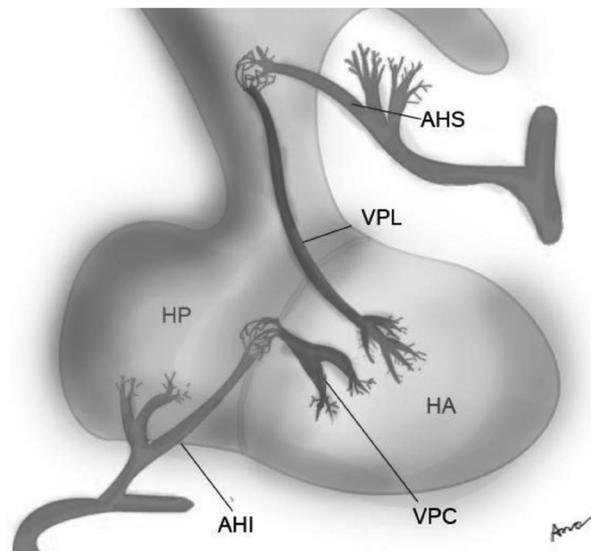


Figura 2. Vascularização da hipófise. HA = Hipófise Anterior, HP = Hipófise Posterior, AHS = Arteria Hipofisária Superior, AHI = Arteria Hipofisária Inferior, VPL = Veias Portas Longas, VPC = Veias Portas Curtas. (Cedido gentilmente por Ana Paula Faria Carvalho, Universidade Católica de Brasília).

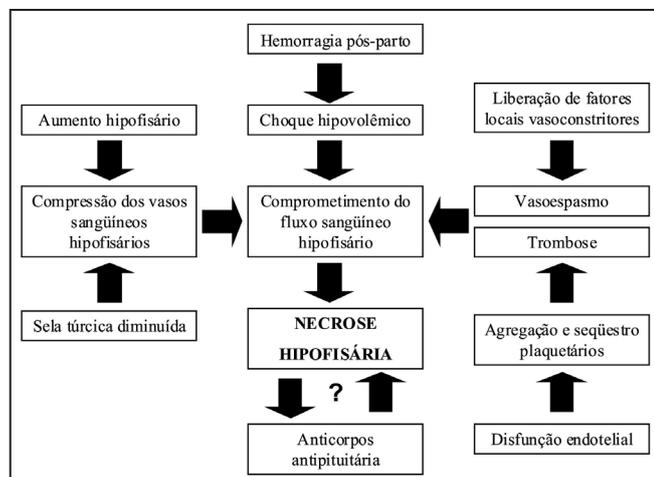


Figura 1. Patogênese da Síndrome de *Sheehan*.

Outros fatores individuais também podem predispor à SS, como o volume da sela túrcica, que parece estar diminuído nas pacientes com essa síndrome. *Sherif e cols* (11) submeteram 57 pacientes com SS e 17 mulheres normais à tomografia computadorizada. O volume médio da sela túrcica para o primeiro grupo foi de 565 mm³, enquanto para o grupo controle foi de 922 mm³.

Existem relatos na literatura (3) de casos de SS sem que haja história de hemorragia pós-parto. Os mecanismos propostos para explicar necrose pituitária pós-parto sem hemorragia incluem reatividade tecidual local (fenômeno de *Schwartzman*), auto-imunidade e coagulação intravascular disseminada (6,12).

A adeno-hipófise é mais susceptível ao dano que a neuro-hipófise (4,5). A neuro-hipófise obtém seu suprimento sanguíneo da artéria hipofisária inferior da porção cavernosa da carótida interna, bilateralmente. Cada artéria hipofisária se divide em ramos mediais e laterais, que fazem anastomose com seus equivalentes do lado oposto, formando um anel arterial que circunda o processo infundibular da neuro-hipófise, o qual, provavelmente, tem um efeito protetor sobre essa porção da hipófise. Embora a adeno-hipófise tenha dois suprimentos sanguíneos (artérias hipofisárias superiores e sistema venoso portal), ambos carecem de um sistema anastomótico. Além disso, o sistema portal possui uma menor concentração de oxigênio (13,14)

PATOLOGIA

Como a hipófise não pode se regenerar, na fase tardia da síndrome as células necrosadas não são substituídas por células, mas sim por tecido fibroso, formando uma cicatriz. O resultado final é a atrofia glandular, com perda da sua função. A destruição extensiva da hipófise resulta em vários graus de hipopituitarismo. Sua função normal pode ser mantida em cerca de 50% da glândula, enquanto hipopituitarismo parcial e total se acompanham de perda de 75% e 90% das células da adeno-hipófise, respectivamente (2).

EPIDEMIOLOGIA

Embora a SS seja bem definida, há apenas especulações acerca da sua incidência e prevalência atuais, com os cuidados obstétricos modernos (15). É uma entidade rara em países desenvolvidos, apesar de ainda ser uma causa comum de hipopituitarismo em países em desenvolvimento (16,17), onde o risco de uma hemorragia obstétrica resultar em hipotensão é muito maior (12). A incidência de mulheres com severa perda de sangue durante o parto e que desenvolvem SS é de aproximadamente 1-2% (4).

Em estudo realizado na Índia, por *Zargar e cols* (12), das 11.700 mulheres entrevistadas, 7.525 (64,3%) residiam em área rural, e 4.175 (35,6%) em áreas urbana e semi-urbana. Ao todo, 403 (3,4%) tinham história de hemorragia pós-parto ou sinais de hipopituitarismo. Dessas, 196 foram avaliadas e 149, comprovadamente, apresentavam SS. 101 dessas últimas (67,7%) habitavam em área rural e 94 (63%) tiveram seu parto em casa, mostrando que as condições do parto são de ampla relevância na epidemiologia dessa síndrome.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Mulheres com SS podem ter vários graus de decréscimo da função endócrina, desde pan-hipopituitarismo até deficiências seletivas de hormônios hipofisários, dependendo da extensão do dano vascular (5). Também pode haver reservas hormonais diminuídas, embora os seus níveis basais sejam normais (18).

Zargar e cols (12) demonstraram relação entre o número de hormônios deficientes e a idade e paridade da paciente. Entre as mulheres com deficiência de apenas um hormônio, a idade média no momento da avaliação e a paridade foram de 32,46 ± 8,3 anos e 3,04 ± 2,16, respectivamente. Os mesmos parâmetros foram de 38,77 ± 8,69 e 4,19 ± 2,74, respectivamente, para as mulheres com deficiência de cinco hormônios.

Consequentemente, a apresentação clínica varia e depende da idade da paciente, da velocidade de início, natureza e causas do processo patológico, e da proporção de células hipofisárias afetadas. O hipopituitarismo leve pode permanecer indetectável por muitos anos, enquanto a perda completa da função hipofisária constitui uma condição de ameaça à vida e requer tratamento imediato (2).

A atividade deficiente da glândula pode levar a hipocortisolismo, hipotireoidismo e hipogonadismo secundários, perda da produção de hormônio do crescimento (GH) e prolactina (Tabela 1), além de distúrbios de sódio e água. Falência ou dificuldades na lactação são sintomas iniciais comuns na SS. Outros sinais e sintomas de pacientes com essa síndrome incluem oligomenorréia ou amenorréia, infertilidade, atrofia mamária e do trato genital, fogachos, diminuição da secreção vaginal e da libido, perda de pêlos pubianos e axilares, fraqueza, diminuição da força muscular, fadiga, hipoglicemia, tontura, hipotensão, bradicardia, pele seca e enrugada, envelhecimento precoce, intolerância ao frio, constipação, palidez, lentificação do pensamento, apatia e distúrbios psiquiátricos (1,2,5,15,16,18,19,20). Anemia pode se desenvolver devido à insuficiência de cortisol, hipotireoidismo, hipogonadismo e deficiência de GH (21), sendo normocítica-normocrômica (55%) ou microcítica-hipocrômica (45%) (22).

A apresentação clínica da SS na fase aguda é pouco descrita na literatura, fazendo com que tenda a ser esquecida pela maior parte dos profissionais de saúde (23). A falência na lactação e da menstruação pós-parto, juntamente com hipotensão, taquicardia, hipoglicemia e fadiga extrema, constituem sintomas geralmente presentes na apresentação aguda da síndrome (24). O diagnóstico da apoplexia hipofisária é feito pela cefaléia intensa (provavelmente resultante da irritação da dura-máter que reveste as paredes da sela túrcica suprida pelos ramos meníngeos do nervo craniano V, ou da compressão direta desse nervo) e, frequentemente, por vômitos, provavelmente relacionados à irritação meníngea. Paresia ocular pode ser outra manifestação do quadro de apoplexia e resulta da compressão dos nervos cranianos III, IV e VI (4,25). No entanto, a apoplexia hipofisária resultante da SS é rara, sendo mais comum o diagnóstico ser feito de modo retrospectivo, anos após o parto (26).

Uma mulher com SS não diagnosticada pode permanecer assintomática, por anos, até que seja submetida a situações adversas, tais como cirurgia ou infecção severa, levando-a a uma crise adrenal (5). Geralmente comparece ao serviço de emergência devido a situações como insuficiência adrenal, hipoglicemia e hiponatremia (16). Outras consequências do hipopituitarismo não tratado incluem diminuição da qualidade de vida, infertilidade, disfunção sexual, osteoporose e fraturas patológicas (1,27,28). Pacientes com hipopituitarismo prolongado apresentam aterosclerose prematuramente (29) e mortalidade aumentada (30), quando comparados à população geral.

Manifestações atípicas na SS, como ileo paralítico, psicose aguda (31), pancitopenia (21), tamponamento cardíaco (32), insuficiência cardíaca congestiva (33) e insuficiência renal aguda secundária à rabdomiólise (34) também têm sido descritas na literatura.

Hiponatremia

Hiponatremia pós-parto é geralmente causada pelo procedimento cirúrgico ou rehidratação inadequada. No entanto, pode ser uma manifestação da SS (35), sendo a desordem hidroeletrólítica mais comum nessa síndrome. Ela pode ocorrer no período pós-parto ou muitos anos depois (16), mas geralmente é uma manifestação tardia (26).

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de hiponatremia em pacientes com hipopituitarismo são multifatoriais, incluindo síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), insuficiência de cortisol, hipotireoidismo

e excreção de água prejudicada por fatores vasopressina-independentes (5,16,36).

SIADH pode ocorrer em estados de deficiência de adrenocorticotropina (35), podendo levar à hiponatremia (5,36). *Ahmed* e cols (37) demonstraram que pacientes portadores de SS com insuficiência adrenocortical não tratada apresentavam níveis elevados de arginina-vasopressina (AVP) durante leve desidratação e que esses níveis permaneciam altos mesmo em estado de hemodiluição. Quando submetidos à terapia com hidrocortisona, houve rápido aumento da diurese hídrica, associado à abrupta queda dos níveis de AVP. Tais dados sugerem que a hipersecreção de AVP é o principal fator no metabolismo anormal de água na insuficiência adrenocortical, e que os glicocorticóides corrigem a diurese hídrica anormal através da supressão da hiperatividade secretória de AVP pela neuro-hipófise. No entanto, ainda é incerto se o efeito do cortisol sobre a secreção de AVP é direto ou mediado por alterações na secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) (38). Outros fatores, como diminuição do volume ou débito cardíaco, também contribuem para secreção aumentada de vasopressina na SS (36).

Hipotireoidismo pode se acompanhar de redução do fluxo sanguíneo (proporcional à redução do débito cardíaco), diminuição da taxa de filtração glomerular e da reabsorção de sódio, e piora na capacidade de concentração e diluição urinárias (39). Esses fatores culminam na diminuição do *clearance* de água livre e subsequente hiponatremia (5). Além dos efeitos do hipotireoidismo acima citados sobre a função renal, a secreção inapropriada de vasopressina também parece ter algum papel na inabilidade para excretar água em pacientes com deficiência de hormônios tireóideos (36).

Deficiência de glicocorticóide também pode causar diminuição do *clearance* de água livre, independente da vasopressina (5). Hiponatremia no hipopituitarismo também pode ser parte do resultado da pior excreção de água devido a defeitos na capacidade de diluição renal, por mecanismos vasopressina-independentes. Tais mecanismos incluem o fluxo tubular diminuído secundário à redução do débito cardíaco, e mudança na permeabilidade do néfron distal (36). A hiponatremia também pode ser causada por vômito e diarreia secundários à insuficiência adrenal aguda (40), embora tais eventos sejam menos comuns do que na insuficiência adrenal primária. Vale lembrar que os níveis de potássio na SS são geralmente normais, já que a produção adrenal de aldosterona não é dependente da pituitária (5).

Hiponatremia abaixo de 120 mEq/L está relacionada a edema cerebral, fraqueza, letargia, cefaléia, náuseas, vômitos, convulsões, desorientação, reflexos deprimidos e distúrbios de consciência. Esses sintomas geralmente desaparecem com a correção desta (41,42). No entanto, desmielinização osmótica pode se desenvolver como consequência de uma correção rápida desse distúrbio (42,43). *Sterns* e cols (43) relataram que taxas de correção que não excedam 12mmol de sódio por litro em 24 horas são adequadas para prevenir mielinólise pontina central, a qual pode causar disfunção neurológica incluindo quadriplegia, convulsões, paralisia pseudobulbar e até mesmo morte (42).

Diabete Insípido

Em uma paciente que se apresenta com diabete insípido (DI) após o parto, existem quatro diagnósticos possíveis (13): a) DI pré-existente; b) DI transitório, que ocorre durante gravidez; c) hipofisite auto-imune, que geralmente ocorre no final da gravidez ou após o parto; e d) SS.

O hipopituitarismo pós-parto foi originalmente descrito como acometendo apenas a adeno-hipófise (3). No entanto, anos depois, *Sheehan* descreveu alterações na neuro-hipófise (8), as quais foram consideradas como sendo a causa de DI na SS (44). Embora não seja sempre clinicamente evidente, a

neuro-hipófise é frequentemente envolvida no hipopituitarismo pós-parto, o que parece ter relação com o grau de lesão da adeno-hipófise (13).

O DI tem sido descrito em 5% das pacientes com SS (26). No entanto, muitas pacientes apresentam defeitos subclínicos na secreção de vasopressina e na capacidade de concentração urinária em situações de privação de água (45). *Bakiri e Benmiloud* (46) submetem 20 mulheres com SS e 12 normais a um teste de desidratação. A resposta a esse teste foi claramente anormal nas portadoras de SS. Quando comparadas ao grupo controle, alcançaram uma menor osmolaridade urinária (688mmol/kg, comparado a 967mmol/kg no grupo controle) em um tempo maior (21 horas no grupo das pacientes e 16 horas no grupo controle). Após administração de desmopressina, houve aumento significativo da osmolaridade urinária nas pacientes com SS (9,5%, comparado a -2,5% do grupo controle).

Atmaca e cols (47) estudaram 27 pacientes com SS e 14 do grupo controle, todas sem sintomas de DI. De acordo com o teste de desidratação, 8 (29,6%) das mulheres do primeiro grupo apresentaram a forma parcial do DI. Além disso, esse estudo mostrou que apesar de a sensação de sede estar preservada nas pacientes com SS, é necessário uma maior osmolaridade plasmática para deflagrar a sede, em relação ao grupo controle, sugerindo que o centro da sede possa estar afetado pelo dano isquêmico na SS.

Muitas vezes, pacientes com SS apresentam DI subclínico. Portanto, deve-se ter cautela em situações clínicas nas quais sinais e sintomas desse distúrbio possam vir à tona (48). A deficiência de cortisol, por exemplo, pode mascarar o DI, já que esse hormônio é requerido para um *clearance* de água livre efetivo pelos ductos coletores do rim. Consequentemente, a terapia de reposição de hidrocortisona pode culminar na manifestação clínica do DI (1).

Evento semelhante também ocorre durante a gravidez, quando a produção placentária significativa de vasopressinase promove a inativação do ADH (44), que já se encontrava em baixos níveis, no caso de DI subclínico. Pacientes com SS que engravidam devem receber atenção especial em relação à poliúria e polidipsia, resultantes da produção excessiva de vasopressinase. Outra situação que pode desencadear DI é a privação de água. Teoricamente, pacientes com pouca ou nenhuma ingestão oral por um prolongado período podem se apresentar com hipernatremia significativa, pela poliúria contínua associada à ausência de reposição de água. Pacientes com SS devem sempre receber monitoramento de sódio e água durante esses períodos (48).

DIAGNÓSTICO

Os critérios usados para diagnosticar a SS incluem: a) história clínica; b) exame físico; c) dosagens laboratoriais dos hormônios hipofisários; e d) exames de imagem da pituitária (12,16).

O critério diagnóstico mais importante para a SS é o contexto clínico (23), sendo o principal aspecto a história de hemorragia pós-parto. Pacientes com esse histórico devem ser questionadas quanto à regularidade das menstruações, dificuldade na lactação, queda de pêlos púbicos e axilares, intolerância ao frio e fadiga. Do mesmo modo, em pacientes que apresentam infertilidade secundária, deve-se indagar sobre a perda de sangue durante parto anterior (15).

Deve-se testar a produção de hormônios hipofisários em pacientes com suspeita de SS (15,27). No pan-hipopituitarismo o diagnóstico, na maioria das vezes, é simples, o que geralmente não acontece nas deficiências parciais. Testes de estimulação (hipoglicemia induzida por insulina ou teste de estimulação com metirapona) são frequentemente necessários para o diagnóstico.

As pacientes com deficiência de corticotropina geralmente apresentam resposta subnormal à hipoglicemia induzida por

insulina ou à metirapona. Nessas pacientes, o teste de tolerância à insulina induz hipoglicemia sem liberação significativa de corticotropina e cortisol (1,49).

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) são os principais mediadores dos efeitos do GH sobre o crescimento. Com base nisso, níveis circulantes de IGF-1 são frequentemente usados para mensurar indiretamente os níveis de GH (50). O teste de tolerância à insulina também é confiável para avaliar deficiência de GH (1).

Pacientes com hipotireoidismo causado por hipopituitarismo tendem a ter baixos níveis de T3 e T4, com níveis normais ou mesmo muito baixos de TSH (5). Deve-se ter em mente, no entanto, que na SS, bem como em outros casos de hipopituitarismo, a secreção basal de TSH pode estar aumentada, embora sua atividade biológica intrínseca esteja significativamente diminuída (51). O teste de estimulação com TRH tem baixa sensibilidade para ser usado na prática clínica a fim de diagnosticar hipotireoidismo secundário (1).

Outros testes de estimulação incluem teste do TRH para avaliação da prolactina, e o teste do GnRH para avaliar a reserva da secreção de gonadotropinas (49). Alguns autores consideram que a função gonadal deve ser avaliada pela presença ou ausência de menstruação, e a deficiência de prolactina pela presença ou ausência de lactação pós-parto, sendo geralmente desnecessários o teste do GnRH e a mensuração de prolactina após estimulação com TRH (45). A deficiência de prolactina, apesar de bastante comum na SS, não é condição *sine qua non* para o seu diagnóstico, podendo haver, inclusive, galactorréia e hiperprolactinemia como manifestações tardias raras dessa síndrome (52).

Hipocortisolismo

Fraqueza, fadiga, tontura, náuseas, vômitos, perda dos pêlos púbicos e axilares, hipotensão, hipoglicemia, anemia, hiponatremia.

Hipotireoidismo

Fadiga, mialgia, reflexos retardados, câibras, pele seca e enrugada, intolerância ao frio, constipação, lentificação do pensamento, bradicardia, anemia, hiponatremia.

Hipogonadismo

Amenorréia/oligomenorréia, diminuição da secreção vaginal e da libido, infertilidade, atrofia mamária e do trato genital, osteoporose, osteoporoze, aterosclerose, anemia.

Deficiência de prolactina

Falência na amamentação

Deficiência de GH

Fadiga, fraqueza, diminuição da força muscular, piora da qualidade de vida, envelhecimento precoce, aterosclerose, anemia.

Tabela 1. Manifestações clínicas na Síndrome de Sheehan, de acordo com o eixo hormonal acometido.

Achados de imagem

Os achados radiológicos na SS dependem da fase em que a hipófise é vista através da tomografia computadorizada (TC) ou, preferencialmente, da ressonância magnética (RM) (26,45). Poucas observações das características da TC ou RM na fase aguda da SS são disponíveis na literatura. Os poucos estudos publicados sobre os métodos de imagem durante essa fase descrevem um glândula pituitária aumentada de tamanho, sem presença de componente hemorrágico (23,53). Em alguns relatos na fase aguda da SS, a RM mostra uma hipófise aumentada com hipointensidade central em T1 e hiperintensidade em T2, achados consistentes com infarto hipofisário (54,55).

