



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 9 - NÚMERO 1

JANEIRO 2009



**Século XVII: Obra de arte
documentando caso clínico**

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 do 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 multicêntricos, duplo-cego, randomizados, 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 ($n=321$ e 741 , respectivamente).

INDICAÇÕES: Monoterapia: JANUVIA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercício 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 PPARY (por exemplo, glimepirida) 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:** Condição: JANUVIA não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetose/diabetes diabética. Eficácia: nos estudos clínicos de JANUVIA como monoterapia e JANUVIA como parte do tratamento combinado com a metformina ou a pioglitazone, as taxas de hipoglicemia relatadas com JANUVIA foram semelhantes às observadas em pacientes que receberam placebo. O uso de JANUVIA em combinação com medicamentos que habitualmente 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 requerem hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Pacientes com Insuficiência Renal**). **Condição:** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem estudos adequados e bem controlados conclusivos 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 ratos 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 medicamentosas e nos estudos clínicos, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, pioglitazone, glibenclâmida, simvastatina, sertralina e anticoncepcionais orais (noretindrone ou etinodiol). Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico de digoxina ou de JANUVIA. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores da glicoproteína (por exemplo, cetoconazol) em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. Em uma análise de farmacocinética populacional dos estudos fase I e II, foram avaliados 93 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 descontinuação do tratamento por eventos adversos clínicos também 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 (dos dois 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/dia abdominal (100 mg de JANUVIA, 3,3%; 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%, 2,8%, 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 PPARY (por exemplo, glimepirida). 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 $>1,7$ mg/dl em homens e $\leq 1,5$ 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 $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl em homens e $>1,5$ a $\leq 2,5$ mg/dl em mulheres), a posologia de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. Para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl <30 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 requerem hemodiálise, a dose de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA pode ser administrado independentemente das horas da hemodiálise. O clearance de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, População Especial, 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 dializável, por hemodiálise, ainda não se sabe se a sitagliptina é dializável 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**


on line
8000-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Uma obra de arte documentando interessante caso clínico em pleno século XVII

Jose de Ribera (1591-1652) nasceu na Espanha, filho de sapateiro, criado com pouca instrução. Iniciou seu trabalho no país onde nasceu, porém, produziu as suas maiores obras, na Itália, onde era chamado Giuseppe Ribera, apelidado de “*Lo Spagnoletto*”, devido a sua baixa estatura.

Ribera foi uma das principais figuras da pintura, não somente espanhola, mas também européia no século XVII. Suas obras estão por toda a Itália, Europa Central e Países Baixos, além da Espanha. Era um grande apreciador de Caravaggio e um dos criadores do estilo claro e escuro, onde a sombra era um traço predominante. Sua pintura, muitas vezes chocante, apresenta traços perfeitos e regulares retratando o sofrimento do personagem.

Foi o autor de um dos quadros mais insólitos da pintura européia do século XVII - “**A Mulher Barbuda**” de 1631 que retrata Magdalena Ventura amamentando seu sétimo filho aos 52 anos de idade. Nascida na região de Abruzzi em Nápoles, foi casada duas vezes e ao seu lado na tela é retratado também Félix seu segundo marido.

Conta-se que Magdalena era perfeita e até dona de certa beleza até os 37 anos, na época já com 3 filhos, quando começou apresentar pelificação no rosto e distribuição masculina dos cabelos.

O duque de Álcázar de Nápoles, interessado pelo quadro clínico de Magdalena, encomendou sua pintura em tela, levando-a ao conhecimento do rei Filipe III.

Magdalena Ventura é vista em primeiro plano amamentando seu filho caçula sob o olhar de seu marido à direita. Sobre um bloco de pedra, Ribera pintou um fuso e fios de lã, como símbolo do paradoxo da natureza feminina, contrastando com a figura masculinizada retratada no quadro.

Jose de Ribera podia ter recorrido à comicidade e ao ridículo. Contudo, revelou solenidade ao retratar um caso certamente doloroso para estas duas pessoas. O sofrimento delas está documentado no intenso sombreado da tela, em suas expressões graves e nos olhos escuros e profundos.

A Mulher Barbuda é um caso de hiperandrogenismo (virilização?) magnificamente registrado em obra de arte. Encontra-se atualmente no acervo do Museu Hospital Tavera, um verdadeiro palácio Greco-Romano do século XVI, construído às expensas do cardeal Tavera.

Apesar da finalidade da tela seja documentar um caso clínico, o artista conseguiu traduzir o drama psicológico desta mulher “transformada em homem” e a resignação de seu marido.

A interpretação de uma doença endocrinológica documentada no século XVII

A tela é um caso clínico difícil e já foi mostrado em discussões acadêmicas.

Na maioria delas Magdalena recebeu o diagnóstico de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). No entanto, várias dúvidas existem relativamente a este diagnóstico:

1- Magdalena era virilizada?

Na tela, apresenta implantação masculina dos cabelos, sinal de virilização, mas inexistente informação histórica sobre a mudança de voz, circunstância esta que comprovaria o diagnóstico.

2- A pelificação é localizada somente no rosto ou também no peito? Será que o que observamos são sombras e não pelos?

3- Se virilizada desde os 37 anos, como conseguiu gestar e amamentar quatro filhos após a instalação do quadro clínico?

4- Como explicar sua fertilidade aos 52 anos de idade?

5- Se não apresentava virilização que outros diagnósticos poderia receber?

Prováveis:

- SOP?

- Hipertecose?

- Tumor virilizante de ovário?

- Hiperplasia adrenal congênita de início tardio?

- Tumor de adrenal?

Improváveis:

- Hermafroditismo verdadeiro?

- Prolactinoma?

- Hipertricose?

Doutores, especialistas em endocrinologia, está aberta a discussão !

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

1. Museo del Prado, Catálogo de las pinturas, 1996, p. 315, Ministerio de Educación y Cultura, Madrid, No ISBN
2. Brown, Jonathan. (1973). Jusepe de Ribera: prints and drawings; [catalogue of an exhibition] The Art Museum, Princeton University, October-November 1973. Princeton, N.J.: Princeton University. OCLC 781367 the standard work on his prints and drawings.
3. Scholz-Hänsel, Michael. (2000). Jusepe de Ribera, 1591-1652. Cologne: Könemann. ISBN 3829028725
4. Williamson, Mark A. "The Martyrdom Paintings of Jusepe de Ribera: Catharsis and Transformation"; PhD Dissertation, Binghamton University, Binghamton, New York 2000 (available online at myspace.com/markwilliamson13732)
5. Encyclopaedia Britannica 2004 Ultimate Reference Suite DVD
6. Google.com

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.IX - NUM. 1

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

Barbara Vicente Souza, Rafaela Perraro, Ana Carolina Ossowski, Camile Cruzeta

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	943
Artigo de revisão	
Síndrome do Ovário Policístico: Revisitada <i>Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrinopathies in reproductive-age women. The diagnosis is based on a typical physical exam and laboratory evidence of hyperandrogenism</i>	947
Relato de Caso	
Cirrose Biliar Primária: Apresentação Atípica – Relato de Caso e Revisão da Literatura <i>Primary Biliary Cirrhosis is a rare disease of difficult diagnosis. The main symptoms are pruritus and fatigue</i>	956
Artigos Originais	
Estudo sobre a Correlação do Índice de Massa Corporal e o Grau de Atividade Inflamatória em Pacientes com Artrite Reumatóide. <i>The BMI results were associated with higher values of inflammatory blood tests</i>	959
Obesidade Induzida pelo L Glutamato Monossódico (MSG) Causa Alterações Autonômicas. <i>During obesity onset an autonomic nervous system imbalance is found; however, there is none direct evidence that indicates a parasympathetic hyperactivity and a low sympathetic tonus</i>	963
Atividade Colinérgica Central é Alterada durante o Desenvolvimento de Obesidade com o L-Glutamato Monossódico (MSG) em Ratos <i>Neonatal rats treatment with monosodium L-glutamate (MSG) provokes lesions on central nervous system, mainly in hypothalamic areas. These injuries induce neuroendocrine alterations, which allow obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance, among other disturbances</i>	966
Comparação da Dosagem Glicêmica Obtida através da Fita Betachek® com Método Enzimático. <i>It's advisable to implement instruments like Betachek® on hospital environment and mainly the monitoring day by day performed by the patient due cost-benefit proven</i>	970
Estado da Vitamina D em um Ambulatório de Doenças Osteometabólicas em Curitiba na Latitude 25º, 24' Sul <i>Vitamin D deficiency has been correlated not only to bone and mineral dysfunctions but also to a predisposition or maintenance of many acute or chronic diseases</i>	974
Capa A Mulher Barbuda (1631). José de Ribera (1591-1652). Óleo sobre tela. Museu do Hospital de Tavera (Toledo-Espanha)	

ARTIGO DE REVISÃO

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: REVISITADA POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: REVISITED

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
MARIANA NADAL CARDOSO²
MARIANA SPONHOLZ ARAUJO²
MASSAO SHNEIDER AOKI²

Descritores: Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Hiperandrogenismo, Anovulação
Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Metabolic Syndrome, Hyperandrogenism, Anovulation

Resumo

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma das doenças endocrinológicas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico da SOP é baseado no exame físico típico (acne, hirsutismo, obesidade e *acantosis nigricans*) e na evidência laboratorial de hiperandrogenismo. Essa pode ser demonstrada por elevação da testosterona livre, da androstenediona, do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e do hormônio luteinizante (LH) e por diminuição da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG - *Sex Hormone Binding Protein*). Um ultrassom de ovário pode detectar múltiplos cistos. Causas secundárias de SOP devem ser excluídas. É importante realizar o diagnóstico precoce dessa condição, visando diminuir suas complicações. No que concerne ao tratamento, várias classes medicamentosas são usadas para corrigir diferentes sintomas da SOP. Contraceptivos orais são utilizados para reduzir os níveis de androgênio e de LH, obtendo melhora da acne, do hirsutismo e induzindo ciclos menstruais regulares. Anti-androgênicos são usualmente requeridos quando a intenção é obter uma melhora substancial do hirsutismo. Mais recentemente, têm-se utilizado os sensibilizadores da insulina (metformina, glitazonas) para o tratamento da SOP, devido aos seus efeitos sobre a resistência à insulina, perfil metabólico e risco cardiovascular. A metformina também ajuda a aumentar os níveis de SHBG, diminuir os níveis de androgênicos e induz a ovulação. Apesar de existirem um grande número de medicações eficazes no tratamento da SOP, as mudanças no estilo de vida com realização de exercícios físicos regulares e perda de peso são o melhor tratamento para os sintomas da doença. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 947-955.**

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies in reproductive-age women. The diagnosis is based on a typical physical exam (acne, hirsutism, obesity, and acanthosis nigricans) and laboratory evidence of hyperandrogenism, such as elevated free testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and luteinizing hormone (LH) and a decreased sex hormone-binding globulin (SHBG). An ovarian ultrasound may detect the multiple cysts. Secondary causes of PCOS need to be excluded. It is important to have a precocious diagnosis of this condition to diminish its complications. There are several classes of medications correcting different symptoms of PCOS. Oral contraceptives are used to reduce androgen and LH levels with resultant improvement in acne and hirsutism, and the induction of regular menses. Antiandrogens are usually required for a substantial improvement in hirsutism. Recently, insulin sensitizers (metformin, glitazone) are being used for the treatment of PCOS, due to their effects on insulin resistance, metabolic profile and cardiovascular risk. Metformin also helps to increase SHBG,

decrease androgen levels and induce ovulation. Despite the large number of effective medications available for the treatment of PCOS, life-style changes such as regular physical exercise and weight loss are the best treatment for the symptoms of the disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 947-955.**

INTRODUÇÃO

Em 1935, *Stein e Leventhal* relataram a associação de ovários aumentados e policísticos com amenorréia, hirsutismo e obesidade. A alteração morfológica túnica albugínea espessa, hiperplasia de estroma e células da teca, pequenos folículos sub-capsulares, associada à clínica foram as alterações morfológicas descritas, explicando a presença de anovulação e hiperandrogenismo. Em 1937, *Broster* notou hiperplasia adrenal e ovariana durante laparotomia pélvica demonstrando ligação entre adrenal e desenvolvimento de síndrome de ovários policísticos (SOP). Ao longo desses anos muitos autores tentam esclarecer a fisiopatologia da SOP e o papel do ovário, da adrenal e, mais recentemente, da resistência insulínica como iniciadores do quadro (1).

ASOP é caracterizada por hirsutismo, obesidade e amenorréia/oligomenorréia com anovulação. É uma das doenças endócrinas mais comuns em mulheres em idade reprodutiva (incidência de 6 a 10%), sendo também a causa mais comum de anovulação crônica nessas mulheres (2,3). Aparece em 30 a 40% das mulheres com infertilidade e, aproximadamente 90% das pacientes com ciclos menstruais irregulares (4).

O distúrbio, conforme descrição original de *Stein e Leventhal*, era caracterizado por ovários aumentados, policísticos, associados à anovulação. O achado anátomo-patológico mais comum é a de um ovário branco, esclerótico com cápsula espessada, múltiplos cistos foliculares em vários estágios de atresia, teca e estroma hiperplásicos e corpo *albicans* raro ou ausente. Na evolução dos ovários policísticos encontra-se hipertecose, situação na qual o estroma ovariano é hiperplásico e pode conter células lúteas carregadas de lipídios (2,4).

Na maioria das mulheres com SOP, a menarca ocorre no momento esperado, mas o sangramento uterino é imprevisível quanto ao início, duração e quantidade. A amenorréia ocorre após um período variável, embora a amenorréia primária ocorra em algumas mulheres.

Resistência à insulina e hiperinsulinemia estão presentes em praticamente todas as pacientes com SOP obesas ou não e desempenham papel central no desenvolvimento tanto do hiperandrogenismo como da síndrome metabólica (SM) (1,2,3,4). SM ocorre em aproximadamente 43% das pacientes com SOP, elevando em até sete vezes o risco de doença cardiovascular nestas pacientes (3,5). Em um estudo realizado em 2007, foi observado que a prevalência da síndrome metabólica foi mais de quatro vezes superior nas portadoras da SOP comparadas às do grupo controle. Este mesmo estudo mostrou uma correlação linear entre o hiperinsulinismo e o

¹Disciplina de Endocrinologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

²Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

E-mail: m.gama@sul.com.br

hiperandrogenismo (6).

Adolescentes com SOP cursam com adrenarca precoce e sinais de excesso de androgênio (hirsutismo) antes da menarca, mais evidentes em obesas.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão de literatura a respeito do diagnóstico e tratamento da síndrome do ovário policístico, chamando a atenção para a importância do diagnóstico precoce visando diminuir os malefícios causados por essa condição na saúde da mulher.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura recente, baseada em artigos publicados em fontes indexadas, bem como em capítulos de livros e revistas sobre o diagnóstico e tratamento da síndrome do ovário policístico.

FISIOPATOLOGIA

A combinação de níveis elevados de androgênios adrenais e obesidade leva ao aumento na produção de estrogênio extra-glandular através da aromatização, no tecido adiposo (7). Tanto o excesso de estrogênio produzido pelos ovários, assim como sua aromatização elevada exercem um *feedback* positivo na secreção de LH e negativo na secreção de FSH, resultando em um índice plasmático de LH / FSH maior do que 2. Os níveis de LH aumentados podem então levar à hiperplasia do estroma ovariano e das células da teca, aumentar a produção de androgênio, com fornecimento de substrato para a aromatização periférica e perpetuação da anovulação crônica. No estágio avançado do distúrbio, o ovário é o principal local de produção de androgênio, mas a adrenal pode continuar a secretar os androgênios em quantidade elevada. Quanto mais intensa é a obesidade, mais fortemente esta seqüência será perpetuada porque mais androgênio será convertido em estrogênio nas células estromais do tecido adiposo, que por sua vez exacerbará a liberação inapropriada de LH por *feedback* positivo (5,6,7,8). Os folículos ovarianos de mulheres com SOP têm atividade de aromatase baixa, devido à redução dos níveis do FSH, o que acarreta também em alteração disfuncional do receptor do FSH com alteração do mecanismo da transdução (8).

No ovário a insulina pode interagir por mecanismos parácrino e autócrino através dos receptores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1- *insulin growth factor*) es-

timulando os folículos atresícos a produzirem mais androgênios (5). Existe uma associação entre SOP e hipertecose, virilização, *acantosis nigricans* e resistência à insulina (5,6,7,8.).

Vários marcadores séricos, funcionais e estruturais de disfunção endotelial e de aterosclerose subclínica foram descritos em pacientes com SOP, mesmo nas jovens e não-obesas. Entretanto, embora a SOP altere o perfil cardiovascular, estudos a longo prazo não demonstraram estatística consistente em relação ao aumento da mortalidade cardiovascular, a qual parece ser mais observada no período da pós-menopausa (3).

Por fim entende-se que a SOP é uma condição multissistêmica (7) e que grande parte da dificuldade no entendimento dessa síndrome e na interpretação da literatura a seu respeito se deve ao fato da mesma apresentar manifestações heterogêneas, não existindo um quadro clínico universalmente aceito para defini-la. Assim, dependendo das diferentes definições existem variações em sua incidência, prevalência de seqüelas e resposta ao tratamento (4). **Fig 1**

Obesidade

A obesidade parece estar fortemente associada à SOP. Nos Estados Unidos (USA) mais da metade das portadoras de SOP são obesas. A obesidade influencia o fenótipo da SOP contribuindo para o hiperandrogenismo e a anovulação. O que se tem visto é que a obesidade funciona como um fator ambiental, que pode piorar a sintomatologia da SOP. O tecido adiposo funciona como um sistema endócrino produtor de adipoquinas responsáveis pela comunicação adipócito e hipotálamo (leptina), envolvidas no metabolismo dos lipídios e glicose (adiponectina) e por citocinas de fase pré-inflamatória e inflamatória (IL6, TNF alfa) - (9,10).

Doença Cardiovascular

Vários estudos têm mostrado a associação entre ovários policísticos e doença cardiovascular; caracterizado por alteração da estrutura cardíaca, hipertensão arterial, insulino-resistência e dislipidemia (10,11). O perfil lipídico alterado é caracterizado por hipertrigliceridemia, HDL baixo, e aumento da fração aterogênica LDL *small dense*. A dislipidemia parece ser dependente da alteração da ação da insulina e insulino-resistência (10).

Alterações da morfologia cardíaca e SOP

Comparadas com mulheres saudáveis, as portadoras de

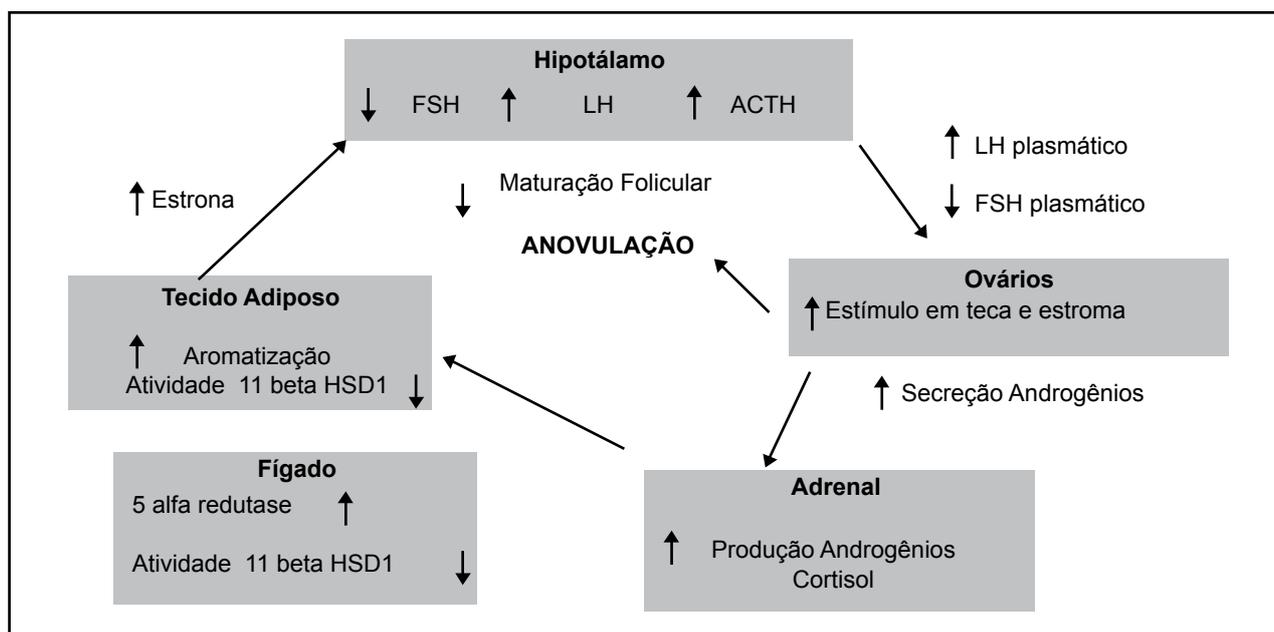


Fig. 1 - Fisiopatologia do SOP Adaptado ref 13

SOP mesmo não obesas têm aumento da massa cardíaca (10). Apesar da massa cardíaca relacionar-se com a insulino-resistência, as alterações cardiológicas da SOP parecem ter etiologia diversa, pois, podem acontecer mesmo sem ocorrência de hipertensão arterial e dislipidemia (10,11,12). Jovens portadoras de SOP têm pressão sistólica e diastólica aumentadas, assim com fração de ejeção mesmo que dentro da normalidade, menor em relação às mulheres normais (12,13). O aumento da massa cardíaca pode ser encontrado em mulheres jovens sugerindo que estas alterações não são totalmente dependentes do peso, apesar de que tanto o hiperinsulinismo quanto a insulino-resistência contribuem para este comprometimento. Portadoras de SOP têm aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico o que representa um índice precoce de disfunção diastólica ventricular e uma fração de ejeção apesar de normal, mais baixa, quando comparada com mulheres sem SOP (13).

Endotélio e SOP

Estudos têm mostrado, em SOP, aumentos da velocidade da onda de pulso e da artéria braquial além de diagnóstico precoce da rigidez de grandes vasos. A espessura íntima média de carótida, também está aumentada em jovens com SOP, (sem hipertensão ou dislipidemia), quando comparadas às jovens saudáveis. A insulino-resistência tem um papel importante no desenvolvimento destas alterações endoteliais precoces (10,11,12,13,14).

SOP como doença inflamatória

A obesidade é um componente da SOP e por si só é uma doença com atividade inflamatória comprovada pela produção de citocinas como IL6, IL10, TNF alfa. A proteína C reativa (PCR) comprovadamente é um sinal de inflamação detectada laboratorialmente (11). Um estudo feito com 40 mulheres jovens mostrou que o uso de 20mg de atorvastatina por 12 semanas não normalizou a PCR ultra-sensível como era esperado, porém diminuiu triglicerídios, colesterol total (sem mudanças no HDL), testosterona livre e o índice androgênico (Testosterona total X 100/ SHBG) em relação ao grupo placebo. A diminuição do índice androgênico foi independente da redução dos triglicerídios e colesterol (15).

Anormalidades na esteroidogênese e SOP

O aumento da produção de androgênios é o principal responsável pela clínica da SOP. O que não está comprovado é a associação entre a hipersecreção e o aumento do número de folículos ovarianos ou se a causa é devido a um problema intrínseco do folículo (13,16,17). Estudos comprovaram que a androstenediona dentro dos folículos de portadoras de SOP é 20 vezes maior do que em mulheres não-portadoras. A 17-alfa hidroxiprogesterona também está elevada em portadoras de SOP sugerindo uma hiperatividade enzimática da 17-hidroxiprogesterona e/ou 17-20 liase. Interessante notar que o aumento dos andrógenos intra-folicular é semelhante nas mulheres portadoras de ciclos ovulatórios ou anovulatórios, sugerindo que a hiperandrogenemia não seja a causa primária da anovulação. A alteração provavelmente intrínseca do folículo leva à etiologia genética. Um componente estudado é a glicoproteína fibrilina 3, componente de microfibrilas que interage com componentes da família do fator de transformação beta do crescimento (TGF beta); um dos responsáveis pela foliculogênese (16).

Turnover folicular

Além do número elevado de folículos, estes são agrupados em diferentes estágios de maturação sendo na sua grande maioria atrésicos. Estas alterações são responsáveis pelo aspecto policístico do ovário com aumento da densidade de folículos pré-antrais e diminuição dos folículos

primordiais, principalmente em ovários com anovulação. Isto se deveria ao aumento das células germinativas no período fetal ou aumento da atresia durante a pré-puberdade. Estas alterações podem ser devido à anormalidade do fator 9 de diferenciação do crescimento, aumento da secreção do LH e androgênios (17).

Anovulação

Existem ovários com aumento do número de folículos e aparência de policísticos que obedecem ao controle do FSH, portanto a policistose *per se* não é causa absoluta de anovulação (13). Uma produção normal de FSH gera respostas normais de células foliculares mesmo que estas estejam em maior número. O líquido folicular de mulheres normais contém maior quantidade de inibina A em relação à inibina B; à medida que os folículos vão diminuindo de tamanho existe aumento da inibina B sugerindo existir também um efeito parácrino intra folicular (13,18). Apesar destes achados, o significado do desequilíbrio entre as duas formas de inibina e anovulação permanece não entendido (13).

A ativina é um hormônio também suspeito na etiopatogenia da SOP, pois além de modular a produção de androgênios pela teca, está envolvido na secreção hipofisária de FSH e função pancreática (19).

O hormônio anti *Mülleriano* (HAM) faz parte da super-família *transforming growth factor β* (TGF β). Segundo alguns estudos o anti *Mülleriano*, presente nas células da granulosa do nascimento até a menopausa, é um marcador de reserva ovariana e age como inibidor do crescimento folicular, reduz a sensibilidade folicular ao FSH e a sensibilidade da aromatase FSH estimulada. Existe uma relação entre tamanho dos folículos e quantidade de HAM intra folicular sendo que alguns estudos mostram um aumento de 75 vezes do HAM intra folicular (em relação a ovários normais) em SOP com anovulação, portanto existe uma relação entre o HAM e anovulação e inibição da aromatase (13,21).

5 alfa redutase

A 5 alfa redutase limita a atividade da aromatase por agir como um fator inibidor e competitivo e diminui a responsividade do folículo para ser selecionado pelo FSH.

Estudos ainda são necessários para determinar se estas ações parácrinas são causa ou efeito. Existe uma ação determinada por vários fatores que agem em associação ou mesmo isoladamente para inibir o crescimento folicular, no entanto ainda os pesquisadores não estão prontos para responder "quem veio primeiro o ovo ou a galinha" (22,23).

Insulina e o folículo ovariano

A SOP já está incluída dentro das doenças que definem a síndrome metabólica. Como acontece no tecido muscular, fígado e tecido adiposo, na granulosa também existe resistência à insulina. A insulina tem habilidade gonadotrófica, o que parece não estar alterada na SOP o que implica em crescimento folicular e aumento da síntese dos androgênios. O aumento da sensibilidade folicular à insulina induzida pela perda de peso, exercícios físicos e/ou uso de sensibilizadores da insulina, normaliza sua ação no ovário. A metformina inibe a produção de E2 pela granulosa e androstenediona pela teca. Existe queda dos androgênios plasmáticos, em vigência da metformina, com pequena diminuição na insulina circulante o que demonstra um efeito folicular direto (13,24,25).

DIAGNÓSTICO

Clínico e Laboratorial

Devido à variedade de apresentação clínica da SOP o diagnóstico pode ser retardado em alguns casos. Além disso, atualmente não há uma definição uniforme da síndrome com

a qual todos os especialistas concordem (2,11,26).

Estudos mostram que se pode utilizar como parâmetro de definição da SOP as queixas clínicas de irregularidade menstrual e hirsutismo pela frequência com que são encontradas. Outros incluem ainda, obesidade e *acantosis nigricans* como achados clínicos que contribuem para o diagnóstico (2). Logo, o diagnóstico de SOP é clínico, baseado na coexistência de anovulação crônica e vários graus de excesso de androgênio (2,3,4,6,7,8,26).

Existem mulheres portadoras de ovários policísticos sem disfunção menstrual ou hiperandrogenismo. No entanto apresentam resposta exagerada quando submetidas à estimulação com gonadotrofinas (FSH) em ciclos com ovulação assistida. Anormalidades menstruais como ciclos menores que 21 dias ou maiores que 35 dias frequentemente estão associados à SOP, no entanto tais condições, são mascaradas pelo uso de anticoncepcionais para correção destas alterações (8,9,13,26,27).

O diagnóstico de SOP segundo os critérios do *US National Institutes of Health* (9) baseia-se em:

Síndrome dos ovários policísticos

Anormalidades menstruais e ou anovulação

Sintomas e laboratório compatível com hiperandrogenismo

Ausência de doença tireoidiana e ou hiperprolactinemia

Ausência de Síndrome de *Cushing* ou hiperplasia adrenal congênita

Ovários policísticos

SOP ao ultrassom

Segundo os Critérios de **Rotterdam** (presença de 2 critérios citados abaixo) (9,10)

Disfunção menstrual com anovulação

Hiperandrogenismo

PCO ao ultrassom

Este último critério, mais objetivo é o mais usado pelos autores para diagnóstico de SOP. No entanto existem mulheres portadoras de SOP sem obesidade e sem irregularidades do ciclo menstrual o que não pode ser enquadrado dentro de nenhuma das definições acima, portanto, novos critérios de definição necessitam serem criados (10).

Causas secundárias de hiperandrogenismo, que respondem a uma terapia específica devem ser excluídas. Isso inclui hiperplasia congênita adrenal (HCSR) de forma não clássica, hiperprolactinemia, tumores virilizantes, uso de esteróides anabolizantes exógenos, síndrome de *Cushing* e formas severas de resistência à insulina tipo A, mais frequente nestas pacientes ou a resistência à insulina tipo B associada a outras doenças auto-imunes e devido à mutação nos receptores de insulina (2). A acromegalia, amenorréia hipotalâmica primária e doenças de tireóide fazem parte do diagnóstico diferencial da SOP (4). A frequência familiar de SOP é alta, o que sugere uma etiologia genética relacionada (8,10,11). A história mórbida pregressa deve incluir peso ao nascimento e pubarca precoce, que já foram identificados como fatores de risco para SOP. Obesidade visceral, co-morbidades como apnéia do sono, diabetes *mellitus*, doença gordurosa hepática não alcoólica também são associadas à SOP (11).

Mulheres com HCSR de forma não clássica podem apresentar hirsutismo, acne, irregularidade menstrual, com quadro clínico não distinto da SOP. A forma mais comum é por deficiência da enzima 21-hidroxilase. Caracteriza-se por alteração da esteroidogênese adrenal, levando a níveis muito elevados da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) que se comporta como marcador desta patologia. O aumento da 17OHP ocorreria por um bloqueio na transformação deste hormônio em 11-desoxicortisol, mediada pela 21-hidroxilase (1,2,24).

Recomenda-se, portanto, em mulheres com quadro clí-

nico de SOP, realizar *screening* para HCSR através da dosagem da 17OHP. Mulheres com SOP, entretanto, podem apresentar níveis basais de 17OHP acima dos valores de referência com resposta aumentada da 17OHP, androstenediona e testosterona ao teste de estímulo com análogo do GnRH em relação a mulheres normais na fase folicular (2,11).

Mais recentemente alguns autores defendem a necessidade de comprovação de resistência insulínica. Teste oral de tolerância à glicose é recomendado em pacientes obesos, já que portadoras de SOP têm maior incidência de DM tipo 2. Também é recomendada a obtenção do perfil lipídico (9,11).

Segundo alguns autores, a relação LH / FSH maior que 2 seria uma forte indicação de SOP. Dados da literatura revelam que uma única dosagem de gonadotrofinas pode não ser esclarecedora. Foi proposto que melhores resultados seriam obtidos com 4 dosagens de LH com 10 minutos de intervalo para cálculo da área sob a curva, o melhor período para coleta seria entre 15 dias após a última menstruação e 21 dias antes da próxima (1,13,27). Dados da literatura mostram que esta relação só é importante quando elevada, sua normalidade não afasta SOP principalmente em obesas (13,27). A testosterona total, SHBG (*sex hormone binding protein*) e o índice de androgênio livre devem ser determinados. A testosterona pode estar discretamente elevada. Diagnóstico diferencial deve ser feito com hipertecose e tumores produtores de testosterona caso esta encontre-se muito elevada, quando a etiologia for tumoral a clínica é de virilização, o que não acontece na SOP. O melhor diagnóstico de hipersecreção de androgênio é o índice de androgênio livre (IAL; valor normal 4.5)

Ultrassonografia

Atualmente não existe consenso a respeito da necessidade de se obter uma ultrassonografia (US) pélvica em todas as pacientes, exceto quando há suspeita de tumor. Não é necessária a presença de ovários policísticos na US para estabelecer o diagnóstico de SOP (29). Além disso, a presença de cisto na US não significa, necessariamente, SOP, uma vez que até 25% da população feminina normal apresenta esse achado (4). Ovários policísticos só são encontrados na US em 55% das adolescentes e 75% das mulheres adultas (2,11,26,27,28). Ultrassonografia transvaginal é mais apropriada para estudo de imagem ovariana (29). A característica típica à ultrassonografia é o aparecimento de mais de 12 folículos na superfície de cada ovário, medindo de 2 a 9mm de diâmetro ou aumento do volume ovariano acima de 10cm³ (14). Este exame deve ser realizado na fase folicular precoce (entre o 3º e 5º dia do ciclo menstrual) (26,27,29).

Em pacientes com desenvolvimento súbito de sintomas e/ou sinais de virilização deve-se suspeitar de tumor virilizante e a visualização das adrenais e ovários por US, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) deve ser obtida. TC é o método preferencial para patologias adrenais e US para ovarianas. Evidências de hiperandrogenismo com testosterona total maior que 200ng/dl ou DHEAS maior que 700µg/dl, são altamente suspeitos de tumor e também necessitam de avaliação de imagem (2).

O advento da ultra-sonografia endovaginal de alta resolução abriu novas áreas de pesquisa nos ovários policísticos. Autores tecem considerações sobre a possibilidade da utilização do *doppler* colorido na melhor definição dos ovários policísticos. Os dados sugerem que o aumento da vascularização e a diminuição da resistência dos vasos do estroma ovariano, assim como o aumento do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, possivelmente, são novos parâmetros sonográficos no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (26,27,28,29).

GENÉTICA E SOP

Polimorfismo da enzima hidroxisteróide desidrogena-

se 17B5 (HSD 17B5), conhecida por pertencer à família alfa redutase, responsável por catalisar a androstenediona em testosterona. Tecidos responsáveis pela produção de esteróides como os ovários teriam mecanismos responsáveis pelo controle desta enzima. Entretanto *Godarzi et al* não conseguiram demonstrar que polimorfismos nesta enzima sejam responsáveis pela SOP (30).

Existem vários candidatos a genes responsáveis pela síndrome: CYP11A, CYP17, CYP 21, genes já envolvidos em hiperplasia adrenal congênita. Outros como a calpaina 10, gene da insulina (INS), leptina, adiponectina, PPAR, TNF alfa todos estes ligados de alguma maneira ao diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica e a risco para doença cardiovascular (31).

Discute-se 3 formas de herança para a SOP (32)

1- A primeira delas seria de um gene único, dominante transmitido através de um modelo Mendeliano responsável por todos os eventos da SOP.

2- Na segunda forma os defeitos presentes na SOP representariam um conglomerado de anormalidades que poderiam estar presentes na população geral e a doença só seria desencadeada através da influência de outros fatores ou genes herdados. Fatores ambientais, como a obesidade também poderiam ser responsáveis pelo desencadeamento da SOP.

3- O último deles seria devido à variação da expressão de um único gene que poderia carrear um defeito muito grande com capacidade de transmissão para 50% de suas descendentes. Caso a mulher portadora desta alteração fosse exposta a influências ambientais, este gene poderia ser expresso de várias maneiras: somente hiperandrogenismo ou hiperandrogenismo e obesidade.

Nenhuma forma de transmissão foi comprovada pelos estudos, no entanto uma forma provável de herança seja através da inativação do cromossoma X, esta tem sido comprovada em irmãs com o mesmo genótipo de um *locus* polimórfico no cromossoma X (33). Existe, portanto, uma alta complexidade na herança do SOP (30,31,32,33).

Síndrome masculina equivalente à SOP

Um estudo em 30 homens jovens portadores de calvície mostra similaridades da SOP do sexo feminino, tais como SHBG diminuída, alterações na pulsatilidade do LH e do FSH associados à resistência à insulina, um cenário idêntico à SOP (32).

Fatores ambientais modificadores ou associados a transtornos genéticos responsáveis pela instalação da SOP

Exposição intra-uterina

A exposição da fêmea humana desde a vida intra útero até a pré-adolescência a níveis elevados de androgênios levaria à anormalidade na secreção do LH, insulino-resistência e comportamento masculino da unidade pilo-sebácea.

Vida pós natal: Nutrição e obesidade

A obesidade contribui sem dúvida para o agravamento da SOP. Em certos grupos populacionais tanto a obesidade como a SOP estão ligados à dieta pobre em fibras e rica em gorduras saturadas. A hiperhomocisteinemia no Sri Lanka está associada à insulino-resistência, hiperandrogenismo e SOP (32). Portanto genes talvez ainda desconhecidos estejam implicados na etiopatogenia da SOP, no entanto é certa a associação de fatores ambientais como a obesidade e a insulino-resistência para o desencadeamento da doença.

Insulina e recado alterado; uma base genética para SOP e DM2

A insulina após sua ligação com o receptor exerce ação através de 2 mecanismos:

1- Metabólico: através da ativação da *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)

2- Via mitogênica através da ativação da *mitogen-activated protein kinase* (MAP kinase)

A redução da ativação da *Protein kinase B 2* (Akt2), via PI3K, significa diminuição da sensibilidade à insulina e da captação periférica da glicose observada em portadores de SOP e DM tipo 2. A fosforilação da Akt em músculo esquelético está diminuída em cerca de 40-60% na SOP quando comparada a mulheres saudáveis. Ativada pela ação da insulina exercida a nível de seu receptor, a Akt inibe a glicogeno sintase quinase (*glycogen synthase kinase 3 - GSK3*), estimulando a síntese de glicogênio muscular. Na SOP existe uma hiperestimulação da GSK3, incapaz de ser suprimida pela insulina.

A estimulação aberrante da GSK3 acontece também na teca ovariana sendo responsável pela estimulação da 17 alfa hidroxilase do P450. Autores descrevem polimorfismos no gene da Akt desencadeadores de apoptose de células da teca e da granulosa sendo este um possível elo entre SOP e insulino-resistência (34).

TRATAMENTO:

O objetivo do tratamento da SOP é reduzir o hiperandrogenismo para melhorar as manifestações relacionadas ao hiperandrogenismo, restaurar os ciclos ovulatórios e corrigir achados de síndrome metabólica (2).

O curso do tratamento depende em grande escala da severidade dos sintomas e do objetivo específico a ser atingido. Dessa maneira o principal objetivo para uma mulher que deseja engravidar seria induzir a ovulação, enquanto que para uma paciente com hirsutismo a principal meta seria baixar os níveis de androgênio.

Mudança do estilo de vida

O método preferido para o tratamento de adolescentes obesas com SOP é a mudança do estilo de vida, entretanto é também o mais difícil de atingir. Esse método terapêutico é efetivo, barato e sem contra-indicações. A perda de peso melhora praticamente todos os parâmetros da SOP (2,35). Uma dieta saudável e a realização de exercícios regularmente são as terapias mais benéficas tanto para o tratamento dos sintomas da SOP, quanto para a prevenção de complicações futuras. Uma redução mínima de peso, entre 2-7%, reduz os níveis de androgênios e melhora a função ovariana em um grande número de pacientes com SOP (2,35,36). Uma dieta rica em proteínas e baixa em carboidratos aumenta a perda de peso e pode melhorar a sensibilidade à insulina pela manutenção da "massa magra" juntamente com a perda de peso. Restrição de carboidratos costuma ser mais vantajoso do que redução de gorduras (35,36).

Para pacientes que não conseguem atingir uma redução de peso em níveis terapêuticos, deve-se combinar farmacoterapia à mudança de estilo de vida. Tradicionalmente os medicamentos disponíveis para o tratamento de hirsutismo incluem supressores de androgênios e bloqueadores androgênicos periféricos (2,37,38).

Recentemente o entendimento do papel da insulino-resistência tem levado ao uso de agentes sensibilizadores da insulina como primeira escolha de tratamento em adolescentes obesas (35,38). Juntamente com a perda de peso, uma redução farmacológica dos níveis de insulina reduz tanto o hiperinsulinismo quanto o hiperandrogenismo. Esses medicamentos devem ser sempre usados concomitantemente com a mudança de estilo de vida e não deve substituir atividade física e a implementação de uma dieta saudável (2,38).

Anticoncepcionais

A terapia combinada com estrogênio e progesterona continua sendo o principal tratamento para a redução do hiperandrogenismo e conseqüentemente do hirsutismo, acne

e irregularidades menstruais. O estrogênio suprime o LH e portanto, a produção de androgênios por parte do ovário, e aumenta a produção de SHBG, reduzindo a testosterona livre plasmática, evidenciados também em adolescentes com SOP. Vários progestágenos são utilizados em anticoncepcionais orais, alguns desses apresentam maior atividade androgênica do que outros. Norgestimato, desogestrel e gestodeno são considerados de baixo potencial androgênico, enquanto que levonorgestrel e norgestrel têm alta atividade androgênica. Atualmente não existem estudos clínicos que comprovem que progestágenos de baixa atividade androgênica sejam mais efetivos para o tratamento do hirsutismo (35,36,37,38).

A terapia com contraceptivos hormonais deve ser mantida até que seja atingida a maturidade ginecológica (5 anos após a menarca) ou até quando perda substancial de peso for atingida. Efeitos positivos da terapia com anticoncepcionais orais devem ser notados após 3 meses, com regularização da menstruação e melhora da acne e do hirsutismo. Efeitos colaterais em potencial incluem alterações na ação da insulina, reatividade vascular e hipercoagulabilidade. O uso desses medicamentos não causa ganho de peso em adolescentes com SOP (38,39).

Anti-androgênicos

Anti-androgênicos são geralmente usados no intuito de trazer uma melhora substancial do hirsutismo. Eles agem como antagonistas competitivos na ligação do esteróide com o receptor androgênico. O efeito completo só é observado após 9-12 semanas do início do tratamento. Todos os anti-androgênicos devem ser prescritos em conjunto com contraceptivo porque eles causam virilização incompleta de feto masculino e irregularidades menstruais, sendo os efeitos nas irregularidades metabólicas bastante modestos (39).

O acetato de ciproterona é um progestágeno com atividade anti-androgênica que inibe competitivamente a ligação da testosterona e da dihidrotestosterona (DHT) ao receptor androgênico. Usado em alguns países combinado com etinilestradiol, obteve resultados excelentes na redução do hirsutismo e da acne após 9 meses de tratamento (40).

Espironolactona

Espironolactona é um antagonista da aldosterona com múltiplos efeitos anti-androgênicos, incluindo inibição da produção de androgênios pela adrenal e pelo ovário, bloqueio da ligação da DHT em receptores androgênicos na pele, aumento nos níveis de SHBG e diminuição da atividade da 5α -redutase. A efetividade da espironolactona em mulheres hirsutas está relacionada à dose utilizada, já que esta possui efeitos anti-androgênicos moderados em altas doses. Deve ser utilizada por no mínimo 6 meses para melhora do hirsutismo. Este medicamento também tem mostrado diminuição na produção de sebo e melhora da acne (4,41,42).

Flutamida

Flutamida, um potente anti-androgênico não esteroidal, é bastante efetivo no tratamento do hirsutismo. Entretanto, raramente tem indicação em adolescentes por seu potencial de hepatotoxicidade dose-dependente e pelo alto custo (43).

Finasteride

Finasteride, um inibidor da enzima 5α -redutase tipo 2, tem sido descrito no tratamento de hirsutismo bloqueando a conversão de testosterona em DHT. Como na unidade pilosebácea predomina o tipo 1 de 5α -redutase, é improvável que essa droga torne-se tratamento de escolha para manifestações de pele da SOP relacionadas aos androgênios. É, portanto, um medicamento menos efetivo para o hirsutismo do que anti-androgênicos (43,44).

Citrato de clomifeno

O fármaco de escolha para o tratamento de infertilidade relacionada à SOP (por anovulação) é o citrato de clomifeno. Este medicamento é um anti-estrogênio que induz a ovulação através de pulsos de LH e FSH pela hipófise. Com o uso dessa droga 70-80% das pacientes irão ovular e 40% conseguirão gestar. A associação do clomifeno com a dexametasona ou com a prednisona melhora as taxas de ovulação em pacientes que também apresentam maior produção de andrógenos adrenais (28,35).

Metformina

A SOP representa o maior grupo de mulheres jovens de alto risco para o possível desenvolvimento de doença cardiovascular, a qual pode ser diagnosticada muitos anos antes do início dos sintomas. A resistência à insulina é o elo entre a SOP e a SM, também condição de risco cardiovascular aumentado. Medidas cardioprotetoras devem ser adotadas para melhorar a função endotelial destas pacientes, incluindo desde dieta, prática de exercícios físicos e interrupção do tabagismo, até o controle da pressão arterial, o uso de baixas doses de aspirina, estatinas e, principalmente, agentes sensibilizadores da ação da insulina. Isso porque, fármacos que diminuam a hiperinsulinemia corrigem alterações hormonais e podem prevenir as alterações metabólicas associadas à SOP (DM tipo 2, hipertensão, dislipidemia e cardiopatia) (4,8,11).

Recentemente, os anticoncepcionais orais estão sendo substituídos pelos agentes sensibilizadores de insulina (metformina) no tratamento da SOP, devido aos seus efeitos sobre a resistência à insulina e o risco cardiovascular (3,28,35,36,37).

Em um estudo duplo cego randomizado, avaliou-se o uso da metformina em pacientes portadoras de SOP e foi observada uma redução significativa dos níveis de insulina sérica e da resistência insulínica. Noventa por cento das pacientes tiveram seu ciclo menstrual regularizado. Além disso, houve redução, porém não significativa, dos níveis de androgênios, triglicérides e colesterol total com elevação do HDL. Portanto, a metformina se mostrou uma opção para o tratamento da SOP, sendo uma droga bem tolerada e eficaz em restabelecer a ciclicidade menstrual e reduzir os níveis de insulina em pacientes portadoras de SOP (35,36,37,38). Por esse motivo e por ser o fármaco que possui o maior número de estudos clínicos em pacientes com SOP, além de ter segurança bem determinada (nível de evidência B) tem-se dada preferência ao seu uso em relação às glitazonas (37). Entretanto *trials* efetuados com a metformina em adolescentes obesos têm sido decepcionantes em relação à diminuição de peso e não se comprovando sua superioridade em relação à mudança de estilo de vida (45).