Em processos mais crônicos, no entanto, estudos mostram que a sela túrcica vazia é característica típica da SS (5,16,23,27,56). A RM ou a TC mostram uma sela túrcica parcial ou completamente vazia, de tamanho normal ou diminuído. Uma sela aumentada deve aventar a possibilidade de que o hipopituitarismo seja resultado de outra condição patológica que não SS (45).

Fleckman e cols (57) submetem 13 mulheres com hipopituitarismo pós-parto à TC de sela túrcica. Dessas, 11 apresentaram sela de tamanho normal, parcial ou totalmente vazia (ausência ou redução significativa do tecido pituitário, com a fossa pituitária sendo ocupada por material com a densidade do líquido cerebrospinal). Esses autores mostraram, então, pela primeira vez, que, na SS, o achado característico da TC é uma sela túrcica vazia, sendo essa conclusão condizente com as descrições da atrofia da hipófise feitas por *Sheehan*, em mulheres que sobreviveram por mais de um ano após o parto (3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O quadro clínico da SS pode inicialmente ser muito semelhante ao de outros processos patológicos. O seu principal diagnóstico diferencial é a apoplexia pituitária secundária à glândula adenomatosa, que ao contrário da SS, geralmente apresenta aumento da sela túrcica na TC. A apoplexia pituitária clássica caracteriza-se por início súbito de cefaléia, vômitos e sintomas visuais, como oftalmoplegia e diminuição da acuidade visual (58). Outros diagnósticos diferenciais incluem hipofisite linfocítica e hemorragia subaracnóide devido à ruptura de aneurisma, ambas apresentando apresentações clínicas similares, mas características de neuroimagem distintas (4).

Hipofisite linfocítica é provavelmente uma doença auto-imune, envolvendo tanto o sistema imune humoral como o celular. Trata-se de uma condição que ocorre quase exclusivamente no final da gravidez ou no puerpério, caracterizada por sinais e sintomas de insuficiência da hipófise anterior (59). Algumas características ajudam a diferenciá-la da SS. Na hipofisite, há uma ocorrência de hiperprolactinemia de 40%, enquanto baixos níveis de prolactina são esperados na SS. (23). Além disso, a destruição precoce das células produtoras de ACTH é característica da hipofisite linfocítica (60). Esta tem sido associada a outros distúrbios imunes clássicos, como a tireoidite e a presença de anticorpos contra células parietais (59). Portanto, a existência de uma doença auto-imune coexistente fala a favor de hipofisite linfocítica, mas sua ausência não pode ser considerada discriminatória (23).

TRATAMENTO

O tratamento da SS almeja repor os hormônios perdidos e restaurar a homeostase endócrina. Perda aguda da função da adeno-hipófise pode ser fatal sem reposição de glicocorticóide e hormônio tireoidiano (2). Além disso, a terapia hormonal promove melhora da qualidade de vida e um decréscimo na morbimortalidade (15).

Tratamento do hipopituitarismo geralmente inclui reposição de hidrocortisona inicialmente e, então, de hormônio tireoidiano e estrogênio. Tal reposição deve ser associada à progesterona caso a paciente possua útero, a fim de contrapor a proliferação endometrial causada pelo estrogênio (5). Durante a terapia de reposição de estrogênio, os níveis de triglicerídeos devem ser monitorados e, se elevados, deve-se instituir dieta e terapia com agentes hipolipidêmicos (61).

Pacientes com deficiência de ACTH em terapia de reposição com hidrocortisona, diante de estados de estresse como infecção, cirurgias e febre alta, devem receber doses suplementares de glicocorticóides, a fim de prevenir crises adrenais (41). A tiroxina é o tratamento de escolha para o hipotireoidismo secundário. Em pacientes com deficiências de múltiplos hormônios, a hidrocortisona deve ser repostada primeiro, e, só quando o paciente estiver estável, deve-se iniciar a terapia com tiroxina e esteróides sexuais. Isso porque a terapia com tiroxina pode exacerbar a deficiência de glicocorticóide e induzir crise adrenal (1).

O acetato de desmopressina (DDAVP) é o tratamento de escolha para as pacientes que apresentem DI (45).

A gravidez é rara em mulheres com SS. Ela pode ocorrer espontaneamente em mulheres com hipopituitarismo parcial com secreção de gonadotropinas preservada (62,63) ou, então,

através da indução da ovulação com gonadotropinas exógenas naquelas com pan-hipopituitarismo ou acometimento seletivo da secreção de gonadotropinas (18,44). É indicado encaminhamento a um especialista em infertilidade caso a paciente deseje engravidar (45).

A reposição de GH em adultos ainda é controversa. A deficiência desse hormônio está relacionada à composição corporal e perfis lipídicos alterados (64), envelhecimento precoce (65), além da piora da qualidade de vida e do sono (66); esses fatores podem contribuir para a elevada mortalidade cardiovascular associada ao hipopituitarismo. A reposição de GH melhora esses parâmetros. No entanto, nem todos os pacientes se beneficiam com essa terapia (67).

Em estudo realizado por *Tanriverdi* e cols (68), 14 mulheres com SS e deficiência de GH foram tratadas com reposição de GH (10 delas por 18 meses e o restante por 12 meses). Antes da terapia de reposição, 11 (78%) pacientes tinham níveis elevados de colesterol total, 8 (57%) tinham níveis elevados de LDL, 7 (50%) tinham níveis elevados de triglicerídeos e 7 (50%) tinham baixos níveis de HDL. Durante o período de tratamento, os níveis de colesterol total e LDL diminuíram e os de HDL aumentaram. Embora tenha havido uma ligeira redução nos níveis de triglicerídeos, esta não foi significativa. Quando analisados individualmente, os níveis de colesterol total estavam normalizados em 9 das 14 (64%) pacientes, os de LDL em 12 (86%) e os de HDL em todas as pacientes. Além disso, houve redução significativa na circunferência da cintura e na relação cintura-quadril durante o tratamento. No entanto, não houve mudanças significativas na densidade mineral óssea em todas as regiões pesquisadas.

Soares e cols (69) acompanharam a reposição de GH em 10 pacientes com SS com deficiência de GH, durante dois anos. Observaram aumento dos níveis de colesterol HDL, e redução da relação apoB/apoA, da espessura íntima-média carotídea e da gordura visceral. Entretanto, não foram observadas alterações significativas nos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL. Por outro lado, houve aumento da prevalência de tolerância à glicose alterada nessas pacientes, apesar de mudanças favoráveis na composição corporal.

Davies e cols (67) mostraram que em pacientes submetidos à terapia de reposição de GH, havia uma correlação significativa entre as mudanças da composição corporal (diminuição da massa gorda e aumento da massa magra) e a melhora da qualidade de vida.

CONCLUSÕES

Embora a SS venha apresentando uma queda em sua incidência, devido aos avanços na obstetria, ela deve ser sempre considerada em uma mulher com história de hemorragia pós-parto e que apresenta sinais ou sintomas de deficiência pituitária. O diagnóstico pode ser dificultado pela variada apresentação da síndrome e por aspectos sócio-culturais que impeçam as pacientes a procurarem assistência médica. Como consequência, a SS passa a ser subdiagnosticada e muitas pacientes permanecem sem tratamento ou com tratamento equivocado. O hipopituitarismo não tratado, por sua vez, implica piora da qualidade de vida e pode culminar em desfechos graves ou até mesmo morte.

Referências

1. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352:127–34.
2. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet* 2003; 361:520-2.
3. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol bacteriol* 1937; 45:189–214.
4. Vaphiades MS, Simmons D, Archer RL, Stringer W. Sheehan Syndrome: A Splinter of the Mind. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 230-3.
5. Schragger S, Sabo L. Sheehan Syndrome: A Rare Complication of Postpartum Hemorrhage. *JABFP* 2001; 14: 389-91.
6. Sheehan H, Davis J. Pituitary necrosis. *Br Med Bull* 1968; 24: 59–70.

7. Bahceci M, Pasa S, Akay HO, Tuzcu A, Tumer C, Gokalp D. Serum nitric oxide levels and flow-mediated dilatation in patients with Sheehan syndrome and the effect of combination therapy consisting of L-thyroxine, prednisolone, and conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate. **Fertil Steril** 2008; 89: 995-7.
8. Sheehan HC, Whitehead R. The neurohypophysis in postpartum hypopituitarism. **J Pathol Bacteriol** 1963; 85: 145-69.
9. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 4137-41.
10. De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA, Ruocco G, Tirelli G, Battaglia M, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. **Eur J Endocrinol** 2008; 158: 147-52.
11. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. **Clin Endocrinol** 1989; 30:613-8.
12. Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). **Fertil Steril** 2005; 84: 523-8.
13. Kan AKS, Calligerous D. A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 1998; 38:224-6.
14. Weston G, Chaves N, Bowditch J. Sheehan's syndrome presenting post-partum with diabetes insipidus. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 2005; 45: 249-50.
15. Feinberg EC, Moliitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. **Fertil Steril** 2005; 84: 975-9.
16. Özkan Y, Colak R. Sheehan Syndrome: Clinical and laboratory evaluation of 20 cases. **Neuroendocrinol Lett** 2005; 26: 257-60.
17. Paudyal BP. Delayed presentation of Sheehan's syndrome: a case report. **Kathmandu Univ Med J** 2005; 3:175-7.
18. Kriplani A, Goswami D, Agarwal N, Bhatla N, Ammini AC. Twin pregnancy following gonadotrophin therapy in a patient with Sheehan's syndrome. **Int J Gynaecol Obstet** 2000; 71:59-63.
19. Sharma V, O'Connor RA. Acute presentation of Sheehan's syndrome. **J Obstet Gynaecol** 2008; 26:471-2.
20. Datta S, Wykes C. A postpartum bald patch. **J Obstet Gynaecol** 2008; 28: 107.
21. Akoz AG, Atmaca H, Ustundag Y, Ozdamar SO. An unusual case of pancytopenia associated with Sheehan's syndrome **Ann Hematol** 2007; 86:307-8.
22. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Arikan S, Bahceci S, Pasa S. Sheehan's syndrome as a rare cause of anaemia secondary to hypopituitarism. **Ann Hematol** 2009; 88: 405-10.
23. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G: Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. **J Intern Med** 1998; 244:261-6
24. Mustafa NM, Shivakumar AB, Sundaram S, Laurence TN. A Case of Delayed Onset Central Hypothyroidism Secondary to Sheehan Syndrome. **Endocrinologist** 2008; 18: 143-5.
25. Cho WJ, Joo SP, Kim TS, Seo BR Pituitary Apoplexy Presenting as Isolated Third Cranial Nerve Palsy with Ptosis : Two Case Reports. **J Korean Neurosurg Soc** 2009; 45: 118- 21.
26. Anfusio S, Patrelli TS, Soncini E, Chiodera P, Fadda GM, Nardelli GB. A case report of Sheehan's syndrome with acute onset, hyponatremia and severe anemia. **Acta Biomed** 2009; 80: 73-6.
27. Banzal S, Ayoola EA, Banzal S. Sheehan's syndrome in Saudi Arabia. **Int J Gynaecol Obstet** 1999; 66:181-2
28. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Arikan S, Ozmen CA, Cil T. Sheehan's syndrome and its impact on bone mineral density. **Gynecol Endocrinol** 2009; 25: 344-9.
29. Elhadd TA, Abdu TA, Clayton R. Hypopituitarism and atherosclerosis. **Ann Med** 2001; 33: 477-85
30. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:1169-72.
31. Krishna K, Singh P, Pradhan AB. Atypical Presentations of Sheehan's Syndrome. **JAPI** 2006; 54: 747-8.
32. Sahin I, Taskapan H, Yildiz R, Kosar F. Cardiac tamponade as initial presentation of Sheehan's Syndrome. **Int J Cardiol** 2004; 94: 129-30.
33. Wang SY, Hsu SR, Su SL, Tu ST. Sheehan's Syndrome Presenting with Early Postpartum Congestive Heart Failure. **J Chin Med Assoc** 2005; 68: 386-91.
34. Soltani P, Rezvanfar MR, Pirasteh S. Acute Renal Failure in a Patient With Sheehan Syndrome and Rhabdomyolysis. **Iran J Kidney Dis** 2008; 2: 50-2
35. Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat AS, Provost N, et al. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatraemia. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14:2714-5.
36. Kageyama Y, Hirose S, Terashi K, Nakayama S, Kamatsuzaki O, Fukuda H. A case of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) associated with severe hyponatremia and congestive heart failure. **Jap J Med** 1988; 27: 337-41.
37. Ahmed AB, George BC, Gonzalez-Auvert C, Dingman JF. Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucocorticoids. **J Clin Invest** 1967; 46: 111-23.
38. Papanek PE, Raff H. Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs. **Am J Physiol** 1994 Jun; 26: 1744-51.
39. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. **Am J Kidney Dis** 1996; 27:195-8.
40. Lust K, McIntyre HD, Morton A. Sheehan's syndrome - acute presentation with hyponatraemia and headache. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 2001; 41: 348-51
41. Shoji M, Kimura T, Ota K, Ohta M, Sato K, Yamamoto T, et al. Cortical laminar necrosis and central pontine myelinolysis in a patient with Sheehan syndrome and severe hyponatremia. **Intern Med** 1996; 35: 427-31.
42. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. **N Engl J Med** 2000; 342:1581-9.
43. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. **N Engl J Med** 1986; 314: 1535-42.
44. Briet JW. Diabetes insipidus, Sheehan's syndrome and pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1998; 77: 201-3.
45. Samuels MH. Sheehan's Syndrome. **Endocrinologist** 2004; 14: 25-30
46. Bakiri F, Benmiloud M. Antidiuretic function in Sheehan's syndrome. **BMJ** 1984; 289: 579-80.
47. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, Kelestimur F. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. **Eur J Endocrinol** 2007; 156: 563-67.
48. Pham PC, Pham PA, Pham PT. Sodium and Water Disturbances in Patients With Sheehan's Syndrome. **Am J Kidney Dis** 2001; 38: 1-5.
49. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. **Pituitary** 2003; 6: 181-8.
50. Chestnut RE, Quarmby V. Evaluation of total IGF-I assay methods using samples from Type I and Type II diabetic patients. **J Immunol Methods** 2002; 259:11-24.
51. Oliveira JHA, Persani L, Beck-Peccoz P, Abucham J. Investigating the Paradox of Hypothyroidism and Increased Serum Thyrotropin (TSH) Levels in Sheehan's Syndrome: Characterization of TSH Carbohydrate Content and Bioactivity. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 1694-9.
52. Kelestimur F. Hyperprolactinemia in a patient with Sheehan's syndrome. **South Med J** 1992; 85: 1008-10.
53. Lavallée G, Morcos R, Palardy J, Aubé M, Gilbert D. MR of non haemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. **AJNR Am J Neuroradiol** 1995; 16: 1939-41.
54. Kaplun J, Fratila C, Ferenczi A, Yang WC, Lantos G, Fleckman AM, et al. Sequential Pituitary MR Imaging in Sheehan Syndrome: Report of 2 Cases. **Am J Neuroradiol** 2008; 29:941-3.
55. Vaphiades, MS. The "Pituitary Ring Sign": An MRI Sign of Pituitary Apoplexy. **Neuro-Ophthalmology** 2007; 31: 111-16.
56. Zak IT, Dula HS, Kish KK. Imaging of Neurologic Disorders Associated with Pregnancy and the Postpartum Period. **Radiographics** 2007; 27:95-108.
57. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleischer N. Empty sella of normal size in Sheehan's Syndrome. **Am J Med** 1983; 75: 585-91.
58. Schrupp Berg, HL, Edlow JA. Post-partum pituitary apoplexy: a case report. **Intern Emerg Med** 2007; 2:311-4.
59. Patel MC, Guneratne N, Haq N, West TE, Weetman AP, Clayton RN. Peripartum hypopituitarism and lymphocytic hypophysitis. **QJM** 1995; 88:571-80.
60. Rivera J-A. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. **Pituitary** 2006; 9: 35-45.
61. Zhang WZ, Xie JX, Shen J, Lin F. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis in a patient with Sheehan's syndrome. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int** 2006; 5:468-70.

62. Laway BA, Ganie MA, Wani IR, Butt TP, Zargar AH. Multiple Spontaneous Pregnancies in Sheehan Syndrome With Preserved Gonadotrophin Function. **Endocrinologist** 2009; 19: 253-54.
63. See TT, Lee SP, Chen HF. Spontaneous Pregnancy and Partial Recovery of Pituitary Function in a Patient with Sheehan's Syndrome. **J Chin Med Assoc** 2005; 68: 187-90.
64. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Aspectos Diagnósticos e Terapêuticos da Síndrome de Sheehan. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52: 872-8.
65. Borlu M, Tanriverdi F, Koc CA, Unluhizarci K, Utas S, Kelestimur F. The effects of severe growth hormone deficiency on the skin of patients with Sheehan's syndrome. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2007; 21:199-204.
66. Ismailogullari S, Tanriverdi F, Kelestimur F, Aksu M. Sleep architecture in Sheehan's syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy. **Psychoneuroendocrinology** 2009; 34: 212-19.
67. Davies JS, Obuobie K, Smith J, Rees DA, Furlong A, Davies N, et al. A therapeutic trial of growth hormone in hypopituitary adults and its influence upon continued prescription by general practitioners. **Clin Endocrinol** 2000; 52:295-303.
68. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kula M, Guven M, Bayram F, Kelestimur F. Effects of 18-month of growth hormone (GH) replacement therapy in patients with Sheehans syndrome. **Growth Horm IGF Res** 2005; 15: 231-7.
69. Soares D, Spina LDC, Brasil RRLO, Lobo PM, Salles E, Coeli CM, et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. **Pituitary** 2006; 9: 127-35.

Recebido em: 12-04-2010
Revisado em 17-05 2010 e 24-05-2010
Aceito em: 31-05-2010

Conflito de Interesses: nenhum

Endereço para correspondência:
Rafael Policarpo Fagundes Badziak
QE 28, Conjunto B, Casa 29, Guará II, DF, Brasil. CEP: 71060-022

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: DIAGNÓSTICO, ETIOLOGIA E TRATAMENTO

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: DIAGNOSE, ETIOLOGY AND TREATMENT

LUCIANNA RIBEIRO M. THÁ¹

Descritores: Puberdade Precoce, GnRH análogos, Telarca Precoce, Pubarca Precoce
Key words: Puberty Precocious, GnRH analogs, Thelarche Precocious, Pubarche Precocious

Resumo

A puberdade precoce é definida como desenvolvimento dos caracteres sexuais antes do 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos. A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas resulta da ativação do eixo hipotálamo – hipófise – gonadal. Nesta revisão atualizou-se diagnóstico, etiologia e tratamento da puberdade precoce. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1165-1168.**

Abstract

Precocious puberty is defined as the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. Gonadotropin – dependent precocious puberty results from premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. This review is an update of the etiology, diagnosis and management of sexual precocity. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1165-1168.**

INTRODUÇÃO

Puberdade precoce (PP) é definida por desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos. Entretanto, a determinação dos limites de idade que definem a puberdade precoce é motivo de grande discussão. Um estudo com 17.000 americanas mostrou que o desenvolvimento mamário em 27,3% das meninas afro-americanas e em 6,7% das meninas brancas foi aos 7 anos de idade. Porém, outro estudo revisou 223 pacientes com diagnóstico de puberdade precoce, com início puberal entre 7 e 8 anos nas meninas brancas e entre 6 e 8 anos de idade nas meninas afro-americanas. Este estudo demonstrou que, em 12% dos casos, a precocidade puberal não foi de causa idiopática, indicando que o aparecimento de caracteres sexuais entre 6 e 8 anos de idade não é necessariamente normal e necessita de investigação e seguimento (1,2,3).

O início puberal é influenciado por muitos fatores como a raça, idade da menarca materna, baixo peso ao nascimento e obesidade infantil (4). Recentemente, estudos europeus têm demonstrado o desenvolvimento de puberdade precoce em crianças estrangeiras adotadas. Assim, fatores como desnutrição, doenças da infância, problemas sociais e econômicos podem também influenciar no início puberal (4,5).

Quando a criança inicia com puberdade precoce, o primeiro passo é caracterizar se esta é dependente de secreção de gonadotrofinas ou independente da mesma. A diferenciação entre estes dois tipos de puberdade é importante para determinação do tratamento (1).

CLASSIFICAÇÃO DE PUBERDADE PRECOCE

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas é definida por ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gô-

nadas. A puberdade independente das gonadotrofinas ocorre quando o desenvolvimento sexual é independente deste eixo. Além destas duas formas distintas de puberdade precoce, existem três variantes do desenvolvimento da puberdade, a telarca precoce isolada, a pubarca precoce e a menarca precoce (1).