Um estudo prospectivo avaliou os efeitos do uso da metformina nos níveis insulínicos e androgênicos de mulheres obesas e hirsutas, testando a hipótese de que a resistência insulínica hiperinsulinêmica influencia o hiperandrogenismo destas mulheres. Os resultados deste estudo indicaram que o tratamento com metformina para este grupo de mulheres reduz a hiperinsulinemia, que se acompanha de diminuição do hiperandrogenismo, comprovando ser a metformina uma terapêutica alternativa promissora para pacientes portadores desta condição (37).

Novas drogas para o tratamento da SOP

Drospirenona

É o único progestágeno derivado da 17 alfa espironolactona com atividade anti-androgênica e antiminerlocorticóide. A drospirenona parece ter um efeito antigonadotrófico maior que as demais progestinas provocando grande redução do LH plasmático. No ovário reduz a testosterona e seus precursores principalmente a 17 alfa hidroxiprogesteronona tanto de origem

ovariana como adrenal, a partir do terceiro ciclo de tratamento. A ação anti-androgênica é exercida por competição a nível de receptor androgênico, de pele e unidade pilo sebácea, tendo uma boa resposta quando usada em SOP com acne e/ou hirsutismo (46). Aumenta o SHBG e diminui IAL, agindo melhor que outras drogas derivadas da progesterona usadas para o tratamento da SOP. Foi observado aumento discreto do cortisol devido ao bloqueio em região do hipocampo cerebral de receptores mineralocorticóides que interagem com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A analogia entre a espironolactona e a drospirenona poderia explicar este e outros achados obtidos no tratamento com esta medicação.

O estrogênio presente neste anticoncepcional, por ativação do sistema renina-angiotensina, aumenta a retenção de líquidos com conseqüente aumento de peso. A drospirenona tem potente atividade anti mineralocorticóide, induz a excreção de sódio minimizando os efeitos do estrogênio, não interferindo no peso e resultando em maior aderência da paciente ao anticoncepcional (48). Alguns autores referem melhora do lipidograma com o uso desta droga e nenhuma interferência com a insulina plasmática (47,48).

Atorvastatina

A SOP atualmente foi introduzida como uma das comorbidades associadas à síndrome metabólica e portanto com os mesmos riscos para complicações cardiovasculares. A SOP cursa na grande maioria das pacientes com alterações do lipidograma, insulino-resistência, aumento da PCR, obesidade, sendo considerada portanto, uma doença inflamatória. Nas pacientes com este quadro, tem sido proposto, aliado ou não ao tratamento convencional, o uso de drogas com atividade para diminuir o colesterol total, LDL, triglicéridios, a PCR e aumentar o HDL (49). Com a prevalência cada vez maior da síndrome metabólica em crianças, a Academia Americana de Pediatria propõe o uso de estatinas em crianças maiores de 8 anos, para o tratamento desta síndrome associada à dislipidemia grave, tentando diminuir a instalação precoce de doença cardiovascular (15). Portanto é viável o uso da estatina em pacientes jovens obesas dislipidêmicas com SOP (49). Além da ação na síntese do LDL, pleiotrófica no endotélio, a estatina age na teca ovariana inibindo a proliferação celular e a esteroidogênese através da inibição da formação do mevalonato envolvido na síntese do colesterol, importante substrato inicial para a esteroidogênese (15). Outro achado de importância nas obesas portadoras de SOP e em uso de atorvastatina foi a redução da insulino-resistência comprovado pela diminuição do HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (15,49).

Pioglitazone

Semelhante à metformina o pioglitazone age como um insulino mimético nos transportadores de glicose (GLUTs 4), melhorando a sensibilidade à insulina principalmente no tecido muscular. Esta droga estimula dos receptores (PPAR)- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) no núcleo da célula ativando genes ligados ao metabolismo da glicose e dos lipídios, diminui o mecanismo de lipólise no adipócito por estímulo potente em células mesenquimais, com conseqüente diferenciação do pré adipócito em adipócito com aumento da gordura periférica e diminuição da gordura visceral (50,51). Tem efeito inverso em osso com diminuição dos osteoblastos e aumento do risco de fratura, principalmente em mulheres pré e/ou pós menopausadas. Portanto tem indicação precisa em mulheres jovens, sem risco de osteoporose. O pioglitazone deve ser indicado também em pacientes sem risco evidente para doença cardíaca, pois existem estudos mostrando aumento da mortalidade por insuficiência cardíaca em tais pacientes. O risco com esta droga é menor do que com o uso do rosiglitazone, talvez pela ação em PPAR alfa envolvidos no metabolismo das gorduras, diferentemente do rosiglitazone. Portadoras de

SOP com insulino-resistência têm sido beneficiadas com o uso desta medicação. Deve-se estar atento para complicações como anemia e edema, além do ganho de peso o que pode diminuir a aderência da paciente ao tratamento (50,51,52,53). Portanto esta droga pode ser usada em um perfil apropriado de pacientes.

CONCLUSÃO

A SOP é um distúrbio complexo, de etiologia desconhecida, que apresenta diversas implicações na vida da mulher, envolvendo alterações reprodutivas, endocrinológicas, dermatológicas, ginecológicas, cardíacas e psicológicas.

Novas pesquisas têm demonstrado diferentes determinantes genéticos e ambientais da síndrome, o que reflete seu fenótipo heterogêneo. A hiperinsulinemia parece ser um dos principais fatores responsáveis pela desregulação da esteroidogênese.

O quadro clínico é variável e heterogêneo, o que dificulta o diagnóstico e tende a retardar as medidas terapêuticas que evitam as complicações da SOP a longo prazo.

O diagnóstico da SOP é baseado no exame físico (acne, hirsutismo, obesidade e *acantose nigricans*) e na evidência laboratorial de hiperandrogenismo. Essa pode ser demonstrada por elevação da testosterona livre, da androstenediona, do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e do hormônio luteinizante (LH) e por diminuição da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). Um ultrassom de ovário pode detectar múltiplos cistos. Causas secundárias de SOP devem ser excluídas.

Seu tratamento é preventivo e direcionado para a manutenção da saúde do endométrio, a antagonização das ações dos andrógenos nos tecidos-alvo, redução da resistência insulínica e correção da anovulação, além da prevenção das doenças relacionadas com a hiperinsulinemia.

Mudança de estilo de vida e perda de peso continuam sendo metas importantes no tratamento de mulheres acima do peso com SOP, com o objetivo de reduzir risco de diabetes e doenças cardiovasculares a longo prazo.

Dentre os vários tratamentos disponíveis, recomenda-se o uso de pílula anticoncepcional, principalmente se a paciente não deseja ter filhos.

Espironolactona e a drospirenona são uma boa opção para o tratamento de hirsutismo e acne (drospirenona). A metformina é altamente efetiva quando há obesidade e evidências de insulino-resistência. O pioglitazone é efetivo em um certo perfil de pacientes. A atorvastatina pode ser preconizada em pacientes com dislipidemia e risco para doença cardiovascular. Esses medicamentos devem ser prescritos conforme a necessidade, porém sem deixar de enfatizar para a paciente que uma dieta saudável e exercícios físicos regulares são o melhor modo de tratar os sintomas da SOP e prevenir complicações.

Referências

1. Pinheiro AS, Clapauch R. Importância da Dosagem da 17OH-Progesterona na Síndrome dos Ovários Policísticos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45, 361-368
2. Harwood K, Vuguin P, Dimartino-nardi J: Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. **Horm Res** 2007;68:209-217.
3. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50, 271-280.
4. Cunha Filho JSL, Freitas F, Passos EP, Facin AC, Salazar CC, Arbo E. Anovulação crônica: síndrome dos ovários policísticos. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas, 5a ed, 2006; 494-503.
5. Harrison TR. Distúrbios dos ovários e do trato reprodutivo feminino. **Medicina Interna**, vol 2, pág 2298-2299, 15ª edição, 2001.
6. Costa LOBF, Viana AOR, Oliveira M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev.**

- Bras. Ginecol. Obstet.** 2007;29,10-17.
7. Norman, R.J. Obesity polycystic ovary syndrome and anovulation how are they interrelated? **Curr. Opin. Obst. Gynecol.**,2001; 13, 323-327, 2001.
 8. Andrea Dunaif. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis **Endocrine Reviews** 1997;18 (6): 774-800
 9. Norman RJ, Ruijin Wu Marcin T et al Polycystic ovary syndrome **MJA** 2004; 180: 132-137
 10. Bulent O. Yildiz, Eric S. Knochenhauer, and Ricardo Azziz Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93: 162-168
 11. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. **Ann Intern Med** 2000; 132: 989-993.
 12. Berneis, K., Rizzo, M., Lazzarini, V., Fruzzetti, F. & Carmina, E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 2007; 92, 186-189
 13. Mason H, Colao A, Blume-Peytav Ui, Rice S, Asjid Q, Pellatt L, Orio F, Atkin SL. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. **Clinical Endocrinology** 2008; 69, 831-844
 14. Bonetti, P.O., Lerman, L.O. & Lerman, A Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, 2003;23, 168-1675.
 15. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, and Atkin SL The Effect of Atorvastatin in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94: 103-108
 16. Nelson, V.L., Legro, R.S., Strauss, J.F. III & McAllister, J.M. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. **Molecular Endocrinology** 1999; 13, 946-957.
 17. Wickenheisser, J.K., Nelson-DeGrave, V.L. & McAllister, J.M. Human ovarian theca cells in culture. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 2006; 17, 63-69.
 18. Magoffin, D.A. & Jakimiuk, A.J. Inhibin A, inhibin B and activin A concentrations in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction** 1998; 13, 2693-2698.
 19. Shibata, H., Kanzaki, M., Takeuchi, T., Miyazaki, J. & Kojima, I. (1996) Two distinct signalling pathways activated by activin A in glucose responsive pancreatic beta cells lines. **Journal of Molecular Endocrinology** 1996 16, 249-258.
 20. Eden, J.A., Jones, J., Carter, G.D. & Alagband-Zadeh, J. A comparison of follicular fluid levels of insulin-like growth factor 1 in normal dominant and cohort follicles, polycystic and multicystic ovaries. **Clinical Endocrinology** 1988;29, 327-336.
 21. Visser, J.A. & Themmen, A.P.N. (2005) Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. **Molecular and Cellular Endocrinology** 2005; 234, 81-86.
 22. Eden, J.A., Jones, J., Carter, G.D. & Alagband-Zadeh, J. A Jakimiuk, A.J., Weitsman, S.R. & Magoffin, D.A. 5 alpha reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 1988; 84, 2414-2418
 23. Deplewski D, Rosenfield RL: Role of hormones in pilosebaceous unit development. **Endocr Rev** 2000;21:363-392
 24. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss III JF and Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. **Recent Prog Horm Res** 1998; 53: 217-56..
 25. Sonntag, B., Gotte, M., Wulfing, P., Schuring, A.N., Kiesel, L. & Greb, R.R. Metformin alters insulin signalling and viability of human granulosa cells. **Fertility and Sterility** 2005; 84 (Suppl. 2), 1173-1179.
 26. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 2005;352:1223-1236.
 27. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB: Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 5):1285-1289.
 28. Tan WC, Yap C, Tan ASA. Clinical management of PCOS. **Acta Obst. Gynecol. Scand.**, 2001;80, 689-696.
 29. Balen A. et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. **Hum. Reprod. Update** 2003; 9, 505-514.
 30. Mark O. Goodarzi, Michelle R. Jones, Heath J. Antoine, Mari-ta Pall, Yii-Der I. Chen, and Ricardo Azziz Nonreplication of the Type 5 17 α -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene Association with Polycystic Ovary Syndrome **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93: 300-303
 31. Franks, S. & McCarthy, M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. **Reviews of Endocrinology and Metabolism Disorders** 2004; 5, 69-76.
 32. Dasgupta S, Mohan Reddy B Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome **J Postgrad Med** 2008; 54, 115-125
 33. Hickey TE, Legro RS, Norman RG Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91, 2789-91
 34. Mark O. Goodarzi MO, Jones MR. Chen Der Y, Azziz R, First Evidence of Genetic Association Between AKT2 and Polycystic Ovary Syndrome **Diabetes Care** 2008; 31:2284-2287, 2008
 35. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L: Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. **Exp Biol Med** (Maywood) 2004;229:369-377.
 35. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ: Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1470-1474.
 36. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS: A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. **Fertil Steril** 2004;82:421-429.
 37. Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.**, 2003;3, 469-81
 38. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB: Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 5):1285-1289.
 39. Lloyd T, Lin HM, Matthews AE, Bentley CM, Legro RS: Oral contraceptive use by teenage women does not affect body composition. **Obstet Gynecol** 2002;100:235-239.
 40. Van Wayjen RG, Van den Ende A: Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1995;103:241-251.
 41. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F: Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;52:587-594
 42. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R: Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. **Cochrane Database Syst Rev** 2003:CD000194.
 43. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F: Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3251-3255
 44. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G: Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. **Eur J Endocrinol** 1999;141:361-367.
 45. Kathleen Hoeger, Kristen Davidson, Lynda Kochman, Tracy Chery, Laurie Kopin, and David S. Guzick The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials **J Clin Endocrinol Metab** 2008 93: 4299-4306
 46. M. Guido, D. Romualdi, M. Giuliani, R. Suriano, L. Selvaggi, R. Apa, and A. Lanzone Drospirenone for the Treatment of Hirsute Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Clinical, Endocrinological, Metabolic Pilot Study **J Clin Endocrinol Metab** 2004 89: 2817-2823
 47. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R Effects of new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1816-1821
 48. Parsey KS, Pong A An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. **Contraception** 2000;61:105-111
 49. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai

- J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. **N Engl J Med** 2005;352:29-38
50. Nora Brettenthaler, Christian De Geyter, Peter R. Huber, and Ulrich Keller. Effect of the Insulin Sensitizer Pioglitazone on Insulin Resistance, Hyperandrogenism, and Ovulatory Dysfunction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2004; 89: 3835 - 3840
51. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K, Inoue S, Ni W, Zhao Q, Usui M, Kitamoto S, Ichiki T, Takeshita A. 2002 Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone. **Hypertension** 2002;40:687-693
52. Dorte Grintborg, Marianne Andersen, Claus Hagen, Lene Heickendorff, and Anne Pernille Hermann. Association of Pioglitazone Treatment with Decreased Bone Mineral Density in Obese Premenopausal Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, May 2008; 93: 1696 - 1701.

Conflito de interesses: Nada a declarar

Revisão encomendada em 07-2008

Recebida em: 23-09-2008

Revisada em: 05-01-2009

Aceita em: 07-01-2009

Endereço para correspondência:

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Alameda Augusto Stelfeld 2134

CEP: 80520560

Curitiba - PR

RELATO DE CASO

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA: APRESENTAÇÃO ATÍPICA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: UNUSUAL PRESENTATION – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ANA CAROLINA SCHÖNROCK¹

AUGUSTO ARREBOLA DE MORAES PRESOTO¹

Descritores: Cirrose Biliar Primária, Hematêmese, Apresentação Atípica

Key words: Liver Cirrhosis Biliary, Hematemesis, Unusual Presentation

Resumo

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença rara e de difícil diagnóstico. Os principais sintomas são prurido e fadiga e, na maioria dos casos, no momento do diagnóstico, o exame físico encontra-se normal. Os autores apresentam um caso de CBP em paciente feminina previamente hipertensa, sem estigmas de hepatopatia crônica, que chega ao hospital apresentando síncope seguida de um episódio de hematêmese.

Endocrinol diabetes clin exp 2009; 956-957.

Abstract

Primary Biliary Cirrhosis (PBC) is a rare disease of difficult diagnosis. The main symptoms are pruritus and fatigue, and by the time of diagnosis, physical examination may still be unaltered. Follows a noteworthy case report in which PBC was diagnosed in a woman, previously only with hypertensive disorder, without signs of chronic hepatopathy, who was taken to the hospital after sudden loss of consciousness followed by an episode of hematemesis. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 956-957.**

INTRODUÇÃO

A CBP tem uma incidência não muito bem definida. Estima-se 51 casos por um milhão de habitantes (1). É mais comum em mulheres (95%), brancas e geralmente ocorre entre 30 e 65 anos de idade (2).

A manifestação clínica mais comum é prurido e fadiga, apesar de metade dos pacientes estarem assintomáticos no momento do diagnóstico (3). O exame físico inicial pode ser normal. Icterícia ocorre em doença tardia, hepatomegalia em 70% (4), esplenomegalia é menos comum e, em 8% dos casos ocorre desconforto inexplicado no quadrante superior direito do abdome (5). Alteração da cognição, por alteração cerebral, devido à disfunção autonômica, tem sido relatado mas não está correlacionado com a severidade da cirrose hepática (3,4,5). Outros achados como cirrose, hematêmese por varizes de esôfago, ascite e encefalopatia hepática, indicam complicações tardias da cirrose.

Doenças reumatológicas podem acompanhar o curso da doença sendo as principais: síndrome de Sjögren (45-60%) (6), esclerodermia (5-15%) (6) e síndrome de Raynaud.

A elevação de fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase é a alteração mais comum da CBP (4). Aminotransferases podem estar normais ou aumentadas e não influenciam no prognóstico (7). As duas frações das bilirrubinas, se alteradas, predizem mau prognóstico (7). Anticorpo anti-mitocondrial, o principal elemento para o diagnóstico da doença, encontra-se reagente em 95% dos pacientes e apresenta altas taxas de sensibilidade e especificidade – 95% e 98%, respectivamente (8). Fator anti-núcleo (FAN) está presente em 70% dos pacientes (9,10,11,12,13) e pode indicar a coexistência de doenças reumatológicas ou hepatite auto-imune com síndrome de sobreposição. Nesta, o anticorpo anti-músculo liso geralmente é reagente (4). O FAN predispõe a uma progressão mais rápida da doença e a um pior prognóstico (13,14,15,16,17).

Hiperlipidemia ocorre em menos da metade dos pacientes, entretanto a CBP não está relacionada a um aumento de casos de doença arterial coronariana, pois na maioria dos casos existe um aumento dos níveis de colesterol HDL em relação aos de LDL e VLDL (18).

O diagnóstico é confirmado e estadiado pelo estudo anatomopatológico de biópsia hepática. O uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) mostrou um melhor prognóstico naqueles com estádios I e II. Nos estádios III e IV, não evita a progressão da doença e as complicações que a cirrose hepática pode ocasionar (4,19,20).

RELATO DO CASO

M.J.F., feminina, branca, 70 anos, natural de Curitiba-PR, do lar. Após caminhada matinal, apresentou quadro de síncope seguida de vômitos alimentares e hematêmese de grande monta, sem quadro semelhante prévio. Em tratamento para hipertensão arterial sistêmica (HAS) com captopril há aproximadamente 2 anos. Há 6 meses, iniciou com quadro de cianose de extremidades, de forma esporádica, com piora à exposição ao frio. Nunca foi submetida a internamentos ou cirurgias. Ex-tabagista há doze anos, 0,5 maços-dia. Negava etilismo, exposição a produtos tóxicos, hiperemia à exposição solar, prurido ou outras alterações cutâneas. Relatava xerostomia. Sem queixas de diminuição da acuidade visual, emagrecimento e artralgia. Foi admitida no Pronto Socorro do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) em bom estado geral, lúcida e orientada, hipocorada, hidratada, acianótica e anictérica. Dados vitais: pressão arterial- 100/60mmHg, frequência cardíaca- 96 batimentos por minuto, frequência respiratória- 16 incursões por minuto, temperatura axilar- 36,5°C. Apresentava ausculta pulmonar e cardíaca normais; abdome flácido e indolor, sem hepatoesplenomegalia ou massas palpáveis, ruídos hidroaéreos presentes. Ausência de linfonodomegalias, membros inferiores e superiores sem particularidades.

Durante o internamento não apresentou episódios de hematêmese. Evoluiu com melena nos cinco primeiros dias e cianose transitória de primeiro pododáctilo esquerdo seguido de hiperemia e palidez cutânea com duração de dez minutos. Exames complementares na admissão demonstraram anemia com anisocitose, discreta leucocitose sem desvio nuclear à esquerda, bilirrubina direta de 1,1 mg/dl (n= 0.2-0.9 mg/dl), indireta 1,2 mg/dl (n= 0.3 mg/dl), aspartato aminotransferase (AST) 43 mg/dl (n= 10-45 UI), alaninoaminotransferase (ALT) 69 mg/dl (n= 10-50 U/l), Fosfatase alcalina 200 IU/L (n= 50-160 IU/L), gama GT 150 IU/L (n= 0-30 IU/L), ultrassonografia de abdome sem alterações. Foi internada para investigação de hematêmese por prováveis varizes de esôfago.

Durante o internamento, os seguintes exames foram realizados:

Tomografia computadorizada de abdome superior que não evidenciou anormalidades em fígado, pâncreas, vias biliares ou vesícula biliar; baço com imagem sugestiva de cisto; sinais de espessamento parietal do cólon ascendente.

Ecodoppler colorido de veia porta: sinais de hipertensão

¹Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
E-mail: anacarolinass@gmail.com

portal. (dilatação de veia esplênica e eplonomegalia – fluxo hepatopetal com velocidade de 35 cm/s).

Endoscopia digestiva alta: varizes esofágicas incipientes sem estigmas de sangramento recente e pequena hérnia hiatal.

FAN: Reagente em citoplasma e núcleo, título de 1:2.560. Padrão citoplasmático pontilhado reticulado. Nuclear pontilhado com pontos isolados.

Anti-Ro, anti-mitocôndria (1/1280): Reagente (n= <1/40).

Anca-p, anca-c, anti-La, anti-RNP, anti-SM, anti-DNA, anti-músculo liso: não reagentes

Anticardiolipina- IgG e IgM <5

Sorologias para Hepatites B e C negativas

Eletroforese de proteínas: gama globulina aumentada de 1,8 mg/dl.

Foi realizada biópsia hepática com anatomopatológico compatível com cirrose hepática.

Solicitado prontuário de seu Reumatologista de seis meses atrás que demonstrou capilaroscopia de leito ungueal com padrão SD sugestivo de esclerodermia ou doença mista do tecido conjuntivo.

DISCUSSÃO

Cirrose biliar primária é causada por uma destruição granulomatosa dos ductos biliares interlobulares, o que leva a uma progressiva ductopenia com colestase, fibrose vagarosa e progressiva, cirrose e eventual falência hepática. Elevação da gama GT (gamaglutamil transpeptidase) e da fosfatase alcalina, fração hepática, fazem o diagnóstico laboratorial da doença. Anticorpo anti mitocondrial positivo e/ou provas de função acima citadas alteradas, fecham o diagnóstico de CBP (21).

Mulheres com idade entre 30 e 65 anos (4), saudáveis, através de exames de rotina, como aminotransferases ou fosfatase alcalina, ou por queixas vagas, como prurido e fadiga, descobrem ter uma doença rara e independente de seus hábitos de vida. A CBP é um grande desafio para a Medicina, pois acomete mulheres, na maioria dos casos acima de 50 anos (3), geralmente sem comorbidades e assintomáticas e que no momento do diagnóstico, muitas vezes, o único tratamento a ser oferecido é transplante hepático. Não obstante, algumas mulheres descobrem o surgimento de outras doenças associadas a CBP. Ao diagnóstico, aquelas que apresentarem FAN reagente terão grande chance de serem portadoras da síndrome de *Sjögren*, esclerodermia ou episódios recorrentes de *Raynaud*. No momento do atendimento a paciente não sabia informar o seu histórico, no entanto o levantamento de seu prontuário revelou capilaroscopia diagnóstica para doença auto-imune do colágeno, esclerodermia. A capilaroscopia periungueal é um método simples, não invasivo, que permite o acesso *in vivo* da microcirculação através da visualização direta os capilares distais da região periungueal dos dedos das mãos. Tem relevância diagnóstica nas síndromes reumatológicas auto-ímmunes. O conjunto de alterações capilaroscópicas denominado padrão SD é definido por capilares ectasiados e áreas de desvascularização (22).