TELARCA PRECOCE ISOLADA

Representa o desenvolvimento isolado das mamas, uni ou bilateral, sem outros sinais de puberdade. É geralmente uma condição clínica benigna, podendo ocorrer desde o nascimento até os 3 anos de idade, evoluindo com regressão clínica espontânea ou persistindo até a puberdade. Na telarca precoce isolada, a idade óssea e a velocidade de crescimento estão adequadas para a idade (1,4). Sua fisiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida. Assim, não há marcadores específicos na diferenciação entre a telarca precoce e a puberdade precoce franca (4). Entretanto, a ecografia pélvica pode ajudar na diferenciação diagnóstica (1). *L de Vries* e cols. observaram que o tamanho uterino apresenta baixa sensibilidade, mas alta especificidade para o diagnóstico de puberdade precoce. O volume uterino maior que 1,96 ml tem sensibilidade de 88,8% e especificidade de 89,4%, comparada com 100% de especificidade e sensibilidade mostrada por *Haber* e cols (6,7).

Della Manna T e cols compararam níveis basais de LH, entre um grupo com puberdade precoce e outro com telarca precoce. O grupo com puberdade precoce apresentou altos níveis de LH contra baixos níveis do grupo da telarca precoce. Não houve diferença significativa entre os níveis de FSH, pois o FSH pode estar elevado na telarca precoce. A melhor avaliação de integridade do eixo é feita pelo teste do LHRH (8).

Cerca de 14% das pacientes com telarca isolada ativam o eixo hipotálamo-hipófise desenvolvendo a puberdade precoce franca. O seguimento deve ser feito com dosagens de gonadotrofinas e estradiol, além do acompanhamento da velocidade de crescimento e da idade óssea (1,6,7,8).

PUBARCA PRECOCE ISOLADA

Consiste no aparecimento de pêlos pubianos antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos. Em cerca de 16% dos casos pode estar presente o desenvolvimento de pêlos axilares, aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea em 2 anos, entretanto, sem evolução dos sinais clínicos e sem perda da estatura final. A prematuridade e recém-nascidos (RN) pequenos para a idade gestacional (PIG), assim como o sobrepeso e a obesidade na infância, estão associados com pubarca precoce (3,4,5).

MENARCA PRECOCE ISOLADA

É caracterizada por sangramento vaginal isolado antes dos

¹Unidade de Endocrinopediatria - Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: luciannam@hotmail.com

8 anos de idade sem outros sinais de puberdade ou avanço da idade óssea. Não apresenta características cíclicas. Gonadotrofinas e níveis de estrogênio estão em níveis pré-puberis. Deve-se excluir traumatismos na região genital e manipulação (3,4).

PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS

A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas mimetiza o desenvolvimento fisiológico da puberdade, porém, em idade cronológica inadequada. No sexo masculino, o aumento do volume testicular > 4 mL ou tamanho maior que 25 mm, representa a primeira manifestação clínica de puberdade precoce gonadotrofina dependente. Nas meninas, o aumento da velocidade de crescimento e a telarca são os eventos iniciais. O aumento da velocidade de crescimento e maturação óssea ocasiona o fechamento precoce das epífises, evoluindo com baixa estatura na vida adulta (1,2,3,4,5).

Além disso, a menarca precoce está associada com o aumento de doença cardiovascular também na vida adulta. Um estudo realizado na Dinamarca comparou 33 meninas em puberdade precoce com 115 crianças controle. No momento do diagnóstico, as meninas com puberdade precoce apresentavam altos níveis de insulina, de triglicérides, LDL e baixos níveis de HDL quando comparados com o controle ($p < 0,05$) (9). Estudos mostram que quanto mais cedo for o início da menarca, maior a associação na vida adulta com hipertensão arterial, doença cérebro vascular, diabetes tipo 2 e obesidade. O aumento da adiposidade, por si só já é um determinante para o desencadeamento da puberdade em menor idade, fator de risco para doença cardiovascular quando adultos (9,10). *Sorensen* e cols mostraram que o tratamento com GnRH, não reverte este risco. Um ano após a retirada do análogo, a insensibilidade à insulina aumentou relacionando-se com a diminuição da primeira fase de secreção da insulina (9). O aumento dos triglicérides também foi encontrado ao término do tratamento com constante deterioração até a vida adulta. Interroga-se se nestas crianças se associada ao bloqueio da puberdade deve-se usar drogas insulino miméticas, como a metformina (9,10).

A incidência é de 1:5000 – 1:10000. É mais freqüente no sexo feminino, sendo sua principal causa a idiopática (2).

Aventa-se que na grande maioria dos casos a etiologia é genética. Recentemente, foi encontrada a mutação nos genes GPR54 e *KISS-1* (*Kisspeptina 1*), associados com puberdade precoce (1). A kisspeptina é um peptídeo com diversas funções, agindo no eixo reprodutor – cérebro, hipófise, gônada e órgãos acessórios. Exerce um papel crucial na estimulação do GnRH, levando o sinal do *feedback* positivo e negativo dos esteróides sexuais aos neurônios GnRH, atuando no início da puberdade e levando informações de períodos de luminosidade. Talvez tenha um papel na secreção de insulina e glucagon, no controle local da ovulação e bloqueio da gravidez ectópica (11).

Muitas causas neurológicas, incluindo hamartomas hipotalâmicos, tumores do sistema nervoso central, malformações cerebrais, inflamação e trauma, podem determinar puberdade precoce central. O hamartoma hipotalâmico consiste em uma massa ectópica de tecido hipotalâmico que desencadeia a pulsabilidade precoce do GnRH. No sexo masculino, anormalidades neurológicas são responsáveis por 2/3 das causas de puberdade precoce gonadotrofina dependente e os tumores do SNC representam 50% destes casos. Assim, a investigação neurológica de pacientes com puberdade precoce deve ser realizada, principalmente nos meninos (1,12).

DISRUPTORES ENDOCRINOLÓGICOS

Os disruptores endócrinos, provenientes de produtos sintéticos, atuam principalmente no genoma celular como agonistas ou antagonistas dos receptores de esteróides. Podem causar atividade do eixo hipotálamo – hipófise, pois agem como estrogênio. Com este mecanismo de ação, podem causar a produção

de hormônios ou até mesmo o bloqueio do processo de síntese hormonal. Pesticidas como Diclorodifeniltricloroetano (DDT) podem promover precocemente a maturação hipotalâmica (13).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os passos na investigação da puberdade precoce são:

- Obtenção de história familiar completa (idade da menarca materna e irmãs).
- Idade do início dos sinais puberais do paciente e sua evolução.
- Questionar a respeito de manifestações neurológicas, como cefaléia, distúrbios visuais e convulsões.
- Avaliação da curva do crescimento, pois a puberdade precoce acarreta em aumento da velocidade de crescimento.

O estadió puberal deve ser classificado conforme *Tanner*:

- A presença de pêlos pubianos em meninas na ausência de mamas, sugere doença da glândula adrenal ou pubarca precoce. Nos meninos, o volume testicular diferencia a puberdade em gonadotrofina dependente e independente. Há aumento do volume testicular quando o eixo hipotálamo-hipófise está ativado. No caso da puberdade independente das gonadotrofinas, o volume testicular é pré-puberal, sugerindo doença adrenal, pubarca precoce idiopática ou outras causas de puberdade precoce periférica. A procura de outros sinais clínicos também é importante, como manchas café com leite que ocorre na síndrome de *McCune-Albright* (2,4).

AVALIAÇÃO HORMONAL

A avaliação hormonal pode ser avaliada por níveis basais e após a estimulação com o GnRH (Relefact® 100 mg EV) (1). A imunofluorescência pela sua alta sensibilidade é o melhor método de avaliação sérica do LH e do FSH. Com este método pode-se fazer o diagnóstico diferencial entre formas de puberdade, não havendo necessidade na maioria dos pacientes da realização do teste de estímulo com GnRH para confirmação do diagnóstico. O teste imunofluorimétrico apresenta para o basal e pico na prova do GnRH 100% de especificidade em ambos os sexos e sensibilidade basal e pico de respectivamente 71% e 100% para meninos e de 62.2% e 92.2% para meninas (14).

LH basal > 0,6 U/L para meninos e meninas é diagnóstico de puberdade, sem necessidade de teste de estímulo. Quando o valor for < 0,6 então, está indicado o teste com estímulo. Após estímulo com GnRH o pico de LH deve ser > 9,6 U/L nos meninos e > 6,9 U/L nas meninas. Outra alternativa, porém mais onerosa, é a aplicação do acetato de leuprolide com a dosagem sérica do LH 30 e 120 minutos após. Esta medicação proporciona inicialmente um rápido aumento das gonadotrofinas com posterior ação de retroação negativa. O valor de corte do LH para PP (duas horas após) neste teste é > 10 U/L (1,14,15).

O FSH basal e após estímulo não é utilizado para diagnóstico de puberdade precoce. A testosterona é um excelente marcador de puberdade no sexo masculino, já o estradiol pode estar baixo em cerca de 41% das meninas em puberdade. Alto nível de estradiol com gonadotrofinas suprimidas sugerem PP independente do GnRH. Mensuração de TSH, T4 livre e hormônios adrenais devem ser realizados (1, 14,15).

EXAMES DE IMAGEM

A idade óssea é extremamente importante para o diagnóstico, acompanhamento e previsão da estatura final. Na puberdade precoce ela apresenta avanço com relação à idade cronológica. A idade óssea é considerada avançada quando for dois anos ou mais que a cronológica (16,17). Nas meninas, a ecografia pélvica permite a avaliação do tamanho ovariano e a detecção de cisto ou processos neoplásicos (1). O volume uterino maior que 2,0 ml tem 89% de sensibilidade e especificidade de puberdade precoce (2, 6).

Para a avaliação do SNC é preferível a solicitação de ressonância magnética. Está indicada para todos os meninos e para as meninas com início puberal antes dos 6 anos de idade ou nas meninas com início puberal entre os 6 e 8 anos com sintomas neurológicos (8,18). As anormalidades que podem ser encontradas incluem os tumores cerebrais como hamartoma hipotalâmico, astrocitoma, craniofaringeoma, ependimoma, glioma óptico ou hipotalâmico, neurofibroma entre outros. Malformações congênitas podem ser observadas, como cisto aracnóideo, cisto supraselar, hidrocefalia, espinha bífida e displasia septo-óptica. Outras causas adquiridas de doenças do sistema nervoso central também podem estar presentes como processos inflamatórios ou infecciosos (encefalites, meningites), trauma, asfixia perinatal, entre outros (17,18).

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL SECUNDÁRIA À EXPOSIÇÃO CRÔNICA POR ESTERÓIDES SEXUAIS

APP é desencadeada devido à exposição crônica a esteróides sexuais, resultando em crescimento acelerado, avanço da idade óssea e maturação do eixo hipotálamo-hipofíse. Alguns exemplos são hiperplasia congênita adrenal, testotoxicose e síndrome de *MC Cune – Albright* (1,4,5,17).

TRATAMENTO

Em cerca de 50% dos casos de puberdade precoce central, os sintomas não progridem ou até regredem sem necessidade de intervenção medicamentosa (2). Em geral, quanto mais tarde se inicia a telarca, maior o intervalo para ocorrer a menarca. Em meninas que iniciam a telarca aos 9 anos, apresentam a menarca cerca de 2,8 anos depois, e nas meninas que iniciam antes, menstruam cerca de 1,4 anos depois (2,19).

Os objetivos do tratamento da puberdade precoce consistem em interromper a maturação sexual, diminuir os sinais clínicos de puberdade, suprimir a aceleração da maturação óssea, prevenir problemas emocionais para a criança, reduzir o risco de abuso sexual e diminuir o risco de neoplasia de mama que está associado com menarca precoce. Alguns estudos relatam a perda de estatura na vida adulta de pacientes com puberdade precoce que não foram tratados. A perda corresponde a cerca de 20 cm nos meninos e 12 cm nas meninas. Quanto mais cedo se inicia a puberdade, maior a perda da estatura final (2,5).

O tratamento de escolha são os análogos sintéticos do GnRH. Estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguido de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. Isto ocorre inicialmente por uma redução do número de receptores do GnRH (*down-regulation*) nos gonadotrofos hipofisários, seguida da dessensibilização dos receptores por desacoplamento do sinal de transdução intracelular, o que diminui o número de receptores hipofisários (9). Os análogos disponíveis são o acetato de leuprolide (Lupron®), a goserelina (Zoladex®), a triptorelina e a nafarelina. A administração crônica dos análogos do GnRH resulta em regressão das características sexuais secundárias, normalizando a velocidade de crescimento e redução do avanço da idade óssea. A dose adequada para o bloqueio puberal satisfatório é controversa. O uso de acetato de leuprolide 3,75 mg, intramuscular, a cada 28 dias, tem sido utilizado com bons resultados. Há também disponível o acetato de leuprolide 11,25 mg ou a goserelina 10,8 mg que são aplicados trimestralmente proporcionando maior conforto para os pacientes (20,21,22). Geralmente o tratamento é iniciado com a dose mensal e depois espaçado para a medicação trimestral (9). A tabela 1 resume as principais características dos análogos do GnRH disponíveis em nosso meio (10). Recentemente foi demonstrado o análogo subdérmico (histerin) com excelente resultado de supressão do eixo em crianças que foram avaliadas por 1 ano (2,20,21,22).

O tratamento do hamartoma hipotalâmico é clínico, com análogos do GnRH. O tratamento cirúrgico é reservado para hamartomas grandes, com sintomas neurológicos como con-

vulsões de difícil controle (23).

A recuperação ou certo ganho na estatura final dos pacientes tratados com GnRH tem sido correlacionado, entre vários fatores, à idade óssea e estatura no momento da suspensão do tratamento. A maior parte dos autores sugere que os melhores resultados são obtidos com a suspensão do análogo do GnRH entre os 12 e 12,5 anos de idade óssea nas meninas e entre os 13 e 13,5 anos de idade óssea nos meninos (11).

Os efeitos colaterais do tratamento são sangramento vaginal, após as primeiras doses, e náuseas. Reação local alérgica é encontrada em cerca de 10% dos pacientes. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido e substituído por medroxiprogesterona ou acetato de ciproterona. Foi demonstrado que o análogos do GnRH não causam ganho de peso (1,24).

O acompanhamento deve ser feito com exame físico, dosagens hormonais e exames de imagens. Deve-se observar regressão ou estabilidade dos caracteres sexuais, observar a velocidade de crescimento e o local de aplicação, pois reação à medicação pode ocorrer (23,24).

O acompanhamento hormonal deve ser feito com LH basal e estradiol (< 10 pg/mL) em meninas e testosterona nos meninos (< 14 ng/dL). Se for utilizar o teste do LHRH, LH basal < 2,3 U/L mostra um *stop* do avanço puberal. Outra forma é a dosagem de LH 30 e 120 minutos após a aplicação do acetato de leuprolide. Se < 6,6 U/L, após 2 horas, sugere bom controle hormonal. A idade óssea deve ser realizada periodicamente. A realização de ecografia só é necessária nos casos em que a puberdade não for bloqueada adequadamente. A menarca ocorre cerca de 6 a 18 meses após a suspensão da medicação, sendo mais precoce nas meninas que apresentaram menarca antes do tratamento (20,21).

Quando durante o tratamento a velocidade de crescimento está abaixo do percentil 25 para a idade, terapia com GH (0,15 U/Kg/dia) pode e deve ser associada (1).

Tabela 1. Agonistas do GnRH

	Lupron®	Zoladex®
Características	Acetato de leuprolide	Goserelina
Potência	20	150
Via de administração	IM	SC
Apresentações (mg/fr)	3,75 / 7,5 / 11,25	3,6 / 10,8

Adaptado ref (1)

CONCLUSÃO

A abordagem clínica, laboratorial e de imagem permitem o diagnóstico e o tratamento adequados da puberdade precoce central. A decisão terapêutica é de extrema importância para a determinação da estatura na vida adulta e precaução de problemas psicológicos.

Referências

1. Brito V, Latronico A, Arnhol I, Mendonça B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2008;52/1:18-31.
2. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. **Clin Endocrinol (Oxf).** 2002;56:129-48.
3. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? **Pediatrics.** 2003;111:47-51.
4. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. **N Engl J Med.** 2008;358:2366-77.
5. Simone A, Parent I, Teilmann G, Juul A, Skakebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. **Endocrine Reviews.** 2003;24(5):668-693.
6. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between preco-

- cious puberty and premature thelarche. **European J Endocrinol.** 2006;154:891.
7. Haber HP, Wollmann HA & Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. **European Journal of Pediatrics.** 1995;54:182–186.
 8. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtcheke-nian V. Premature Thetarca: Identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. **Rev. Hosp. Clin. vol.57 no.2 São Paulo** 2002.
 9. Sorensen K, Mouritsen A, Mogensen S, Akglæde L, Juul A. insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious uberty before and during gonadal suppression. **J Clin Endocrinol Metab.**2010;95(8):000-000.
 10. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa Heart Study. **BMC Pediatr.** 2003;3:3.
 11. Amy E. Oakley, Donald K. Clifton and Robert A. Steiner Kisspeptin Signaling in the Brain **Endocrine Reviews.** 2009;30 (6):713-743.
 12. Monte O, Longui C, Calliari L. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2001;45/4:321-328.
 13. Pinto RM, Fernandes ES, Peters VM, Guerra MO. Disruptores endócrinos: descrição dos métodos para avaliação in vivo de produtos químicos com efeito estrogênico. **Bol. Cent. Biol. Reprod.** 2008;27:21-25.
 14. Thirone ACP, Jorge BH, Arnhold IJP, Mendonca BB. Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty. **Clin Endocrinol Metab.** 1999;84:3539–3544.
 15. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 89:4338-42.
 16. Partsch CJ, Heger S, Sippell W. Management and outcome of central precocious puberty. **Clin Endocrinol.** 2002; 56:129-48.
 17. Kaplowitz P. Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty. **Pediatrics.** 2002;109(1):139-41.
 18. Kaplowitz P. Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty. **Pediatrics.** 2002;109(1):139-41.
 19. Silva AC, Adan LF. Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2003; vol.47/4:422-31.
 20. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. **Endocr Rev.** 2005; 8:94-125.
 21. Mul D, Hungnes I. The use of GnRH agonists in precocious puberty. **European Journal of Endocrinology.** 2008;159 S3–S8.
 22. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. **J Clin Endocrinol Metab.** 2007;92(5):1697-704.
 23. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KHP, Westphal M, et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. **J Clin Endocrinol Metab.** 1999; 84:4695-701.
 24. Tonini G, Marinoni S, Forleo V. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. **J Pediatr.** 1995;126:150-60.

Recebido em: 04-05-2010

Revisado em: 12-05-2010

Aceito em: 19-05-2010

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Lucianna Ribeiro M. Thá

Rua Eugênio Flor, 790, apto 311. Pilarzinho, CEP 82130-290.

Curitiba – PR.

APRESENTAÇÃO DE CASO

RABDOMIÓLISE INDUZIDA POR FIBRATO – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

FIBRATE-INDUCED RHABDOMYOLYSIS – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

MARINA RECH BAY*
MARIELLA MÜLLER MICHAELIS*

Descritores: Rabdomiólise, Miopatia, Fibrato
Key words: Rhabdomyolysis, Myopathy, Fibrate

Resumo

Os fibratos são drogas eficazes usadas no manejo da dislipidemia, com o objetivo de reduzir os níveis de triglicérides e elevar os níveis de HDL colesterol. No entanto, essas drogas podem causar efeitos adversos, sendo o mais grave deles a rabdomiólise, a qual geralmente ocorre em pacientes com outras comorbidades, como insuficiência renal crônica. Esse trabalho tem como objetivo descrever um caso de rabdomiólise em um paciente portador de diabetes, hipertensão e insuficiência renal crônica estágio 5, associada ao uso de ciprofibrato e fazer uma revisão sistemática sobre o assunto para elucidar quanto aos riscos, precauções e cuidados relacionados ao seu uso. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1169-1172.**

Abstract

Fibrates are effective drugs used in the management of dyslipidemia, with the objective of reducing triglyceride levels and raise values of HDL cholesterol. However, these drugs can cause adverse effects, being the most severe of them the rhabdomyolysis, which usually occurs in patients with other comorbidities such as chronic renal failure. This article aims to describe a new case of rhabdomyolysis in a patient with diabetes, hypertension and chronic renal failure stage 5, associated with use of ciprofibrate and perform a systematic review of the subject to clarify the risks, precautions and attention related to its use. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1169-1172.**

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é uma condição grave caracterizada por sintomas musculoesqueléticos e elevação significativa de enzimas musculares (1,2). O uso de agentes hipolipemiantes é uma das condições associadas ao desenvolvimento de rabdomiólise, apesar de ser uma causa incomum (3). Essa condição é mais comumente correlacionada ao uso combinado de estatinas e fibratos, porém a monoterapia com fibrato também é causa de rabdomiólise, principalmente em pacientes com outras condições predisponentes, como hipotireoidismo, insuficiência renal, diabetes, hipertensão e uso de outras medicações concomitantemente (3,4).