A sobrevida sem o uso de AUDC para CBP é de aproximadamente nove anos (9). Somente nos estádios I e II o AUC consegue diminuir ou até mesmo impedir a progressão da doença (nos pacientes com boa resposta à droga) (4). Já para os estádios III e IV, o único tratamento é o transplante hepático (4). O quadro clínico desta paciente iniciou com um episódio de hematêmese por varizes de esôfago. A investigação focou-se na hipótese de CBP devido ao quadro inicial estar associado a um FAN com padrão sugestivo para CBP, além das alterações de enzimas canaliculares. O diagnóstico inicial foi de CBP estágio IV – devido à presença de varizes de esôfago – o que se confirmou após a biópsia cujo estudo anátomo-patológico evidenciou cirrose hepática.

No momento a paciente está em uso de AUC 20mg/kg/dia e acompanha ambulatorialmente com equipe de reumatologistas do HUEC devido à esclerodermia e possivelmente por síndrome de *Sjögren* além do seguimento com hepatologista na espera de um provável transplante hepático.

Referências

- Sood, S, Gow, PJ, Christie, JM, Angus, PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: High prevalence in migrant populations. **Gastroenterology** 2004; 127:470.
- Ferraz MLG, Schiavon JLN, Silva AEB. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar UNIFESP – Escola Paulista de Medicina – **Hepatologia**. Manole, 2007. 107-133.
- Balasubramaniam, K, Grambsch, PM, Wiesner, RH, et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. **Gastroenterology** 1990; 98:1567.
- Long, RG, Scheuer, PJ, Sherlock, S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. **Gastroenterology** 1977; 72:1204.
- Mayo, MJ, Jenkins, RN, Combes, B, Lipsky, PE. Association of clonally expanded T cells with the syndrome of primary biliary cirrhosis and limited scleroderma. **Hepatology** 1999; 29:1635.
- MacMAHON, HE, THANNHAUSER, SJ. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome. **Ann Intern Med** 1949; 30:121.
- Newton, JL, Hollingsworth, KG, Taylor, R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. **Hepatology** 2008; 48:541.
- Yamazaki, K, Nakadate, I, Suzuki, K, et al. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 1996; 91:516.
- Metcalfe, JV, Mitchison, HC, Palmer, JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. **Lancet** 1996; 348:1399.
- Lazaridis, KN, Juran, BD, Boe, GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. **Hepatology** 2007; 46:785.
- Rommel, T, Piirsoo, A, Koiveer, A, et al. Clinical significance of different antinuclear antibodies patterns in the course of primary biliary cirrhosis. **Hepatogastroenterology** 1996; 43:1135.
- Marasini, B, Gagetta, M, Rossi, V, Ferrari, P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. **Ann Rheum Dis** 2001; 60:1046.
- Muratori, P, Muratori, L, Ferrari, R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 2003; 98:431.
- Joshi, S, Cauch-Dudek, K, Wanless, IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. **Hepatology** 2002; 35:409.
- Yang, WH, Yu, JH, Nakajima, A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure?. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2004; 2:1116.
- Nakamura, M, Shimizu-Yoshida, Y, Takii, Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. **J Hepatol** 2005; 42:386.
- Rigopoulou, EI, Davies, ET, Pares, A, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. **Gut** 2005; 54:528.
- Nakamura, M, Kondo, H, Mori, T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. **Hepatology** 2007; 45:118.
- Prince, M, Chetwynd, A, Newman, W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: Follow-up for up to 28 years. **Gastroenterology** 2002; 123:1044.
- Ter Borg, PC, Schalm, SW, Hansen, BE, van Buuren, HR. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. **Am J Gastroenterol** 2006; 101:2044.
- Heathcote JE Management of Primary Biliary Cirrhosis **Hepatology** 2000; 31, 1005-1013
- Kayser, C Andrade, LEC. Capilaroscopia periungueal.Importância para a investigação do fenômeno de Raynaud e doenças do espectro da esclerose sistêmica. **Rev Bras Reumatol** 2004; 44(1): 46-52.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 08-12-2008

Aceito em: 14-12-2008

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Schönrock

R Doutor Alfredo Vieira Barcelos, 678 - Uberaba

CEP 81530-560 Curitiba – Pr

ARTIGO ORIGINAL

ESTUDO SOBRE A CORRELAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E O GRAU DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE.

STUDY ON CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

THELMA LAROCCA SKARE¹
OCTÁVIO AUGUSTO CAMILO DE OLIVEIRA²
RENAN ARRAIS YKEDA BARRETO³

Descritores: Índice de Massa Corporal, Artrite Reumatóide, Inflamação
Key words: Body Mass Index; Arthritis, Rheumatoid; Inflammation

Resumo

Objetivos: Verificar se há relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o nível de atividade inflamatória em pacientes com artrite reumatóide e se o IMC pode ser usado como preditor de saúde na população com artrite reumatóide.

Métodos: Foram recrutados 80 pacientes em tratamento de artrite reumatóide e 104 pacientes diagnosticados com fibromialgia para grupo controle. Esses pacientes tiveram seus IMCs calculados. Testes de atividade inflamatória (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) foram medidos de acordo com grau de dor e edema articular, rigidez matinal, classe funcional e presença de auto-anticorpos (fator reumatóide e fator antinuclear).

Resultados: Os resultados mostram uma relação proporcional entre o aumento do IMC e os níveis de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação ($p=0,0003$ e $0,004$ respectivamente). As outras correlações não mostraram nenhum resultado significativo.

Conclusão: Os resultados de IMC foram associados com altos valores dos testes inflamatórios. Não foi possível encontrar relação entre IMC, auto-anticorpos e classe funcional, assim como não houve correlação com o edema e dor articular.

Endocrinol diabetes clin exp 2009; 958-961.

Abstract

Objectives: To verify if there is relationship between body mass index (BMI) and inflammatory activity level in patients with rheumatoid arthritis and to explore if the BMI can be used like a predictor of health in the rheumatoid arthritis population.

Methods: We recruited 80 patients in treatment for rheumatoid arthritis and 104 patients diagnosed with fibromyalgia as control. These patients had their BMI calculated. Inflammatory activity tests (C reactive protein and erythrocyte sedimentation ratio) were measured as well as the score of painful and swollen joints, morning stiffness, functional indexes and presence of auto antibodies (rheumatoid factor and antinuclear factor).

Results: The results showed a proportional relationship between increase of the BMI and levels of C reactive protein and erythrocyte sedimentation ratio ($p=0,0003$ and $0,004$ respectively). The others relations didn't show any significant results.

Conclusion: The BMI results were associated with higher values of inflammatory blood tests. We could not find a relationship between the BMI, and auto-antibodies, functional index as well as swollen and painful joint count. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 958-961.**

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença crônica e multissistêmica de etiologia desconhecida, cuja característica principal é sinovite inflamatória persistente (1,2,3,4,5). A AR afeta todas as articulações sinoviais, preferentemente as periféricas, de maneira simétrica e possuindo um potencial deformante variável. Evolução para anquilose das articulações não é rara (1,2,3,4,5,6,7,8).

A AR é uma patologia reumática extremamente comum, que chega a afetar 1% da população mundial (1). A prevalência aumenta com a idade e é 3 vezes mais incidente em mulheres do que em homens, embora nos grupos mais velhos as diferenças de sexo não sejam tão marcantes (1,2,6). Sua causa é desconhecida. Entretanto, é bem possível que muitos agentes etiopatogênicos diferentes estimulem a resposta imune em indivíduos geneticamente suscetíveis (agentes infecciosos exógenos, certas proteínas do tecido conjuntivo e imunoglobulinas alteradas) (3,4).

O diagnóstico da AR depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiológicos. A orientação para o diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (7).

O caráter sistêmico desta enfermidade fica bem explícito, em pacientes, com profunda perda de peso (8). Associação entre perda de peso e doença inflamatória nas articulações tem sido reportada em alguns estudos, desde a metade do século XIX (6,8,9,10). Entretanto, a proporção de pacientes com AR com redução de índice de massa corporal (IMC) ainda não está muito bem estabelecida. Na verdade, os dados da literatura são divergentes: existem trabalhos que apontam para o fato de que pacientes com AR apresentam o IMC inversamente proporcional aos parâmetros de atividade da doença (8,9,10,11,12,13,14), bem como existem aqueles que não mostram alguma relação significativa (15,16).

Perda de peso e diminuição do IMC são, particularmente, fortes preditores de saúde, tanto nos estados de doença quanto na população em geral. No caso da AR, existem relatos de que um IMC baixo estaria associado a um aumento no risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (17,18) e maior velocidade na progressão de danos articulares demonstrados radiograficamente (15).

A atividade inflamatória da AR é acompanhada por uma tríade de aumento do consumo de energia basal, elevado catabolismo protéico e diminuição da massa magra. Isso é reconhecido como caquexia reumática (11,12,15,19).

A caquexia reumática pode levar ao desgaste da musculatura.

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

³Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail:tskare@onda.com.br

latura esquelética e diminuição da força muscular promovendo perda da qualidade de vida do enfermo. A diminuição da massa magra é acompanhada pela tendência ao aumento da massa gorda, o que representa um detrimento no estado de saúde. Em estudos prévios, afirma-se que o grau das desordens metabólicas em adultos com AR poderia estar correlacionado com quantidades elevadas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1-beta (IL1- β), produzidas por monócitos no sangue periférico (11,19). Afirma-se também que pacientes com AR, que obtiveram melhor controle do processo inflamatório, possuíam metabolismo energético e protéico similar aos níveis saudáveis, o que não acontecia com os pacientes que não obtiveram um bom controle (14).

A atividade da AR pode ser medida clinicamente pelos níveis de provas de atividade inflamatória e pela contagem de articulações inflamadas e doloridas.

Neste trabalho procurou-se verificar se existe relação entre o IMC e o grau de atividade da doença dos pacientes com AR do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC), medido pelas provas de atividade inflamatória (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação) e por achados clínicos que sugerem processo inflamatório ativo. Também foi explorado se é possível usar o IMC como preditor de saúde na população com AR, através de sua classificação pelo índice de *Steinbrock*. Secundariamente, foi verificado se o IMC e a atividade inflamatória variam em indivíduos soropositivos e negativos quanto ao fator antinuclear (FAN) e fator reumatóide (FR).

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e todos os pacientes arrolados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, permitindo que seus dados clínicos fossem utilizados nesse estudo. Todos os cuidados foram tomados com respeito às normas de Helsinki para estudo em seres humanos.

Para este estudo foram recrutados 80 pacientes com diagnóstico estabelecido de AR e em acompanhamento no Ambulatório de Artrite Reumatóide da Clínica de Reumatologia do HUEC. Por pacientes com diagnóstico estabelecido de AR subentendem-se aqueles que preenchem pelo menos 4 dos critérios classificatórios para Artrite Reumatóide do *American College of Rheumatology* (7). Como controle, recrutaram-se outros 104 pacientes com diagnóstico de fibromialgia e sem nenhuma outra patologia inflamatória concomitante.

As amostras foram obtidas ao acaso, sem especifica-

ção de idade, sexo, etnia, classe social ou tempo de tratamento, de acordo com as consultas agendadas nos dias de coleta de dados, entre o período de abril de 2005 a agosto de 2006.

A coleta de dados consistiu no preenchimento de formulários contendo dados epidemiológicos, idade de diagnóstico e tempo de doença. A seguir obteve-se peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC) (20). Para a medida da altura e do peso dos pacientes foi usada uma mesma balança e barra métrica. Os pacientes foram divididos de acordo com o IMC em: IMC < 20, entre 21-25, entre 26-30 e >30.

Para avaliar o grau de atividade da doença foram pesquisados: duração da rigidez matinal, número de articulações edemaciadas e /ou doloridas, assim como perfil imunológico e inflamatório coletados até 2 meses da data da pesagem, que consistia de fator reumatóide (FR), fator anti-nuclear (FAN), velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), volume globular ou hematócrito (VG). Obteve-se também a classe funcional de *Steinbrock* (5) e o questionário de qualidade de vida (*Health Assessment Questionnaire ou HAQ*) (21). Segundo o índice de *Steinbrock* os pacientes foram divididos em: classe 1- sem restrições físicas; 2- com alguma restrição física; 3- só é capaz de cuidar de si; 4- incapaz de cuidar de si mesmo. O HAQ consiste numa série de perguntas acerca da capacidade do indivíduo exercer atividades diárias sendo classificado de 0 (sem nenhuma restrição) até 3 (muito incapacitado).

As variáveis de todos os pacientes foram agrupadas de forma organizada no *software Microsoft Office Excel 2003*. O estudo estatístico utilizou-se de diversos testes de acordo com as correlações avaliadas, sendo usados os testes de Qui-quadrado, *Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis*, *Spearman* e ANOVA conforme indicado e calculados com auxílio do *software Graph Pad Prism*, versão 4.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

a) Dados Gerais da população estudada

Os 80 pacientes estudados com AR tinham entre 10 e 516 meses de doença com média de $120,5 \pm 115,7$ meses e mediana de 72 meses. Destes, 11 eram do sexo masculino e 69 do sexo feminino. No grupo controle, estudaram-se 104 pacientes sendo 96 mulheres e 8 homens. A média de idade foi de 49,3 anos no grupo estudo e 48,2 anos no grupo controle. O IMC teve uma média de 27,1 no grupo estudo e 28,7 no grupo controle. (tabela 1).

TABELA 1 – Características das amostras de Artrite Reumatóide e Fibromialgia

Variável	Pacientes com AR (*)	Grupo controle	p	teste
Número da amostra	80	104	-	-
Idade (em anos)	19-75 média de $49,3 \pm 13,7$	23 a 72 média de $48,2 \pm 9,3$	0,29	Mann Whitney
Sexo (masculino:feminino)	11:69	8:96	0,18	qui-quadrado
IMC(†)	16 a 44 média de $27,1 \pm 5,8$	18 a 61 média de $28,7 \pm 7,3$	0,29	Mann Whitney

(*)AR = artrite reumatóide;

(†) IMC = índice de massa corporal.

b) Estudo do IMC e atividade inflamatória clínica e laboratorial

O estudo da possível associação entre IMC e tempo de rigidez matinal mostrou que nos pacientes com IMC de até 20, a média de rigidez matinal foi de $17,7 \pm 29,9$ minutos. Nos pacientes com IMC entre 21 e 25, a média foi de $35,6 \pm 57,9$ minutos; nos com IMC entre 25 a 30, a média foi de $59,2 \pm 75,1$

minutos e nos com IMC maior que 30, a média ficou em $58,1 \pm 5,1$ minutos ($p = 0,23$; ANOVA).

O estudo da possível associação entre o IMC e o número de articulações edemaciadas mostrou que com IMC de até 20, a média de articulações edemaciadas foi de 1 ± 3 . Nos pacientes com IMC >20 e <26, a média foi de $2,4 \pm 5,4$; e nos pacientes com IMC >26 e <30, a média foi de $2,5 \pm 3,4$ e nos

com IMC > 30, a média foi de 4 ± 5,3 articulações edemaciadas (p = 0,39; ANOVA).

A relação entre o IMC e o número de articulações doloridas mostrou que naqueles com IMC de até 20 as articulações doloridas foram de 0. Nos pacientes com IMC entre 21 e 25 a média foi de 4 articulações doloridas, com IMC entre 26 e 30 a média foi de 5,5 e, nos com IMC >30, a média foi de 4 articulações (p = 0,07; ANOVA).

O estudo de correlação entre o IMC e o VHS mostrou relação proporcional. Quanto maior o IMC maior o VHS (p = 0,004, teste Spearman, r = 0,40). (Figura 1).

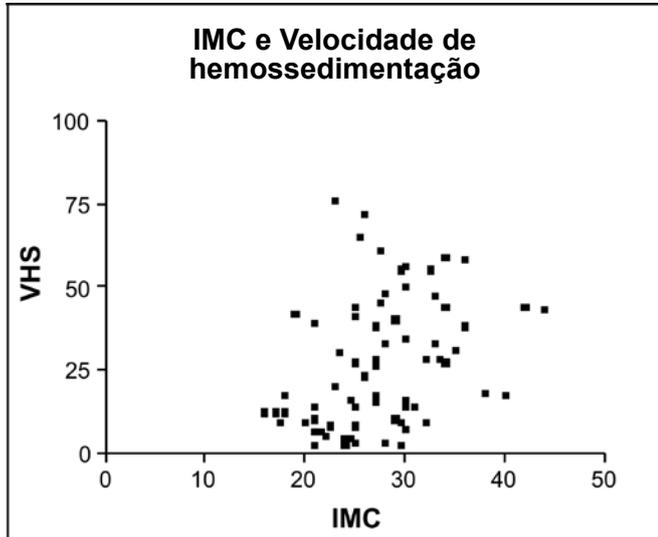


Figura 1 – Correlação entre velocidade de hemossedimentação (VHS) e índice de massa corporal (IMC). (Spearman; r = 0,40; p = 0,004).

O estudo da correlação entre o IMC e a proteína C reativa também mostrou uma relação proporcional: quanto maior o IMC maior o valor da proteína C (p = 0,0003 Spearman, r = 0,43). (Figura 2).

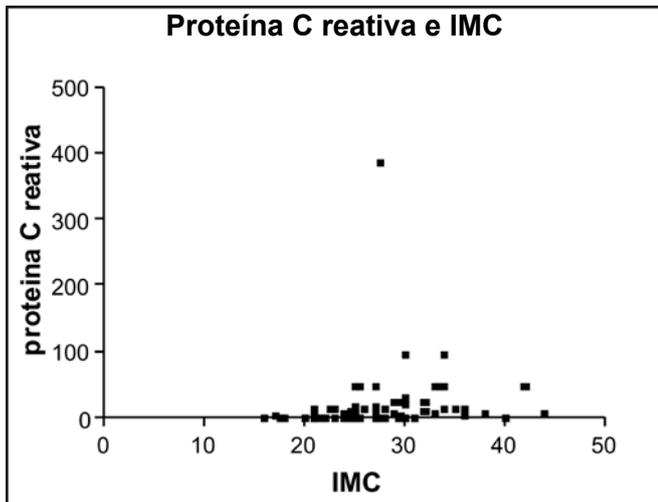


Figura 2 – Correlação entre proteína C reativa e índice de massa corporal (IMC). (Spearman; r = 0,43; p = 0,0003).

Não se encontrou correlação entre o IMC e o valor do hematócrito (p = 0,11, teste de Spearman).

c) Estudo do IMC e variáveis sorológicas

Dos 80 pacientes estudados, 79 tinham pesquisa para o fator antinuclear (FAN). Destes, 12 (15,2%) eram FAN positivos e 67 (84,8%) eram FAN negativos. O IMC médio nos pacientes FAN positivos foi 26,3; o IMC médio nos pacientes FAN negativos foi de 27,3 (p = 0,49; Mann Whitney).

No que se refere à pesquisa do fator reumatóide, 74 pacientes foram submetidos a esta pesquisa. Destes, 44

(59,5%) eram positivos e 30 (40,5%) eram negativos. O IMC médio dos pacientes com fator reumatóide positivo foi de 27,6 e os com fator reumatóide negativo foi de 27,1 (p = 0,96, Mann Whitney).

d) Estudo do IMC de acordo com os testes funcionais

Os resultados do IMC em relação ao HAQ obtido estão resumidos na tabela 2 (p = 0,05). (Tabela 2).

TABELA 2 – Correlação de IMC (*) com HAQ (f)

Valor do HAQ	n (±)	IMC (*) médio
HAQ entre 0 e 1	38	25,6 ± 5,29
HAQ acima de 1 e menor que 2	36	28,0 ± 5,2
HAQ maior que 2 até 3	6	31,5 ± 6,7

Teste Kruskal-Wallis com p = 0,05

(*)- IMC = índice de massa corporal;

(f)- HAQ = Health assesment questionnaire

(±)- n = número da amostra

Os resultados da classe funcional de Steinbrock mostram 32 pacientes com classe 1 e IMC médio de 27,35 pacientes com classe funcional 2 e IMC médio de 26 e, por último, 11 pacientes com classe funcional 3 e 4 e IMC médio de 29 (p = 0,33 teste Kruskal-Wallis).

DISCUSSÃO

O primeiro dado encontrado e que chamou a atenção dos autores foi o de que tanto no grupo controle quanto no grupo estudo, a média do IMC foi superior a 25, o que indica que a maioria dos pacientes analisados estava com sobrepeso, não se encontrando diferença significativa entre pacientes com doença inflamatória (AR) e fibromialgia. Este dado se confronta diretamente com dados da literatura que apontam para a associação entre artrite reumatóide e perda de peso (8,10,18,19,20).

Por outro lado, a literatura demonstra uma outra associação interessante, a de que pessoas mais obesas parecem ter uma maior chance de desenvolver AR (15, 21, 22). A obesidade é caracterizada por um estado de inflamação sistêmica de baixa intensidade. Na verdade, os marcadores inflamatórios, tais como a proteína C reativa e interleucina (IL)-6 estão elevados nos indivíduos obesos quando comparados com os indivíduos não obesos, embora estes valores não sejam encontrados na mesma extensão observada nas condições inflamatórias clássicas (12,23,24).

Pacientes obesos possuem níveis plasmáticos de leptina aumentados (24). Os adipócitos são a principal fonte produtora de leptina e grandes responsáveis por sua concentração sérica. A leptina é uma adipocina que exerce um efeito sobre a regulação do centro da saciedade (25,26). Possui, também, um efeito pró-inflamatório aumentando, por exemplo, a expressão de IL-6 e MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) entre outros fatores (27,28). Estes, por sua vez, podem elevar os valores de proteína C reativa e do VHS séricos (22). Tal achado pode estar vinculado ao fato de que, neste estudo, foi encontrada uma relação proporcional entre aumento do IMC e grau da atividade da doença, medida por meio das correlações entre IMC e VHS, PCR e HAQ. Ou seja, quanto maior o IMC, maior a atividade inflamatória. Tais dados corroboram outros dois estudos feitos por Symmons e cols e por Voigt e cols que também mostraram que quanto mais obeso o paciente, maior o risco para AR com aumento das provas de atividade inflamatória (16,17).

A falta de associação entre atividade inflamatória e perda de peso também foi verificado por Gómez-Vaquero e cols que, em seu estudo, avaliaram o estado nutricional de pacientes com AR, e mostraram que não há diferença entre o IMC do grupo controle e do grupo de AR (23). Kaufmann e cols,

que estudaram a relação entre IMC e a progressão radiológica dos pacientes com AR, também não encontraram associação entre o IMC e a atividade inflamatória da doença, avaliada por meio do VHS, PCR e padrão radiológico (14).

A associação entre aumento do HAQ e aumento do IMC pode ser explicada pelo fato de que, quanto menos o paciente realiza atividades físicas, menor é o consumo de energia com tendência para acúmulo de peso (11).

Não se encontrou associação entre IMC e rigidez matinal, contagem de articulações doloridas e edemaciadas. Vale ressaltar que este estudo é pioneiro no sentido de avaliar esses parâmetros como atividade inflamatória. Também não foi estabelecida relação significativa entre IMC e classe funcional de *Steinbrock*.

Quanto à tentativa de estabelecer o FR e o FAN como preditores de saúde, não foi possível encontrar relação que apoiasse tal objetivo, já que não foi encontrada diferença significativa no IMC entre pacientes com FAN e FR positivos ou não.