MÉTODOS

Um novo caso de rabdomiólise associado ao uso de fibrato em paciente portador de diabetes, hipertensão e insuficiência renal crônica dialítica foi relatado. Realizada pesquisa bibliográfica de artigos acerca dos efeitos adversos dos fibratos, com enfoque na rabdomiólise, assim como relatos de caso publicados na literatura.

RELATO DE CASO

AF, 43 anos, masculino, deu entrada pelo serviço de emergência do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, queixando-se de dores no corpo. Referia início dos sintomas cerca de cinco dias antes do internamento, com dores musculares importantes primeiramente em pernas, com posterior progressão para todo corpo. Havia procurado outros serviços de emergência, tendo sido prescritos analgésicos, sem controle dos sintomas. Uma semana antes de iniciar esse quadro clínico, começou uso de ciprofibrato 100 mg para controle de dislipidemia. Não tinha consigo os resultados de exames prévios à prescrição do fibrato. Apresentava também alguns episódios de vômitos no internamento e queixa de constipação iniciada dois dias antes do internamento, porém sem prejuízo na eliminação de gases ou outras queixas associadas. Era diabético, hipertenso e portador de insuficiência renal crônica, em programa de diálise peritoneal há um ano. Usava para controle de suas comorbidades insulina, anlodipino, metoprolol, enalapril e furosemida. Negava quaisquer vícios.

Ao exame apresentava-se em bom estado geral, lúcido, orientado em tempo e espaço, levemente desidratado, pressão arterial variando de 110x70 a 190x110 durante o internamento, frequência cardíaca entre 88 e 116 durante diferentes avaliações, eupneico e afebril. Avaliação cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdome levemente distendido, flácido, doloroso à palpação de hipocôndrio direito e epigástrico, manobra de descompressão brusca negativa, sem massas ou visceromegalias, ruídos hidroaéreos presentes. Os membros inferiores e superiores não apresentavam edema, empastamento ou dor à palpação.

Exames laboratoriais da admissão evidenciaram elevação de creatinoquinase (CPK), transaminases (TGO, TGP) e desidrogenase láctica (LDH). Durante o internamento, pelas queixas persistentes de dor abdominal e náuseas, foram solicitadas amilase e lipase, as quais também estavam elevadas. Exames realizados na admissão e durante o período de internamento hospitalar estão demonstrados em tabela 1.

O paciente também realizou ecografia de abdome superior, que demonstrou fígado sem alterações, vesícula biliar e colédoco normais, sem litíase, e não conseguiu visualizar pâncreas devido à interposição gasosa. Endoscopia digestiva alta não detectou alterações. Tomografia de abdome atestou pâncreas de dimensão normal, contorno regular e atenuação homogênea, ausência de dilatação de vias biliares e presença de lesão hipodensa nos espaços subdiafragmáticos bilaterais e goteira parieto-cólica esquerda. Eletrocardiograma apenas com taquicardia sinusal e radiografia de tórax sem alterações.

O paciente foi internado, mantido em diálise peritoneal e em jejum e recebeu hidratação endovenosa, além da suspensão imediata do ciprofibrato. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial, tendo recebido alta assintomático oito dias após a admissão.

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

Tabela 1: Exames laboratoriais.

	12/04	13/04	14/04	15/04	16/04	17/04	18/04	19/04
Hemoglobina	15		15	14,8	12,7	12,4	12,4	12,3
Leucócitos	12150		14300	15930	14960	17190	15670	13010
Uréia	87	90	92	114	127	133	131	134
Creatinina	6,58		7,02	8,07	8,99	9,22	9,32	8,6
Sódio	137		132	137	134	133	137	132
Potássio	5,7	4,6	4,6	4,4	4,2	3,8	3,8	3,9
Amilase			205	248	68	31	26	32
Lipase			1965	2000	457	255	160	183
CPK	28555	27212	21662	13176	5406	2521	1335	516
CK-MB		678	497	470	149	65	34	17
TGO	653		563	336	147	69	39	19
TGP	314		466	413	289	222	168	113
LDH	906			1192	893	798	654	507
FA			50		53	50	49	48
GGT			24		22	31	30	35
Colesterol total				167				
HDL colesterol				19				
Triglicerídeos				340				
LDL colesterol				80				

DISCUSSÃO

Miopatia é o termo usado para definir sintomas musculares na ausência de elevação de creatinoquinase (CPK), enquanto a expressão “miosite” é geralmente usada quando ocorre aumento de CPK (3). Rabdomiólise é uma síndrome caracterizada por necrose de músculo esquelético e a consequente liberação de proteínas intra-celulares musculares e eletrólitos para a circulação sistêmica (1,2), cursando com elevação de CPK para valores acima de 1000 U/l (ou acima de 10 vezes o limite superior da normalidade) e evidências de outras injúrias, como mioglobulinúria e aumento de transaminases. Os sintomas são geralmente de instalação súbita e inespecíficos, com mialgia, fraqueza, fadiga e escurecimento da urina (3). Sua gravidade é bastante variável, podendo alternar de um quadro assintomático com elevação de enzimas musculares séricas até distúrbios eletrolíticos graves e insuficiência renal aguda (1), esta última constituindo a complicação mais comum da rabdomiólise e acometendo 10 a 40% dos pacientes. A rabdomiólise é também responsável por 5 a 25% de todos os casos de insuficiência renal aguda. As consequências imediatas da rabdomiólise incluem hipercalemia, que pode levar a arritmia cardíaca fatal, e hipocalcemia, devido à ligação do cálcio às proteínas musculares e ao fosfato provenientes da injúria muscular (2). Outros desfechos são infecções, coagulação intravascular disseminada e óbito (3).

O desenvolvimento da rabdomiólise está associado a diferentes condições, como infecções, trauma, exercício físico extenuante, drogas, álcool, toxinas, agentes hipolipemiantes, doença renal crônica, anormalidades eletrolíticas, deficiências hereditárias de enzimas musculares e endocrinopatias, mas em

muitos casos a etiologia permanece indefinida (1,3).

O principal componente no tratamento da rabdomiólise é a administração endovenosa precoce e agressiva de fluidos cristalóides (1,3), para manter um débito urinário elevado e prevenir complicações renais (3) e a correção das anormalidades eletrolíticas. A etiologia deve sempre ser tratada especificamente quando identificada. Medidas adicionais incluem alcalinização urinária com infusão de bicarbonato (1,3) e terapia diurética quando a euvolemia for alcançada, porém devido à falta de estudos randomizados para avaliar a efetividade destas terapias, seu benefício permanece não comprovado (1). Alcalinização da urina impede a dissociação da mioglobulina em produtos que são tóxicos para os túbulos renais (2). Quando ocorre falência renal apesar destas medidas, a hemofiltração contínua ou hemodiálise se tornam necessárias (2,3). Em pacientes com rabdomiólise grave que necessitam de diálise, o percentual de mortalidade é de cerca de 40% (2). Com a hidratação vigorosa e precoce e juntamente com medidas de preservação de função renal, o prognóstico da rabdomiólise, de uma maneira geral, é bom (1), porém depende não só da toxicidade da droga, que pode contribuir para a taxa de mortalidade de cerca de 5 a 10% observada em quadros de rabdomiólise grave, mas também das complicações sistêmicas (2,3,4).

Os fibratos, ou derivados do ácido fibríco, são amplamente utilizados e efetivos no controle de dislipidemias mistas, estando no mercado há mais de 30 anos. O primeiro agente dessa classe foi o clofibrato (3,5). Os fibratos se ligam aos receptores PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α), provocando mudanças na transcrição de genes controladores do metabolismo lipídico (3,6). Os fibratos levam à estimulação da oxidação dos

ácidos graxos e à redução da taxa de produção hepática de lipídeos (2,6). São particularmente efetivos na redução pós-prandial de VLDL (5), diminuindo sua síntese hepática e aumentando seu catabolismo pela lipase lipoprotéica a nível periférico (7). Também atuam na redução de partículas de LDL e na diminuição do estresse oxidativo e da resposta inflamatória após ingestão de refeições gordurosas (5,7). Seus principais efeitos são a redução substancial da taxa plasmática de triglicerídeos e o aumento do HDL (2,5,6). Os triglicerídeos podem ser diminuídos em 20 a 50%, e o HDL pode ser elevado em 10 a 30% (2). O fenofibrato, droga da classe dos fibratos, leva à diminuição do VLDL, LDL e triglicerídeos e ao aumento do HDL (4).

Nos pacientes com altos níveis de colesterol e triglicerídeos, a redução dos níveis lipídicos pode se tornar difícil com uso de estatinas ou fibratos em monoterapia. Nesses pacientes, especialmente se eles possuem alto risco de doença arterial coronariana ou se já possuem doença coronariana instalada, o tratamento combinado com estatinas e fibratos pode ser eficaz para se alcançar as metas lipídicas recomendadas. Entretanto, efeitos adversos, tais como miopatia, injúria hepática e rabdomiólise podem aparecer no tratamento combinado (4,6,7). Outra questão quanto a essa associação é a levantada pelo estudo *ACCORD Lipid*, realizado com 5518 pacientes portadores de diabetes tipo 2, o qual não evidenciou redução na taxa de eventos cardiovasculares fatais, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, em comparação ao uso isolado de sinvastatina. Esses resultados não apóiam o uso rotineiro de terapia hipolipemiante combinada com sinvastatina e fibrato para redução de risco cardiovascular em diabéticos tipo 2 (7).

No estudo de *Graham et al*, o risco de rabdomiólise foi baixo e semelhante para a monoterapia com atorvastatina e pravastatina (a incidência média para 10.000 pessoas por ano para a monoterapia com estes fármacos foi de 0,44) (8).

Apesar das estatinas lipofílicas serem hidrolizadas pelo citocromo P450 para aumentar a solubilidade e excreção renal, elas também são metabolizadas por glucuronidação. O gemfibrozil usa a mesma família de enzimas de glucuronidação que as estatinas, inibindo desta forma a metabolização destas últimas (3,9) e provocando aumento de suas concentrações séricas, com o maior impacto na cerivastatina (retirada do mercado brasileiro) e o menor efeito sobre a fluvastatina. Além disso, ele está envolvido na inibição da atividade da enzima CYP2C8 (1,9). Isso pode explicar parcialmente o risco aumentado de miotoxicidade na associação dessas duas classes de hipolipemiantes (1,3). Por esse motivo, o gemfibrozil deve ser evitado em associação com estatina, dando-se preferência nesse caso para o fenofibrato, o qual não está associado à inibição do metabolismo das estatinas. Em pacientes diabéticos em uso de rosiglitazona ou repaglinida também se deve dar preferência ao fenofibrato em comparação ao gemfibrozil, já que esses hipoglicemiantes também usam a metabolização via CYP2C8 (9).

Apesar de ser descrita a maior incidência de eventos adversos musculares com uso concomitante de fibrato e estatina, o estudo (SAFARI) não detectou nenhum caso de miopatia ou rabdomiólise nos pacientes tratados com a combinação sinvastatina e fenofibrato. No *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) também não houve nenhum caso de rabdomiólise nos 1000 pacientes em uso de estatina com fenofibrato. Outro estudo descreveu aumento de 20 a 30 vezes nos níveis de CPK associado ao uso combinado de hipolipemiantes em comparação à monoterapia (6,9). *Graham et al* avaliou uma população de 250000 pacientes tratados com hipolipemiantes e encontrou uma incidência de rabdomiólise de 2,8 por 10000 em pacientes tratados com fibratos e este risco foi multiplicado por 12 quando a estatina foi associada (10). Recentes revisões do *FDA's Adverse Events Reporting System* estimaram um risco de miopatia 33 vezes maior com a associação estatina e gemfibrozil em comparação à associação estatina e fenofibrato (9). Em 2000, o *Joint American College*

of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute revisou 8 *trials* de tratamento estatina-fibrato, envolvendo 600 pacientes, sem relatos de rabdomiólise. De qualquer forma, recomenda-se não usar doses máximas de estatina quando em combinação com fibratos (9).

Em uma revisão de casos publicados de rabdomiólise associado à terapia com fibrato, *Wu e col* avaliaram 66 relatos e descreveram um novo caso em paciente sem comorbidades. A análise destes estudos demonstrou uma variabilidade de 36 horas a 6 meses no tempo entre o início do tratamento e o surgimento dos sintomas. O pico de CPK variou de 719 a 289000 U/l. Gemfibrozil foi o fibrato mais implicado no desencadeamento de rabdomiólise (3,9), seguido pelo bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato e clofibrato. Apenas 6 casos da revisão foram associados à terapia com ciprofibrato, 2 em monoterapia e 4 associados a estatinas. Destes relatos, 23 casos ocorreram em monoterapia e 54 em associação de fibratos com estatinas ou outras drogas com potencial interação com fibratos. Dezesesseis pacientes apresentavam insuficiência renal crônica e seis eram portadores de hipotireoidismo. Cinquenta e quatro pacientes evoluíram com insuficiência renal aguda por rabdomiólise, com recuperação após suspensão do medicamento na maioria dos casos (3).

Os fibratos são geralmente bem tolerados. Os efeitos colaterais são muito raros e incluem distúrbios gastrointestinais (como desconforto, náuseas e coleditiase), cefaléia, ansiedade, fadiga, transtornos do sono, mialgia, *rash* cutâneo e diminuição da libido (2,3). Estão associados a um pequeno risco (menor que 1%) de miopatia, coleditiase e trombose venosa (9). Rabdomiólise é um evento raro (3,6), principalmente quando em monoterapia (11), porém grave (3,6). O aumento nos níveis de CPK durante a terapia com agentes hipolipemiantes já é bem documentado, variando entre 1 e 10%, mas geralmente não excedendo 10 vezes o limite superior da normalidade (2). Estudos epidemiológicos estimam a incidência de miopatia associada a agentes hipolipemiantes em 2,3/10.000 pessoas-ano de tratamento. Em um estudo, o número necessário para tratamento (NNT) para causar 1 caso de rabdomiólise em 1 ano de monoterapia com fibrato foi de 3.546 pacientes (9). De acordo com os dados do *US Food and Drug Administration*, a incidência de sintomas musculares sem rabdomiólise com monoterapia com fenofibrato é de 8,8 por milhão de prescrições, enquanto a taxa para rabdomiólise é de 5,5 por milhão (6).

Idade avançada, diabetes, hipotireoidismo, insuficiência renal ou hepática, sexo feminino, medicações concomitantes, consumo excessivo de álcool, exercício físico, trauma e cirurgias são todas condições associadas a maiores taxas de efeitos adversos (2,5,6,9). Em pacientes com doença arterial coronariana, alguns agentes concomitantemente utilizados ao tratamento com estatinas, incluindo a amiodarona, digoxina, varfarina e verapamil podem aumentar o risco de desenvolvimento de rabdomiólise (4). Outras drogas que aumentam o risco de adversidade são colchicina, indometacina, ibuprofeno e abacavir (3). Diabetes e hipertensão, assim como as medicações usadas para seu tratamento, também são indicados direta ou indiretamente como fatores de risco (3). No estudo de *Schech et al*, a idade avançada (≥ 65 anos) foi um fator de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise entre os usuários de estatina (12), assim como entre usuários de fibrato (3). Além disso, altas doses de estatina (12) e doença renal foram relacionadas a um risco aumentado para rabdomiólise (1,3,12). A monoterapia com fenofibrato induzindo rabdomiólise é uma causa extremamente rara e a grande maioria dos casos descritos até o momento tem sido associada com fatores adicionais de injúria muscular (1,10). Contrariando as comunicações de risco de rabdomiólise com fibratos, não há nenhum caso descrito nos Estados Unidos da ocorrência desta complicação em pacientes, sem disfunção renal, tratados em monoterapia com fenofibrato (13). Apesar da rabdomiólise geralmente ocorrer quando fibratos

são associados a estatinas, também se deve ter cautela nos pacientes em monoterapia (3).

O hipotireoidismo representa uma causa rara, porém comprovada de rabdomiólise e sempre deve ser suspeitado em pacientes que se apresentem com mialgias e altas concentrações séricas de enzimas musculares, mesmo na presença de outros fatores potencialmente determinantes de injúria muscular (1). No hipotireoidismo, a atividade mitocondrial em células musculares e algumas atividades metabólicas, incluindo o catabolismo de ácidos graxos, são inibidas, predispondo à rabdomiólise induzida por fibrato (4). A associação do uso de agentes hipolipemiantes e hipotireoidismo como um fator desencadeante de rabdomiólise sugere a necessidade da avaliação da função tireoidiana quando o tratamento com fibratos ou estatinas for considerado (1,14), especialmente em pacientes com doença renal crônica (1).

O mecanismo pelo qual os agentes hipolipemiantes induzem miopatia permanece obscuro (2,3,9). Fatores endócrinos, metabólicos e genéticos podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia (2,9). Sugere-se que os fibratos causem uma injúria em células de rabdomiossarcoma embrionárias *in vitro*, pela ativação do PPAR- α . Também é aventado que os fibratos apenas exacerbem uma miopatia mitocondrial latente pré-existente ou acelerem as mudanças fisiológicas na musculatura esquelética associadas ao envelhecimento (3,9). A miopatia geralmente aparece dentro de duas semanas após o início da terapia, entretanto, já foi também relatada após longos períodos de tratamento. Geralmente, a remissão rápida dos sintomas pode ser alcançada após a descontinuação do uso da medicação (2).

Conforme documentado em *clinical trials*, um aumento reversível da creatinina pode ocorrer durante tratamento com fibratos, com menor predisposição nos usuários de gemfibrozil (5,6,9). As alterações na creatinina já podem ser vistas com uma semana de uso do fibrato (5). Em um estudo recente, demonstrou-se que 8 a 18% dos pacientes em uso de fenofibrato com níveis normais de creatinina apresentavam um aumento de 5 a 8% em seus níveis basais (2). No estudo *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), a média da elevação da creatinina foi de 12% (6,9). Tem sido proposto que os fibratos possam aumentar a produção de creatinina e diminuir a produção de prostaglandinas vasodilatadores, provavelmente pela ação sobre o PPAR- α , o que contribui para redução reversível da função renal, porém sem alteração aparente sobre o *clearance* (5,6,9). Uréia e homocisteína também podem se elevar nesses pacientes (9). Apesar do aumento da creatinina observado no FIELD, o fenofibrato reduziu a progressão para microalbuminúria nos pacientes diabéticos estudados (6,9). Há ainda a descrição de toxicidade tubular ao fenofibrato, reversível após suspensão da medicação. Os candidatos à terapia com fibrato devem ter sua creatinina sérica mensurada antes do início do tratamento para controle e ajustes de doses conforme a função renal. Monitoração rotineira da creatinina não é necessária, porém se houver aumento significativo da creatinina em 30% sem outras causas aparentes, deve-se considerar redução ou suspensão do fibrato (5,9). A normalização dos níveis de creatinina sérica pode levar várias semanas após a retirada do medicamento (5).

Todos os fibratos possuem metabolização e excreção renal. O *National Kidney Foundation* (NKF) recomenda redução gradual da dose do fenofibrato de acordo com o *clearance* (abaixo de 90 ml/min), evitando uso em *clearance* menor que 15 ml/min. Fibratos podem ser usados em doença renal crônica estágio 5 quando a necessidade de redução de triglicerídeos é essencial, como em pacientes com triglicerídeos \geq 500 mg/dl e pacientes com triglicerídeos \geq 200 mg/dl com colesterol não-HDL \geq 130 mg/dl e intolerantes a estatinas. O *National Cholesterol Education Program's* (NCEP) *III Adult Treatment Panel (ATPIII)* adverte que insuficiência renal estágio 5 é contra-indicação ao uso de todos os fibratos (9). Baseado em informações

limitadas disponíveis, a NKF recomenda o uso de gemfibrozil como fibrato de escolha em pacientes transplantados renais ou com insuficiência renal crônica (5,9). O fenofibrato não deve ser administrado à pacientes em hemodiálise (9).

CONCLUSÃO

A rabdomiólise induzida por fibratos é uma condição rara, porém grave e potencialmente fatal. Geralmente está associada a outras condições predisponentes, como insuficiência renal e hipotireoidismo. Dessa maneira, os médicos precisam estar cientes dos potenciais efeitos colaterais destes agentes hipolipemiantes e, além disso, deve haver uma seleção rigorosa e um acompanhamento contínuo dos pacientes submetidos a este tratamento. Educação e esclarecimento sobre os riscos e sintomas de alerta e de potenciais efeitos adversos são necessários antes e durante o tratamento.

Referências

- Sousa AA, Kronit HS, Neves FAR, Amato AA. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in a patient with chronic kidney disease: na unusual presenting feature of hypothyroidism. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2009; 53/3.
- Tahmaz M, Kumbasar B, Ergen K, Karatemiz G, Kazancioglu. Acute renal failure secondary to fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis. **Renal Failure,** 2007; 29:927-930.
- Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. **Eur J Clin Pharmacol** 2009; 65: 1169-1174. 3
- Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, Utas C. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. **Inter Med,** 2008; 47: 1017-1019. 4
- Sica DA. Fibrate Therapy and Renal Function. **Current Atherosclerosis Reports** 2009; 11: 338-342. 5
- Usman M, Peter R. Fibrate therapy: safety considerations. **Current Opinion in Lipidology** 2007; 18: 702-704. 6
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. **NEJM** 2010. 7
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. **JAMA** 2004; 292: 2585-2590. 8
- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with Fibrate Therapy. **Am J Cardiol** 2007; 99(6A): 3C-18C. 9
- Archambeaud-Mouvieroux F, Lopez S, Combes C, Lassandre S, Amaniou M, Teissier MP, Galinat S. Rhabdomyolyse induite par le fénofibrate en monothérapie. **Rev Med Interne** 2006; 27(7): 573-574. 10
- Romero JB, Vásquez CR, Vacas IA. Rabdomiolisis por gemfibrozilo em un paciente con hipotiroidismo inadvertido. **An Med Interna** 2006; 23(10). Disponível em <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006001000011&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 02 jul. 2010. doi: 10.4321/S0212-71992006001000011.
- Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf** 2008; 16: 352-358.
- Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM. Fenofibrate Monotherapy Induced Rhabdomyolysis. **Diabetes Care** 2003; 26(8): 2482-2483.
- Satarasinghe RL, Ramesh R, Riyaz AA, Gunarathne PA, de Silva AP. Hypothyroidism is a predisposing factor for fenofibrate-induced rhabdomyolysis – patient report and literature review. **Drug Metabol Drug Interact** 2007; 22(4): 279-283.

Recebido em: 03-05-2010

Revisado em: 10-05-2010 e 17-05-2010

Aceito em: 24-05-2010

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Marina Rech Bay

Rua Padre Agostinho, n 227, apto 502, Mercês,

Curitiba – PR. CEP 80410-020

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

DEFICIÊNCIA DE IgA EM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

IgA DEFICIENCY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ANA PAULA FRANÇA MANTOVANI*
MARIEL PERINI MONCLARO*
THELMA L SKARE*

Descritores: Deficiência de IgA, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Imunodeficiência Primária
Key words: IgA deficiency, Lupus erythematosus systemic, Primary immunodeficiency

Resumo

A deficiência de Imunoglobulina A (DIgA) é a imunodeficiência primária mais comum e pode levar a quadros frequentes de infecções. Sua associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é de extrema importância dada a alta morbidade e mortalidade que as infecções causam nestes pacientes.

Objetivo: Demonstrar a prevalência da deficiência de IgA entre pacientes portadores de LES do sul do Brasil. Comparar o perfil clínico e de auto-anticorpos entre pacientes lúpicos com e sem DIgA.

Material e Métodos: Estudo incluindo 189 pacientes com LES submetidos à dosagem sérica de IgA pelo método de nefelometria, sendo considerados deficientes aqueles com IgA inferior à 50mg/L. Dados demográficos, de perfil clínico (artrite, psicose, convulsões, AVE, serosites, hemólise, leucopenia, plaquetopenia, nefrite) e de autoanticorpos (FAN, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-DNA, anti-RNP, LAC e aCL IgG e IgM) foram obtidos pela revisão de prontuários. Como controle, foram utilizados dados da literatura de estudo feito na mesma área geográfica. Os dados foram analisados por tabelas de frequência e contingência aplicando-se os testes de Qui-quadrado, *Fisher* e *Mann Whitney*.

Resultados: Foram encontrados 11 (6,17%) pacientes com a DIgA ($p < 0.001$). O perfil clínico de autoanticorpos dos pacientes com DIgA não foi diferente daquele dos pacientes sem essa deficiência.

Conclusão: Pacientes com LES têm maior prevalência de DIgA que população normal e não é possível caracterizar esses pacientes pelo perfil clínico ou de autoanticorpos.

Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1173-1176.

Abstract

IgA deficiency (IgAD) is the most common primary immunodeficiency and can cause frequent infections. The association of IgA deficiency with systemic lupus erythematosus (SLE) is very important because of the high morbidity and mortality rates of infections in patients with this disease.

Aim: To know the prevalence of IgA deficiency in SLE patients from southern of Brazil. To compare clinical and autoantibody profile of SLE patients with and without IgA deficiency.

Methods: This is a prospective study including 189 SLE patients that were submitted to seric IgA measurement by nephelometry method. Deficiency was considered with values under 50mg/dL. Demographic data, clinical profile (presence of arthritis, psychosis, convulsions, encephalic vascular accidents, serosites, hemolytic anemia, leucopenia, plaquetopenia and nephritis) and auto-antibodies profile (ANA, anti-Ro, anti-

-La, anti-Sm, anti-DNA, anti-RNP, LAC e aCL IgG e IgM) were obtained by chart review. As control we used literature data of study done in the same geographical area. Data was analysed through contingency and frequency tables, chi squared, Fisher and Mann Whitney tests.

Results: It was found IgA deficiency in 11 (6,17%) patients ($p < 0.001$). Association between IgA deficiency and clinical or autoantibody profile was not significant. **Conclusion:** We concluded that there is higher prevalence of IgA deficiency in lupus patients than in normal population and that it is not possible to identify IgA deficiency lupus patient by clinical or autoantibody profile. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1173-1176.**

INTRODUÇÃO

A imunoglobulina A (IgA) é a segunda imunoglobulina mais abundante em nosso organismo sendo identificada em duas formas: a IgA 1 e a IgA 2. A primeira é encontrada principalmente no soro e apresenta-se na forma monomérica não podendo ser transportada para as secreções mucosas (1,2). A IgA2 é a principal imunoglobulina das secreções exócrinas e do sistema de defesa das mucosas (IgAS), sendo encontrada na saliva, lágrimas, colostro, secreções nasal e gastrointestinal entre outras e tem a função de proteger as mucosas contra infecções, por fixar o complemento via alternativa e impedir a ligação dos vírus com as células epiteliais dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital. Assim sendo, ela tem importante atividade antiviral (1). Pode-se inferir, portanto, que a IgAS tem por finalidade limitar o processo infeccioso à porta de entrada.

A deficiência de IgA (DIgA) é a mais comum entre todas as imunodeficiências primárias (1,2). Esta tem uma prevalência variável de acordo com o perfil étnico da população estudada, indo de 1/500 em caucasianos (1) até 1/18.500 em asiáticos (2). A maioria dos pacientes com DIgA não possui doença aparente, mas alguns podem desenvolver quadros de infecções de repetição, atopias, distúrbios gastrointestinais, doenças auto-imunes, neoplasias e outras manifestações menos comuns (1). Foram também descritos casos de reações anafiláticas por transfusão de sangue contendo IgA (1,2).

A DIgA é definida como um nível sérico de IgA abaixo de 0,05g/l em pessoas com maiores de 4 anos de idade (3) e, em casos primários, resulta de uma falha na passagem das células B produtoras de IgM para IgA (4). A forma primária é uma doença de cunho genético com caráter poligênico (1). Vários haplótipos localizados no complexo principal de histocompatibilidade como os HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3, HLA-A29, HLA-B14 parecem estar associados, assim como determinados genes e produção de C4 e do TNF- α (1,4). O HLA-DRB1*1501 mostrou-se protetor quanto o desenvolvimento de

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

DSIgA em população espanhola (5). Já a deficiência adquirida de IgA parece ter relação com a exposição a drogas, infecções congênitas pelo vírus da rubéola, infecções por *Epstein Barr*, hepatite C, HIV, esplenectomia e transplante de medula óssea de doador com deficiência de IgA (1,6).

Um estudo de 126 brasileiros com DIgA demonstrou uma prevalência de 19% de casos com doenças auto-imunes sendo a tireoidopatia a mais comum (7). Outras doenças descritas em associação com esta imunodeficiência são Lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide, espondilite anquilosante, esclerodermia, psoríase, vitiligo, púrpura de *Henoch-Schönlein*, doença celíaca, *miastenia gravis* e *diabetes mellitus* (1,7). Em algumas das doenças anteriormente citadas tem sido descrita a presença de auto-anticorpos anti-IgA (1,8). A presença de outros auto-anticorpos circulantes (FAN, anticorpos contra eritrócitos e anti tire-oglobulina) sem doença clínica aparente, também tem sido observada em pacientes com DIgA (7).

A relação de LES com DIgA foi primeiramente descrita em 1962 por *West & Hong* (9) e, mais tarde, em 1965 por *Bachmann & cols.* (10) em uma menina de 15 anos de idade com LES, cuja irmã, também portadora de LES, tinha níveis séricos de IgA normais.

Estudos mais recentes mostram que a frequência dessa associação deve ser de 5.2% em pacientes com LES e de 2.6% em pacientes com a forma juvenil da doença (11-12). *Rankin e Isenberg* encontraram a prevalência de 5 pacientes com essa associação, em 96 pacientes lúpicos estudados (4). *Riffle & cols* constataram essa deficiência em 3 pacientes dos 72 estudados, uma porcentagem pouco maior que 4%, o que confirma os resultados obtidos nos outros trabalhos citados (13).

Interessantemente, determinadas drogas como sulfassalazina, d-penicilamina e fenitoína, conhecidas como causadoras de deficiência adquirida de IgA são, também, drogas indutoras de lúpus (1,4).

Como o defeito na síntese de IgA é, por si só, um elemento que predispõe a infecções, torna-se imperativo o estudo desta forma de deficiência em pacientes lúpicos em que as infecções estão entre as principais causas de morte. É neste contexto que se insere o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, tendo-se obtido o consentimento dos pacientes. Incluíram-se 189 pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com pelo menos 4 critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR) para o diagnóstico de LES (14). A amostra obtida foi composta por todos os pacientes que frequentaram o ambulatório de Reumatologia durante o período de junho de 2008 à junho de 2009 e que concordaram em participar do estudo. Nenhum dos pacientes incluídos estava em uso de medicação associada a deficiência adquirida de IgA, (sais de ouro, sulfassalazina, d-penicilamina ou fenitoína), ou possuía infecção pelo vírus da SIDA e da hepatite C.

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para dosagem de IgA por nefelometria, sendo considerados os valores de normais de 70 a 400 mg/dL. Considerou-se como sendo deficiente de IgA o paciente que apresentou níveis inferiores a 50 mg/L (2-4).

A seguir, procedeu-se à revisão dos prontuários médicos sendo registrados: dados demográficos (sexo, idade, tempo de diagnóstico do LES), presença de manifestações articulares e extra-articulares (serosites, psicose, convulsões, acidente vascular encefálico (AVE), anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia e nefrite). Considerou-se leucopenia os valores abaixo de 4.000 leucócitos/mm³ em duas ou mais ocasiões e trombocitopenia valores abaixo de 100.000 plaquetas/mm³ em duas ou mais ocasiões, na ausência de uso de droga indutora de citopenia. Foi considerado como portador de nefrite o pa-

ciente com alteração de sedimento urinário ou de função renal e com biópsia renal comprovando a sua presença.

A avaliação laboratorial incluiu a dosagem dos auto-anticorpos: anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP, anti-cardiolipina (aCl) IgG e IgM e anticoagulante lúpi-co (LAC).

Para controle utilizaram-se dados da literatura de estudo feito em 11.576 brasileiros saudáveis (doadores de sangue e grávidas saudáveis), que mostrou a prevalência de deficiência de IgA de 1 em 965 pessoas (15).

Os dados foram estudados por tabelas de frequência e contingência sendo usados os testes do Qui-quadrado e *Fisher* para análise de associações e de *Mann Whitney* para testes de correlação, com auxílio do software *Graph Pad Prism* 4.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 189 pacientes com LES estudados, 7 (3,7%) eram homens e 182 (96,3%) mulheres. A idade variou entre 15 e 64 anos (média de 36,2 ± 11,4) e o tempo de doença de 0,2 a 36,0 (média de 6,6 ± 5,8). A idade ao diagnóstico do LES variou entre 10 e 63,5 anos (média de 29,6 ± 10,9).

Dados quanto ao perfil clínico da amostra estudada encontram-se resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Achados clínicos em 189 pacientes com LES

Achado Clínico	Acometidos	Porcentagem
Artrite (n=188)	102	54.25%
Psicose (n=186)	6	3.22%
AVE (n=186)	10	5.37%
Convulsões (n=186)	17	9.13%
Serosite (n=177)	33	18.64%
Hemólise (n=187)	12	6.52%
Leucopenia (n=187)	51	27.27%
Plaquetopenia (n=187)	41	21.9%
Nefrite (n=189)	83	43.91%

n = amostra estudada

No que se refere ao perfil de auto-anticorpos apresentado por esta população, os dados estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2: Autoanticorpos na população de 189 pacientes com LES

Autoanticorpo	Positivos (%)
Anti DNA (n=189)	49 (25,92%)
Anti Ro/SSA (n=188)	73 (38,82%)
Anti La/SSB (n=188)	32 (17,02%)
Anti RNP (n=175)	45 (25,71%)
Anti Sm (n=176)	40 (21,39%)
aCl IgM (n=188)	22 (11,70%)
aCl IgG (n=189)	28 (14,81%)
LAC (n=175)	27 (14,42%)

n=número da amostra
LAC= Lúpus anticoagulante
aCl= anticardiolipina

Encontrou-se DIgA em 11 (6,17%) pacientes da amostra estudada. Comparando-se esta prevalência com dados da literatura que mostram a deficiência de IgA em 1:965 para a população brasileira (15), encontrou-se $p < 0.0001$.

Gênero e idade de início da doença dos pacientes com LES com e sem DIgA não foi estatisticamente diferente ($p=1,0$ *Fisher* e 0,71; *Mann Whitney* respectivamente).

Analisando-se os dados clínicos de pacientes com e sem DIgA, não se encontraram diferenças, como pode ser inferido pela observação dos dados da tabela 3.

Tabela 3: Comparação dos dados clínicos na população lúpica com e sem deficiência de IgA

Variável Clínica	Com DlgA	Sem DlgA	p(*)
	n=11	n=178	
Artrite (n= 102)	4 (36,36%)	98 (55,36%)	0,3502
Psicose (n=6)	0	6 (3,42%)	1,0000
Convulsões (n=17)	1 (9,09%)	16 (9,14%)	1,0000
AVE (n=10)	1 (9,09%)	9 (5,14%)	0,4649
Serosite (n=33)	1 (9,09%)	32 (19,27%)	0,6920
Hemólise (n=12)	0	12 (6,8%)	1,0000
Leucopenia (n=51)	4 (36,36%)	47 (26,7%)	0,4949
Plaquetopenia (n=41)	4 (36,36%)	37 (21,02%)	0,2609
Nefrite (n=83)	5 (5,45%)	78 (43,82%)	1,0000

DlgA= deficiência de IgA; n = amostra estudada; (*) = teste de Fisher

Ainda quanto ao perfil de auto-anticorpos nas populações com e sem deficiência de IgA, não se observou diferença entre os dois grupos analisados, como demonstram os dados da tabela 4.

Tabela 4: Comparação do perfil de auto- anticorpos em 189 pacientes com lúpus eritematosos sistêmico com e sem deficiência de IgA

Autoanticorpos	Com DlgA	Sem DlgA	p(*)
	n=11	n=178	
Anti DNA (n=189)	4 (36,36%)	45 (25,28%)	0,4797
Anti Ro (n=188)	4 (36,36 %)	65 (38,98%)	1,0000
Anti La (n=188)	1 (9,09%)	31 (17,51%)	0,6933
Anti RNP (n=175)	1 (9,09%)	44 (27,5%)	0,2918
Anti Sm = (n=176)	0	40 (22,72%)	0,1244
aCl IgM (n=177)	0	22 (13,25%)	0,3676
aCl IgG (n=189)	1 (9,09%)	26 (12,51%)	1,0000
LAC (n=175)	1 (9,09%)	26 (15,85%)	1,0000

DlgA= deficiência de IgA; n = amostra estudada; (*) = teste de Fisher

DISCUSSÃO

O estudo da presente amostra demonstrou claramente a existência de um aumento da deficiência de IgA nos pacientes com LES em relação a população normal da mesma área geográfica.

O LES é uma doença complexa, de curso e prognóstico variáveis, que afeta pessoas jovens, podendo repercutir de maneira importante na qualidade e no tempo de sobrevivência das pessoas. Comorbidades podem atuar de maneira a aumentar ainda mais a sua gravidade. A constatação de uma maior incidência de deficiência de IgA nos indivíduos com LES deve ser valorizada, podendo-se levantar pelo menos dois grandes argumentos para justificar a sua importância.

O primeiro é a possibilidade de existência de algum fator ligado à etiologia das duas doenças. É sobejamente documentado o fato de que doenças de auto-imunidade, não só o LES, são mais comuns nos indivíduos deficientes de IgA (1). As justificativas possíveis para esta associação seriam as da existência de um terreno genético predisponente comum às duas doenças ou o favorecimento do aparecimento de uma doença de auto-imunidade por infecções (principalmente as virais), que são mais comuns nestes pacientes (1). Muitas infecções virais têm sido implicadas no aparecimento do LES. Entre elas estão as infecções por Citomegalovírus (CMV) e EBV (16). Tal exposição poderia ser impedida por uma IgA em concentrações efetivas. Outra explicação dada é a de que a própria IgA sérica teria um efeito antiinflamatório (6,17). A

interação da IgA com o receptor Fcα da membrana de celular levaria a ativação do ITAM (*tyrosine based activation motif*) que, por sua vez, causaria o recrutamento da tirosina fosfatase SHP-1. Esta, por sua vez, levaria a inibição de várias reações inflamatórias e de auto-imunidade. A falta da IgA resultaria em abolição desse sinal inibitório (7).

Os segundo argumento diz respeito ao fato de que infecções encontram-se entre as maiores causas de mortalidade nesta população (18), podendo estar aumentadas nos deficientes de IgA.

Neste estudo, não foi possível identificar pacientes com LES e deficiência de IgA, se-ja do ponto de vista clínico, seja do ponto de vista de perfil de auto-anticorpos. Ao contrário dos resultados obtidos por Rankin & Senberg (4), nosso estudo não demonstrou relação significativa entre a DlgA e presença de anti-Sm ou anti-La (19). A prevalência do anticorpo anti-Sm, como um todo, foi muito mais alta na população descrita no trabalho supra citado do que na presentemente estudada. Também não obtivemos significância em relação aos outros auto-anticorpos estudados.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se inferir que pacientes com LES do Sul do Brasil apresentam uma maior prevalência de DlgA que a população não lúpica e que o perfil de auto-anticorpos, assim como de achados clínicos, não diferem nos pacientes lúpicos com e sem DlgA.

Referências

- Latiff A. HA, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. **Ann Clin Biochem.** 2007; 44: 131-139.
- Grumach AS, Jacob CMA., Pastorino AC. Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 1998; 44: 277-82
- Aghamohammadi A, Cherahi T, Gharagozlu M et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. **J Clin Immunol** 2009;29:130-6.
- Rankin E C; Isenberg DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. **Lupus.** 1997; 6:390-4
- Martinez A, Gual L, Fernandez-Arquero M, et al. Epistatic effects occurring among susceptibility and protective MHC genes in IgA deficiency. **Genes and Immunity.** 2003; 4: 316-20.
- Moares-Pinto MI, Farhat CK, Hanson L, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MMS. IgA Deficiency associated with human immunodeficiency virus infection. **Ver Inst Med trp São Paulo** 1995;35:209-10.
- Jacob CMA, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. **J Clin Immunol** 2008;S-1:S56-61.
- Petty RE, Palmer NR, Cassidy JT, Tubergen DG, Sullivan DB. The association of autoimmune diseases and anti-IgA antibodies in patients with selective IgA deficiency. **Clin Exp Immunol.** 1979; 37: 83-88.
- West CD, Hong R, Holland NH. Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. **J Clin Invest.** 1962; 41: 2054-64.
- Bachmann R, Laurell CB, Svenonius E.. Studies on the serum gamma 1A-globulin level. II. Gamma 1A-deficiency in a case of systemic lupus erythematosus. **Scand J Clin Lab Invest.** 1965; 17: 46-50.
- Jesus AA, Diniz JC, Liphaut BL, Jacob CMA, Carneiro Sampaio M, Silva CAA. Associação de imunodeficiências primárias com doenças auto-imunes na infância. **Rev. Bras. Reumatol.** 2007; 47:418-23.
- Cassidy JD, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. **Lupus.** 2007; 16: 647-50.
- Riffle G, Bielefeld P, Chalopin JM. Selective IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. **Ann Med Intern.** 1988; 139:134-7.
- Tutuncu ZN, Kalunian KC. The definition and Classification of systemic lupus erythematosus. In Wallace D, Hahn BH (eds) **Du-Bois' Lupus Erythematosus**, 2007, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, p.16-20.