Argumentos que podem ser usados contra este trabalho são os de que, na população estudada, não se fez uma diferenciação entre massa magra e massa gorda, assim como não se levou em consideração a dosagem de glicocorticóides em uso pelos pacientes. Estes são aspectos que merecem exploração em estudos futuros.

CONCLUSÃO

Não se encontrou diferença entre IMC do grupo AR e do grupo controle.

Foi encontrada uma relação crescente entre IMC e o grau de atividade inflamatória da doença, medida por meio da proteína C reativa e VHS. Esta relação crescente também foi verificada com a medida do HAQ.

Não foi encontrada associação entre IMC e número de articulações doloridas, edemaciadas e rigidez matinal assim como, também não foi possível estabelecer uma associação entre IMC, presenças de FAN, FR e índice funcional.

Referências

- Hazenberg B, Limburg PC, Byamada T, Van RM. A quantitative method for detecting a deposits of amiloid a protein in a spirited fat tissue of patients with arthritis. **Ann Rheum Dis** 1999;58(2):96-102.
- Skare TL. Artrite Reumatóide. In Skare TL (ed) *Reumatologia – Princípios e práticas*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2ª edição, 2007; p.97-109.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. **Lancet** 2001; 358 (9285):903-11.
- Leslie D, Lipski P, Notkins AL. Auto antibodies as predictors of disease. **J Clin Invest** 2001; 108(10):1417 – 22.
- Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, Bertolo MB. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento da Artrite Reumatóide. **R Bras Reumatol** 2002; 2(6):355-61.
- El Mansoury TM, Hazenberg BP, Badawy SA, Ahmed AH, Bijzet J, Limburg PC et al. Screening for amyloid in subcutaneous fat tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. **Ann Rheum Dis** 2002; 61(1):42-7.
- Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1998;31(3):315-24.
- Brahee DD, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Clinical and radiological manifestations of the rheumatoid wrist. A comprehensive review. **J Manipulative Physiology Ther**. 2003; 26(5):323-29.
- Munro R, Cappel H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with acute phase response. **Ann. Rheum. Dis.** 1997;56(5):326-29.
- Yamada T, Okuda Y, Iroh K, Igari J. Relative serum amiloid A (SAA) values: The influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2001;60(2):124-27.
- Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, Snyderman L, Dolnikowski GJ, Roberts S. Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatic arthritis: implications or dietary intake recommendations. **Am.J.Clin.Nutr.** 2002;76(4):774-79.
- Whesthovees R, Nijs J, Taelmann V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. **Brit J Rheumatol**.1997;36 (4):444-48.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol** 2005;115 (5):911-9.
- Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 2003;30(11):2350-55.
- Mehrotra C, Naimi TS, Serdula M, Bolen J, Pearson K. Arthritis, body mass index, and professional advice to lose weight: Implications for clinical medicine and public health. **Am J Prev Med.** 2004;27(1):16-21.
- Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. **Arthritis & Rheum** 1997;40(11):1955-61.
- Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. **Epidemiol** 1994;5(5):525-32.
- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 2004;50(11):3450-7.
- Escalante A, Roy WH, Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of co-morbidity and systemic inflammation. **Arch Inter Med.** 2005; 25(14):1624-29.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: Cálculo do IMC. [Banco de dados da Internet]. Rio de Janeiro [Citado outubro 2006]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/publico/imc.php>
- Ramey DR, Fries JF, Singh G, Spilker B. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2ª ed., The Health Assessment Questionnaire 1995 - Status and Review. Philadelphia Lippincott-Raven Pub. 1996: 227-37.
- Bantifai T, Wallen J, Buxbaum NJ. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? **J Rheumatol** 2007; 34:3.
- Gómez-Vaquero C. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine** 2001;68 (5):4003-09.
- Duff GW. Cytokines and acute phase proteins in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol** 1994;100 (S) :9-19.
- Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Med** 2006; 6 (1):13-9.
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis. **J Leukoc Biol** 2001; 68(4):137-40.
- Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2001; 25(5):78-82.
- Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. **Nutr Rev** 2002; 60(4):5-7.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 03-12-2008

Aceito em: 12-12-2008

Endereço para correspondência

Thelma Larocca Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796, CEP 80310420, Curitiba – PR

ARTIGO ORIGINAL

OBESIDADE INDUZIDA PELO L-GLUTAMATO MONOSSÓDICO (MSG) CAUSA ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS

MONOSODIUM L GLUTAMATE (MSG)-INDUCED OBESITY PROVOKES AUTONOMIC CHANGES

DIONIZIA XAVIER SCOMPARIN*
RODRIGO MELLO GOMES*
SABRINA GRASSIOLLI*
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA*
CLARICE GRAVENA*
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS*

Descritores: Obesidade, Nervo Vago, Sistema Nervoso Simpático, L Glutamato Monossódico, Gordura Retroperitoneal
Key words: Obesity, Vagus Nerve, Sympathetic Nervous System, Monosodium Glutamate, Retroperitoneal Fat Pad

Resumo

Na instalação da obesidade sugere-se que o sistema nervoso autonômico (SNA) está em desequilíbrio; todavia, não existe evidência direta sobre aumento da atividade parassimpática e redução da simpática. O objetivo do presente estudo foi saber se a obesidade induzida pelo tratamento neonatal com glutamato monossódico (MSG) provoca alterações na atividade elétrica dos nervos vago e simpático. Camundongos receberam durante os 5 primeiros dias de vida injeções subcutâneas de MSG (4mg/g de peso corporal). Controles receberam salina equimolar. Aos 90 dias de vida, depois de 12 h de jejum, os animais foram anestesiados e isolados os nervos vago superior e o simpático que inerva o tecido adiposo retroperitoneal. A atividade elétrica dos nervos foi observada com um par de eletrodos de prata ligados a um sistema eletrônico que registra a taxa de disparo. Depois do sacrifício o índice de massa corporal (índice de Lee) e a gordura retroperitoneal foram avaliados como estimadores da obesidade. Foram coletadas amostras de sangue para dosagem da concentração de glicose e insulina. O MSG provocou aumento do índice de Lee, 15,50%, e do conteúdo de gordura retroperitoneal, 293,2%, quando comparados aos animais normais, $p < 0,05$, e aumento na concentração plasmática de glicose e de insulina, 14,6% e 215,2% respectivamente, $p < 0,05$. Os animais obesos apresentaram um aumento na atividade do nervo vago, cerca de 82%, e uma diminuição de 65% na do nervo simpático, $p < 0,05$. Os dados mostram que camundongos obesos-MSG têm um marcante desequilíbrio na atividade do SNA. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 962-964.**

Abstract

It has been suggested that during obesity onset an autonomic nervous system (ANS) imbalance is found; however, there is none direct evidence that indicates a parasympathetic hyperactivity and a low sympathetic tonus. The goal of present work was to know whether monosodium l-glutamate (MSG)-induced obesity provokes alteration on electrical activity of mice vagus and sympathetic nervous. Male mice were treated with MSG (4mg/g body weight) during the first 5 days of life. Control group received saline isotonic solution. After 12h fasting, 90-days-old mice were anesthetized to isolate the superior branch of vagus nerve and retroperitoneal path of sympathetic nervous. Pair of silver electrode connected to a system, which allow to record nerve firing rates were used. After sacrificed, mice body mass index (Lee index), and retroperitoneal fat pad were evaluated, as obesity estimators. Blood samples were collected to

measure glucose and insulin concentrations. MSG treatment causes increases of 15.50% and 293.20% on Lee index and retroperitoneal fat accumulation respectively, $p < 0.05$. Obese mice show enhancement of glycemia, 14.60%, and insulinemia, 215.20%, $p < 0.05$. Vagus activity was augmented by 82%; in contrast, sympathetic firing rate was reduced by 65% in obese mice, $p < 0.05$. Data show that MSG-obese mice disclose a pronounced SNA imbalance. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 962-964.**

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública mundial e nos últimos anos sua prevalência vem aumentando em todas as populações independente do sexo, raça, idade e classe social. É um estado patológico preocupante, pois o aumento do peso vem acompanhado de uma série de doenças que provocam uma verdadeira catástrofe no organismo (1,2); dentre estas destacam-se as doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* não dependente de insulina, dislipidemias e até mesmo alguns tipos de câncer. Assim, a obesidade está sempre associada a redução da qualidade e expectativa de vida de indivíduos (3). Infelizmente não se sabe exatamente os mecanismos fisiopatológicos que envolvem a instalação e o desenvolvimento da obesidade, porém é cada vez mais ratificado o papel importante do sistema nervoso central (SNC) no controle do peso corporal e ele historicamente vem sendo colocado como alvo para possíveis ações terapêuticas e profiláticas para a redução da obesidade.

O SNC é responsável pelo controle da homeostase energética sendo capaz de promover ajustes na ingestão alimentar e gasto energético que determinam a estabilidade do peso corporal (4). Entre as diversas regiões cerebrais envolvidas no controle do peso corporal se destacam áreas hipotalâmicas. Os principais efetores das ações hipotalâmicas ocorrem via sistema nervoso autônomo (SNA) e suas duas subdivisões, sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso simpático (SNS) que modulam o armazenamento e o gasto energético. A ativação do SNP é responsável por eventos anabólicos, antagonicamente o SNS é responsável por ações catabólicas. Dados da literatura sugerem que independente da origem da obesidade a subdivisão parassimpática se encontra em alta atividade enquanto o SNS se encontra em baixa atividade, portanto, este desequilíbrio autonômico favorece o armazenamento e sinergicamente diminui o gasto energético tornando-se um determinante na instalação da obesidade (5,6).

Diversos modelos animais de obesidade vêm sendo desenvolvidos na busca de melhor entender as causas e as

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

conseqüências dessa doença. A administração neonatal de L-glutamato monossódico (MSG) provoca morte de neurônios hipotalâmicos, afetando principalmente o núcleo arqueado (ARC), altera o controle do peso corporal e induz obesidade (7). Diferente de outros modelos, a obesidade MSG, apesar de apresentar hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina, intolerância a glicose, hiperleptinemia, dislipidemia e alto acúmulo de gordura tecidual, não mostra hiperfagia. Vem sendo proposto que a hiperinsulinemia de jejum dos roedores obesos MSG, além da maior sensibilidade das células beta das ilhotas pancreáticas a glicose, é devida a grande atividade do nervo vago e menor atividade do SNS (8,9).

Neste trabalho o objetivo foi verificar o efeito do tratamento neonatal MSG na atividade elétrica do nervo vago e do nervo simpático em camundongos adultos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os experimentos apresentados neste trabalho foram realizados de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e teve aprovação pela comissão de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá.

Indução da Obesidade

Camundongos machos receberam durante os 5 primeiros dias de vida injeções subcutâneas de MSG (4mg/g de peso corporal). Controles (C) receberam salina equimolar.

Avaliação da obesidade

Aos 90 dias de vida, período este em que são considerados adultos, os animais foram sacrificados, pesados e tomado o comprimento naso-anal (CNA) para cálculo do índice de Lee, um índice análogo ao índice de massa corpórea utilizado em humanos, e que é um preditor da obesidade em roedores, e é obtido pela fórmula: $(\sqrt[3]{\text{Peso(g)}}) \div \text{CNA(cm)} \times 1000$ (10). As gorduras retroperitoniais foram retiradas, limpas em solução salina e utilizadas para estimar a obesidade do animal.

Glicemia e insulinemia

Amostras de sangue foram coletadas após o sacrifício, centrifugadas e o plasma coletado para a dosagem da glicemia pela técnica da glicose-oxidase (*Gold Analisa*®) e da insulina plasmática por radioimunoensaio (RIA) (11). Os resultados foram expressos em mg/dL e pmol/ml respectivamente.

Registro da atividade elétrica do ramo superior do nervo vago

Aos 90 dias de idade foram selecionados ao acaso de cada grupo experimental 12 animais para o isolamento do nervo vago na região cervical. Os animais foram anestesiados e realizada incisão cirúrgica longitudinal na face anterior cervical para possibilitar a dissecação do ramo superior vagal (paralelamente à artéria carótida e à traquéia). Com o auxílio de um fio de algodão transpassado sob o nervo, o filamento neural isolado foi assentado sobre um par de eletrodos de prata conectado a um sistema eletrônico que transforma o sinal elétrico em sinal sonoro (*Insight*®, Ribeirão Preto, SP, Brasil). O sinal foi filtrado para excluir ruídos abaixo de 1 e acima de 80 KHz, amplificado, e convertido para sistema digital, onde fica armazenado para avaliação da frequência de disparos. Os resultados da atividade elétrica do nervo foram expressos em número de espículas que ultrapassaram o zero na escala de mV, por 5 segundos (*spikes/5s*), (12).

Registro da atividade elétrica do ramo retroperitoneal do nervo simpático

Em outra seleção, camundongos sofreram uma incisão cirúrgica na região abdominal possibilitando a dissecação do ramo simpático que inerva a gordura retroperitoneal e realizado o isolamento. O registro da atividade elétrica desse nervo foi realizado tal como descrito para o nervo vago.

Tratamento estatístico dos dados

Os resultados apresentados referem-se à média \pm erro padrão da média (EPM). As figuras foram construídas e os cálculos obtidos com o auxílio do *GraphPad Prism*® versão 5.0 para Windows (*GraphPad Software*, San Diego, CA, USA). Os

dados foram submetidos ao teste t de *Student*. Apenas valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

O tratamento neonatal com MSG promoveu uma diminuição de 11,7% no CNA, aumento no índice de Lee (15,50%) e aumento no conteúdo de gordura retroperitoneal na ordem de 3,0 vezes em relação ao animal normal, $p < 0,05$. Os animais obesos também apresentam um aumento na glicemia de jejum (14,6%) e um aumento significativo de 3,15 vezes na insulina plasmática ($p < 0,05$), como apresentado na **tabela 1**, $p < 0,05$.

	Controle	MSG
Peso corporal (g)	47,37 \pm 0,95	45,29 \pm 1,67
CNA (cm)	10,4 \pm 0,40	9,18 \pm 0,68*
Índice de Lee	354 \pm 13,72	409,7 \pm 24,52*
Gordura Retroperitoneal relativa (%)	0,91 \pm 0,35	2,76 \pm 0,84*
Glicemia basal (mg/dL)	134 \pm 24,13	57,28 \pm 18,36*
Insulinemia basal (pmol/mL)	105,8 \pm 53.9	333,55 \pm 149,8*

Tabela 1 - Efeito do tratamento neonatal com MSG sobre o peso corporal, comprimento naso-anal (CNA), índice de Lee, porcentagem de gordura retroperitoneal, glicemia basal e insulinemia basal de camundongos. Os dados são representados pela média \pm EPM. Asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos. Teste t de *Student*.

A **figura 1** mostra a média da atividade elétrica do nervo vago e do nervo simpático. Os animais obesos apresentaram um aumento de 82,39% na atividade elétrica do nervo vago ($p < 0,05$). Por outro lado, o tratamento com MSG promoveu diminuição da atividade do nervo simpático que inerva o tecido adiposo retroperitoneal em cerca de 65,9%, quando comparado aos animais que não sofreram o tratamento com MSG, $p < 0,05$.

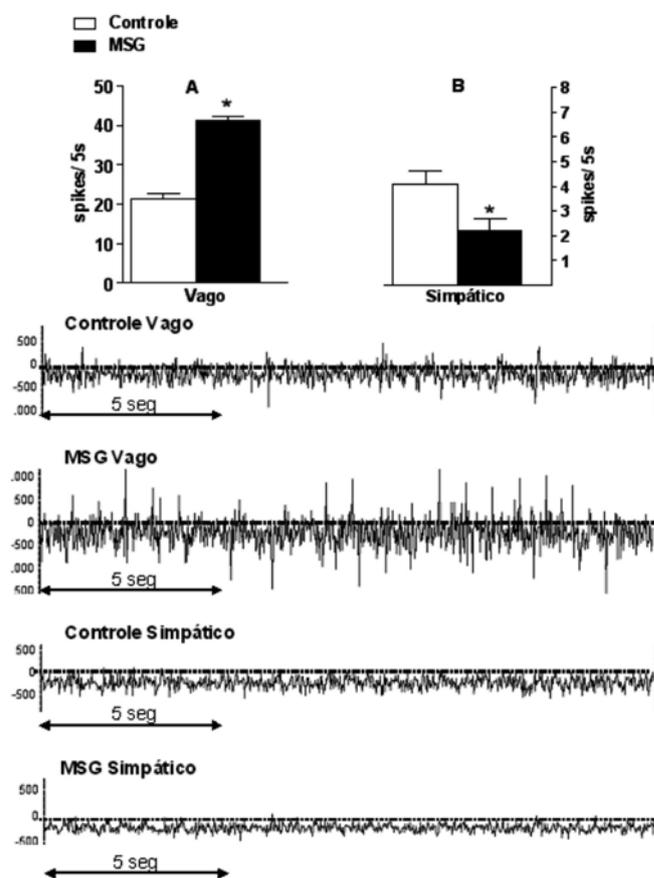


Figura 1 - Efeito do tratamento neonatal com MSG na atividade elétrica do nervo vago painel A e nervo simpático painel B. Os resultados expressam a média \pm EPM dos *spikes* em 5 segundos. Asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos. Teste t de *Student*. Logo abaixo temos fragmentos do registro da atividade dos nervos vago e simpático, foram contados os *spikes* que ultrapassaram a linha zero mV no período de 5 segundos.

DISCUSSÃO

Nosso trabalho confirma que o tratamento neonatal com MSG provoca obesidade na idade adulta de camundongos. A obesidade pôde ser estimada pelo percentual de gordura retroperitoneal em relação ao peso corporal e foi corroborada pelo incremento no índice de Lee; o que confirma farta referência na literatura (13,14).

Os camundongos obesos também apresentaram um aumento na glicemia basal bem como um aumento na concentração de insulina circulante. Vem sendo mostrado que os camundongos obesos MSG apresentam resistência periférica à insulina (15). A relação entre obesidade e resistência à insulina tem sido comparado à associação causa-efeito, pois uma redução ou um ganho de peso correlacionam-se intimamente a um aumento ou diminuição na sensibilidade e na secreção de insulina. A relação é de importância para a homeostase da glicose, pois se há maior secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas para poder superar a resistência periférica à insulina ocorre uma redução da tolerância à glicose ou mesmo diabetes tipo 2 se desenvolve. Estudos prévios sugerem que o músculo esquelético e o fígado são os tecidos chaves e os sítios centrais para a resistência a insulina. Recentes evidências apontam para um papel chave do tecido adiposo sobre a ação periférica da insulina (16,17).

Embora haja o risco de pessoas obesas desenvolverem diabetes tipo 2 a homeostase da glicose pode permanecer relativamente normal por longos períodos de tempo durante o desenvolvimento da obesidade, apesar do aparecimento de hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina. A habilidade para manter a normoglicemia mesmo com o aumento da demanda de insulina é feita por um aumento na produção de insulina. Os mecanismos metabólicos e hormonais que capacitam as células beta pancreáticas temporariamente a variar sua produção de insulina na presença de obesidade e resistência à insulina ainda permanecem obscuros. Um dos mecanismos que possivelmente devem estar envolvidos na hiperinsulinemia de jejum observado de modo indireto em pacientes obesos e em todos os modelos experimentais de obesidade em roedores é um aumento significativo da atividade do nervo vago (8).

Sabe-se que independente da origem da obesidade há um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, onde o sistema nervoso parassimpático se encontra em alta atividade enquanto o sistema nervoso simpático se encontra em baixa atividade. No entanto até o presente existem apenas medidas indiretas desses dois sistemas. Pela primeira vez, nosso trabalho mostra que em camundongos obesos MSG a atividade elétrica do nervo vago em repouso se encontra em alta atividade, enquanto que o ramo simpático que inerva o tecido adiposo retroperitoneal se encontra em baixa atividade. Em trabalhos anteriores mostramos que animais obesos MSG apresentam alterada atividade da enzima acetilcolinesterase indicando aumentada atividade do sistema nervoso parassimpático e também demonstrou reduzida secreção e síntese de catecolaminas nas células cromafínicas das glândulas adrenais de camundongos obesos indicando um possível desequilíbrio autonômico (8,18,19). O tratamento neonatal com MSG lesa uma área de fundamental importância, o ARC, esta região hipotalâmica é responsável por fazer a integração entre as informações que chegam da periferia para o hipotálamo e das informações que saem do hipotálamo para a periferia. Por exemplo: as fibras parassimpáticas que se originam do núcleo motor do vago estão sob a influência do hipotálamo lateral enquanto as fibras simpáticas que se encontram na raiz ventral da medula espinhal estão sob a influência do hipotálamo medial, dessa forma as informações que controlam o simpático e o parassimpático sofrem alterações também e conseqüentemente devem causar desajustes no controle do peso corporal.

CONCLUSÃO

O conjunto de dados desse trabalho mostra que existe

um desequilíbrio na atividade do SNA no desenvolvimento da obesidade induzida pelo tratamento neonatal com MSG em camundongos. Possivelmente o desequilíbrio autonômico esteja associado à ruptura do controle glicêmico observado nos camundongos obesos.