15. Carneiro-Sampaio MMS, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araújo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. **Allergol et Immunopathol.** 1989; 17: 213-16.
16. Freire de Carvalho J, Pereira RM, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. **Front Biosci** 2009; 1:501-9.
17. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CAA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. **J Clin Immunol** 2008; 28 (S-1): S34-41.
18. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. **Rheumatology** 2009; 48: 673-5.
19. Azizah MR, Ainol SS, Kong NC, Normaznah Y, Rahim MN. HLA antigens in Malay Patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical and autoantibody expression. **Korean J Intern Med.** 2001;16:123-31

Recebido em: 09-03-2010
Aceito em: 16-03-2010

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma
Aprovação Comitê de Ética da Sociedade Evangélica Beneficente: no 2624/2008

Endereço para correspondência:
Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
80310-420 Curitiba PR

ARTIGO ORIGINAL

SUPLEMENTAÇÃO COM GLICINA ATENUA O DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE INDUZIDA POR L-GLUTAMATO MONOSSÓDICO EM RATOS

GLYCINE SUPPLEMENTATION ATTENUATES MSG-OBESITY DEVELOPMENT IN RATS

ANA ELIZA ANDREAZZI¹
SILVIONEY AUGUSTO DA SILVA²
ALEXANDRE SILVA CHAVES²
ERNESTO GOULART²
MARINA CAMPOS BARROS²
REBECCA VASCONCELLOS²
RENAN VILANOVA HOMEM DE CARVALHO²
LUIZ CARLOS DE CAIRES JÚNIOR²
RAÚL MARCEL GONZÁLEZ GARCIA²
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS¹

Descritores: Obesidade-MSG, Adipoquinas, Suplementação com Glicina.
Key words: Obesity MSG, Adipokines, Supplementary glycine

Resumo

A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de patologias como diabetes tipo 2, dislipidemias e doenças coronarianas. A literatura mostra que a obesidade está associada à inflamação do tecido adiposo branco com aumento da produção de adipoquinas. Leptina, resistina, IL-6 e TNF- α possuem papel crucial no desenvolvimento de resistência à insulina, um fator chave para o estabelecimento do diabetes tipo 2. Estudos mostram que o aminoácido glicina possui efeito protetor em doenças associadas com processo inflamatório. Um modelo experimental de obesidade em roedores obtido pelo tratamento neonatal com L-glutamato monossódico (MSG) cursa com resistência à insulina e aumento na expressão de leptina, IL-6 e TNF- α . O objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação com glicina no acúmulo de gorduras em ratos obesos-MSG. A ingestão de glicina reduziu 8% o acúmulo de gordura perigonadal e retroperitoneal nos ratos obesos-MSG ($p < 0.05$); o grupo controle-glicina apresentou uma redução de 14% na gordura perigonadal ($p < 0.05$). Em conclusão, a suplementação com glicina pode atenuar a instalação da obesidade-MSG em ratos. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1177-1180.**

Abstract

Obesity is an important risk factor for type 2 diabetes, dyslipidemia, and cardiovascular diseases development. The inflammation process in white adipose tissue is associated to obesity, characterized by abnormal adipokine production. These adipokines like leptin, resistin, IL-6 and TNF- α contribute to insulin resistance, a key factor for diabetes type 2 development. It has been shown that the amino acid glycine has protective effect against diseases associated with inflammatory processes. An experimental model of hypothalamic obesity obtained by neonatal treatment with monosodium L-glutamate (MSG) presents insulin resistance and increased adipokines expression like leptin, IL-6 and TNF- α . Thus, our goal was to evaluate the effects of glycine intake on fat pad accumulation in MSG-obese rats. Glycine intake reduced 8% on fat pads in obese group ($p < 0.05$); control-glycine group presented a de-

crease of 14.4% in perigonadal fat pad ($p < 0.05$). In conclusion, glycine supplementation may attenuate MSG-obesity onset in rats. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1177-1180.**

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma epidemia mundial e o principal fator para o desenvolvimento de síndrome metabólica caracterizada por resistência à insulina, dislipidemia, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e inflamação, todas estritamente relacionadas com a adiposidade. O aumento da incidência de obesidade, especialmente nos países ocidentais, é resultado das mudanças no estilo de vida como aumento do sedentarismo e de maus hábitos alimentares caracterizado pelo maior consumo de alimentos com alto teor de gorduras (1). A literatura mostra que a obesidade está associada com um processo inflamatório crônico do tecido adiposo branco (TAB) (2,3). O TAB é o sítio fisiológico de armazenamento de lipídios e tem sido recentemente reconhecido como participante ativo de numerosos processos fisiológicos e patofisiológicos por sintetizar e secretar TNF- α , IL-6 e resistina, citocinas importantes no desenvolvimento de resistência à insulina e Diabetes tipo 2 (4).

O sistema nervoso central (SNC) tem sido reconhecido desde a última década como um fator chave no controle da homeostase energética com especial atenção para o hipotálamo na regulação da ingestão alimentar e controle do peso corporal (5,6). Os experimentos de *Anand* e *Brobeck* em 1940 foram pioneiros em demonstrar que após lesões eletrolíticas no núcleo ventromedial do hipotálamo de camundongos ocorria aumento da ingestão de alimentos e ganho de peso; entretanto, lesões na área hipotalâmica lateral induziam redução do consumo alimentar desencadeando redução de peso e até mesmo morte por inanição (7).

O modelo experimental de obesidade induzida por L-glutamato monossódico (MSG) tem sido muito utilizado por ser representativo das alterações metabólicas observadas em humanos. A administração neonatal de MSG produz lesões no núcleo arcuado (ARC) e eminência média hipotalâmica (8,9). Após repetitivas doses de MSG, roedores desenvolvem obesidade na vida adulta, caracterizada pela hipertrofia dos adipócitos (10) e aumento na gordura da carcaça (11). Além disso, o modelo de obesidade-MSG apresenta hiperinsulinemia e resistência

¹Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá/PR – Brasil (local de realização do presente trabalho)

²Laboratório de Biologia Celular, Departamento de Biologia, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora/MG – Brasil
E-mail: anaelizabio@yahoo.com.br

à insulina (12,13).

Contudo, diferentemente de outros modelos de obesidade, roedores obesos-MSG são hipofágicos, devido à destruição dos neurônios no ARC, pois apresentam menor liberação de NPY, um peptídeo orexigênico. Apesar da diminuição da produção do NPY, este modelo animal desenvolve obesidade. Segundo alguns estudos o aumento da adiposidade desenvolvida por estes animais é devido à menor atividade simpática com conseqüente diminuição da taxa metabólica (8). De acordo com *Djazayery* e cols a obesidade MSG é conseqüência de uma menor taxa metabólica e não de um aumento na ingestão alimentar (14).

A literatura mostra que a suplementação com glicina melhora o perfil inflamatório de citocinas na obesidade-MSG (15); porém, ainda não existem dados mostrando o impacto da suplementação na evolução do peso corporal e na massa de gorduras em animais obesos. Portanto, os objetivos do presente trabalho são avaliar os efeitos da administração de glicina na massa corporal e massa adiposa de ratos obesos-MSG; e, verificar se a suplementação com glicina afeta a ingestão de água e ração nesses animais.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção e manutenção dos animais

Foram utilizados ratos Wistar machos obtidos através do cruzamento de matrizes provenientes do biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada de 23± 2o C e fotoperíodo com ciclo claro-escuro de 12 horas. Todos os procedimentos descritos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEM.

Indução da obesidade e sacrifício dos animais

Ratos Wistar machos receberam durante os 5 primeiros dias de vida injeções subcutâneas de MSG na dose de 4mg/g de peso do animal (a indução da obesidade por MSG ocorre na vida neonatal). Animais controles receberam solução salina. Aos 21 dias os animais foram desmamados e subdivididos em 4 grupos: Controle, Controle-Glicina, MSG e MSG-Glicina. Aos 90 dias, os animais foram sacrificados com uma dose letal de tiopental de sódio (45mg/Kg massa corporal) e eviscerados. A obesidade foi predita pelo cálculo do Índice de *Lee* [peso corporal (g)^{1/3}/ comprimento naso-anal (cm) x 1000] e, também, estimada pelo peso das gorduras retroperitoneal e perigonadal.

Acompanhamento dos animais e suplementação com glicina

Durante os 90 dias de duração do experimento, os animais foram pesados a cada dois dias, a partir do desmame, para estabelecer a curva de crescimento. Da mesma forma, o consumo de ração e de água foi mensurado. Após do desmame, aos 21 dias de vida, a glicina será administrada na água na concentração de 0,1g/Kg de peso de animal de acordo com protocolo proposto por *Alarcon-Aguillar* e colaboradores (2008) (16). Através da massa corporal total de ratos de cada ninhada calculamos a quantidade de glicina administrada na água; a quantidade calculada foi diluída em 500mL de água.

RESULTADOS

A figura 1 mostra a evolução do peso corporal (gráfico A) e a área sob a curva do peso corporal (gráfico 2). O tratamento com MSG causou uma redução de 19,5% na área sob a curva do peso corporal comparado ao grupo controle (p<0,05). A suplementação com glicina não afetou esse parâmetro nos grupos controle e MSG. Como mostrado na figura 2, o índice de *Lee* aumentou 8,1% no grupo MSG comparado aos con-

troles sem suplementação (p<0,05). Novamente, a ingestão de glicina não causou alteração no índice de *Lee* nos ratos obesos-MSG e controle.

Figura 1: **Efeito da suplementação com glicina na evolução do peso corporal de ratos obesos-MSG.** Evolução do peso corporal (A) e área sob a curva do peso corporal (B). As barras representam a média±EPM de 5 ninhadas para cada grupo. As letras sobre as barras representam diferenças significativas, evidenciadas por ANOVA, entre os grupos: a) controle; b) controle-glicina; c) MSG e d) MSG-glicina. *p<0.05 evidenciado pelo Teste T de *Student*.

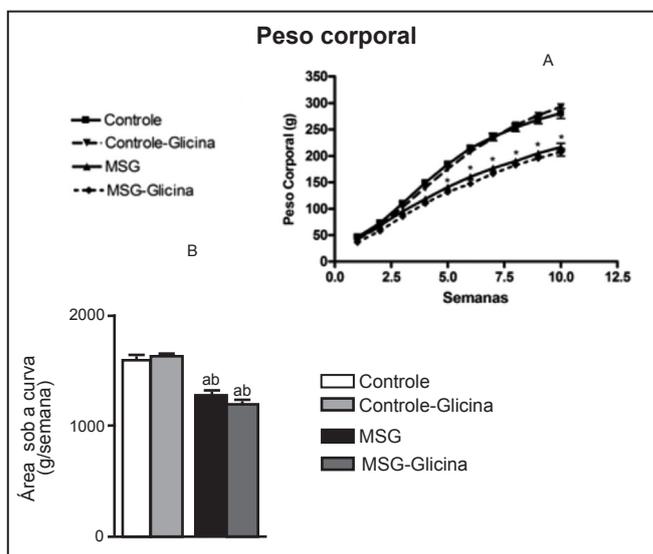
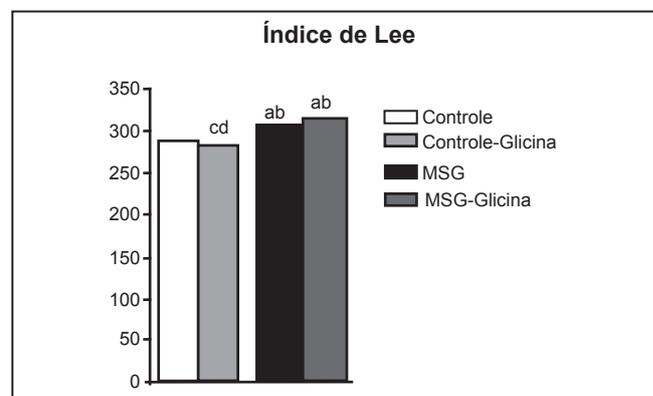


Figura 2: **Efeito da suplementação com glicina no Índice de Lee de ratos obesos-MSG.** As barras representam a média±EPM de 15 animais para cada grupo. As letras sobre as barras representam diferenças significativas, evidenciadas por ANOVA, entre os grupos: a) controle; b) controle-glicina; c) MSG e d) MSG-glicina.



Os ratos obesos-MSG apresentaram uma redução significativa de 14,6% e 25,5% no consumo de ração e de água, respectivamente (p<0,05). A suplementação com glicina não alterou a ingestão alimentar e o consumo de água nos ratos MSG e controles (Figura 3).

A figura 4 mostra que o tratamento com MSG induziu um aumento de 65,5% e 48,12% nas gorduras perigonadal e retroperitoneal, respectivamente, quando comparado com os ratos controle (p<0,001). Entretanto, o tratamento com glicina causou uma redução de 8% nessas gorduras no grupo MSG-glicina comparado aos ratos-MSG (p<0,05). Os ratos controle-glicina apresentaram uma redução de 14,4% na gordura perigonadal em relação aos controles não suplementados (p<0,05).

Figura 3: Efeito da suplementação com glicina no consumo de água e ração de ratos obesos-MSG. As barras representam a média±EPM de 5 ninhadas para cada grupo. As letras sobre as barras representam diferenças significativas, evidenciadas por ANOVA, entre os grupos: a) controle; b) controle-glicina; c) MSG e d) MSG-glicina.

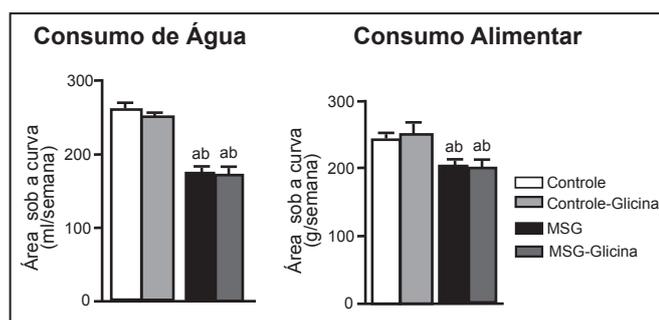
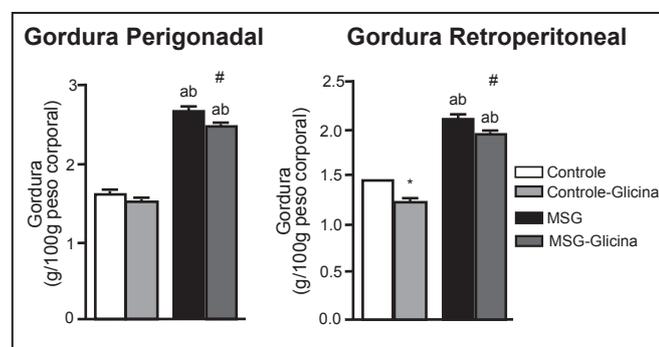


Figura 4: Efeito da suplementação com glicina no acúmulo de gordura de ratos obesos-MSG. As barras representam a média±EPM de 15 animais para cada grupo. As letras sobre as barras representam diferenças significativas, evidenciadas por ANOVA, entre os grupos: a) controle; b) controle-glicina; c) MSG e d) MSG-glicina. *p<0.05 comparado ao controle; # p<0.05 comparado ao MSG.



DISCUSSÃO

Na obesidade, a produção e liberação de citocinas como TNF- α e interleucina-6 (IL-6) está aumentada no TAB. Dados indicam que o TAB de obesos está infiltrado por macrófagos, os quais podem ser os responsáveis pela produção local de citocinas pró-inflamatórias. O mecanismo celular e molecular responsável por essa infiltração ainda não é totalmente conhecido, mas alguns autores sugerem que macrófagos presentes no TAB possam ser derivados de pré-adipócitos (17). Interessantemente, a redução do peso corporal está associada com redução na infiltração de macrófagos no TAB e com melhora no perfil inflamatório (6).

Diversos fatores derivados não somente dos adipócitos, mas também de infiltrados de macrófagos, provavelmente contribuem para a patogênese da resistência à insulina. Camundongos transgênicos que não produzem TNF- α ou o seu receptor apresentam aumento na sensibilidade e resposta à insulina (18). O TNF- α induz fosforilação do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina, fato que impede a interação da proteína IRS-1 com a subunidade beta do receptor interrompendo a via de sinalização da insulina. Ao contrário, a expressão e níveis plasmáticos de adiponectina (um sensibilizador de insulina) estão *down* regulados na obesidade (19).

Os aminoácidos (AA) são definidos como substâncias orgânicas que contêm ambos os grupos amino e ácido carboxílico. Exceto para a glicina, todos os AA possuem um carbono assimétrico e exibem atividade óptica sendo que a configuração absoluta dos AA (L- ou D-isômeros) está definida com referência ao gliceraldeído. Deve ser considerado que na constituição da maior parte dos organismos vivos os AA se apresentam como L-isômeros. Devido às variações em cadeias laterais (grupos R) os AA apresentam marcadas diferenças nas propriedades e funções bioquímicas (20).

Já está bem determinado que os aminoácidos, além da participação na formação de proteínas, exercem o papel de sinalizadores celulares e são precursores de moléculas sinalizadoras como hormônios e mediadores locais, participando então de diversos processos celulares (20). Dentre estes papéis destaca-se a ação dos aminoácidos sobre o metabolismo e a nutrição. Por exemplo, a alanina participa da regulação da gliconeogênese, a tirosina serve de substrato para a síntese de catecolaminas, a lisina regula a síntese de óxido nítrico (NO), a arginina é precursora de NO (20,21). Vários aminoácidos também estão envolvidos na regulação da resposta imune: glicina, treonina, prolina e asparagina, entre outros (15,20). A glicina é um aminoácido que age como neuro modulador e um neuro transmissor (20)

Alarcon-Aguilar e cols mostraram que camundongos obesos-MSG ingerem menor quantidade de água que os animais controles, dados que corroboram nossos resultados. Quanto a este dado não existem explicações para este comportamento na literatura. No presente estudo, avaliou-se a ingestão de água para verificar se a suplementação com glicina poderia afetar a palatabilidade, no entanto, a administração do aminoácido não afetou esse parâmetro.

Dados de *Alarcon-Aguilar* e cols com camundongos obesos-MSG mostraram que esses animais apresentam aumento do RNAm e da proteína TNF- α e aumento do RNAm de IL-6 e que a suplementação com glicina por 30 dias nos animais obesos reduziu a expressão e concentração dessas citocinas semelhante aos níveis dos animais controles (16). Dados anteriores mostraram que a glicina, *in vitro*, reprime a expressão destas citocinas pró-inflamatórias em monócitos e células Kupffer no fígado. Além disso, a concentração de leptina e resistina também se reduziram (15). Neste estudo, o tratamento com o aminoácido não alterou parâmetros bioquímicos como colesterol total, triglicerídeos e creatinina nos animais obesos-MSG comparados aos controles; tampouco, reduziu a intolerância à glicose observada nesses animais. Os autores não observaram alterações no percentual de gordura dos animais obesos (16).

Recentemente, *Almanza-Perez* e cols confirmaram que a suplementação com glicina em ratos adultos obesos MSG possui efeito anti-inflamatório e que esse efeito pode ser regulado pela expressão de PPAR- γ . Os PPAR são moléculas produzidas pelo tecido adiposo e membros de uma família de receptores nucleares atuando como fatores de transcrição. De acordo com os autores, o PPAR- γ aumenta os níveis de adiponectina e diminui a expressão de resistina e TNF- α , contribuindo para aumentar a sensibilidade à insulina e, portanto, reduzir a adiposidade (23).

Hafidi e colaboradores usando um modelo animal de obesidade intra-abdominal, induzida por adição de sucrose na água, mostraram que a suplementação com glicina, na vida adulta, reduz o acúmulo de gordura no grupo obeso (24). O presente trabalho, pela primeira vez, mostrou redução no acúmulo de gorduras nos animais obesos e controles suplementados com o aminoácido glicina após o desmame.

Dados da literatura mostram que camundongos obesos MSG possuem menor conteúdo total de catecolaminas nas glândulas adrenais (13). As catecolaminas da medula adrenal possuem papel importante na regulação do metabolismo intermediário, afetando a produção e utilização de glicose, a mobilização de gorduras e o metabolismo protéico (25). Falhas nos mecanismos de liberação e/ou produção de catecolaminas podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Além disso, alguns artigos têm mostrado que a glicina pode induzir a secreção de catecolaminas da medula adrenal por um mecanismo ainda pouco conhecido via ativação de receptores de membrana ou, ainda, via captação desse aminoácido (21,26). Sugere-se que a redução na massa adiposa dos ratos suplementados com glicina possa ser consequência, pelo menos em parte, de um efeito estimulatório da glicina na secreção de catecolaminas;

porém, estudos que avaliem o papel do aminoácido glicina na secreção desses hormônios serão necessários para esclarecer nossa hipótese (13,21,26).