Referências

- Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:13-22.
- Adeyemo WL, Bamgbose BO, Adeyemo TA. Obesity: a review of its implications and considerations in oral and maxillofacial surgery. *Nig Q J Hosp Med* 2007;17 (3):93-6.
- Aronne LJ, Isoldi KK. Overweight and obesity: Key components of cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2007;8 (3):29-37.
- Scheurink AJ, Nolan LJ. Food intake, fuel homeostasis, and the autonomic nervous system. *Appetite* 1996;26 (3):304.
- Scheurink AJ, Balkan B, Nyakas C, van Dijk G, Steffens AB, Bohus B. Energy homeostasis, autonomic activity and obesity. *Obes Res* 1995;3 Suppl 5:721S-7S.
- Scheurink AJ, Balkan B, Strubbe JH, van Dijk G, Steffens AB. Overfeeding, autonomic regulation and metabolic consequences. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10 Suppl 1:263-73.
- Olney JW. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969;164:719-21.
- Balbo SL, Bonfleur ML, Carneiro EM, Amaral ME, Filiputti E, Mathias PC. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. *Diabetes Metab* 2002;28 (6 Pt 2):3S13-7; discussion 3S108-12.
- Balbo SL, Grassioli S, Ribeiro RA, Bonfleur ML, Gravena C, Brito Mdo N, Andreazzi AE, Mathias PC, Torrezan R. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. *Endocrine* 2007;31 (2):142-8.
- Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content in weanling and adults female rats with hypothalamic lesions. *J. Endocrinol.* 1968;40 (4):527-8.
- Mathias PC, Carpinelli AR, Billaudel B, Garcia-Morales P, Valverde I, Malaisse WJ. Cholinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol* 1985;34 (19):3451-7.
- Martins AG, Branco RCS, Candico IC, Dias MJ, Rinaldi W, Oliveira JC, Scomparin DX, Gomes RM, Grassioli S, Marques AS, Camargo RL, Gravena C, Mathias PCF, Andreazzi AE. Vagal activity influences glycemic homeostasis in rats. *Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental* 2008;8 (4):906-10.
- Grassioli SF, F.A.; Torrezan, R.; Mathias, P.C.F.; Balbo, S.L. Regulação da insulinemia em ratos obesos. *Endocrinol Diabetes Clin Exp* 2002;2:22-5.
- Scomparin DX, Grassioli S, Marcal AC, Gravena C, Andreazzi AE, Mathias PC. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. *Life Sci* 2006;79 (22):2151-6.
- de Carvalho Papa P, Vargas AM, da Silva JL, Nunes MT, Machado UF. GLUT4 protein is differently modulated during development of obesity in monosodium glutamate-treated mice. *Life Sci* 2002;71 (16):1917-28.
- Catalano KJ, Bergman RN, Ader M. Increased susceptibility to insulin resistance associated with abdominal obesity in aging rats. *Obes Res* 2005;13 (1):11-20.
- Ahima RS, Qi Y, Singhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. *Prog Brain Res* 2006;153:155-74.
- Bonfleur MLB, N.A.; Grassioli, S.; Mathias, P.C.F.; Silva, A.C.M.; Balbo, S.L. Altered brain acetylcholinesterase activity in MSG-induced obese rats. *Diabetes Res* 2000;35:27-32.
- Martins AC, Souza KL, Shio MT, Mathias PC, Lelkes PI, Garcia RM. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. *Life Sci* 2004;74 (26):3211-22.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 16-12-2008

Aceito em: 19-12-2008

Endereço para correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

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

Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790,

CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

ARTIGO ORIGINAL

ATIVIDADE COLINÉRGICA CENTRAL É ALTERADA DURANTE O DESENVOLVIMENTO DE OBESIDADE COM O L-GLUTAMATO MONOSSÓDICO (MSG) EM RATOS

BRAIN CHOLINERGIC ACTIVITY IS CHANGED DURING MONOSODIUM L-GLUTAMATE (MSG) INDUCED OBESITY IN RATS

MARIA LÚCIA BONFLEUR¹
SANDRA LUCINEI BALBO¹
NILTON DE ALMEIDA BRITO²
RODRIGO MELLO GOMES³
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS³

Descritores: Obesidade, Atividade Colinérgica Central, L-Glutamato Monossódico
Keywords: Obesity, Brain Cholinergic Activity, Monosodium L-Glutamate

Resumo

A obesidade tornou-se uma epidemia em escala global e está associada com o desenvolvimento de várias doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o diabetes tipo II. O tratamento neonatal com L-glutamato monossódico (MSG) provoca lesões no sistema nervoso central, especialmente em núcleos hipotalâmicos, que promovem distúrbios neuroendócrinos, tendo como conseqüências a obesidade, hiperinsulinemia e resistência à insulina. Nosso objetivo foi avaliar a atividade colinérgica no cérebro, através da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) durante o desenvolvimento da obesidade induzida pelo MSG em ratos. Durante os cinco primeiros dias de vida, filhotes de ratos *Wistar* machos receberam injeções diárias de MSG (4g/Kg de peso corporal) e o grupo controle recebeu salina. Os animais foram eutanasiados aos 30, 60 e 90 dias de idade e a gordura periepídimal foi retirada e pesada para estimar a obesidade. O hipotálamo e tálamo dos animais foram identificados, dissecados e homogeneizados para avaliação da atividade da AChE por método espectrofotométrico. O peso da gordura periepídimal foi 16%, 69% e 53% maior nos animais MSG em relação ao grupo controle, aos 30, 60 e 90 dias de vida, respectivamente. A atividade da AChE do hipotálamo foi 11%, 17% e 30% e do tálamo foi 14%, 10% e 22% maior nos animais obesos-MSG quando comparada ao controle nas três idades estudadas, 30, 60 e 90 dias, respectivamente. Os dados sugerem um aumento da atividade colinérgica cerebral nos ratos tratados com MSG. Possivelmente o acúmulo de gordura apresenta relação com aumento da atividade colinérgica central, especialmente no hipotálamo. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 965-968.**

Abstract

Obesity has been considering a worldwide epidemic and it has been related to no transmissible chronic diseases, such as heart failure and type 2 diabetes. Neonatal treatment with monosodium L-glutamate (MSG) provokes lesions on central nervous system, mainly in hypothalamic areas. These injuries induce neuroendocrine alterations, which allow obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance, among other disturbances. Our goal was to observe the brain cholinergic activity, using the activity of enzyme acetylcholinesterase (AChE), from rat with 30-, 60- and 90-days-old, who were neonatal treated with MSG. At birth rat pups were injected with MSG solution to 4g/Kg of body weight/day during the first 5 days of life; controls received

saline solution. At 30, 60 and 90 days rats were sacrificed. Periepididimal fat pads were isolated and weight. After localization thalamus and hypothalamus were isolated and samples of each tissue were taken to enzymatic studies. A spectrophotometric method was used to measure the brain AChE activity. Fat tissue accumulation was 16%, 69% and 53% bigger in MSG-rats than lean ones. AChE activity on hypothalamus was increased 11%, 17% and 30% in MSG-treated rats with 30, 60 and 90 days, respectively, when compared to control group. MSG treatment was also enhanced the thalamus AChE activity to each age studied; 14%, 10% e 22% respectively to 30, 60 and 90 days. It can conclude that there are a relationship between fat tissue accretion and hypothalamus cholinergic activity from obesity development in rats treated with MSG. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 965-968.**

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma síndrome complexa, que resulta de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, e envolve etiopatogenias multifatoriais (1). Esta é uma síndrome crônica degenerativa não transmissível, associada a diversas doenças como as cardiovasculares e o diabetes tipo 2. Várias evidências reforçam a hipótese de que o sistema nervoso autonômico (SNA) desempenha um papel importante na instalação e desenvolvimento da obesidade (3). Diversos modelos de obesidade animal como aqueles obtidos com lesão bilateral no hipotálamo ventromedial (VMH) e os de origem genética como os ratos *Zucher fa/fa* e camundongos *ob/ob*, possuem intensa atividade vagal e baixa atividade simpática (4). Todos estes modelos apresentam hiperinsulinemia de jejum como característica comum, a qual pode ser atenuada ou revertida pela vagotomia subdiafragmática bilateral (5,6). A insulina é um potente estimulador da lipogênese e um dos reguladores da secreção deste hormônio é o SNA (7). As células β pancreáticas são intensamente inervadas, incluindo os terminais parassimpático e simpático (8 9). A estimulação do simpático inibe a liberação de insulina e o oposto se observa quando o parassimpático é ativado (10).

Um modelo animal de obesidade hipotalâmica muito utilizado na tentativa de se estudar a relação entre o desarranjo autonômico, a hiperinsulinemia e a obesidade, é o induzido pelo tratamento com glutamato monossódico (MSG). A administração de altas concentrações de MSG a ratos e camundongos neonatos, ocasiona lesões principalmente no núcleo arqueado (ARC) e eminência mediana (11). As lesões

¹Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) Campus Cascavel – PR.

²Departamento de Ciências Morfofisiológicas - Universidade Estadual de Maringá (UEM) – PR.

³Departamento de Biologia Celular e Genética – Universidade Estadual de Maringá (UEM) – PR.

E-mail: mlbonfleur@unioeste.br

hipotalâmicas provocam várias anormalidades metabólicas e neuroendócrinas (12). Os animais apresentam crescimento corporal reduzido, normo ou hipofagia, excessivo acúmulo de gordura, massa muscular reduzida, baixa atividade motora, intolerância à glicose, hiperinsulinemia de jejum e resistência periférica à insulina (13,14,15,16). Ainda neste modelo, observa-se que a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE), usada frequentemente como marcador da atividade colinérgica, é maior no pâncreas e fígado de camundongos obesos em relação aos animais magros (17,18). *Bonfleur* e colaboradores (1) mostraram que a atividade desta enzima também é maior em diferentes áreas cerebrais de ratos obesos-MSG adultos (19). O mesmo foi observado por *Goodman* e colaboradores em ratos *Zucker* geneticamente obesos (20). Esses resultados evidenciam fortemente o desarranjo do SNA no modelo de obesidade induzido pelo tratamento neonatal com MSG, todavia, ainda não está claro o papel do desarranjo autonômico na instalação e no desenvolvimento da obesidade. Assim, nosso objetivo foi avaliar a atividade colinérgica no cérebro, através da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) durante o desenvolvimento da obesidade induzida pelo MSG.

MATERIAL E MÉTODOS

Indução da obesidade: Durante os cinco primeiros dias de vida, ratos *Wistar* receberam injeções intradérmicas na região cervical de MSG (4g/Kg de peso corporal) e os animais controle (CON) receberam salina (12,5g/Kg de peso corporal). Os animais foram mantidos sob condições de luminosidade (luz das 7:00 às 19:00h) e temperatura (23±2°C) controladas e receberam água e comida *ad libitum* por todo período experimental. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Índice de Lee: Aos 30, 60 e 90 dias de vida os animais foram pesados e foi medido o comprimento naso-anal (CNA) para obtenção do índice de Lee (IL). Este índice, considerado um parâmetro para avaliação da massa corporal em roedores, é calculado através da raiz cúbica do peso corporal (g) dividido pelo CNA (cm).

Sacrifício: Aos 30, 60 e 90 dias de vida os animais foram anestesiados por inalação de CO₂ e em seguida decapitados. A gordura perigonadal foi retirada e pesada para estimar a obesidade e os resultados expressos em porcentagem em relação ao peso corporal do animal. O cérebro foi retirado da caixa craniana e estocado em freezer a -20°C para posterior isolamento das áreas cerebrais.

Isolamento do tálamo e hipotálamo: As áreas cerebrais utilizadas foram identificadas com auxílio de um atlas cerebral para ratos. Foi realizado um corte transversal na base do quiasma óptico e outro 4,5 mm em direção à porção posterior do cérebro. Após, traçou-se uma linha mediana onde mediu-se 2,5 mm à esquerda e à direita e realizaram-se os cortes parasagittais. Em seguida, foi feito um corte transversal 2,0 mm acima da porção ventral em direção à porção dorsal separando o hipotálamo e outro corte 2,0 mm acima isolando o tálamo. Todos os cortes foram realizados com o cérebro congelado. As áreas cerebrais foram pesadas e estocadas no freezer -20°C para posterior determinação da atividade da enzima AChE.

Determinação da atividade acetilcolinesterásica: Para obtenção dos homogenatos das áreas cerebrais foi utilizado 1 mL de tampão fosfato com triton 0,1% para cada 20 mg de tecido. Os homogenatos foram centrifugados por 3 min a 6.000 rpm e o sobrenadante foi coletado para dosagem da atividade da enzima AChE pelo método espectrofotométrico (17). Este método baseia-se na medida da velocidade de produção da tiocolina proveniente da hidrólise enzimática do substrato acetiltiocolina. A reação da tiocolina formada com o ácido 5:5-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB) libera o ânion amarelo 5-tio-2-nitrobenzoato, permitindo a determinação da velocidade

de produção de cor, a 412 nm. Para leitura da absorbância foi adicionado 10µL do extrato, 740µL de tampão fosfato 0,1M pH 8,0, 25µL de DTNB (0,1 M) e 5µL de acetiltiocolina (0,075 M). Os resultados foram expressos em nanomoles de substrato hidrolisado por minuto por miligrama de tecido.

Tratamento dos dados: Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média. O teste t de *Student* foi utilizado para análises estatísticas das diferenças entre os grupos. P<0,05 foi adotado como critério de significância.

RESULTADOS

Na **Tabela 1** observa-se que o tratamento neonatal com MSG provocou redução significativa no comprimento naso-anal e no peso corporal dos ratos nas três idades estudadas. O tratamento causou obesidade nos animais já aos 30 dias e tornou-se mais acentuada aos 60 e 90 dias de vida, como indicado pelo maior índice de Lee (**Tabela 1**) e acúmulo da gordura periepididimal (**Figura 1**). O peso da gordura foi 16%, 69% e 53% maior nos animais MSG quando comparado com os controles, aos 30, 60 e 90 dias de idade, respectivamente.

	Idade	CON	MSG
CNA (cm)	30	14±0,09	12,8±0,09*
	60	20±0,40	17±0,30*
	90	23±0,18	20±0,17*
Peso (g)	30	92±1,83	74±1,72*
	60	275±10,6	163±7,8*
	90	343±4,80	270±4,2*
Índice de Lee	30	321±1,34	330±1,06*
	60	316±1,32	326±1,23*
	90	313±0,002	327±0,002*

Tabela 1 – Efeito do tratamento neonatal com MSG sobre o CNA, peso corporal e índice de Lee aos 30, 60 e 90 dias de idade. Os valores são expressos como média ± erro padrão da média. *P<0,05. N= 07-17.

Na **figura 1A e 1B** observa-se a atividade acetilcolinesterásica no tálamo e hipotálamo, respectivamente, nas três idades estudadas. A atividade da enzima no tálamo (**Figura 1A**) foi 14%, 10% e 22% maior nos ratos obesos-MSG em relação aos controles aos 30, 60 e 90 dias de vida, respectivamente. Também se observa um aumento de 11%, 17% e 30% na atividade colinérgica do hipotálamo (**Figura 1B**) de ratos MSG quando comparados com os animais CON, em fases precoces de vida (30 e 60 dias) e na fase adulta, respectivamente.

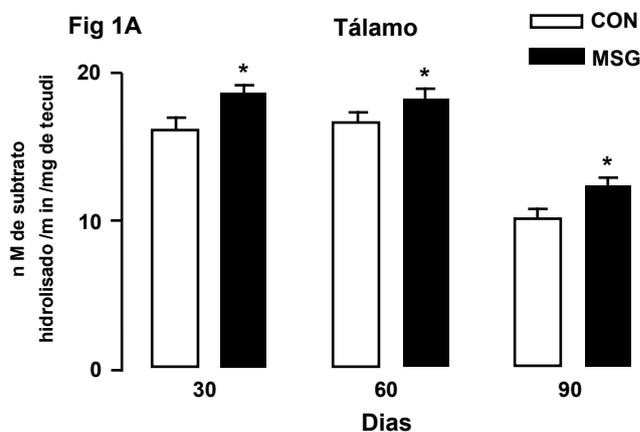


Figura 1A – Efeito do tratamento com MSG sobre a gordura periepididimal aos 30, 60 e 90 dias de idade. As barras representam a média ± o erro padrão da média. *P<0,05. N= 07-10.

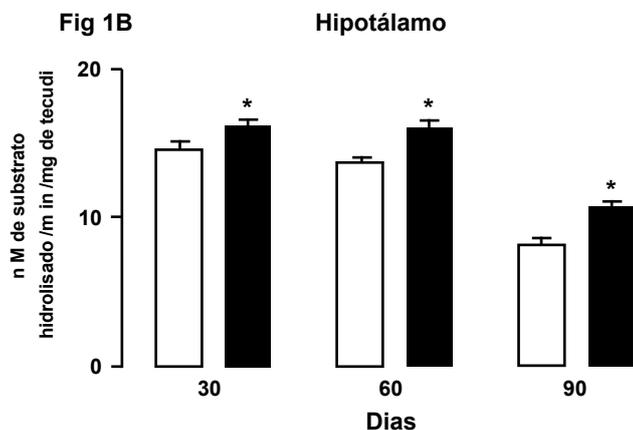


Figura 1B – Efeito do tratamento com MSG sobre a atividade da enzima acetilcolinesterase no tálamo (1A) e no hipotálamo (1B) aos 30, 60 e 90 dias de idade. As barras representam a média \pm o erro padrão da média. * $P < 0,05$. $N = 10-13$.

DISCUSSÃO

O tratamento neonatal com MSG induz a obesidade em ratos (7,13). Estes animais apresentam redução do peso corporal e do comprimento naso-anal (13). Estas alterações provavelmente são decorrentes das lesões no ARC hipotalâmico provocadas pelo MSG. O ARC é responsável pela liberação do hormônio liberador do hormônio do crescimento que age na glândula hipófise estimulando a secreção do hormônio do crescimento (GH) (21). Desta forma, a lesão do ARC resulta na redução da secreção do GH em animais MSG, o que leva a diminuição da síntese protéica e/ou aumento da proteólise na musculatura esquelética (15,21). Nossos resultados mostram que já aos 30 dias de vida os animais MSG são mais leves e menores do que os controles e estes parâmetros são mantidos aos 60 e 90 dias de vida.

O Índice de Lee, usado como preditor da obesidade em roedores, foi maior nos ratos tratados com MSG quando comparado aos controles, nas três idades estudadas. Balbo e colaboradores, observaram aumento neste parâmetro em ratos MSG aos 30 e 90 dias (14).

Considerando a massa de gordura periepididimal para estimar o total de gordura corporal, o tratamento neonatal com MSG provocou um moderado acúmulo de gordura aos 30 dias de vida, cerca de 16%. No entanto, já aos 60 dias observa-se excessivo acúmulo de gordura nos ratos MSG, 69% em relação aos animais controle, o que se mantém aos 90 dias de idade. A lesão provocada pela administração de MSG leva a um desarranjo neuroendócrino e metabólico, com aumento da lipogênese, diminuição da lipólise, redução da síntese protéica, resultando na obesidade (15). Há evidências de que os animais obesos-MSG, assim como outros modelos de obesidade animal, apresentam desarranjo do sistema nervoso autonômico com aumento do tônus parassimpático e redução do simpático (4). O aumento do tônus parassimpático induz alterações secretórias no pâncreas, levando à hiperinsulinemia que pode ser um dos fatores desencadeadores da obesidade. A vagotomia bilateral subdiafragmática precoce normaliza a concentração plasmática de insulina e bloqueia parcialmente a instalação da obesidade (13).

A atividade da enzima AChE vêm sendo utilizada como marcador da atividade colinérgica em diferentes órgãos e no cérebro (17,20). No presente trabalho observa-se que o aumento na atividade acetilcolinesterásica no tálamo e hipotálamo de ratos obesos-MSG aparecem já aos 30 dias de vida, mantendo-se aos 60 e 90 dias. O incremento da atividade da AChE foi maior no hipotálamo em relação ao tálamo. Esses resultados mostram que as maiores atividades colinérgicas se concentram no hipotálamo, região que acumula neurônios responsáveis pelo controle do peso corporal (3). Ratos Zucker

(fa/fa) obesos também apresentam aumento da atividade da enzima colina acetiltransferase (ChAT) no tálamo e hipotálamo bem como, maior atividade da AChE no córtex cerebral, cerebelo, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo (20). Bonfleur e colaboradores mostrou que ratos obesos-MSG aos 90 dias de vida apresentam aumento da atividade acetilcolinesterásica no cérebro total, córtex cerebral, tálamo e hipotálamo (19). Ratos obesos VMH lesados, apresentam aumento da atividade da enzima AChE no fígado, pâncreas e estômago (22).

Outros autores verificaram que camundongos obesos MSG possuem aumento da atividade acetilcolinesterásica no pâncreas e no fígado em idades precoces (30 e 60 dias) e na fase estacionária da obesidade, aos 90 dias de vida (18). Desta forma, as alterações colinérgicas durante a evolução e na fase estacionária da obesidade, a partir dos 90 dias, no tálamo e hipotálamo de ratos obesos-MSG, podem estar contribuindo para instalação desta síndrome nos roedores.

CONCLUSÃO

Sugere-se que alterações cerebrais precoces, descritas, levem à hipertonia vagal no pâncreas endócrino o que provoca a hiperinsulinemia, a qual, por sua vez, contribui para instalação da obesidade neste modelo animal.

Referências

- Lustig R. H., The neuroendocrinology of obesity, **Endocrinol Metab Clin North Am**, 2001; 30: 765-785.
- Hossain M. P., Goyder E. C., Rigby J. E. and El Nahas M. CKD and poverty: a growing global challenge, **Am J Kidney Dis**, 2009; 53: 166-174.
- Bray G. A., Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. **J Nutr**, 1991; 121: 1146-1162.
- Bray G. A. and York D. A., The MONA LISA hypothesis in the time of leptin, **Recent Prog Horm Res**, 1998, 53: 95-117.
- Inoue S. and Bray G. A., The effects of subdiaphragmatic vagotomy in rats with ventromedial hypothalamic obesity, **Endocrinology** 1977; 100: 108-114.
- Rohner-Jeanrenaud, F. Hochstrasser A. C. and Jeanrenaud, B. Hyperinsulinemia of preobese and obese fa/fa rats is partly vagus nerve mediated, **Am J Physiol** 1983; 244: E317-322.
- Macho L., Fickova M., Jezova and Zora, S., Late effects of post-natal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiol Res** 2000; 49 Suppl 1: S79-85.
- Miller R. E., Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the Islets of Langerhans. **Endocr Rev** 1981; 2: 471-494.
- Pipeleers D. and Ling Z, Pancreatic beta cells in insulin-dependent diabetes. **Diabetes Metab Rev**. 1992; 8: 209-227.
- Ahren, B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease, **Diabetologia** 2000; 43: 393-410.
- Olney J. W., Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science** 1969; 164: 719-721.
- Seress L., Divergent effects of acute and chronic monosodium L-glutamate treatment on the anterior and posterior parts of the arcuate nucleus. **Neuroscience** 1982; 7: 2207-2216.
- Balbo S.L., Grassioli S., Ribeiro R A., Bonfleur M L., Gravena C., Brito Mdo 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. **Endocrine** 2007; 31: 142-148.
- Balbo S. L., Mathias P C., Bonfleur M L., Alves H F, Siroti F J, Monteiro O G., Ribeiro F B. and Souza A. C. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol** 2000; 108: 291-296.
- Remke H, Wilsdorf, A. and Muller F Development of hypothalamic obesity in growing rats. **Exp Pathol** 1988; 33: 223-232.
- Grassioli S. F., Torrezan F A; Mathias P.C.F.; Balbo S.L., Regulação da insulinemia em ratos obeso **Endocrinol Diabetes Clin Exp** 2002; 2: 22-25.
- Ellman G. L., Courtney K D, Andres, V Jr. and Feather-Stone R. M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity **Biochem Pharmacol** 1961; 7: 88-95.
- Lucinei Balbo, Gravena S, Bonfleur M. L. and de Freitas Mathias P. C., Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in mo-

- nosodium l-glutamate-induced obese mice. **Horm Res** 2000; 54: 186-191.
19. Bonfleur, M L B, N.A; Grassioli S.; Mathias P.C.F; Silva A.C.M; Balbo S.L., Altered brain acetylcholinesterase activity in MSG-induced obese rat. **Diabetes Research** 2000; 35: 027-032.
 20. Goodman C. B. and Soliman K. F., Altered brain cholinergic enzymes activity in the genetically obese rat. **Experientia** 1991; 47: 833-835.
 21. Maiter D., Underwood L. E, Martin J. B. and Koenig J. I., Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. **Endocrinology** 1991; 128: 1100-1106.
 22. Paes A. M., Carniatt, S. R., Francisco F. A., Brito N. A. and Mathias P. C Acetylcholinesterase activity changes on visceral organs of VMH lesion-induced obese rats. **Int J Neurosci** 2006; 116: 1295-1302.

Conflito de interesses: Nada a declarar

Recebido em: 11-12-2008

Aceito em: 18-12-2008

Endereço para correspondência:

Maria Lúcia Bonfleur

Laboratório de Fisiologia, Sala 262, CCBS

UNIOESTE, Campus Cascavel R: Universitária, nº 2069, Jardim
Universitário.

CEP: 85819-110, Cascavel – PR.

ARTIGO ORIGINAL

COMPARAÇÃO DA DOSAGEM GLICÊMICA OBTIDA ATRAVÉS DA FITA BETACHEK® COM MÉTODO ENZIMÁTICO COMPARATION OF BLOOD GLUCOSE CHECKS OBTAINED THROUGH BETACHEK® TAPE WITH ENZYMATIC METHOD

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
JEANNE D. GAMA¹
PATRÍCIA TEIXEIRA DE FREITAS¹
RAFAELA PERRARO¹
BÁRBARA VICENTE DE SOUZA¹
GLEZYNE LOPES BIAGINI¹
FERNANDA CAROLINE LANG PHOL²
TATIANA HALLAGE³
MARESSA KRAUSE⁴

Descritores: Fita Betachek®, Glicemia Capilar, Glicemia Venosa, Diabetes
Key-words: Betachek® Tape, Capillary Glycemia, Venous Glycemia, Diabetes

Resumo

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi comparar a dosagem glicêmica obtida através dos instrumentos fita Betachek® (FITA_B), glicosímetro OneTouch®SureStep® (GLI) com o método enzimático padrão (hexoquinase/G-6-PDH – HEX) – glicose venosa.

Material e Métodos: Participaram deste estudo prospectivo 100 pacientes internados na enfermaria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, no período de 18 a 26 de fevereiro de 2008. As coletas sanguíneas foram realizadas entre 1 e 2 horas após o almoço (glicemia pós-prandial).

Resultados: A análise de regressão logística determinou que o procedimento HEX, sendo: $HEX = -17,216 + 1,009 * (FITA_B)$ ($p < 0,001$). Estes resultados indicam que o proposto Fita_B foi responsável por 84% da variância do procedimento venoso e pode ser utilizado, como uma alternativa eficaz e de menor custo, para a dosagem glicêmica, desde que a equação de regressão seja utilizada a fim de estimar a glicemia venosa com um menor erro.

Conclusão: Sendo assim, aconselha-se a implementação deste procedimento tanto em ambiente hospitalar e principalmente no monitoramento diário realizado pelo próprio paciente devido sua comprovada relação custo-benefício. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 969-972.**

Abstract

Objective: To compare blood glucose checks obtained through instruments Betachek® tape (Fita_B), OneTouch®SureStep® glucometer (GLI) and (hexoquinase/G-6-PDH – HEX) enzymatic method.

Subjects and Methods: In this prospective study 100 hospitalized patients participated in the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba from February 18th through 26th, 2008. The glycemic tests were done after meal, between 1 and 2 hours after lunch (postprandial blood glucose).

Results: The logistic regression analysis determined that proposed procedure Fita_B was responsible about 84% of variance procedure venous glucose (HEX), being $HEX = -17,216 + 1,009 * (FITA_B)$ ($p < 0,001$). These results indicate procedure Fita_B can be used, as an efficient and lower cost alternative for blood glucose checks, since the regression equation is used in order to estimate the venous glycemia with a lower error.

Conclusion: Thus it's advisable to implement these procedure on hospital environment and mainly the monitoring day by day performed by the patient due cost-benefit proven. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 969-972.**

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica relacionada a diversas complicações micro e macrovasculares, tendo como resultado, frequentes internamentos hospitalares.

A Unidade de Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (UD-HUEC) proporciona um acompanhamento intra-hospitalar especializado aos pacientes diabéticos ou com alteração glicêmica, caracterizando um serviço centralizado exclusivo de controle glicêmico.

O monitoramento glicêmico desses pacientes tem sido realizado com glicosímetros devido à rapidez, facilidade e acessibilidade deste método (1,2), sendo utilizado inclusive em pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTI), hemodinamicamente estáveis.

O sistema, a ser descrito, foi proposto com o objetivo de beneficiar todos os pacientes que necessitam de uma rápida aferição dos níveis glicêmicos, estejam eles em enfermarias ou até mesmo no atendimento emergencial, visando um eficaz controle glicêmico, o qual conseqüentemente, pode prevenir ou retardar as complicações crônicas e agudas provocadas pelo diabetes (3,4,5,6). Nesta eventualidade, faz-se necessário o monitoramento frequente dos níveis glicêmicos. Uma das barreiras para o controle glicêmico é o preço da dosagem glicêmica realizada em laboratório, sendo assim, diversos tipos de glicosímetros foram inseridos a fim de melhorar a relação custo-benefício, além de facilitar o monitoramento glicêmico realizado cotidianamente pelo próprio paciente. Entretanto, a utilização deste procedimento ainda constitui uma barreira para populações mais carentes devido ao custo do aparelho e das fitas (1,2,7,8). Portanto, a redução do custo da aferição glicêmica poderia tornar o seu monitoramento mais abrangente e eficaz.

O Betachek® (*National Diagnostic Products* (NDP) Sidney, Austrália) não necessita da aquisição de um aparelho, glicosímetro, para fornecer o resultado da análise da glicemia. Neste procedimento o paciente coloca uma gota de sangue sobre a área de leitura da fita e compara a cor da mesma a uma escala de cores com os níveis glicêmicos correspondentes.

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

²Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

⁴School of Education – Center for Exercise Health Fitness Research – University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

E-mail: jeannedgama@yahoo.com.br

Este método já é usado em mais de 50 países, porém poucos estudos verificaram a sua fidedignidade com relação ao método de laboratório padrão para o controle da glicemia

Desta forma, este estudo propõe comparar um sistema de aferimento da glicemia capilar de menor custo, através da fita Betachek® com um procedimento convencional através do método enzimático, e também com glicosímetro utilizado atualmente na UD (OneTouch®SureStep®).

OBJETIVO

Comparar a dosagem glicêmica obtida através dos instrumentos fita Betachek® (FITA_B), glicosímetro OneTouch®SureStep® (GLI) com o método enzimático (hexoquinase/G-6-PDH – HEX).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado com pacientes internados no período de 18 a 26 de fevereiro de 2008, na enfermaria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Foram adotados como critérios de inclusão para a participação da seleção amostral, os seguintes fatores: idade (adultos acima de 18 anos); dosagem glicêmica >70,0mg/dl.

Foram considerados critérios de exclusão: glicemia < 60mg/d (devido à necessidade de tratamento imediato); instabilidade hemodinâmica e/ou uso de droga vasoativa. Dentre os potenciais participantes foram selecionados aleatoriamente 100 pacientes. Contudo, 1 indivíduo foi excluído devido ao valor da dosagem glicêmica estar extremamente elevado, indicando erro na digitação deste dado. Sendo assim, a amostra final foi constituída por 99 pacientes.

As amostras sanguíneas foram realizadas no período pós-prandial, entre 1 e 2 horas após o almoço. A amostra de sangue venoso foi coletada, da veia braquial, por um técnico do laboratório do hospital, o qual a encaminhou imediatamente para a análise através do método enzimático (hexoquinase/G-6-PDH – HEX), realizado pelo equipamento ARCHITECT C8000®. O tempo do resultado quando colocado no equipamento é de 16 segundos, sendo que, o procedimento completo desde a coleta até a liberação do laudo demora aproximadamente 1 hora. A amostra de sangue capilar e a aferição da dosagem glicêmica através do glicosímetro OneTouch®SureStep® (GLI) foram realizadas por um técnico em enfermagem da Unidade de Diabetes (UD), fornecendo o resultado em exatos sete segundos. A amostra de sangue capilar e a aferição da dosagem sanguínea através da fita Betachek® (FITA_B) foram realizadas por uma médica residente. Para a realização deste procedimento é necessário que uma gota de sangue seja colocada sobre a área de leitura da fita, aguardar um minuto, limpar suavemente esta área com um lenço de papel, e então comparar a cor resultante da reação na Fita_B com uma escala de cores de intervalos correspondentes aos níveis glicêmicos de 9 a 999mg/dl (**Figura 1**). Caso a cor resultante da reação na Fita_B se encontre entre dois intervalos da escala de cores, recomenda-se que a média desses valores seja calculada (8).

Com o intuito de garantir uma maior validade interna da pesquisa, os responsáveis pela coleta da amostra sanguínea e aferição da dosagem sanguínea em cada um dos procedimentos não foram informados em nenhum momento dos resultados obtidos. Todos os participantes concordaram em participar desta pesquisa e assinaram o termo de consentimento. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HUEC.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade – média e desvio padrão, para a caracterização da amostra. A comparação dos procedimentos para aferição glicêmica (Fita_B, HEX e GLI) foi realizada através da correlação de *Pearson*. A análise de regressão logística foi aplicada a fim de determinar a associação entre as variáveis dependentes

e independentes. As dosagens de glicemia obtidas através do método enzimático (hexoquinase/G-6-PDH – HEX) foram tratadas como variáveis dependentes, devido a mesma ser considerada o padrão-ouro para a determinação da glicemia sérica. As dosagens de glicemia obtidas através da amostra sanguínea capilar, por ambos os instrumentos glicosímetro (GLI) e fita (Fita_B), foram tratadas como variáveis independentes. Sendo assim, uma equação de regressão foi determinada para estimar a dosagem glicêmica (padrão-ouro) quando o glicosímetro ou a fita foram utilizados.

A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS 16.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

RESULTADOS

O estudo foi realizado com 99 pacientes (46 do sexo feminino e 53 do sexo masculino) com idade entre 17 e 90 anos (média 59,28), internados na enfermaria da Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, escolhidos aleatoriamente, independente da presença ou não de DM, no período de 18 a 26 de fevereiro de 2008. A média dos valores aferidos nos três métodos utilizados estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Média dos valores adquiridos conforme cada método utilizado.

n=99	HEX	GLI	Fita_B
Média (desvio-padrão)	150.0 (66.7)	161.4 (66.1)	165.7 (60.6)

Na estatística de regressão houve correlação significativa tanto comparando valores de glicemia sérica e os avaliados pelo glicosímetro, quanto as glicemias séricas relacionadas à Fita_B, assim como para os dois métodos capilares (GLI e Fita_B). (**Tabela 2**)

Tabela 2. Relação entre os procedimentos para determinação da dosagem glicêmica.

	GLI	Fita_B
HEX	0,961*	0,918*
GLI	-	0,939*
Fita_B	-	-

* $p < 0,001$ (two-tailed)

A associação entre as variáveis glicemia sérica e Fita_B; glicemia sérica e glicosímetro; glicosímetro e Fita_B estão apresentadas nos **gráficos 1, 2 e 3**, respectivamente.

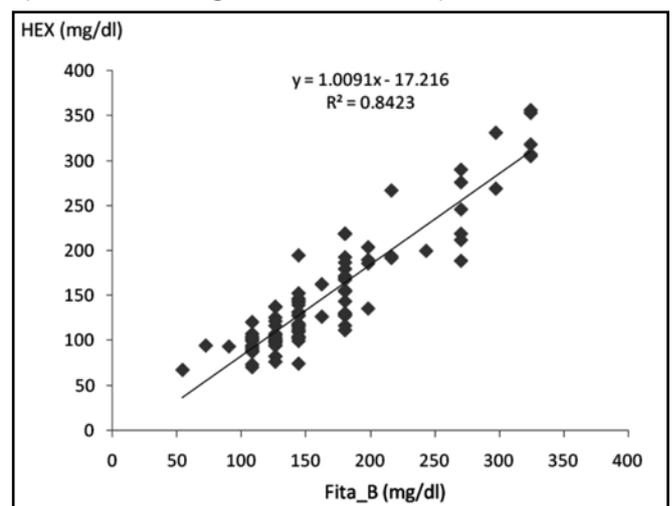


Gráfico 1. Distribuição/associação das variáveis glicemia sérica (HEX) e Fita_B e a linha de regressão logística.

Correlação linear. Linha de tendência com equação de regressão: $Y = -17,216 + 1,009X$ ($p < 0,001$), onde Y representa a variável dependente (procedimento VENOSO), e X representa a variável independente (procedimento Fita_B) indicando a forte correlação estatística.

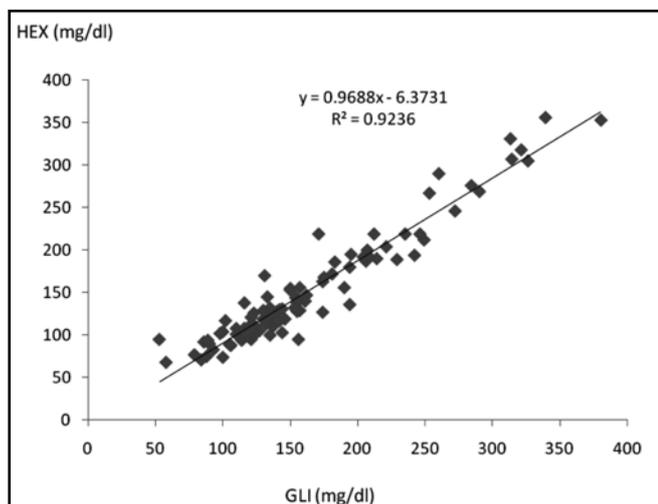


Gráfico 2. Distribuição/associação das variáveis glicemia sérica (HEX) e glicosímetro (GLI) e a linha de regressão logística.

Ao nível de significância de 5%, observou-se um excelente grau de concordância entre os métodos GLIC e HEX ($R_c=0.95$ IC95% 0.92 -0.96 $p<0.0005$)

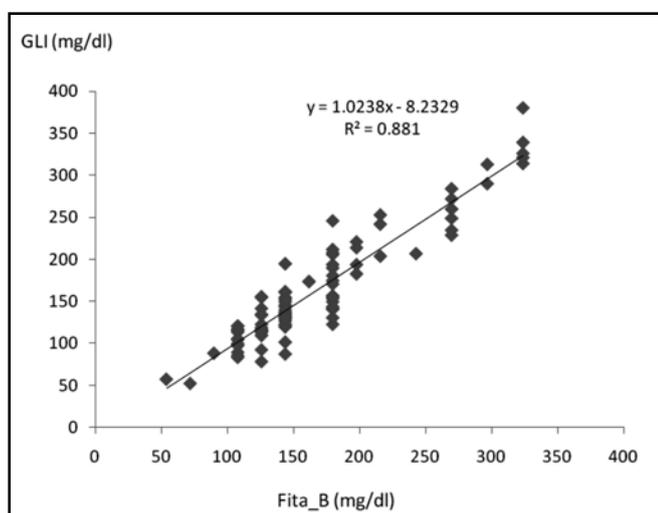
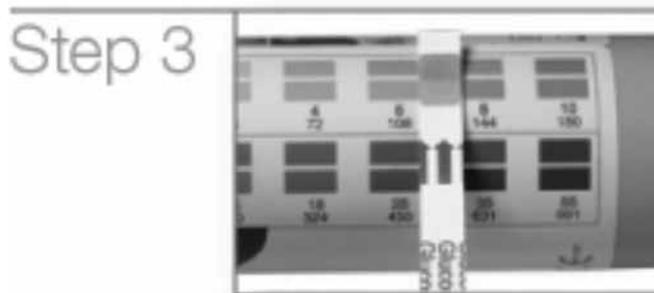
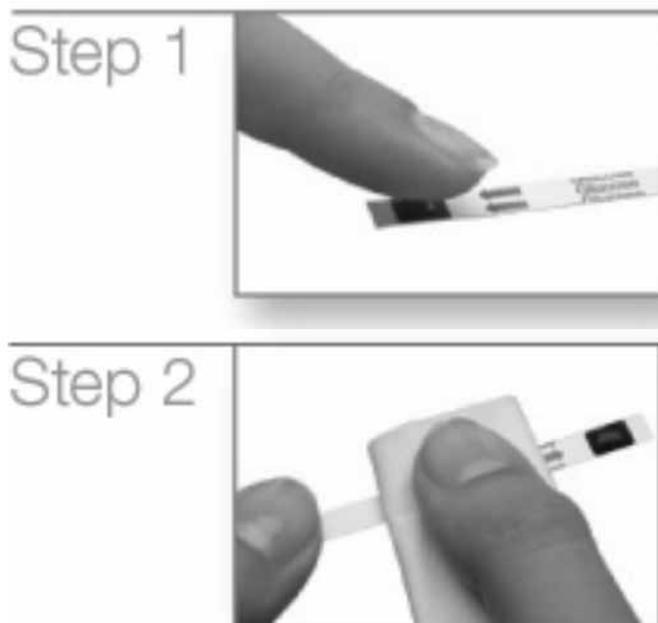


Gráfico 3. Distribuição/associação das variáveis glicosímetro (GLI) e Fita_B e a linha de regressão logística.

Demonstração do método realizado para aferição da glicemia capilar através da fita Betachek® (Fita_B). (**Figura 1**)

Figura 1



DISCUSSÃO

O acompanhamento atual das glicemias de pacientes diabéticos é feito por glicemia capilar aferida por glicosímetros, oferecendo uma visão mais ampla da variação glicêmica destes pacientes (2,9). Por ser um método rápido e acessível passou a ser adotado também para controle de glicemias intra-hospitalares. A Unidade de Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (UD) proporciona acompanhamento intra-hospitalar especializado aos pacientes diabéticos ou com alteração na glicemia, caracterizando um serviço centralizado exclusivo de controle glicêmico, ficando a cargo, única e exclusivamente, da equipe médica de Endocrinologia e da enfermagem supervisionada e treinada pela UD.

A glicemia capilar já está há muito tempo sendo usada para monitoramento no HUEC inclusive em pacientes em UTI e naqueles hemodinamicamente estáveis. Quando se faz o monitoramento através das glicemias capilares em pacientes internados, inicia-se concomitantemente um programa de educação em diabetes destacando-se o entendimento do controle intensivo do diabetes na profilaxia das manifestações crônicas (10,11,13).

A insulinização é feita em pacientes graves e ou hiperglicêmicos através de bomba de infusão endovenosa. Em pacientes hiperglicêmicos considerados não críticos institui-se a insulinização basal café, almoço e jantar acrescida de bases de insulina regular ou análogos, mais correção conforme esquemas baseados na sensibilidade insulínica do paciente.

A proposta do estudo foi avaliar uma nova tira reagente sem necessidade do glicosímetro, com baixo custo e de fácil interpretação pelo paciente de baixa renda.

O Betachek® é uma tira para mensuração da glicemia capilar baseada na reação glicose peroxidase detectando glicemias que variam de 9 a 999mg/dl.

Por ser um instrumento relativamente novo, existem poucos estudos que avaliaram a fidedignidade do mesmo. *Mohammed et al* realizaram estudo comparando três medidas de glicemia capilares obtidas por três diferentes glicosímetros comparando-os com o Betachek® e glicemia venosa. O estudo mostrou uma média de variação de 10.26% para o Betachek® e de 9.53% a 11.95% para as dosagens obtidas pelos glicosímetros estudados. Relata também que quanto maior a glicemia maior a diferença entre o Betachek® e outros métodos com o método padrão glicemia venosa. Portanto nenhum dos métodos alcançaram a meta de 5% de diferença quando comparados ao padrão laboratório, meta esta, preconizada pela *American Diabetes Association* (ADA). No entanto apesar destas diferenças, todos os métodos foram considerados úteis para a monitorização glicêmica de pacientes diabéticos (8).

No estudo em questão, o método Fita_B foi eficaz tanto na hiperglicemia como nos estados euglicêmicos, sendo o coeficiente de determinação de 0,842 o que indica 84,2% da variância da glicemia sérica validando o uso do Betachek®.

O método Fita_B possui algumas limitações, sendo estas, soro extremamente lipêmico, hematócrito (VG) muito

alto (acima de 55%), podem afetar a mensuração do Betachek®, apresentando uma alteração na glicemia capilar pelo sistema Betachek® de 15% mais baixo. VG abaixo de 35% pode apresentar resultados 10% mais altos (7). Além disso, até o momento se desconhece interação com drogas, hiperuricemia, hipercolesterolemia mesmo com níveis de 500mg/dl de triglicerídios (12). A única dificuldade verificada consiste na interpretação das cores, quando a mesma for realizada por diabéticos que tenham comprometimento visual. Por fim, a limitação do desenho deste estudo foi a ausência da avaliação do método em valores de hipoglicemia.

As vantagens apontadas para a utilização deste método visual para a monitorização das glicemias capilares é que pode ser realizado em domicílio, também por diabéticos de baixa renda e os de menor escolaridade. O menor custo, cerca de R\$ 0,72 em relação às tiras reagentes que necessitam de glicosímetros, R\$ 1,28, poderia ser um estímulo para seu uso mais amplo, pelo Sistema Único de Saúde.

CONCLUSÃO

A glicemia sérica, realizada em laboratório e considerada padrão-ouro de aferição das glicemias, validou o método Betachek® (Fita_B) no Serviço de Diabetes - HUEC e confirmou a forte correlação também com os valores obtidos pelo glicosímetro (GLI), indicando serem, estes últimos, equivalentes no monitoramento da glicemia capilar.

Referências

1. McCulloch DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. **Up to Date**, janeiro 2008; acessado em março de 2008.
2. Roman and Chassin. Windows of Opportunity to Improve Diabetes Care when Patients with Diabetes are Hospitalized for Other Conditions. **Diabetes Care** 2001;24:1371-1376.
3. Lerario AC, Coretti FMLM, Oliveira SF, Betti RTB, Bastos MSCB et al. Avaliação da prevalência do diabetes e da hiperglicemia de estresse no infarto agudo do miocárdio. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52,465-472

4. Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, **Up to Date** janeiro 2008; acessado em março de 2008.
5. McCulloch D. Screening for diabetes mellitus, **Up to Date**, janeiro 2008; acessado em março 2008.
6. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. **Diabetes Care** 2003; 26:917-932.
7. <http://www.cosmosbiomedical.com/clinicalchemistry/betachek.shtml>. Acessado em julho de 2008.
8. Mohamad-Hasan BH, Bagher L, Ali-Reza K, Hossehn-Nejad A, Heshmat R, Khaleghian N, et al. Evaluating the correlation between Betachek® blood glucose strips and standard method. **Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders**, 2004;3(1):31-34.
9. Tomky. Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. **Diabetes Spectr.** 2005;18:39-44.
10. Inzucchi and Rosenstock. Counterpoint: Inpatient Glucose Management: A premature call to arms? **Diabetes Care** 2005;28:976-979.
11. Campbell and Braithwaite. Hospital Management of Hyperglycemia. **Clin. Diabetes** 2004;22:81-88.
12. Donald E. Stanley. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry**. Editado por Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood, 3rd ed Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 1999.
13. Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. **Diabetes Care** 1997;20:1396-1402.

Conflito de interesses: estudo realizado com patrocínio da empresa TKL BRASIL
 Recebido em 12-11-2008
 Revisado em 12-11-2008 e 26-11-2008
 Aceito em 07-12-2008
 Endereço para correspondência:
 Jeanne Debortoli Gama
 Tenente João Gomes da Silva, 144
 Vista Alegre
 80810-100
 Curitiba - PR

ARTIGO ORIGINAL

ESTADO DA VITAMINA D EM UM AMBULATÓRIO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS EM CURITIBA, NA LATITUDE 25º, 24'SUL *VITAMIN D STATUS AMONG PATIENTS FROM A BONE AND METABOLIC AMBULATORY IN CURITIBA, ON LATITUDE 25º, 24'SOUTH*

GLEYSNE LOPES KUJEW BIAGINI¹
GLOWER LOPES KUJEW²

Descritores Vitamina D; Paratormônio; Insuficiência de Vitamina D; Raios Ultravioleta, Latitude
Key words: Vitamin D; Parathyroid hormone; Vitamin D Insufficiency, Ultraviolet Rays, Latitude

Resumo

A deficiência de vitamina D (VD) tem sido correlacionada não somente às alterações osteometabólicas e do metabolismo mineral como também à predisposição ou manutenção dos mais variados estados de doença, seja ela aguda ou crônica. Os autores estudaram 204 pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com doenças crônicas compensadas que tiveram os níveis de 25(OH)VD mensurados, correlacionando-os com a época da dosagem, IMC (índice de massa corporal) e com o paratormônio (PTH). Foram considerados níveis suficientes de 25(OH)VD os valores acima de 32 ng/ml. Encontrou-se forte correlação entre a suficiência de 25(OH)VD e a coleta nos meses considerados quentes, apesar da desvantagem geográfica, na cidade de Curitiba, de não ocorrer sol a pino. Concordando com a literatura, observou-se correlação inversa e significativa entre 25(OH)VD e o IMC. A prevalência de valores inadequados de VD na população estudada foi de 67,8%. Concluiu-se que a insuficiência de VD tem alta prevalência entre pacientes ambulatoriais, evidenciando a necessidade da sua investigação na prática clínica e na instituição de políticas para sua prevenção. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 973-976.**

Abstract

VD deficiency has been correlated not only to bone and mineral dysfunctions but also to a predisposition or maintenance of many acute or chronic diseases. The authors studied 204 outpatients followed in an endocrinology clinic at a public university hospital in Curitiba with different compensated chronic diseases whose 25(OH)VD levels were measured and correlated to their BMI, season of the year of the sample drawn and PTH. 25(OH)VD levels greater than 32 ng/mL were considered sufficient. A strong positive correlation has been established between 25(OH)VD sufficiency and samples drawn during the hot weather season, despite the geographic disadvantage that Curitiba presents, lacking the noon sun. Agreeing with the literature the authors found negative correlation between BMI and 25(OH)VD. The prevalence of VD insufficiency was 67,8%. One concludes that the VD insufficiency is widely prevalent also among outpatients alerting us for the importance to assess VD status more often and to establish VD insufficiency prevention and treatment policies. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 973-976.**

INTRODUÇÃO

Crianças e adultos portadores de doenças crônicas são candidatos à insuficiência ou deficiência de 25(OH)VD pela diminuição da ingestão geral de nutrientes, pela diminuição a exposição solar e por mecanismos inerentes à doença básica

como também pelo seu tratamento (1,2). Um grande número de publicações tem evidenciado a relação entre valores de VD e associação com doenças e morbimortalidade, embora populações consideradas sadias também sejam descritas como prevalentes desta hipovitaminose (3,4,5,6).

A deficiência de VD prejudica a mineralização óssea, levando ao raquitismo e a osteomalacia, em crianças, e a osteomalacia, nos adultos (7,8). Os valores de normalidade e deficiência atualmente verificados nos laudos de laboratórios de análises clínicas são baseados em estudos de 1997 (9). Dados mais atuais revelam que mesmo em concentrações séricas de 25(OH)VD dentro dos valores de referência considerados normais, pode-se observar hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário e osteoporose (10,11). Consideram-se insuficientes, portanto, os níveis de 25(OH)VD abaixo dos quais começa haver alteração na homeostase do cálcio e elevação do PTH (12,13). Autores têm-se referido ao estado da VD como deficientes (abaixo de 10 ng/mL ou 25mMol/L), insuficientes (entre 10 e 20 ng/mL ou 25 a 50 mMol/L) e os portadores de hipovitaminose (valores acima de 20ng/mL ou 50 mMol/L e menores que 32ng/mL). Os valores normais encontram-se acima de 32ng/mL ou 80 nMol/L (12,13). Este valor deve ser individualizado, pois se sabe que alguns indivíduos podem desenvolver hiperparatireoidismo secundário mesmo com níveis de 25(OH)VD mais altos (14). Muitas definições ainda precisam ser estabelecidas. Têm-se publicado a necessidade de níveis diferentes de VD para a prevenção das diversas doenças, assim como peculiaridades sobre o *status* da VD relacionado à exposição solar, dependente da situação geográfica, costumes, raça, entre outras. A literatura também correlaciona a maior ocorrência de algumas doenças à exposição aos raios ultravioletas B (UV-B) nas diferentes latitudes. Curitiba, uma cidade localizada na latitude 24º, 25' Sul, frequentemente coberta por nuvens, clima frio e úmido; teria os elementos necessários para a verificação de níveis ainda mais baixos de 25(OH)VD, resultando em desfechos menos favoráveis na população de pacientes atendidos em nosso ambulatório.

PACIENTES E MÉTODOS

Os pacientes atendidos no Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, durante os anos de 2006 e 2007 receberam a solicitação para a dosagem de níveis séricos de 25(OH)VD e PTH, além dos exames de rotina do atendimento, dosados no laboratório do Hospital. Houve 237 retornos. Para a análise foram excluídos os pacientes com diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, alteração da função renal ou hepática e aqueles em uso de medicações que, sabidamente, interferem no metabolismo da VD. Foram analisados os dados de 206 pacientes. Exames de cálcio total corrigido pela albumina e/ou cálcio iônico, quando

¹Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Paraná, Brasil

²FAE – Faculdade de Administração e Economia, Curitiba, Paraná, Brasil

E-mail: endocrino1999@hotmail.com

disponíveis, foram também utilizados para a análise dos dados. Os pacientes em uso de suplemento de VD, mesmo em forma de polivitamínicos, foram excluídos da análise. Todos os pacientes eram provenientes da cidade de Curitiba, Paraná, que está na latitude de 24° 25' Sul.

A 25(OH)VD foi dosada por quimioluminescência com coeficiente de variação interensaio de 12% e valor de referência de 15,0 a 90 ng/ml. O PTH foi dosado por quimioluminescência, com coeficiente de variação interensaio de 7% e valor de referência de 15 a 68 pg/ml.

A análise estatística dos dados foi desenvolvida utilizando técnicas descritivas (média, mediana, desvio-padrão, tabelas de frequências e gráficos) e análise de correlação e regressão (teste t e teste F). O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

Foram avaliados 204 pacientes, sendo 173 (84,8%) do sexo feminino. A idade variou entre 11 a 88 anos, com média de 57,2 anos. Os diagnósticos mais frequentemente encontrados foram osteoporose e osteopenia em 29,1% dos casos, diabetes *melitus* em 17,7%, desordens da tireóide em 15,1% dos casos, sobrepeso e obesidade em 11,9%, hipertensão em 10,5%, dislipidemia em 8,6% e síndrome dos ovários policísticos em 7,1%. Entre os pacientes avaliados, independente do diagnóstico, os valores de 25(OH)VD, em ng/ml, variaram entre 6,5 e 89,9, com média (\pm DP) de $26,96 \pm 17,19$ e mediana de 21,7. Correlacionando a VD ao sexo, peso e à faixa etária, em anos, não foram identificadas diferenças significativas, com valor $p > 0,05$ para todas as comparações.

Nossos resultados identificaram correlação entre os valores de VD e PTH em 32 ng/dL ($r = -0,28$ e valor $p < 0,001$) (**gráfico 1**), concordando com dados da literatura mundial. Houve forte correlação entre o IMC elevado e valores inadequados de VD ($r = -0,22$ e valor $p = 0,0323$) e valores normais e adequados coletados nos meses de verão, considerados de outubro a março ($r = +0,1713$ e valor- p de 0,014) (**Gráfico 2**). Considerando níveis inadequados de VD os valores de 25(OH)VD abaixo de 32 ng/ml, encontramos 67,8% dos indivíduos, nesta amostra, com insuficiência de VD.

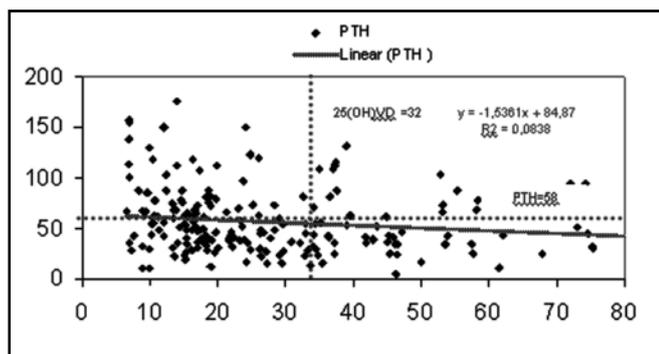


Figura 1. Correlação entre 25(OH)VD e PTH

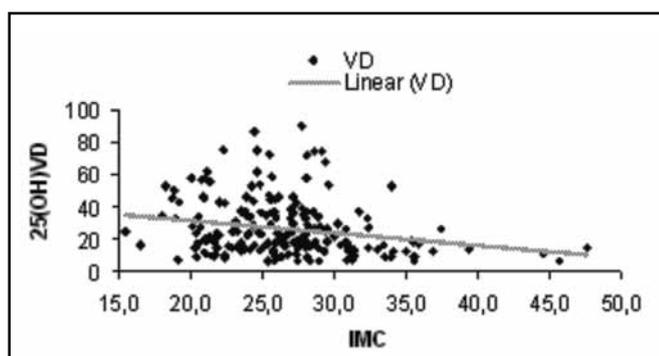


Figura 2. Correlação entre IMC e Valores séricos de 25(OH)VD

DISCUSSÃO

A insuficiência de VD e suas ações não clássicas, além do metabolismo ósseo e mineral, constituem hoje um dos temas mais abordados, não só na literatura médica como também no meio leigo impresso e virtual. Correlacionam-se níveis séricos de 25(OH)VD com manutenção da saúde óssea e muscular mas também com o risco de doenças não osteomusculares, como neoplasias ou doenças inflamatórias, auto-imunes ou cardiovasculares, as relacionadas a efeitos colaterais de medicações, enxaquecas, epilepsia e doenças degenerativas de sistema nervoso central (6,7,11, 15,16).

Alguns autores baseiam-se nos níveis de PTH para estabelecer níveis adequados de VD, pois as alterações na homeostase do cálcio e o hiperparatireoidismo secundário compensatório seriam indicativos da insuficiência de VD. A polêmica em torno dos valores ideais de 25(OH)VD parece estar longe de um consenso. Várias publicações têm customizado este dado, colocando como níveis ideais desde 16 ng/mL (40 mMol/l) para a prevenção do câncer de próstata, maiores que 32ng/mL (80mMol/L) na prevenção da miopatia em usuários de estatina e até 40 ng/mL (100mMol/L) para a prevenção e tratamento da doença periodontal, e esclerose múltipla (13,14,15,16).

O Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba vem, há 10 anos, reunindo pacientes com doenças osteometabólicas em um ambulatório especializado. A inclusão da realização da dosagem sérica da 25(OH)VD pelo laboratório do hospital forneceu a ferramenta para avaliar o *status* de uma amostra populacional de uma cidade de clima tão folclórico quanto pitoresco como Curitiba. Sabe-se que a radiação ultravioleta (UV) é subdividida em UV-A, UV-B e UV-C. As emissões UV-B, quase que totalmente filtradas pela camada de ozônio, são responsáveis pela transformação dérmica do 7-diidrocolesterol em pré-vitamina D, além de ser capaz de promover o eritema da pele. Estes comprimentos de onda são mais frequentes entre os horários de 10 e 14 horas, no período mais claro do dia, e mais intensos quanto menor for a latitude, pela ocorrência do sol a pino. Essas emissões são também bloqueadas pelo vidro, ao contrario das radiações UV-A, atualmente consideradas mais prejudiciais que as UV-B em termos de dano celular, que só o são pelo plástico (17). Fundamentados em estudos pequenos, porém representativos, realizados em amostras de populações de latitudes menores, como São Paulo, Belo Horizonte e Fortaleza, os autores esperavam, nesta amostra da população de Curitiba, uma prevalência muito aumentada de deficiência da VD, como, de fato, aconteceu.

Um estudo com 73 médicos residentes em Porto Alegre (300,01'S) encontrou 57,4% de valores séricos de 25(OH)VD abaixo de 20 ng/mL. O valor de correlação para o PTH foi de 48 pg/mL neste estudo (5). Em São Paulo (230,32'S) 243 idosos ambulatoriais foram avaliados, sendo encontrado uma prevalência de deficiência de VD em 54% dos indivíduos (18). Situada em latitude menor, autores de Belo Horizonte (19°S) publicaram os resultados de uma amostra de 180 pacientes ambulatoriais, mostrando uma prevalência de 42,4% de deficiência de 25(OH)VD, considerando o valor de 32 ng/mL validado pela correlação negativa com o PTH.

Encontramos 9,27% destes pacientes com deficiência e 39,2% com insuficiência de VD. A hipovitaminose D foi encontrada em 19,1%. Porém, se considerarmos o valor de 32 ng/ml como sinônimo de deficiência de VD teremos uma prevalência de 67,8% em nossa amostra. Os níveis de VD definidos como suficientes nessa casuística, com base na elevação do PTH sérico, foram aqueles superiores a 32 ng/ml. Este valor deve ser individualizado, pois alguns indivíduos podem desenvolver hiperparatireoidismo secundário com níveis de 25(OH)VD mais altos, como por exemplo na população mais idosa, enquanto que os jovens toleram níveis baixos de

25(OH)VD sem elevar o PTH (20,21).

A forte correlação negativa do IMC com os valores de 25(OH)VD foi um achado, já amplamente discutido na literatura. A deficiência de VD, nestes casos, se deve a uma diminuição da biodisponibilidade da 25(OH)VD, das fontes cutânea e dietéticas, pelo seqüestro no compartimento adiposo (22). Não houve correlação positiva entre altura e 25(OH)VD, contrário ao achado recentemente publicado e sem explicação, em estudo com 90 jovens na Califórnia (23).

Para determinar a real importância da deficiência de 25(OH)VD, será necessário confirmar que a sua suplementação, nas diversas doenças acima citadas, mudaria o desfecho de maneira significativa e favorável. Até o momento, os estudos cujas evidências demonstram claramente que a reposição de Vitamina D, seja ela na forma de colecalciferol ou calcitriol, é benéfica e resulta em redução de eventos, estão correlacionadas quase que exclusivamente à massa óssea e ao desempenho muscular em idosos. Os autores só têm conhecimento de um estudo multicêntrico, envolvendo quase 900 indivíduos, no qual ficou demonstrado que a suplementação de Vitamina D na infância possa exercer um efeito protetor, imunomodulador, nos indivíduos predispostos a desencadear processo auto-imune, que resulte em diabetes do tipo 1 (23). Todos os outros estudos, assim como o recente relato do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) cujos dados estabelecem um risco independente de mortalidade por qualquer causa abaixo do valor de 25(OH)VD de 17,2 ng/mL, se limitam a correlacionar níveis baixos de 25(OH)VD aos eventos desfavoráveis (24).

Da mesma forma, as metanálises realizadas na tentativa de demonstrar que a reposição de VD nos deficientes desta vitamina, somente têm força para sugerir que a administração de doses comuns de suplementos de VD pareça estar relacionada a diminuição dos índices de mortalidade (25). Conclui-se que a relação entre o estado de base da Vitamina D, sua dose de suplementação e os índices de morte devam ser investigados com estudos populacionais, randomizados, placebo controlados com mortalidade total como desfecho. É necessário que se esclareça se o achado de deficiência de VD proporciona e mantém a doença ou se é a doença que ativa os mecanismos de espoliação desta reserva, fazendo com que haja maior conversão periférica para o hormônio calcitriol, visando uma ação moduladora de resposta imune, do mecanismo de apoptose ou da atividade anti-inflamatória. Enquanto estes dados não forem disponíveis, acreditamos que a reposição de VD deva ser individualizada e monitorada, através não só dos níveis de calcemia, calcúria e 25(OH)VD, mas principalmente dos valores séricos de fósforo, reconhecendo o envolvimento nos mecanismos de calcificação vascular e risco independente de eventos cardiovasculares (26,27).

Para manter um nível saudável de 25(OH)VD, a recomendação é que se atinja valores acima de 30 ng/mL. A maneira mais fácil de repor, segundo *Holick*, é através da administração oral de 50.000 UI calciferol por semana, por 2 meses. Para manter o estado de suficiência pode-se optar pela dose mensal de 50.000 UI ou mesmo bimensal, de acordo com os exames de conferência dos níveis de 25(OH)VD após 8 semanas da primeira suplementação (28,29). Apesar de, rotineiramente não prescrevermos calciferol no Brasil, e sim colecalciferol, um suplemento 3 vezes mais efetivo na reposição desta vitamina, nossa prática mantém os valores citados no trabalho de *Holick*, intensificando a vigilância na avaliação complementar periódica. Os multivitamínicos, ou mesmo os suplementos com 400 UI (25 mcg) são insuficientes para satisfazer as necessidades diárias. Estima-se que, no mínimo, sejam necessárias mais de 1000 UI de calciferol ao dia (30).

CONCLUSÃO

A prevalência da deficiência de VD na população em

geral é elevada e tão maior quanto a latitude em que vivem, principalmente em países que não possuem políticas de adição desta vitamina na alimentação. Níveis séricos de 25(OH)VD que melhor se correlacionaram com os desfechos favoráveis estão acima de 40 ng/ml. Se este valor é reflexo de uma higidez inata e capacidade de adaptação ou à suplementação desta vitamina, ainda é desconhecido. A reposição oral deve ser estimulada e divulgada entre especialistas e clínicos visando os benefícios musculares e na redução de fraturas, fatos já comprovados, assim como o estímulo a suplementação de gestantes e recém natos visando o benefício sugerido de imunomodulação e prevenção de DM1.

Referências

1. Parfitt, A. Osteomalacia and related disorders. In: L.V. Avioli, S.M. Krane eds. *Metabolic Bone Diseases and Clinically Related Disorders* 1998; **Academic Press**, San Diego, 327386.
2. Miller WL, Portale AA. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2001; 15:95-109.
3. Gordon CM, Peter KC, Feldman HA, Grace E, Emans J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2004; 158:531-7.
4. O'Sullivan M, Nic Suibhne, Cox G, Healy M, O'Morain T C. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy Irish adults. **Ir J Med Sci** 2008; 177(2):131-4.
5. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. **J Endocrinol Invest** 2008; 31(11):991-5
6. Kreutz M, Eissner D, Hahn J, Andressen R, Drobnik W, Holler. Variations in 1,α,25 dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2004; 33:871-7.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **J Clin Invest** 2006; 116:2062-72.
8. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. **Med J Aust** 2006; 185:268-72.
9. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Laboratory reference values. **N Engl J Med** 2004; 351:1548-1563.
10. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50(1):25-37.
11. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clin Proc** 2006; 81(3):353-73.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocrine Reviews** 2001; 22, 477-501.
13. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? **Prog Biophys Mol Biol** 2006; 92:26-32.
14. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. **Transl Res** 2009; 153(1):11-6.
15. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:185-91.
16. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). **Cancer Causes and Control** 2000; 11:847-52.
17. <http://science.hq.nasa.gov/kids/imagers/ems/uv.html>, acessado em 01/02/2009.
18. Saraiva, G et al. Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina D e Hiperparatiroidismo Secundário em Idosos Institucionalizado e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51/3:437-442.
19. Perracini M, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. **Rev Saude Pública** 1998; 32(5):397-407.
20. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship sug-

- gest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1):185-91.
21. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112:659-662.
 22. Kremer R, Campbell P, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D Status and Its Relationship to Body Fat, Final Height, and Peak Bone Mass in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 94:67-73.
 23. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplements in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1):51-4.
 24. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1629-37.
 25. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 167(16):1730-7.
 26. Bellasi A, Onufrak S, Cardarelli F, Shaw L, Herzog C, Vaccarino V, Raggi P. Serum Phosphorus Levels are Associated with Increased Mortality in the General Population. *Circulation* 2007; 116:790-8.
 27. Savica et al. Phosphorus-Related Mechanisms of Vascular Calcification. *Arch Intern Med* 2007; 167:2368-2368.
 28. Holick MF. Editorial: the parathyroid hormone D-Lema. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3499-3500.
 29. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146.
 30. Holick MF. Vitamina D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 28-12-2008

Aceito em 07-01-2009

Endereço para correspondência:
Gleyne Lopes Kujew Biagini
Rua da Paz 195. Cj220. Alto da XV
41-3262-7070/ 9981-4275

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee 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.

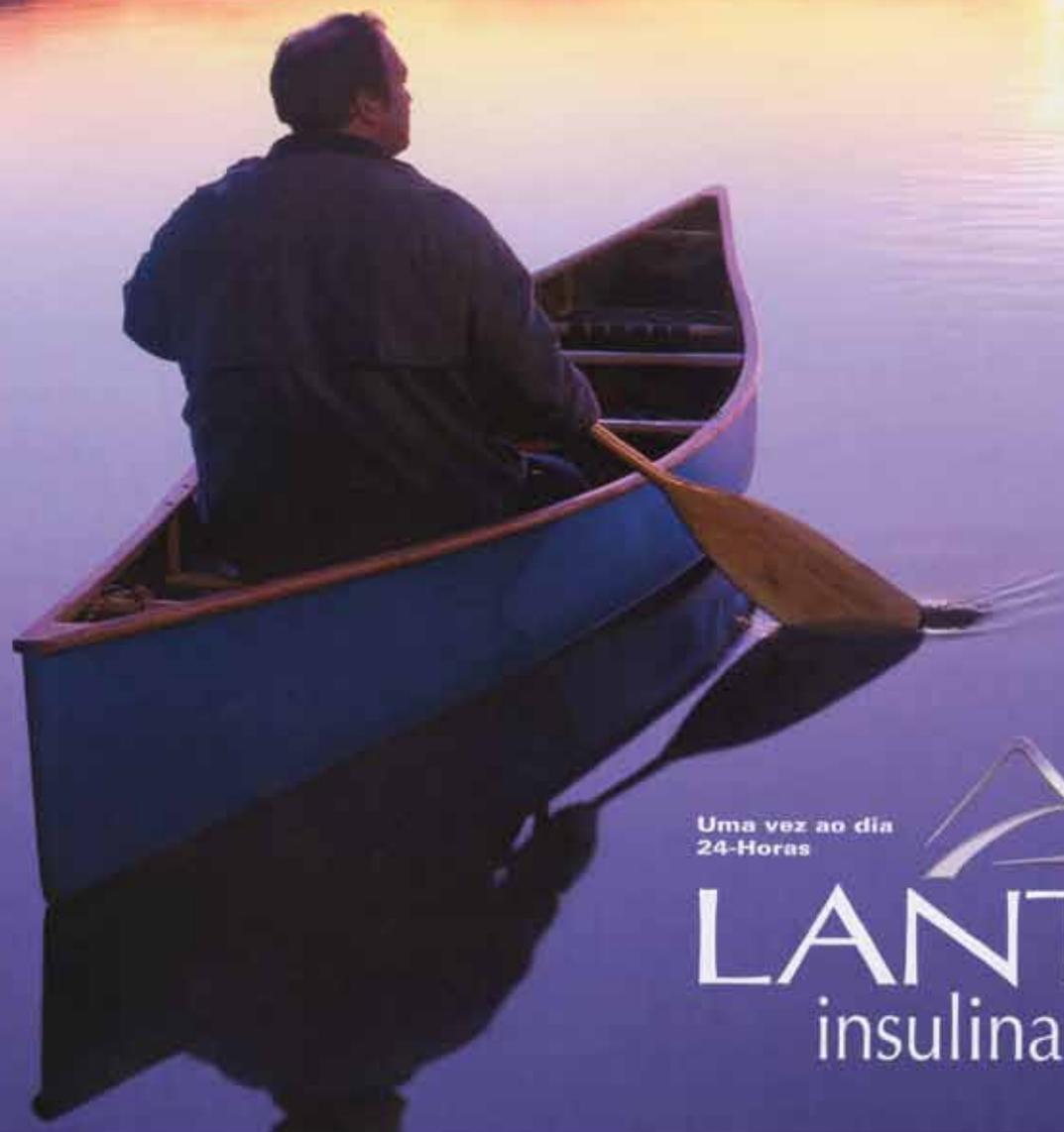
08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no 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.



EM DIABETES TIPO 1 E 2,
ATINJA A META DE A1C COM CONTROLE DE 24 HORAS^{1,2}

Lantus®. Este é o seu tempo. Todo o tempo.



Uma vez ao dia
24-Horas

LANTUS®
insulina glargina



Aventis Pharma Ltda
Av. Marginal do Rio Pinheiro, 5200
Edifício Atlanta
CEP 05393-000 - São Paulo



Diabetes. Nós cuidamos.
www.diabetesnoscuidamos.com.br

Farmácia **DASSE77E** 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