CONCLUSÃO

Sugerimos que a suplementação precoce com glicina prolongada até a vida adulta (21 aos 90 dias) além de induzir redução na adiposidade dos animais MSG-GLICINA causou forte redução na adiposidade dos ratos controle GLICINA. No entanto, estudos são necessários para verificar se a suplementação de glicina na dieta aumenta a secreção de catecolaminas, o que poderia contribuir para reduzir o percentual de gordura nos animais que recebem a suplementação de glicina.

Referências

- 1- Vernochet, C.; Peres, S.B.; Farmer, S.R. Mechanisms of obesity and related pathologies: Transcriptional control of adipose tissue development. **FEBS J** 276: 5729–5737, 2009.
- 2- Williams, G., Bing, C., Cai, X.J., Harrold, J.A., King, P.J., Liu, X.H. The hypothalamus and the control of energy homeostasis Different circuits, different purposes. **Physiol Behav** 74: 683-701, 2001.
- 3- Berthoud, H.R.; Morrison, C. The brain, appetite and obesity. **Ann Rev Psychol** 59: 55–92, 2008.
- 4- Brobeck, J.R. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. **Physiol Rev** 26:541–59, 1946.
- 5- Hotamisligil, G.S.; Shargill, N.S.; Spiegelman, B.M.; Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance. **Sci** 259:87–91, 1993.
- 6- Eder, K.; Baffy, N.; Falus, A.; Fulop, A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. **Inflamm Res DOI** 10.1007/s00011-009-0060-4, 2009.
- 7- Goldberg, R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. **J Clin Endocrinol Metab** 94 (9):3171-82, 2009.
- 8- Bunyan, J.; Murrell, E.A.; Shah, P.P. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. **Brit J Nutr** 35: 25-39, 1976.
- 9- Leigh, F.S.; Kaufman, L.N.; Young, J.B. Diminished epinephrine excretion in genetically obese (ob/ob) mice and monosodium glutamate-treated rats. **Int J Obes Relat Metab Dis** 16: 597-604, 1992.
- 10- Dolnikoff, M.; Martin-Hidalgo, A.; Machado, U.F.; Lima, F.B.; Herrera, E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. **Int J Obes Relat Metab Dis** 25: 426-433, 2001.
- 11- Balbo, S.L.; Grassioli, S.; Ribeiro, R.A.; Bonfleur, M.L.; Gravena, C.; Brito, M.N.; Andreazzi, A.E.; Mathias, P.C. and Torrezan, R. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. **Endocr** 31:142 – 148, 2007.
- 12- Fabres-Machado, U.; Saito, U. The effect of adipose cell size on the measurement of GLUT 4 in the adipose tissue of obese mice. **Braz J Med Biol Res** 28: 369-376, 1995.
- 13- Andreazzi, A.E.; Scamparin, D.X.; Mesquita, F.P.; Balbo, S.L.; Gravena, C.; De Oliveira, J.C.; Rinaldi, W.; Garcia, R.M.; Grassioli, S.; Mathias, P.C. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol** 201(3):351-9, 2009.

- 14- Djazayeri, A.; Miller, D. S.; Stock, M. J. Energy balances in obese mice. **Nutr Metab** 23 (5): 357–367, 1979.
- 15- Garcia-Macedo, R.; Sanchez-Muñoz, F.; Almanza-Perez, J.C.; Duran-Reyes, G.; Alarcon-Aguilar F.; Cruz, M. Glycine increases mRNA adiponectin and diminishes pro-inflammatory adipokines expression in 3T3-L1 cells. **Eur J Pharmacol** 587: 317–321, 2008.
- 16- Alarcon-Aguilar, F.J.; Almanza-Perez, J.; Blancas, G.; Angeles, S.; Garcia-Macedo, R.; Roman, R.; Cruz, M. Glycine regulates the production of pro-inflammatory cytokines in lean and monosodium glutamate-obese mice. **Eur J Pharmacol** 599(1-3):152-8, 2008.
- 17- Vachharajani, V.; Granger, D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. **IUBMB Life** 61 (4):424-30, 2009.
- 18- Nieto-Vazquez, I.; Fernández-Veledo, S.; Krämer, D.K.; Vila-Bedmar, R.; Garcia-Guerra, L.; Lorenzo, M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . **Arch Physiol Biochem** 114(3):183-94, 2008.
- 19- Andersson, C.X.; Gustafson, B.; Hammarstedt, A.; Hedjazifar, S.; Smith, U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. **Diabetes Metab Res Rev** 24(8):595-603, 2008.
- 20- Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids** 37:1–17, 2009.
- 21- Yadid, G.; Zinder, O.; Youdim, M.B. Effects of the glycine prodrug milacemide (2-N-pentylaminoacetamide) on catecholamine secretion from isolated adrenal medulla chromaffin cells. **Br J Pharmacol** 104(3):760-4, 1991.
- 22- Alarcon-Aguilar, F.J.; Zamilpa, A.; Perez-Garcia, M.D.; Almanza-Perez, J.C.; Romero-Núñez, E.; Campos-Sepulveda, E.A.; Vazquez-Carrillo, L.I.; Roman-Ramos, R. Effect of Hibiscus sabdariffa on obesity in MSG mice. **J Ethnopharmacol** 114 (1):66-71, 2007.
- 23- Almanza-Perez, J.C.; Alarcon-Aguilar, F.J.; Blancas-Flores, G.; Campos-Sepulveda, A.E.; Roman-Ramos, R.; Garcia-Macedo, R.; Cruz, M. Glycine regulates inflammatory markers modifying the energetic balance through PPAR and UCP-2. **Biomed Pharmacother Article in Press Oct** 17, 2009.
- 24- Hafidi, M.E.; Pérez, I.; Zamora, J.; Soto, V.; Carvajal-Sandoval, G.; Banhos, G. Glycine intake decreases plasma free fatty acids, adipose cell size, and blood pressure in sucrose-fed rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 287: R1387–R1393, 2004.
- 25- Del Rio, G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. **International J Obes** 24 (2): S89 – S91, 2000.
- 26- Yadid, G.; Goldstein, D.S.; Pacak, K.; Kopin, I.J.; Golomb, E. Functional alpha 3-glycine receptors in rat adrenal. **Eur J Pharmacol** 288 (3):399-401, 1995.

Recebido em: 12-04-2010

Revisado em: 17-05-2010 e 26-05-2010

Aceito em: 28-05-2010

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para Correspondência:

Ana Eliza Andreazzi

Universidade Estadual de Maringá

Departamento de Biologia Celular e Genética

Laboratório de Biologia Celular da Secreção

Avenida Colombo 5790 Bloco H-67, S/019, 87020-900 Maringá PR/Brasil

ARTIGO ORIGINAL

PROGRAMA PÉ DIABÉTICO: AÇÃO PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA

DIABETIC FOOT PROGRAM: ACTION FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

CRISTINA ELENA PRADO TELES FREGONESI¹
CLÁUDIA REGINA SGOBBI DE FARIA¹
DALVA MINONROZE ALBUQUERQUE FERREIRA¹
MARCELA REGINA DE CAMARGO²
ALESSANDRA REZENDE MARTINELLI²
ANDREA JEANNE LOURENÇO NOZABIELI²
ALESSANDRA MADIA MANTOVANI¹

Descritores: Diabetes Mellitus; Neuropatia Periférica; Pé Diabético, monofilamento Semmes-Weinstein
Key words: Diabetes Mellitus, Neuropathy Peripheral, Diabetic Foot, Semmes-Weinstein esthesiometer

Resumo

Objetivo: Verificar o grau de comprometimento neuro-sensorio-motor dos tornozelos e pés de uma população diabética.

Material e Métodos: 102 indivíduos com Diabetes Mellitus foram submetidos à avaliação somatossensitiva dos pés, através da estesiometria com monofilamentos *Semmes-Weinstein*, os quais foram aplicados em pontos pré-determinados. A ausência de resposta ao monofilamento de 10g foi indicativa da presença de neuropatia diabética. Os indivíduos foram submetidos também a uma avaliação clínica relacionada com os sinais e sintomas de neuropatia.

Resultados: Os dados referentes à inspeção demonstraram que 32,35% dos indivíduos apresentavam fissuras, 75,49% ressecamento e 78,43% calosidade. Nos achados clínicos, obteve-se uma homogeneidade nos sintomas de formigamento, queimação, dormência e quadro álgico. As palpções dos trajetos superficiais dos nervos tibial posterior e fibular comum apresentaram-se alteradas em 42% dos sujeitos. A neuropatia diabética periférica (NDP) pôde ser diagnosticada na maior parte dos indivíduos avaliados (63,73%), sendo que 16,67% da amostra apresentaram perda da sensibilidade protetora superficial (resposta positiva inicial à 10g de pressão), 22,55% perda da sensibilidade profunda e a anestesia foi encontrada em 24,51% dos avaliados. A proporção dos diabéticos com déficit de sensibilidade e de força foi diferente da proporção entre aqueles sem alteração nenhuma.

Conclusão: A detecção do “pé em risco” pôde ser realizada facilmente, com métodos simples e de baixo custo. Na população estudada, grande número de diabéticos já apresentava doença neuropática avançada. Com o diagnóstico precoce da neuropatia, esses indivíduos poderão ser orientados em relação aos cuidados gerais para prevenção de incapacidades, minimizando a possibilidade de apresentarem complicações nos pés. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1181-1185.**

Abstract

Objective: Assessing ankles and feet neuro-sensory-motor involvement degree of the diabetic population. Subjects and **Methods:** 102 subjects with diabetes mellitus were submitted to sensory evaluation feet by *Semmes-Weinstein* esthesiometer with monofilament that were applied at pre-determined

in the plantar surface. The lack of response to 10g monofilament was diabetic neuropathy presence indicative. The subjects also underwent a clinical assessment related to the neuropathy signs and symptoms. **Results:** The data relating to the inspection show that 32.35% of individuals had cracks, 75.49% dry skin and 78.43% callosity. There was homogeneity in symptoms of tingling, burning, numbness and pain. The common peroneal and posterior tibial nerves pathways palpation showed up changed in 42% of subjects. In sensory evaluation, the peripheral diabetic neuropathy was diagnosed in most individuals (63.73%). 16.67% of sample had protective superficial sensibility loss (initial positive response pressure of 10g), 22.55% had only a sensitivity to deep pressure and 24.51% was observed plantar anesthesia. People with diabetic proportion with sensitivity deficit and force were different from the people proportion without any amendment. **Conclusions:** The foot at risk early detection could be easily performed with simple methods and low cost. In this population, large number of diabetic neuropathic disease had already advanced. With early diagnosis of this condition, such individuals could be targeted for general care to prevent disability, minimizing the possibility of complications in the feet. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1181-1185.**

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) pode ser considerado um problema mundial de saúde pública devido ao número de pessoas afetadas, às suas complicações e incapacitações, e ao elevado custo financeiro da abordagem terapêutica (1,2). Uma de suas comorbidades mais frequentes é a Síndrome do pé diabético (SPD), definida por quaisquer lesões agudas ou crônicas que ocorrem nos pés de portadores de DM. É caracterizada pela presença de infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos, associada às anormalidades neurológicas e aos vários graus de vasculopatia no membro inferior. Em geral, é resultante da tríade composta por neuropatia diabética periférica (NDP), doença vascular periférica e infecção local (3,4).

Ainda não há consenso sobre qual elemento dessa tríade se manifesta primeiro, contudo, sinais e sintomas da NDP podem ser precocemente observados (5). Geralmente, inicia-se com acometimento das terminações nervosas das fibras sensitivas e, com o passar do tempo, nota-se surgimento de um comprometimento neuro-motor, envolvendo principalmente a musculatura intrínseca dos pés, que por serem responsáveis pela manutenção da abóbada plantar, geram redução da amplitude

¹Departamento de Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista – Presidente Prudente.

²Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista – Presidente Prudente.

³Curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista – Presidente Prudente.

E-mail: cristina@fct.unesp.br

de movimento das articulações envolvidas e o aparecimento de deformidades (6,7,8).

Além disso, ainda à medida que a neuropatia progride, desenvolvem-se pontos de alta pressão, identificados por áreas de calosidades, onde se originam úlceras e focos de infecção devido à abrasão e compressão continuada (9). As lesões podais, por sua fisiopatologia, podem levar à amputação de pequenos ou grandes segmentos dos membros inferiores.

A prevenção desta doença, além da otimização do tratamento medicamentoso, pode ser feita de maneira simples e barata, por meio de medidas simples como educação do paciente e seus familiares e também pela conscientização da equipe de saúde no sentido de reconhecer o pé em risco e intervir precocemente em caso de lesões (2,3,10). O exame clínico é a melhor ferramenta diagnóstica da qual se dispõe para essa enfermidade e, dessa forma, acredita-se que o desenvolvimento de um programa de baixo custo para o “cuidado com os pés” possa trazer importantes benefícios aos portadores de DM (3,4,10). Infelizmente, apenas uma pequena parcela dos diabéticos conhece o quadro da SPD e seguem as orientações necessárias. Scheffel *et al.* (11) relatam dados discordantes em estudos populacionais direcionados às complicações crônicas do DM. Um dos maiores problemas relacionados a essa questão é o diagnóstico ainda tardio do DM, que por vezes é descoberto a partir da manifestação de uma de suas co-morbidades (12,13). Mesmo em pacientes com o diagnóstico precoce de DM, a investigação de NDP tem sido realizada tardiamente, quando o quadro de SPD já se instalou e muitas vezes já há necessidade de amputação de um segmento corporal (14).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma avaliação das condições gerais dos pés, buscando identificar a presença de sinais e sintomas de neuropatia diabética periférica (NDP) em uma amostra casual de diabéticos e verificar, na população estudada, se existe e como ocorre a associação entre déficit de sensibilidade somatossensitiva e de força muscular, no intuito de investigar a intensidade do comprometimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do estudo 102 indivíduos portadores de DM, avaliados através do Projeto de Extensão Universitária “Programa Pé Diabético” da FCT/UNESP, o qual visa à educação, prevenção e tratamento de portadores de SPD. As avaliações foram realizadas no Laboratório de Estudos Clínicos em Fisioterapia (LECFisio) da FCT/UNESP e no Setor de Fisioterapia do Ambulatório de Dermatologia do Centro de Saúde I do Município de Presidente Prudente.

Precedendo o exame físico, foi coletada a história clínica, sendo abordados itens como o tempo de duração do diabetes, presença de formigamento, queimação, dormência, quadro algíco e alteração de temperatura. Em seguida, foi realizada a inspeção dos pés, para serem verificadas as presenças de ressecamento, calosidades, fissuras, ferimentos, ulcerações e amputações. Além disso, foi realizada a palpação dos trajetos mais superficiais dos nervos tibial posterior, na borda inferior do maléolo interno e fibular comum, na junção da cabeça ao corpo da fibula, em busca da presença de dor.

A força muscular foi testada manualmente nos músculos extensor do hálux, extensor dos artelhos, dorsiflexores e eversores do tornozelo. O sistema de graduação para avaliar o teste de força, foi baseado por protocolos estabelecidos (15).

A avaliação somatossensitiva foi realizada através do teste com estesiômetro *Semmes-Weinstein* (SorriBauru®, Bauru, Brasil) que define a perda da sensação protetora no pé (16,17,18). Os monofilamentos de *nylon* foram pressionados em nove áreas plantares e em duas áreas dorsais, correspondentes aos dermatômos dos nervos tibial anterior e fibular comum (Figura 1). Foram utilizados todos os seis monofilamentos do estojo: verde (0,05g), azul (0,2g), violeta (2,0g), vermelho escuro (4,0g), laranja (10g) e vermelho magenta (300g). Durante a realização do teste o indivíduo permaneceu em decúbito dorsal, com a visão ocluída

e o examinador realizou uma pressão do monofilamento sobre a pele, até que este se curvasse. Os indivíduos foram orientados a se manifestarem verbalmente a partir do momento que percebessem o toque do monofilamento em sua pele (19,20).

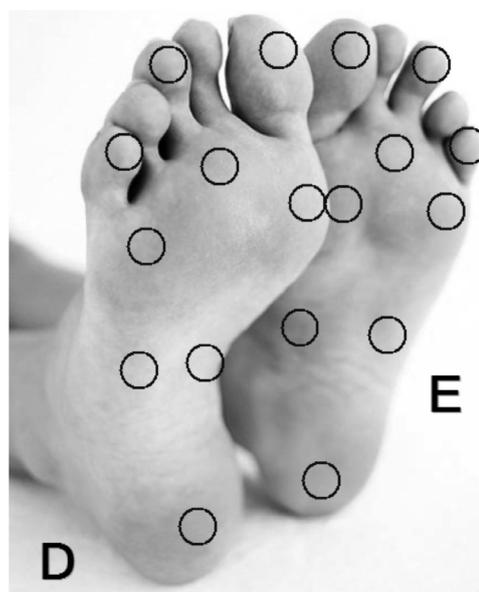


Figura 1. Regiões podais submetidas à avaliação somatossensitiva com o estesiômetro.

(D: Direito; E: Esquerdo).

A interpretação das respostas de sensibilidade, dos 11 pontos testados em ambos os pés deu-se da seguinte forma:

- Respostas iniciais aos monofilamentos verde, azul e violeta corresponderam a valores normais de sensibilidade;
- Respostas iniciais ao monofilamento vermelho escuro (4,0g) foram classificadas como diminuição da sensibilidade protetora no pé;
- Resposta inicial, em pelo menos um ponto, ao monofilamento laranja (10g), foi considerada como perda da sensação protetora;
- Quando ocorria, em pelo menos um ponto avaliado, resposta apenas ao monofilamento de 300g, sem a presença de outros pontos com ausência de resposta, foi determinado que o indivíduo apresentava apenas a sensação de pressão profunda no pé.

- A ausência de resposta ao monofilamento de 300g, em pelo menos um ponto, foi relacionada à ausência total de sensibilidade superficial e, inclusive, à sensação de pressão profunda (8,9,10).

Para investigar possíveis associações entre déficit de sensibilidade e força muscular considerou-se como comprometidas: a ausência de sensação ao monofilamento de 10g e a graduação igual ou inferior a 4,0 na manual escala de força muscular.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCT/UNESP segundo o Parecer n° 128/2006.

Análise Estatística

Para a descrição das variáveis foram empregadas as seguintes medidas: distribuição de frequências, medidas de tendência central (média) e medidas de variabilidade (amplitudes e desvio padrão). Para verificar uma possível associação entre os déficits de sensibilidade e de força muscular foi utilizado o Teste de *McNemar*, uma vez que a distribuição dos dados foi do tipo não-paramétrica e as amostras eram relacionadas.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 102 indivíduos – 49 (48,03%) do gênero masculino e 53 (51,97%) do gênero feminino, com idade média (\pm desvio-padrão/amplitude) de 61,6 \pm 14,16 / 18-88 anos, tempo médio (\pm desvio-padrão/amplitude) de diagnóstico de 10,1 \pm 8,36 / 0,3-37 anos e todos portadores de DM tipo 2.

Em relação à da avaliação somatossensitiva das superfícies podais, houve uma alta frequência de indivíduos com alteração considerável da sensibilidade (85,29%), conforme pode ser observado na figura 2.

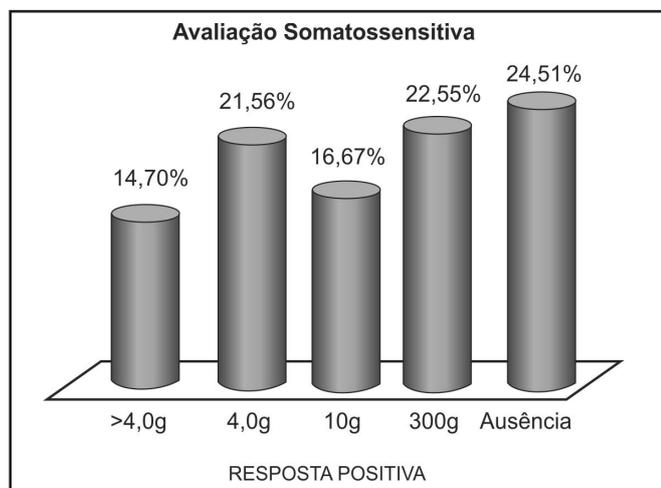


Figura 2. Distribuição da resposta inicial positiva a cada monofilamento aplicado em indivíduos diabéticos.

Além de um considerável índice de déficit de sensibilidade, os sinais investigados durante a inspeção dos pés também foram amplamente observados. As presenças de calosidades e ressecamento foram as mais frequentes, como pode ser observado na figura 3, encontradas em mais de 75% da amostra.

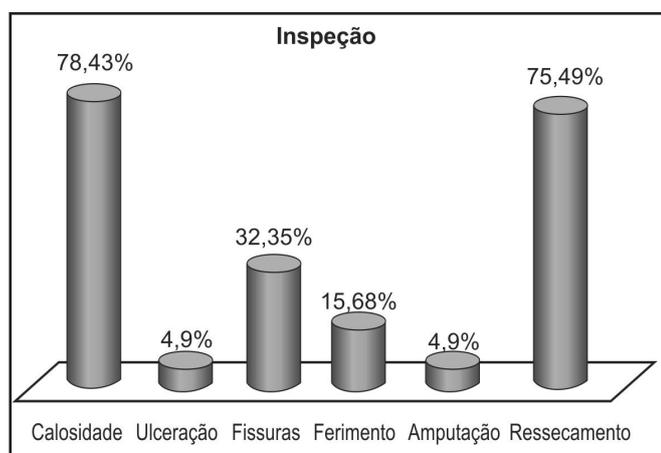


Figura 3. Distribuição de alterações relativas à inspeção dos pés de indivíduos diabéticos.

Em relação aos dados referentes aos achados clínicos, em torno de 25% da amostra apresentou ao menos um deles. Esses resultados podem ser visualizados na figura 4.

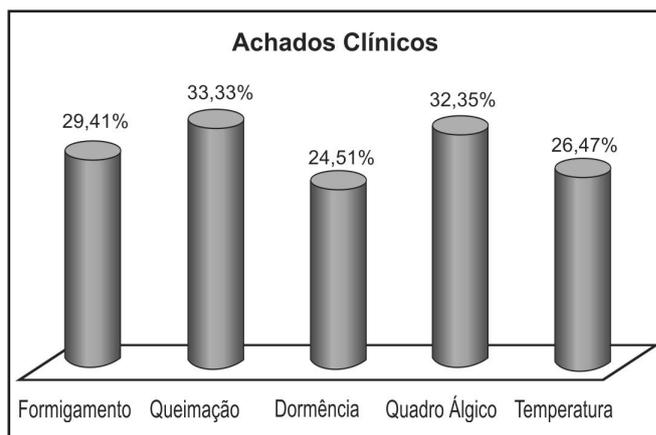


Figura 4. Distribuição das alterações relativas aos achados clínicos nos pés de indivíduos diabéticos.

Durante a palpação dos trajetos superficiais dos nervos tibial posterior e fibular comum, 42,14% dos avaliados relataram dor, que foi referida em cada nervo isoladamente ou em ambos conforme mostra a figura 5.

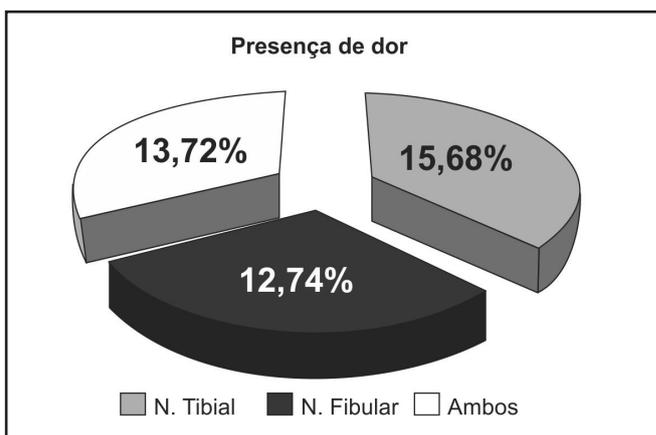


Figura 5. Distribuição em percentual de indivíduos que referiram dor em relação aos trajetos dos nervos examinados.

Os resultados referentes ao teste de força muscular estão discriminados na tabela 1. Pode-se notar que houve um comprometimento de aproximadamente 20% da amostra em cada grupo, com exceção dos extensores de artelhos que apresentaram diminuição de força muscular em uma porcentagem maior de sujeitos.

Buscando-se investigar se na presente amostra existia algum grau de associação entre o déficit de sensibilidade e o déficit de força foi utilizado o teste de *McNemar*. Após a aplicação desse teste foi observada diferença significativa entre as proporções de sujeitos que apresentaram os dois comprometimentos simultaneamente e aqueles que não apresentavam nenhum tipo de comprometimento conforme a tabela 2.

Tabela 1. Distribuição de frequências, média e desvio-padrão (dp) do escore de força muscular.

Escore	Extensores do hálux (%)		Extensores dos aparelhos (%)		Dorsiflexores (%)		Eversores (%)	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
5	71,57	70,6	60,78	56,86	78,43	74,51	75,49	70,59
4	13,72	18,63	24,51	29,41	10,78	15,68	13,72	16,66
3	8,82	4,9	9,8	7,84	7,84	5,88	2,94	3,92
2	0	0	0,98	0	0	0	3,92	3,92
1	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0	0,98
0	0	0,98	0,98	1,96	0	0,98	1,96	0,98
$\Sigma \leq 4$	23,52	25,49	37,25	40,19	19,6	22,54	22,54	26,46
<i>Média ± dp entre os membros direito e esquerdo dos indivíduos sem (escore=5) e com alteração (escore≤4).</i>								
escore = 5	71,08±0,68		58,82±2,77		76,47±2,77		73,04±3,46	
escore ≤ 4	24,50±1,39		38,72±2,08		21,07±2,079		24,04±3,77	

Tabela 2. Relação entre as proporções de indivíduos com déficit de sensibilidade e força, após aplicação do teste de *McNemar*.

	Déficit de sensibilidade	Sensibilidade preservada	Total
Déficit de força	43 (A)	22 (C)	65
Força preservada	16 (B)	21 (D)	37
Total	59	43	102

Valor do teste para A/D: 6,890; p-valor: 0,008. Valor do teste para B/C: 0,657; p-valor: 0,417.

DISCUSSÃO

Segundo estudos, a presença de respostas positivas ao monofilamento de 10g ou superior a esse, são determinantes para o diagnóstico de NDP (16,17,21,22). Segundo esse critério, dos 102 pacientes avaliados, 65 (63,73%) tiveram a NDP confirmada após a avaliação somatossensitiva. Além disso, apenas 15 (14,7%) apresentaram sensibilidade normal e 22 pacientes (21,56%) encontravam-se na fase inicial da enfermidade, reconhecendo inicialmente o monofilamento de 4,0g. Dentre os que apresentaram NDP, 16,67% da amostra total apresentaram perda da sensibilidade protetora superficial (resposta positiva inicial à 10g de pressão), 22,55% apresentaram perda da sensibilidade profunda e anestesia foi encontrada em 24,51% dos avaliados. A frequência alarmante de perda somatossensitiva, aqui encontrada, está relacionada à precisão da estesiometria, que permite quantificar e monitorar o funcionamento neural, através de estímulos de diferentes intensidades (23).

Embora o *American Diabetes Association* (22) estabeleça o monofilamento de 10g como critério para neuropatia diabética, a perda sensorial com o monofilamento de 4,0g já indica diminuição da sensação protetora para o pé e chama a atenção para o início da instalação da doença (20).

A literatura aponta para uma maior incidência de complicações diabéticas relacionadas com a evolução crônica da doença, observadas com maior frequência após 10 a 15 anos do início desta (6,11,14). No presente estudo, isto não se mostrou relevante. Indivíduos com diagnóstico de DM há menos de um ano apresentaram sinais de NDP e um indivíduo com diagnóstico há quatro anos apresentou amputação decorrente do diabetes. Isso talvez possa estar relacionado com o diagnóstico tardio do DM, sendo que metade dos diabéticos desconhece a doença (24). *Boulton et al.* (12), mostraram em seu estudo que 50% dos novos casos de diagnóstico de diabetes já apresentavam com-

plicações crônicas, enfatizando a importância da identificação precoce da doença, como forma de oportunizar a prevenção de suas graves complicações.

No estudo de *Calsolari et al.* (25) foi observado que, inicialmente, mais de 30% dos indivíduos apresentaram perda da sensibilidade protetora e calosidades, para um tempo médio de DM de aproximadamente 10 anos. Na presente pesquisa, dados semelhantes foram encontrados, porém mais frequentes, sendo que 39,22% dos indivíduos apresentaram perda da sensibilidade protetora com preservação apenas da sensibilidade profunda e 78,43% apresentaram calosidades.

Ainda neste estudo, 75,49% da população apresentaram ressecamento e 32,35% fissuras. *Vigo e Pace* (4) observaram que 63% dos indivíduos avaliados apresentaram ressecamento e 49,5% fissuras plantares, podendo assim ser demonstrada a frequência de tais achados na presença da DM. Essas lesões cutâneas são decorrentes de uma associação entre neuropatia autonômica e periférica sensitivo-motora que contribuem para a formação de úlceras plantares (26,27). Foi verificado, também, que 15,68% dos avaliados possuíam ferimentos, aproximadamente 5% já tinham úlceras e 5% já possuíam algum tipo de amputação. As lesões plantares decorrentes de alterações sensitivas, juntamente com calosidades (que atuam como corpo estranho, gerando pontos isquêmicos), favorecem a ulceração e podem resultar em amputações dos pés. Concordando com esses resultados, estudos demonstram que 15% dos diabéticos desenvolveram úlceras nos pés e cerca de 6% a 10% se hospitalizam por causa dessa complicação (13,28).

Os achados clínicos típicos do DM mais relatados na literatura são formigamento, queimação, dormência e quadro álgico, o que corrobora com o presente estudo (21). Em relação à palpação dos trajetos superficiais dos nervos pesquisados, foi encontrado que 15,68% dos indivíduos apresentaram dor à palpação

do trajeto do nervo tibial e 12,74% do trajeto do nervo fibular. Essa distribuição ocorreu quase que de forma homogênea, com um discreto, porém maior, comprometimento do nervo tibial. Assemelhando-se a essas frequências, *Fregonesi et al.*(18) observaram presença de dor à palpação da mesma região do trajeto do nervo tibial em 14,8% da amostra.

Com relação ao teste manual de força muscular, os presentes achados mostraram diminuição da força dos extensores do hálux (24,50%), dos extensores dos tornozelos (38,72%), dos dorsiflexores (21,07%) e dos eversores de tornozelo (24,5%). No estudo de *Andreassen et al.*(29), resultados similares foram encontrados: 21% dos indivíduos apresentaram redução da força muscular para os flexores e extensores do tornozelo. Concordando com a literatura, podemos observar um comprometimento sensitivo precedendo o comprometimento motor.

A presença de uma diferença significativa entre as proporções de sujeitos que apresentaram déficit de sensibilidade e de força e aqueles que não tinham nenhum tipo de déficit nos sugere o elevado número de pacientes diabéticos que já em sua primeira avaliação possuíam quadro neuropático avançado. Isso porque o déficit de força é secundário ao de sensibilidade e, em geral, aparece após a progressão da hipoestesia (7). Esse fato deixa claro que a orientação de cuidados, prevenção e acompanhamento da SPD deve ser disseminada entre essa população.

CONCLUSÃO

Os presentes resultados concordaram com dados de prevalência mundial de NDP. Com a realização desse estudo, pôde-se fazer a detecção precoce do “pé em risco” de maneira rápida, simples e de baixo custo, em uma população diabética, mostrando que programas como esse podem ser facilmente reproduzidos sem a necessidade de grandes demandas financeiras.

Todos os parâmetros avaliados estiveram alterados, mesmo que em uma parcela pequena da amostra. Isso demonstra que a população diabética necessita de orientação em relação aos cuidados gerais para prevenção de incapacidades, diminuindo as chances de desenvolverem complicações nos pés, como ferimentos, úlceras e amputações.

Agradecimentos

Pró-Reitoria de Extensão Universitária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – PROEX-UNESP.

Referências

- Milman MHSA, Leme CBM, Borelli DT, Kater FR, Baccili ECDC, Rocha RCM, Senger MH. Pé Diabético: Evolução e Custo Hospitalar de pacientes internados no conjunto hospitalar de Sorocaba. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45(5): 447-451.
- Fajardo C. A importância do cuidado com o pé diabético: ações de prevenção e abordagem clínica. *Rev Bras Med Fam e Com.* 2006; 2(5): 43-58.
- Lopes CF. Assistência ao paciente com pé diabético. *J Vasc Br.* 2003, 2(1): 79-82.
- Vigo KO, Pace AE. Pé diabético: estratégias para prevenção. *Acta Paul Enferm.* 2005, 18(1): 100-109.
- Kärvestedt L, Martensson E, Grill V, Eloffsson F, von Wendt G, Hamsten A, Brismar K. Peripheral sensory neuropathy associates with micro or macroangiopathy. *Diabetes Care.* 2009, 32(2): 317-322.
- Sacco ICN, João SMA, Alignani D, Ota DK, Sartor CDS, Silveira LT, Gomes AA, Cronfli R, Bernik M. Implementing a clinical assessment protocol for sensory and skeletal function in diabetic neuropathy patients at a university hospital in Brazil. *São Paulo Med J.* 2005, 123(5): 229-233.
- Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic Neuropathy in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2008, 24(3): 407-435.
- Gonçalves TD. Polineuropatia diabética simétrica distal patogênese e tratamento. *Endocrinol Diabetes Clin Exp.* 2006, 6(4): 572-577.
- Nascimento O. A neuropatia e o Pé Diabético. In: Kuhn P. O pé diabético. São Paulo: *Atheneu* 2006; 121-128.
- Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkliss LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000, 23(5): 606-11.
- Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisboa HRK, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Rev Assoc Med Bras.* 2004, 50(3): 263-267.
- Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Soslenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care.* 2004, 27(6): 1458-1486.
- Pace AE, Foss MC, Vigo KO, Hayashida M. Fatores de risco para complicações em extremidades inferiores de pessoas com diabetes mellitus. *Rev Bras Enferm.* 2002, 55(5): 514-521.
- Brasileiro JL, Oliveira WTP, Monteiro LB, Chen J, Pinho Jr EL, Molkenhuth S, Santos MA. Pé diabético: aspectos clínicos. *J Vasc Br.* 2005, 4(1): 11-21.
- McCreary EK, Provance PG, Kendall, FP, Rodgers, MM, Romani, WA. Músculos: provas e funções. São Paulo: *Manole*, 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Fundação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Guia de Controle da Hanseníase.* Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 1994.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional Da Saúde. *Manual de prevenção de incapacidade.* Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 1997.
- Fregonesi CEPT, Faria CRS, Molinari SL. Avaliação sensitiva do nervo tibial através de monofilamentos em portadores de diabetes mellitus. *Arq Cien Saúde UNIPAR.* 2002, 6(2): 111-116.
- Martins N (ed). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: Tratamento e acompanhamento do diabetes. Rio de Janeiro: *Diagraf Editora*, 2007.
- Nather A, Neo SH, Chionh SB, Liew CFS, Sim EY, Chew JLL. Assessment of sensory neuropathy in diabetic patients without diabetic foot problems. *J Diabetes Compl.* 2008, 22(2): 126-131.
- Cavanagh PR, Simoneau GG, Ulbrecht JS. Ulceration, unsteadiness, and uncertainty - the biomechanical consequences of diabetes mellitus. *J Biomech.* 1993, 26(1): 23-28.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care.* 1999, 22(8): 1354-1360.
- Valk GD, de Sonnaville JJJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, Bertelsmann FW. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve.* 1997, 20(1): 116-118.
- Barbosa RB, Barceló A, Machado CA. Campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil. *Pan Am J Public Health.* 2001, 10(5): 324-327.
- Calsolari MR, Castro RF, Maia RM, Maia FCP, Castro AV, Reis R. Análise retrospectiva dos pés de pacientes diabéticos do ambulatório de diabetes da Santa Casa de Belo Horizonte, MG. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002, 46(2): 173-176.
- Foss NT, Foss MC. Lesões plantares do paciente diabético- pé diabético. *Rev. Bras. Neurol.* 1991, 26(1): 37S-38S.
- Gross JL, Nehme M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do Diabetes Melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. *Rev Assoc Med Bras.* 1999, 45(3): 279-284.
- Sacco ICN, Sartor CD, Gomes AA, João SMA, Cronfli R. Avaliação das perdas sensorio-motoras do pé e tornozelo decorrentes da neuropatia diabética. *Rev Bras Fisiot.* 2007, 11(1): 27-33.
- Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes.* 2006, 55(3): 806-812.

Recebido em: 28-04-2010

Revisado em: 03-05-2010

Aceito em: 10-05-2010

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Cristina Elena Prado Teles Fregonesi, Departamento de Fisioterapia – Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP) – Campus de Presidente Prudente; Rua Roberto Simonsen, 305, CP 957, CEP 19060-900, Presidente Prudente, SP.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

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

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



Referências bibliográficas: 1. Klein O, Lyngø J, Endahl L, Damholt B, Nøsek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and I1304): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):290-299. 2. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008 Mar;51(3):408-16. 3. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006 Oct;28(10):1569-81.

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

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

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



www.mudandoodiabetes.com.br

Levemir™
insulina detemir

AMAZING

02
02A
00
00A
01
01A
02
02A
00
00A
01
01A





Imprimir é um exercício de criar



A Total Editora sabe muito bem que inovar e evoluir sempre constituem a melhor alternativa e o único caminho para estar à frente do seu tempo. E isto não apenas se tratando de máquinas e homens mas também de uma política moderna de atendimento aos seus clientes nacionais e internacionais, envolvendo

qualidade, preços competitivos, prazos cumpridos e satisfação de nossos clientes.

Por isso na hora de imprimir lembre-se de uma gráfica com atendimento total, compromisso total, qualidade total, lembre-se da Gráfica Total.



TOTAL
EDITORA LTDA.

41 3079.0007

Rua Padre Anchieta 2454 - 12º andar conj. 1201
Fone: (41) 3079-0007 - Bigorrião - Curitiba - Paraná
Cep: 80730-000

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

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

Artigos de Revisão

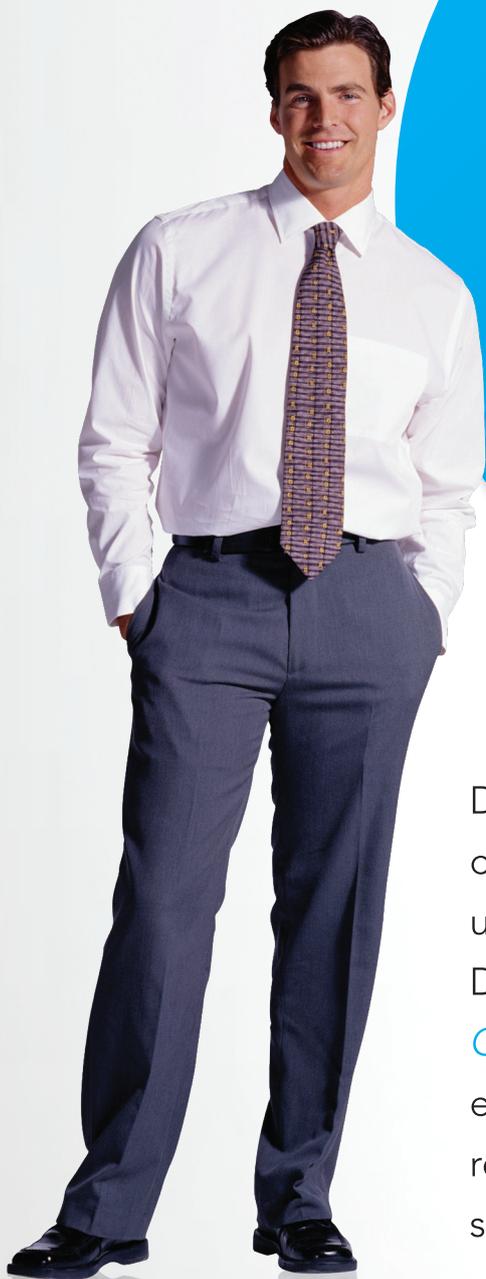
São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

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

Relato de Caso

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



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

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

sanofi aventis

O essencial é a saúde



DIABETES
NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

Farmácia **+ DASSETE** Especializada em diabetes

Medicamentos em geral;
Monitores de glicemia;
Tiras reagentes; Insulinas;
Canetas, Agulhas e Seringas para aplicação de insulinas;
Alimentos dietéticos;

Horário de atendimento:
Segunda a Sábado das 08:00 às 20:00hs
Domingos e Feriados das 10:00 às 19:00hs

Tele Entrega:
Segunda a Sábado das 08:00 às 18:00 hs

End: Av. Sete de Setembro 4615
Água Verde - Curitiba/PR
CEP: 80240-000

DISK
REMÉDIO
41 3244 9911

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

Apresentação:
01 Monitor de Glicemia Performa;
01 Bateria;
01 Lancetador Accu-Chek Multiclix;
02 Tambores com 6 lancetas Multiclix;
10 Tiras Performa;
Bolsa de transporte;
Manual de utilização.

Propriedades:
Medição em 05 segundos;
Memória para 500 resultados;
Médias de testes em 7, 14 e 30 dias;
Laterais emborrachadas;
Testes em locais alternativos;
Pequena amostra de sangue: 0,6ml

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR