



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 7 - NÚMERO 3

JULHO - 2007

www.endocrino.com

Diabetes: o PROJETO de vida pode ser

DOCE



Uma pequena estória sobre a inevitabilidade das complicações diabéticas

Ermenegildo Dulorean* teve seu diabetes diagnosticado em 1985, nessa época tinha 45 anos e não deu muita importância para os cuidados que seu médico lhe havia recomendado, sua pressão nesta época era um pouco elevada e a hemoglobina glicosilada estava acima de 8%. Ermenegildo fazia uso regular de glibenclamida, sem no entanto, controlar adequadamente sua glicemia. **“Nefropatia diabética é um problema comum, que ocorre mais frequentemente em pacientes com pior controle glicêmico, hipertensão arterial, hiperfiltração glomerular ou em pacientes negros, mexicanos, ou índios Pima - N Engl J Med 1999 Oct 7;341(15):1127-33. No diabetes tipo 1 o controle estrito da glicemia pode retardar o aparecimento da microalbuminúria. N Engl J Med 1993 Sep 30;329(14):977-86. O controle rigoroso da glicemia pode diminuir ou estabilizar a perda protéica, e esse efeito mais aparente quando se mantém o controle por, pelo menos, 2 anos”.**

Mas Ermenegildo foi levando a vida assim como DEUS quer. Em 1990 uma dosagem da microalbuminúria revelou 100mg/24h (microalbuminúria prediz o desenvolvimento de nefropatia diabética) **N Engl. J Med 310:356 1984, Arch Intern Méd 151:1761,1991.** Nesta oportunidade seu médico decidiu mudar o antihipertensivo; de bloqueador de canal de cálcio para um inibidor de enzima de conversão da angiotensina.

“O dano glomerular no diabético não decorre apenas do mal controle glicêmico, pois modelos animais mostram a presença de hipertrofia glomerular e hipertensão intra-glomerular em indivíduos compensados, porém hipertensos. Reduzir a pressão intraglomerular é, quem sabe, a principal ação a ser tomada na nefropatia diabética, tanto com a diminuição da ingestão protéica quanto com o uso de inibidores da enzima da conversão ou antagonistas da angiotensina”.

Mas Ermenegildo não quis, “estava acostumado com o seu **Adalaki**”. A vida foi seguindo e Erme, como chamavam seus colegas, foi com ela. Seu peso vinha se mantendo em 80Kg para os seus 1,70. Em 1995, devido à diminuição da acuidade visual procurou um oftalmologista que diagnosticou **retinopatia diabética. É digno de nota o fato que pacientes proteinúricos com retinopatia mostram glomerulopatia diabética típica. Kidney Int 41:758, 1992.**

Em 1995, já com dez anos de diabetes, em uma dosagem sérica de rotina Erme apresentou creatinina de 2,0 mg/dl. “Quase dentro do normal” refletiu Erme, seguindo os valores referidos pelo laboratório. **Em estudo importante, disse o médico ao Erme: “pacientes com proteinúria maciça e creatinina plasmática elevada foram submetidos à terapia com captopril ou placebo. Outras drogas foram acrescentadas, se necessário, tais como bloqueadores do canal de cálcio. Em 4 anos de terapia, com aproximadamente o mesmo nível tensórico, os pacientes do braço do captopril tiveram menor índice de elevação da creatinina e menor probabilidade de progredir para insuficiência renal crônica ou morte.” Este benefício foi mais evidente nos pacientes com creatinina menor ou igual à 1,5mg/dl. N Engl J Med 1993 Nov 11;329(20):1456-62. Kidney Int 1994 Dec;46(6):1688-93.**

Em 1997 Ermenegildo passou a apresentar edema de MMII durante a tarde e notou que seu rosto amanhecia um pouco “inchado”. Procurou seu médico, após um longo tempo sem controle, que lhe solicitou novos exames: creatinina sérica 2,5mg/dL, albumina sérica 2,5mg/dL, proteinúria 3,5g/24h, Hemoglobina glicosilada 8,2g%. Exame físico P.A. 160 X 110mmHg.

Controle rigoroso da pressão com inibidores de enzima pode levar à remissão e regressão da síndrome nefrótica associada à nefropatia diabética. Am J Kidney Dis 1999 Aug;34 (2):308-14 (60,61).

Frente a estes resultados, seu médico o referenciou para um endocrinologista e um nefrologista, o que foi aceito por Erme. Ambos foram unânimes em mudar seu regime terapêutico com a substituição do bloqueador dos canais de cálcio por um inibidor da enzima de conversão e a glibenclamida por insulina. **Captopril diminui a excreção de albumina JAMA 1994 Jan; 26;271(4)275-9. A restrição proteica de curto prazo reduz a proteinúria diabética independentemente do controle glicêmico ou altera-**

ções na pressão arterial devido à melhora da permo-seletividade glomerular. Diabetes 1988 Dec;37(12):1641-6.(127).

Ermenegildo seguiu alguns meses com esta prescrição, mas após algum tempo, não mais encontrou os medicamentos nos postos de saúde e como não tinha dinheiro para comprar os medicamentos voltou ao esquema antigo com nifedipina e glibenclamida.

Em 1998 Ermenegildo havia perdido 7 Kg de seu peso em relação à data do diagnóstico em 1985. Notou que nos últimos meses seu apetite vinha diminuindo, passou também a apresentar alguns episódios de sudorese e tontura e duas vezes precisou ser levado ao Pronto Socorro devido a episódios de hipoglicemia que reverteram após a administração de glicose hipertônica a 50%, às vezes necessitando de várias aplicações para estabilização da glicemia.

Em 1999, já 12 Kg mais magro em relação à 1985. Ermenegildo deu entrada no hospital edemaciado, com quadro de hipoglicemia severa e instabilidade hemodinâmica. Foi internado na UTI. Seus familiares relataram que nas últimas semanas vinha se alimentando muito pouco, apresentando náuseas e vômitos, dispnéias aos pequenos esforços e sua visão havia piorado. Os exames de laboratório mostraram: uréia 180mg/dl, creatinina 6,8mg/dl, Potássio sérico 6,7mEq/L, Glicemia 40mg/dl, Hematócrito 27%. Raio X de tórax c/ congestão peri-hilar. Foi solicitado avaliação da Endocrinologia e da Nefrologia. Um cateter de duplo-lúmen foi implantado em sua veia jugular interna direita e sessões de hemodiálise foram iniciadas.

Atualmente Erme está cego, em programa de hemodiálise 3 vezes por semana, fazendo uso de insulina glargina aplicada após hemodiálise, usando inibidor da enzima de conversão, antagonista de angiotensina e carvedilol, enquanto aguarda na fila para transplante duplo rim/pâncreas.

****Este caso clínico é fictício assim como o nome do personagem, semelhanças com a vida real NÃO SÃO MERAS COINCIDÊNCIAS, retrata muito bem o paciente pobre de ambulatório sem quaisquer entendimento sobre a doença e que caminha inexoravelmente para suas complicações.***

Orlando Belin Jr. – nefrologista

Rosely Riki Matsubara – nefrologista

CLIRE – Clínica de Doenças Renais - Guarapuava

Hospital Santa Tereza de Guarapuava - Guarapuava - Paraná

Uma pequena estória sobre como mudar a inevitabilidade das complicações crônicas do diabetes

O Estudo Projeto DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação) é um estudo randomizado, prospectivo realizado com uma população de diabéticos em uso de insulina em controle estrito durante um tempo previsto de 10 anos. Sua meta é o controle do diabetes para prevenção das manifestações crônicas e preservação ou melhora da qualidade de vida. O DOCE é uma iniciativa da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná em parceria com o Curso de Nutrição da Universidade Tuiuti

AS CRIANÇAS E SUAS ESTÓRIAS NÃO SÃO FICTÍCIAS E QUALQUER SEMELHANÇA COM A REALIDADE DO DIABETES É MERA COINCIDÊNCIA

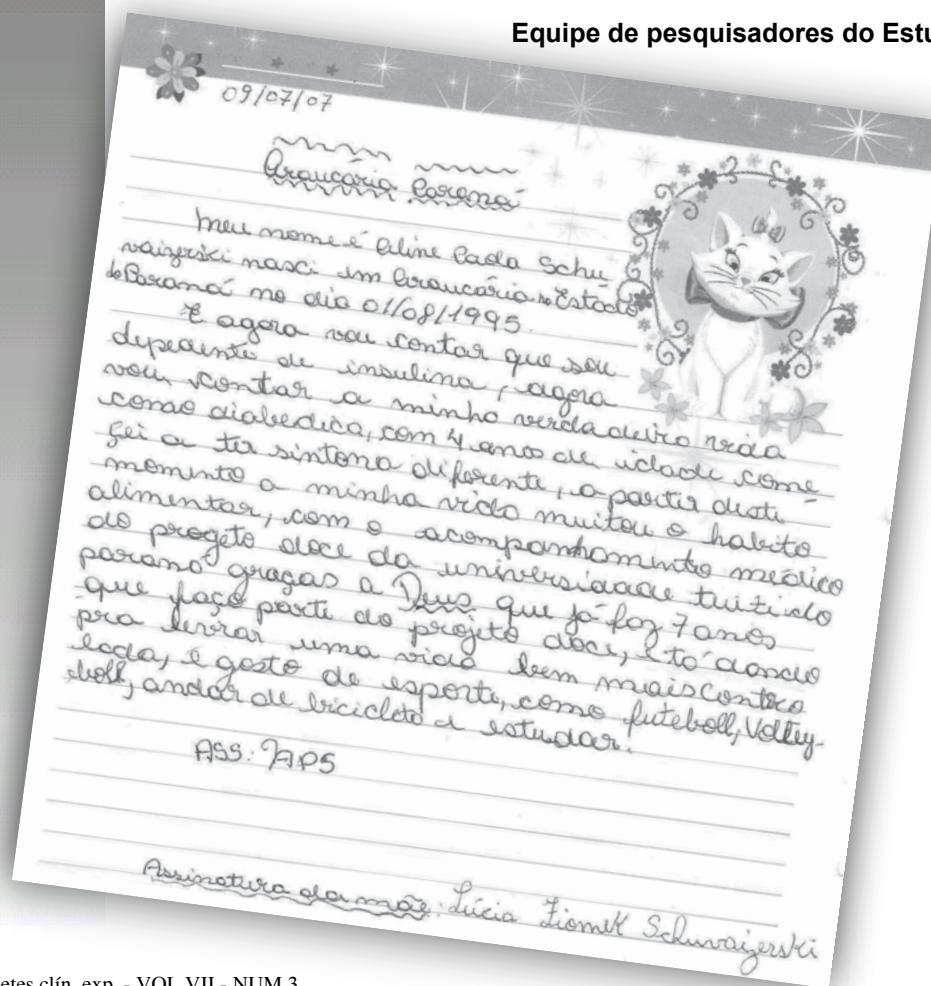
A e J irmãos, portadores de DM tipo1 estão sendo seguidos pela equipe multidisciplinar do projeto há 7 anos. Convivem bem com a doença, entendem o valor da manutenção da hemoglobina glicada menor que 7% e se possível 6.5%. Sabem contar carboidratos, utilizam esquema de 4 picadas/dia de insulina, entendem e usam sistema de correção pré prandial.

L também é portador de DM tipo1 há 6 meses, no estudo desde abril, conseguiu nestes 3 meses, diminuir sua HbA1c em 1.5%. Ficou feliz com o seu feito principalmente porque ganhou um premio da equipe de residentes do DOCE: uma canetinha marca texto, propaganda de laboratório!! Muitas vezes a felicidade por ter conseguido algo tão grande custa tão pouco !

A, J e L jovens e diabéticos vão levando a vida com qualidade e....como DEUS quer !.

Como o THE END deste editorial apresentamos as provas escritas do plano arquitetado por essas crianças para mudar a inevitabilidade das complicações do diabetes.

Equipe de pesquisadores do Estudo Projeto DOCE



09/07/07

Aracaju's Parana



meu nome é Jefferson José Schwaizerki nasci em Aracaju no Estado da Parana no dia 13/04/1997.

E agora vou contar que sou diabetico e dependente de insulina desde os 2 anos de idade.

E agora contarei minha vida como diabetico, porque deste dia mudei meu habito alimentar.

E graças a Deus com a equipe medica do Projeto doce da Universidade Tuiuti da Parana em Curitiba, já em meus 8 anos faço parte desta equipe.

Já eles me ajudam a controlar minha glicemia capilar, graças a essa equipe de medicos eu me sinto cada vez melhor, e levo uma vida bem mais controlada, e graças a essa pessoa praticar esportes como futebol, volei, xadrez e outras esportes além de estudar.

Assinatura da mãe: Lúcia Liomek Schwaizerki

Meu nome: é Leonarcho Piclarcki

Tenho diabete desde pequeno deste ano eu não gosto de ser diabetico porque tenho que tomar insulina e não posso comer doce.

eu gosto muito de comer chocolate, chupa bala, chiclete, e outros doces também mas eu não posso mais comer.

Mas a medica falou que vai me ensinar um jeito para que eu não a comer doce.

Eu quero muito que ela me ensine logo.

Leonarcho Piclarcki (9 anos)

Editores Chefes

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

Editores

André F. Piccolomini (McGill-Ca)
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)
Gleyne L. K. Biagini (HUEC)
João Carlos Repka (HAC)
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)
Maria Augusta Zella (FEPAR)
Paulo Mathias (UEM)
Salmo Raskin (PUC-PR - FEPAR)
Stenio L. Camacho (FEPAR)
Wilson Eik Filho (UEM)

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
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 A.B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Mária de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Maressa Priscila Krause (UFPR)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Rosana Radominski (UFPR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Priscila Coutinho, Thaisa Jonasson, Patrícia Teixeira de Freitas, Jeanne D Gama

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.

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

Revisão final: GEED-HUEC

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



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

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

Sumário

Editorial 1.....683

Editorial 2.....685

Artigo de Revisão

Diabetes e exercícios físicos.....688

Tratamento da andropausa: sim ou não?.....694

Contribuição Original

Síndrome do anticorpo antifosfolípide: clínica,
diagnóstico e tratamento.....698

Artigos Originais

A doença hepática gordurosa não alcoólica como parte da
síndrome metabólica em uma população de grandes obesos.....703

Maculopatia e ceratopatia em usuários de antimaláricos.....710

Avaliação da glicemia e sua relação com estado nutricional e
circunferência abdominal em policiais militares da 6º BPM
de Cascavel-Pr.....713

Relato de Casos

Hipolipemia secundária à insuficiência hepática grave
revertida após transplante hepático.....717

Carta aos leitores.....719

Capa

Participantes do Estudo Projeto DOCE
J, masculino, portador de DM tipo1 há 14 anos,
participante do Estudo DOCE, há 7anos
A, feminina 12 anos, irmã de J, portadora de DM tipo1 há 8 anos,
participante do Estudo DOCE, há 7 anos
Fotos cedidas mediante permissão dos pais

ARTIGO DE REVISÃO

DIABETES E EXERCÍCIOS FÍSICOS

DIABETES AND EXERCISES

FERNANDO DA CUNHA ZILLO¹
FERNANDO LUIZ SIGNORE¹
FERNANDO YOSHIO LARA SHIMIZU¹
TATIANE HALLAGE²
MARESSA PRISCILA KRAUSE³

Descritores: Diabetes Mellitus, Exercícios Físicos, Prevenção e Controle
Keywords: Diabetes Mellitus, Physical Exercises, Prevention and Control

Resumo

O Diabetes *mellitus* constitui um importante agravo à saúde pública justificado pela sua crescente taxa de prevalência mundial, seus altos índices de morbi-mortalidade, e principalmente às suas complicações. O sedentarismo, a obesidade, os hábitos alimentares, e o tabagismo são considerados os principais fatores de risco modificáveis desta doença. A prática de exercícios regular constitui um dos principais meios de prevenção e controle do diabetes, sendo seus benefícios comprovados por diversas pesquisas. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prática regular de exercícios físicos pode diminuir a incidência do diabetes, aumentar a sensibilidade à insulina através da redução do hiperinsulinismo e aumentar a captação de glicose pelos músculos em pacientes com intolerância à glicose. Além disso, o exercício físico pode melhorar o perfil lipídico destes pacientes, que em sua grande maioria são obesos. Dessa forma, esta pesquisa objetivou descrever e ampliar o conhecimento sobre os efeitos dos exercícios físicos sobre o diabetes. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 688-693.**

Abstract

Diabetes *Mellitus* represents an important burden to public health regarding its growing prevalence rate world wide, high rates of morbidity-mortality, and mainly by its complications. Sedentarism, obesity, diet and tabagism are the most common modifiable risk factors of this disease. Regular exercise practice has been proven to be one of the most important pathways to prevent and control diabetes, according with recently published researches. Epidemiological studies have shown that regular exercises decrease the incidence of diabetes, increase insulin sensitivity, reducing hiperinsulinism and increasing muscular glucose uptake in patients with glucose intolerance. Besides that, exercise improves significantly the lipid profile of these patients, which are mostly obese. The purpose of this review was to broaden the knowledge about the effects of regular exercise practice on diabetes. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 688-693.**

INTRODUÇÃO

As mudanças decorrentes da urbanização e do estilo de vida no século XX proporcionaram hábitos sedentários na população, com repercussões também sobre a morbi-mortalidade¹, em consequência de doenças crônico-degenerativas, dentre as quais está o diabetes². O Diabetes *Mellitus* (DM) é um dos maiores e mais importantes problemas de saúde mundial, tanto pelo número de pessoas afetadas, altas taxas de incapacitação e mortalidade prematura, como também pelo alto custo do seu tratamento³.

Segundo dados da OMS, a prevalência de DM pode duplicar em 20 anos, de 150 milhões de pessoas para 300 milhões no ano de 2025⁴. Sua prevalência vem aumentando e já acomete 7,6 % da população adulta entre 30 e 69 anos. No Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas convivem com essa doença⁵.

O DM tipo 2 (DM2) é uma patologia que cursa com alteração na tolerância a glicose e insuficiência da célula beta em secretar insulina. O diabetes tipo 1 (DM1) é caracterizado por ausência ou diminuição abrupta da secreção de insulina. Entre os tipos de diabetes, o DM tipo 2 (DM2) é o de maior incidência, que alcança 90 - 95% dos casos. Acomete geralmente indivíduos de meia idade ou idade avançada^{1,9}. Estima-se que 60% a 90% dos portadores desta doença sejam obesos e sua incidência vem crescendo em jovens e crianças obesas^{1,10}.

Estudos como o de UKPDS⁶ no DM2, indicam que o controle glicêmico, apesar de postergar a chegada das alterações patológicas do DM, foi incapaz de reduzir a mortalidade, principalmente relacionadas a eventos cardiovasculares. Isto porque a fisiopatologia do DM2 não depende única e exclusivamente da alteração glicêmica. Determinados danos macroangiopáticos podem ser atribuídos à alteração na fisiologia do endotélio vascular, como a diminuição da geração de óxido nítrico, que em parte pode ser restaurada pelo aumento da demanda metabólica provocada pelo exercício físico e que contribui para o vaso relaxamento fisiológico⁷. Evidências sugerem que o aumento crônico do fluxo sanguíneo seja provocado, ou não, pelo exercício físico, promove uma melhora na função vascular dependente do endotélio⁸.

O distúrbio lipídico secundário que ocorre no DM, pode ser agravado se associado a fatores como desequilíbrio da ingestão calórica, do gasto energético, sedentarismo, hipertensão, fumo e consumo de bebidas alcoólicas. O tratamento inicial das dislipidemias baseia-se em mudanças no estilo de vida, sendo fundamental a prática de exercícios físicos, visto que inúmeras publicações demonstram que essa prática reduz os índices de triglicerídeos (TG), LDL^{3,11,12}, Colesterol total (C-total)^{3,11,12}, resistência a insulina¹³, aumenta os níveis de HDL³ e massa corporal magra¹⁴.

A maneira como os exercícios contribuem para a melhora do perfil lipídico é constatada através do aumento da atividade da lipase lipoprotéica, o que proporciona maior utilização dos ácidos graxos livres. Também há aumento da capacidade oxidativa muscular, pelo aumento da translocação dos transportadores de glicose insulino dependentes no músculo e tecido adiposo provocado pelo aumento da atividade física^{15,41}.

Através da restauração da oxidação da glicose principalmente em músculo, inibe-se a mobilização de partículas ricas em triglicerídios, com diminuição de geração de LDL small dense, francamente aterogênica e maior produção de HDL^{15,16,17}.

¹Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Faculdade Evangélica do Paraná - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba -

²Programa de Mestrado em Educação Física da Universidade Federal do Paraná

³Center for Exercise and Health-Fitness Research - University of Pittsburgh

E-mail :thallage@hotmail.com

A diminuição do impacto causado pelo DM2 é comprovada através da mudança de estilo de vida tanto nos indivíduos com intolerância à glicose ou com glicemia de jejum alterada, portanto com DM2 diagnosticado laboratorialmente^{7,8,9,10}. Alterações nos hábitos de vida envolvendo controle dietoterápico e prática regular de exercícios, assim como o uso de alguns medicamentos orais, também demonstraram resultados eficazes. Dentre os fatores de risco modificáveis, considerados de maior importância, para o DM2 estão a obesidade, dieta rica em carboidratos e gorduras, sedentarismo, e tabagismo¹⁶. Além do tratamento farmacológico por via oral e o uso da insulina, estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que a prática regular de atividade física é um importante fator para prevenção e tratamento desta patologia¹⁷, sendo também importante para diminuir os atuais e futuros gastos com o tratamento farmacológico.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura a fim de descrever os efeitos do exercício físico sobre o Diabetes Mellitus.

EXERCÍCIOS E PREVENÇÃO DO DIABETES

A primeira associação entre inatividade física e resistência à insulina foi sugerida por *Blotner* 1945¹⁸. A prática regular de atividade física tem demonstrado reduzir a incidência de DM2, independente da história familiar e de outros fatores de risco^{19, 20}.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado evidências de que o nível de atividade física está inversamente associado²¹ ao DM2, e que um programa de exercícios regulares pode diminuir a sua incidência^{20,22}. Além disso, estudos de intervenção indicam que mudanças no estilo de vida, como nos hábitos alimentares e prática regular de exercícios físicos, reduzem a incidência de DM2 em indivíduos com intolerância à glicose (IG)^{23,24}.

O *Malmö Feasibility Study*²⁴ avaliou o impacto da mudança comportamental da dieta e exercícios físicos para a prevenção do DM2. Foram selecionados portadores de DM2 com diagnóstico precoce e pacientes com IG, sendo parte destes submetidos a tratamento com dieta e exercícios, comparando-os com indivíduos com glicemia normal por um período de seis anos. Obteve-se como resultado, a normalização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em mais de 50% dos portadores de IG sob intervenção, assim como mais de 50% dos portadores de DM2 entraram em remissão após o período de seguimento. A melhora na tolerância à glicose foi associada à redução ponderal e a atividade física. O prolongamento deste estudo com os mesmos pacientes pelo período de 12 anos recebeu o nome de *Malmö Preventive Trial*²⁵, que objetivou comparar as taxas de mortalidade cardiovascular e geral em portadores de IG sob intervenção comportamental (dieta e exercícios), em relação a indivíduos com glicemia normal. Os resultados de risco de mortalidade por causas cardiovasculares e gerais apresentaram-se similares entre os dois grupos. Entretanto, ao comparar com pacientes com IG e sem intervenção, observou-se uma redução do risco de mortalidade no grupo com intervenção, associada com a redução de peso e aumento do nível de atividade física.

O estudo de *Tuomilehto et al*²³, conduzido com indivíduos acima do peso e IG, avaliou o impacto de aconselhamento de dieta e exercícios físicos para a prevenção do DM2. Participaram do estudo 522 pacientes divididos em grupo intervenção (dieta e exercícios) e grupo controle. Após acompanhamento de quatro anos, o grupo intervenção obteve menor incidência de DM2 (11%) quando comparado ao grupo controle (23%).

O *Da Qing Study*²⁶ verificou como mudanças no estilo de vida, tais como dieta e exercícios físicos, de forma isolada ou associada, estariam associadas com a prevenção para o desenvolvimento de DM2 em portadores de IG, comparando-os com um grupo controle por um período de seis anos. Os

grupos de intervenção reduziram a incidência de DM2 em 31% no grupo de dieta isolada, 46% no grupo de exercícios isolados, e 42% no grupo em que houve a associação destas, quando comparados ao grupo controle, que apresentou uma incidência de 67%.

O *Diabetes Prevention Program*²⁷ avaliou 3.234 obesos com IG em três grupos: o de intervenção nos hábitos de vida (dieta e exercícios físico – mínimo 150 minutos por semana e meta de redução ponderal de no mínimo 7% do peso inicial), o de uso de metformina (850 mg/2X/dia) e um grupo controle, por um período aproximado de 2,8 anos. Em relação ao grupo controle, a incidência de DM2 no grupo intervenção nos hábitos de vida diminuiu em 58% e o grupo metformina em 31%.

Uma metanálise realizada por *Kazuo e Tongo*²⁸ analisou as modificações no estilo de vida, como dieta e exercícios, para prevenção de DM2 em relação ao grupo controle. O grupo intervenção apresentou uma diminuição da glicose plasmática de aproximadamente 15mg/dl após o TOTG, e de quase 50% na incidência de DM2.

O estudo de *Hirsch e Riedle*²⁹ sobre terapias para diabetes com seguimento de seis anos em aproximadamente 110.000 pacientes, demonstrou uma redução da incidência de diabetes em 46% quando os pacientes realizaram exercícios físicos diários. Resultados similares também são encontrados em outros estudos. *Hu et al*³⁰ sugeriram que cuidados com o peso, dieta e exercícios são medidas eficazes para a prevenção do DM. Em outro estudo, *Hu et al*³¹ indicaram que o exercício físico reduz a incidência de DM em cerca de 50%. Além disso, *Wei et al*³² comprovaram que uma adequada condição física pode diminuir em 25% o risco de desenvolver DM.

FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

O exercício físico resulta em uso do combustível armazenado pelo músculo sob forma de glicogênio, a maior fonte de energia durante os estágios iniciais do exercício. Ao aumentar a duração do exercício a fonte de energia de ácidos graxos torna-se mais importante a medida que depleta a reserva de glicogênio. A glicose circulante é obtida através da glicogenólise e da neoglicogênese hepática. Com o aumento da intensidade dos exercícios existe um desvio do uso de substratos para o músculo através da intensa oxidação da glicose determinada principalmente pela duração e intensidade do exercício^{52,53,54}.

Regulação da produção endógena de glicose e da mobilização dos ácidos graxos

Com o início do exercício, em indivíduos normais existe um aumento da secreção do glucagon, hormônio responsável pela glicogenólise e neoglicogênese hepática, a fim de gerar energia para o trabalho muscular. Caso esta fonte seja esgotada, o glucagon aumenta a oxidação de gordura e de aminoácidos. Todavia, se o fígado esgotar sua fonte de combustível, a hipoglicemia pode ser instalada^{52,53,54,55}. Durante exercício intenso as catecolaminas aumentam no plasma cerca de 15 vezes o seu valor normal, o que resulta, em um indivíduo sadio e jovem, em aumento de 7 vezes na produção hepática de glicose. Pela estimulação excessiva na produção endógena de glicose uma ligeira hiperglicemia pode estar instalada até o fim da atividade física. Neste momento a insulina é liberada. Como isto não acontece em indivíduos insulino-pênicos, uma hiperglicemia pode ser instalada na fase final do exercício ou mesmo horas após o término do mesmo. A hipoglicemia pode ocorrer caso o diabético entre no exercício hiperinsulinizado ou mesmo em jejum^{26,54,55}. Atividade física moderada pós refeição, realizada em diabéticos do tipo 2, com hiperglicemia pós prandial consegue reduzir a glicemia em cerca de 50mg/dl⁵². O fígado consome mais glicose, tornando-se mais sensível à insulina utilizando a glicose para a sua reserva de glicogênio^{56,57}.

Em relação ao uso dos ácidos graxos (AGs) como

fonte de energia, é necessário a ação sincronizada hormonal do glucagon - catecolaminas – cortisol e sistema nervoso aferente levando estímulos tais como: aumento da circulação para o membro que está sendo utilizado durante o exercício, para a circulação esplâncnica visando a resposta hepática ao estímulo hormonal^{53,54,55}. O tecido adiposo (TA) funciona como um armazém para combustível muscular. Durante o exercício em indivíduos saudáveis a queda da insulina melhora a resposta do TA à atividade lipolítica das catecolaminas com diminuição da re-esterificação dos AGs em triglicerídios. Em DM tipo 2 a utilização dos AGs durante o exercício é um pouco diferente dos indivíduos saudáveis, pois, existe uma maior oxidação dos AGs in loco, isto é, os AGs mais utilizados são os que estão acumulados no músculo. Diabéticos do tipo 2 magros ou DM tipo 1, não têm esta fonte de energia muscular, a qual utiliza os AGs. Conhecedores da importância das catecolaminas na obtenção de combustível para o músculo deve-se ter cuidado ao prescrever atividade física em pacientes que utilizam beta bloqueadores^{52,54,55,56,57}.

Exercício indutor da captação da glicose

O glicogênio muscular é retirado da sua forma de armazenamento pela glicogênio-fosforilase, sendo as catecolaminas as principais indutoras desta atividade^{52,55}. Portanto, receptores beta adrenérgicos musculares têm um importante papel na mobilização do glicogênio muscular.

A captação da glicose pelo exercício inicia-se pela primeira etapa que é caracterizada pela captação da glicose circulante, a qual depende, portanto, de seu nível circulante. Um pouco da glicose penetra no músculo através de um transporte ativo gerado pela contração das fibras musculares. No entanto o transporte efetivo é feito pelos transportadores específicos insulino dependentes denominados GLUTs 4 (*glucose transporters*). A atividade física ativa cascata de eventos intra celulares com a ativação da MAP *kinase* (*mitogen-activated protein kinase*) que sinaliza a translocação intra celular dos GLUTs 4 e consequente transporte de glicose. A insulina é a principal responsável pelo estoque de glicogênio muscular e o exercício físico, pela mobilização e geração de energia para contração da fibra muscular. Este evento é responsável pela maior sensibilidade à insulina, gerada pela atividade física, com aumento do número dos GLUTs 4 e resposta aumentada MAP *kinase* na síntese proteica e da glicogeno sintase no armazenamento do glicogênio^{52,53,54,55,56,57}.

EFEITO DO EXERCÍCIO NO PACIENTE DIABÉTICO

A importância da prática regular de exercício físico tem sido aconselhada para diabéticos desde a década de 50 até os dias atuais^{45,46,47}. O posicionamento oficial da *American Diabetes Association*^{45,48} é de que a atividade física é uma ferramenta terapêutica para os pacientes diagnosticados como diabéticos, como também para a diminuição do risco para DM 2⁴⁸.

O exercício físico é considerado como um instrumento tanto na prevenção primária como secundária do DM2. Ao aumentar a demanda energética semanal em 500kcal, observa-se redução do risco para o DM, cerca de 6%, mesmo em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento deste quadro⁴⁹. Um simples programa de caminhada pode reduzir a incidência de morte prematura por todas as causas (39 – 54%) e por doenças cardiovasculares (34 – 53%), em pacientes diabéticos⁵⁰.

Dentre os principais efeitos positivos que a prática regular de exercício físico pode provocar, pode-se ressaltar a melhora da sensibilidade à insulina, do hiperinsulinismo, aumento da captação periférica a nível muscular de glicose, melhora do perfil lipídico, da pressão arterial e da hemoglobina glicosilada (HbA1c)^{30,32}. Também pode resultar em perda de peso e em benefícios secundários como a melhora do sistema cardio respiratório^{26, 33, 34}.

Evidências sugerem que a prática regular de exercícios

físicos, durante 30 minutos por dia, pode diminuir os níveis de triglicerídios (TG) de 11 a 16%, do colesterol total (CT) de 3 a 10% e aumento do HDL em 3%²⁶. O estudo de Silva e Lima³ analisou o efeito do exercício físico regular no controle glicêmico em indivíduos com DM2, tratados e não tratados com insulina, com idades entre 45 e 75 anos. Foram realizados testes de glicemia jejum, hemoglobina glicosilada e glicemia capilar em 33 pacientes que passaram por um programa de exercícios físicos durante 10 semanas. Após a intervenção obteve-se diminuição crônica da glicemia, assim como de colesterol total (CT), LDL e TG, e aumento do HDL ($p < 0,05$). Além disso, a frequência cardíaca de repouso (FC_{Rep}), o índice de massa corporal (IMC) e a hemoglobina glicada também apresentaram resultados positivos³.

O estudo de *Khawali* e cols³⁵ avaliou a resposta do perfil lipídico a uma intervenção de dieta apropriada e exercícios em 46 pacientes jovens com DM1. Os indivíduos apresentavam idade média de 15,5 anos e foram acompanhados durante oito dias. O nível de CT antes da intervenção apresentava-se em ≥ 160 mg/dl em 65% dos jovens, o de LDL acima de 100mg/dl em 67%, o HDL ≤ 40 mg/dl em 38% dos jovens. Entretanto, após a intervenção, estes níveis caíram para 38% CT, 24% LDL e aumento de 11% HDL. Sendo assim, um programa de exercícios físicos regulares, independente do controle glicêmico, foi eficaz para melhorar o perfil lipídico em pacientes com DM1.

*Zinker*³⁶ demonstrou que o grupo de exercícios obteve melhor resposta da sensibilidade à insulina quando comparados a outros grupos de pacientes diabéticos que utilizaram metformina e outro grupo que utilizaram troglitazone, hipoglicemiantes com atividade insulino-mimética.

ORIENTAÇÕES E PRESCRIÇÃO DOS EXERCÍCIOS

A prescrição do treinamento deve ser realizada após completa avaliação física a fim de determinar o nível de condicionamento do indivíduo, assim como é necessário possuir o histórico ou anamnese clínica do paciente, proveniente do médico, para então o programa de exercícios físicos ser elaborado de acordo com as necessidades e capacidades do indivíduo, baseado no princípio da individualidade biológica. O DM2 é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de doença micro e macrovascular, tornando o indivíduo mais susceptível a desenvolver doença coronariana e insuficiência cardíaca²¹. Dessa forma, o profissional antes de realizar a prescrição do treinamento deve avaliar cuidadosamente a presença de complicações macro e micro vasculares, como nefropatia, retinopatia e doença arterial periférica⁴⁵. Nenhuma dessas doenças impede o paciente de participar de programas de treinamento³⁷, contudo, influenciam na modalidade e intensidade que o exercício será prescrito⁴². A retinopatia proliferativa grave contra indica a prática de exercícios devido ao risco de hemorragia de vítreo e descolamento de retina⁵². A prática de exercícios moderados diminui a perda renal de proteínas, marcador de risco cardiovascular, sendo portanto só contra indicada em vigência de nefropatia severa^{37,45,52}. Na neuropatia periférica a restrição de exercícios deve ser feita diante de complicações tais como, o pé de *Charcot* e presença de lesões que podem levar a infecção. Nessa patologia deve ser indicado exercícios como a natação ou bicicleta⁵².

A neuropatia autonômica acompanha-se de envolvimento cardiológico. Alterações do fluxo sanguíneo, hipotensão ortostática, taquicardia de repouso, sudorese, falta de percepção dos sintomas hipoglicêmicos, gastroparesia e alterações pupilares fazem com que a prescrição de atividades físicas devam ser recomendadas com cautela. Inclusive alguns estudos aconselham um estudo cardiológico através da cintilografia com tâlio^{42,52}.

Aconselha-se como recomendação geral, para a prática de qualquer exercício físico que o praticante esteja vestindo roupas apropriadas, como *shorts* ou calças leves, camiseta,

tênis esportivo confortável e meias sem costuras, que garantam adequada circulação e transpiração, como as de algodão. A frequência semanal e a duração da sessão de treinamento são dependentes do nível inicial de condicionamento do participante. Sendo assim, indivíduos previamente sedentários devem ser encorajados a iniciarem com exercícios de intensidade leve, com duração 10 – 20 minutos, e frequência de 2 ou 3 vezes semanal, progredindo gradativamente de acordo com as respostas de indicadores do nível de condicionamento^{44,47,51}.

Antes de iniciar um programa de exercícios físicos ou quando o programa do treinamento anteriormente realizado for alterado, é necessário que a glicemia seja monitorada constantemente, a fim de controlar a intensidade do treinamento e verificar a ocorrência de hipoglicemia. Além disso, é imprescindível que a sessão de treinamento de pacientes DM seja realizada com a supervisão de um profissional qualificado, como um profissional de educação física^{43,44}.

O controle glicêmico deve ser realizado antes do início da sessão de treinamento. Este procedimento deve ser costumeiro a fim de prevenir eventos como a hipoglicemia e também a hiperglicemia, principalmente em indivíduos que administram insulina ou agentes orais hipoglicêmicos.

O diabético em uso de insulina que for iniciar um programa de atividades físicas deve atentar aos seguintes requisitos de entendimento e controle de sua doença^{45,48}:

- Diminuir a insulina basal, isto é, a de ação lenta seja a tipo NPH ou as de pico único, Glargine ou Detemir.
- Cuidar com o bolus da refeição anterior, este de preferência deve ser feito cerca de 4 horas antes do exercício.
- Realizar glicemia capilar imediatamente antes do exercício:
 - a- Menor do que 130mg/dl ingerir cerca de 1 a 2 carboidratos –CHO- (15 a 30g) .
 - b- Igual ou maior que 130mg/dl e menor que 200mg/dl, não tomar nenhuma atitude antes do exercício, pois, é difícil com estes níveis a ocorrência de hipoglicemia.
 - c- Maior que 200mg/dl corrigir com pequena dose de insulina, cerca de metade da dose usual de correção.
 - d- Maior que 300mg/dl e em vigência de cetonúria, corrigir a hiperglicemia e não praticar exercícios físicos.
 - e- Não praticar atividades extenuantes, pois, estas podem resultar em hiperglicemia ou hipoglicemia tardia cerca de 2 a 4 horas após o exercício.
 - f- Não aplicar insulina no membro que vai ser exercitado, devido a absorção mais rápida da insulina.

Exercícios e medicação^{52,54,55}

Diuréticos: em altas doses podem interferir com o balanço hidro-eletrolítico o que pode ocasionar desidratação principalmente em diabéticos mal compensados.

Inibidores da ECA: por aumentarem a sensibilidade à insulina podem causar hipoglicemia.

Ácido acetil salicílico: risco de hipoglicemia principalmente se em doses iguais ou maiores do que 4g/dia.

Beta bloqueadores: abolem a resposta catecolaminérgica durante a hipoglicemia. Portanto, o diabético pode entrar direto em sinais e sintomas de neuroglicopenia. Pelos seus efeitos cardíacos inotrópicos e cronotrópicos negativos podem diminuir em cerca de 80% a efetividade dos exercícios, além do risco cardiológico. No entanto, sob prescrição correta de atividade física, podem proteger o diabético de uma isquemia coronariana.

Estatinas e Fibratos: podem desencadear miosite, devendo os diabéticos serem seguidos com dosagens de CPK.

Outros cuidados na prescrição de exercícios físicos

Além dos cuidados relacionados às atividades predominantemente aeróbias e de longa duração, os exercícios de força intensos também necessitam de cuidados especiais quando fizerem parte da sessão de exercícios do paciente. Este tipo de treinamento pode produzir, frequentemente, quadros agudos de hiperglicemia, e também quadros de hipoglicemia nas horas seguintes da sessão, mesmo em exercícios de força básicos ou de menor intensidade. O treinamento com pesos de alta intensidade pode ser realizado por indivíduos diabéticos mais jovens, contudo, para os indivíduos mais velhos ou que apresentam diabetes por longa data, aconselha-se exercitar-se em intensidade mais leve com maior número de repetições. Além disso, durante a execução dos movimentos, deve-se evitar contração estática e a manobra de Valsava, como maneiras de prevenir a resposta hipertensiva⁵¹.

COMO REALIZAR OS EXERCÍCIOS

Em relação à prescrição de exercício ao paciente DM⁵², uma recente revisão tanto da *American Diabetes Association* – ADA, como do *American College and Sports and Medicine* (2000), posicionou-se destacando os seguintes tópicos^{51,43,45}:

Os exercícios aeróbios devem ser realizados no mínimo por 150 minutos por semana em intensidade moderada, cerca de 40-60%VO_{2máx} ou 50–70%FC_{máx}. A duração pode ser reduzida para 90 minutos quando a intensidade for elevada, cerca de > 60%VO_{2máx} ou >70%FC_{máx}. Em relação a frequência semanal o paciente deve realizar os exercícios propostos com intervalo de no máximo dois dias. Indivíduos mais condicionados podem realizar exercícios aeróbios ou neuro-musculares de intensidade moderada ou elevada com frequência semanal maior que 4 vezes. Dessa forma, os benefícios podem ser acentuados, reduzindo substancialmente o risco para doenças cardiovasculares, quando comparada a menores volumes de exercícios semanal^{43,44,45}.

Para pacientes que necessitam reduzir a massa corporal e também mantê-la, é recomendado que o volume semanal do treinamento aeróbio seja aumentado. Se possível, que o mesmo seja realizado todos os dias da semana e no mínimo, em intensidade moderada, estabelecido de acordo com o nível de condicionamento do paciente^{44,45}.

Para os pacientes que preferem realizar treinamento neuro-muscular (com pesos) recomenda-se que os exercícios sejam inicialmente prescritos com 8–10 repetições e no máximo 3 séries^{43,44,45}.

Segundo as recomendações da 2ª reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez em Atividade Física⁴¹, o exercício físico deve fazer parte da estratégia de tratamento do DM gestacional. No caso das gestantes sedentárias orienta-se iniciar o programa de treinamento com exercícios de baixa intensidade como caminhadas regulares⁴¹.

CONCLUSÃO

O Diabetes mellitus é um dos mais importantes problemas de saúde mundial, tanto em número de pessoas afetadas como de incapacitação e de mortalidade prematura, bem como dos custos envolvidos no seu tratamento, e que apresenta uma tendência para aumento de sua prevalência.

A melhora do controle glicêmico do DM previne as complicações agudas e crônicas, diminui a morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares e melhora a qualidade de vida do diabético, além de diminuir os gastos com o tratamento deste quadro. Programas regulares de exercício físico são eficazes para melhorar o perfil lipídico em jovens com DM1, independentemente do controle glicêmico, assim como os níveis de lipídios plasmáticos, principalmente diminuindo os triglicerídeos

e aumentando o HDLC em pacientes com DM2.

Evidências tem considerado o exercício físico como estratégia eficaz para a prevenção primária e secundária do DM2. Além disso, o exercício está associado à diminuição da mortalidade por todas as causas e também cardiovasculares. Contudo, ressalta-se a importância para que todos os pacientes com DM, antes de iniciarem um programa de treinamento físico, avaliem sua condição clínica com seu médico. Avaliação física completa, também deve ser feita pelo profissional da saúde que vai administrar o programa de atividade física, a fim de determinar o nível de condicionamento físico ideal para cada tipo de paciente.

Referências

- 1- SILVEIRA NETTO, E. Atividade física para diabéticos. 1nd. Rio de janeiro: **Sprint**, 2000
- 2- DUNCAN B.B, et al. Altos coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras: uma comparação internacional. **Rev Assoc Bras** 1992;38(3):138-44
- 3- SILVA C.A, LIMA W.C. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do Diabetes Mellitus tipo 2 à curto prazo. **Arq bras Endocrinol Metab** 2002; 46(5):550-56
- 4- KING H, AUBERTY R.E, HERMAN W.H. Global Burden of Diabetes, 1995-2025; Prevalence, Numerical Estimates, and Projections. **Diabetes Care** 1998; 21:1414-31
- 5- JOSE A.M.M. Diabetes melito fisiologia e tratamento. **Rev da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba** 2003; 5.
- 6- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** 1998;352:837
- 7- SILVA C.A, RIBEIRO J.P, MANFROI C.W. Disfunção endotelial na resistência a insulina Diabetes Mellito: Efeitos do exercício. **Revista HPCA** 2001;24:28-33
- 8- MAIORANA A, O'DRISCOL G, CHEETHAM C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. **Jam Coll Cardiol** 2001; 38:860-6
- 9- MARTINS D.M. Exercício físico no controle do diabetes mellitus. 1nd. Guarulhos: **Phorte**, 2000;3-14
- 10-<http://www.diabetes.org.br/diabetes/tipos/dm2.php>
- 11-HONKOLA A, FÖRSEN T, ERIKSSON J. Resistance training improve the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. **Acta Diabetol** 1997; 34:245-48
- 12-HALLE M, BERG A, GARWERS U, BAUMSTARK M.W, KNISEL W, GRATHWOHL D, et al. Influence of 4 weeks intervention by exercise and diet on low density lipoprotein and subfractions in obese men with type 2 diabetes. **Metabolism** 1999; 48(5): 641-44
- 13-DUNCAN G.E, PERRI M.G, THERIAQUE D.W, HUTSON A.D, ECKEL R.H, STACPOOLE P.W. Exercise training: without weight loss: increase insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. **Diabetes care** 2003 26:2977-82
- 14-POEHLMAN E.T, DVORAK R.V, DENINO W.F, BROCHU M, ADES PA. Effects of endurance and resistance training on total daily energy expenditure in young women: in young women: A controlled randomized trial. **J clin Endocrinol Metab** 2002;87(3):1004-09
- 15-YOST T.J, FROYD K.K, JENSEN D.R, ECKEL R.H. Change in skeletal muscle lipoprotein lipase activity in response to a insulin glucose in non insulin dependent diabetes mellitus. **Metabolism** 1995;44(6):786-90
- 16-LYRA R, OLIVEIRA M, LINS D, CAVALCANTI N. Prevenção do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50(2):239-49
- 17-AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. ACSM stand position on the appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Med Sci Sports Exerc** 2001;33:2145-56
- 18- BLOTNER H. Effects of prolonged physical inactivity on tolerance sugar. **Arch Intern Med** 1945;75:39-44
- 19-MANSON J.E, NATHAN D.M, KROLEWSKI A.S, STAMPFER M.J, WILLET W.C, HENNEKENS. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. **JAMA** 1992;268:63-67
- 20-MANSON J.E, STAMPFER M.J, COLDITZ G.A, WILLET W.C, ROSNER B, HENNEKENS C.H, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. **Lancet** 1991;338:774-78
- 21-SIXT S, KORFF N, SCHULER G, NIEBAUER J. Opções terapêuticas atuais para diabetes mellitus tipo 2 e doença arterial coronariana: prevenção secundária intensiva focada no treinamento físico versus revascularização percutânea ou cirúrgica. **Rev Bras Med Esporte** 2004; 10(3):220-23
- 22-BORGHOUTS L.B, KEIZER H.A. Exercise and insulin sensitivity: a review. **Int J Sports Med** 2000;21:1-12
- 23-TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON J.G, VALLE T, HAMALAINEN H, ILANNE-PARIKKA P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life-style among subjects with impaired glucose tolerance. **N Engl J Med** 2001;344:1343-50
- 24-ERIKSSON K.F, LINDGÄRDE F. Prevention of type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. **Diabetologia** 1991;34:891-98
- 25-ERIKSSON K.F, LINDGARDE F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. **Diabetologia** 1998;41:1010-16
- 26-PAN X.R, LI G.W, HU Y.H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Quing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care** 1997;20:537-54
- 27-KNOWLER W.C, BARRETT-CONNOR E, FOWLER S.E, HAMMAN R.F, LACHIN J.M, WALKER E.A, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med** 2002;346:393-403
- 28-KAZUA Y, TONGO T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Care** 2005;28:2780-86
- 29-HIRSCH I.B, RIDDLE M.C. Current therapies for diabetes. **Endocr Clin North Am** 1997;26:3
- 30-HU F.B, MANSON J.E, STAMPFER M.J, et al. Diet, life-style, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. **N Engl J Med** 2001;345:790-97
- 31-HU F.B, SIGAL R.J, RICH-EDWARDS J.W, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. **Jama** 1999;282:1433-39
- 32-WEI M, GIBBONS L.W, MITCHELL T.L, KAMPERT J.B, LEE C.D, BLAIR S.N. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. **Ann Intern Med** 1999;130:89-96
- 33-LUCIANO E. Influência do treinamento físico sobre o metabolismo de carboidrato em ratos diabéticos experimentais. São Paulo: **Universidade de São Paulo**, 1991
- 34-LUCIANO E, MELLO M.A.R. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Rev Paulista de Educação Física** 1998; 1:39-46
- 35-KHAWALI C, ANDRIOLO A, FERREIRA S.R.G. Benefícios da atividade física no perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47(1):49-54
- 36-ZINKER B.A. Nutrition and exercise in individuals with diabetes. **Clin Sports Med** 1999;10(3):585-606
- 37-OLIVEIRA C.A.M, ROGATTO G.P, LUCIANO E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. **Rev Bras Med Esporte** 2002; 8(6):219-24
- 38-ARAÚJO L.M.B, BRITTO M.M.S, CRUZ T.R.P. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44(6):509-18
- 39-DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. PHYSICAL ACTIVITY AND HEALTH: A REPORT OF SURGEON GENERAL. ATLANTA: US department of health and human services, centers for disease control and prevention, national center for chronic disease prevention and health promotion, 1996
- 40-POWERS, S.K; HOWLEY, E.T. Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 3nd. São Paulo: **Manole**, 2000
- 41- REICHELTA J, OPPERMANN M.L.R, SCHMIDT M.I. Recomendações da 2a reunião do grupo de trabalho em diabetes e gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46(5):574-81
- 42-CIOLAC E.G, GUIMARÃES G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev Bras Med Esporte** 2004; 10(4):319-24
- 43-POLLOCK, M.L; WILOMORE, J.H. Exercícios na saúde e na doença. Avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. 2nd Rio de Janeiro: **MEDSI**, 1993
- 44-AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. ACSM position

- stand on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. **Med Sci Sports Exerc** 1998;30:975-91
- 45-AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA stand position: physical activity/exercise and diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2003;26:573-77
- 46-JOSLIN E.P., ROOT H.F., WHITE P., editors. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia: **Lea & Febiger** 1959; 243-300.
- 47-AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position Stand: Exercise and type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc** 2000; 32: 1345-1360.
- 48-AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Physical Activity/Exercise and Diabetes. **Diabetes Care** 2004; 27: S58-S62.
- 49-HELMRICH SP., RAGLAND DR., LEUNG RW., et al. Physical Activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1991; 325: 147-152.
- 50-GREGG EW., GERZOFF RB., CASPERSEN CJ., et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. **Arch Intern Med** 2003; 163: 1440-1447
- 51-HORNSBY WG. Resistance training. In: RUDERMAN NB., DEVLIN JT, eds. The health Professional's Guide to Diabetes and Exercise. Alexandria, VA: **American Diabetes Association**, 1995; 85-87.
- 52-RONALD J. SIGAL, GLEN P. KENNY DAVID H. WASSERMAN, CARMEN CASTANEDA-SCEPPA, Physical Activity/Exercise and Type 2 **Diabetes Care** 27:2518-2539, 2004
- 53-POLLOCK ML, FOSTER C, SCHMIDT D, HELLMAN C, LINNERTUD AC, WARD A: Comparative analysis of physiologic responses to three different maximal graded exercise test protocols in healthy women. **Am Heart J** 103:363-373, 1982
- 54-WASSERMAN DH, DAVIS SN, ZINMAN B: Fuel metabolism during exercise in health and diabetes. In Handbook of Exercise in Diabetes. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Eds. Alexandria, VA, **American Diabetes Association**, 2002, p. 63-99
- 55-WASSERMAN DH, CHERRINGTON AD: Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In **Handbook of Physiology**. Rowell LB, Shepherd JT, Eds. Columbia, MD, Bermedica Production, 1996
- 56-BLAAK EE, VAN AGGEL-LEIJSEN DP, WAGENMAKERS AJ, SARIS WH, VAN BAAK MA: Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. **Diabetes** 49:2102-2107, 2000
- 57-BORGHOUTS LB, WAGENMAKERS AJ, GOYENS PL, KEIZER HA: Substrate utilization in non-obese type II diabetic patients at rest and during exercise. **Clin Sci (Lond)** 103:559-566, 2002

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Tatiane Hallage

R. General Aristides Athayde Jr, 660

Bigorilho – Curitiba-PR – 80.730-370

Recebido em: 01-06-2007

Revisado em 13-06-2007

Aceito em: 29-06-2007

ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTO DA ANDROPAUSA: SIM OU NÃO? TREATMENT OF ANDROPAUSE: YES OR NO

THÁISA HOFFMANN JONASSON¹
CHRISTIAN LUIZ ARTNER²
CLÁUDIO MENDES VOICHCOSKI²
DAVI DEQUÊCH FERREIRA²

Descritores: Andropausa, Hipogonadismo, Reposição Hormonal
Key words: Andropause, Hypogonadism, Hormone Replacement

Resumo

Introdução: a função gonadal nos homens é afetada de maneira lenta e progressiva como parte do processo do envelhecimento normal. Pode evoluir para o hipogonadismo, o qual compreende os seguintes sintomas: alteração das características sexuais, da energia, do humor, de massa muscular, de massa óssea e osteoporose. A possibilidade de se repor hormônios masculinos para corrigir esse déficit, está sendo proposta na literatura. **Diagnóstico:** o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio deve ser rigoroso e baseado em sintomatologia clínica e parâmetros bioquímicos, como testosterona livre ou biodisponível. **Tratamento:** a reposição hormonal visa o alívio dos sintomas relacionados à deficiência hormonal, com conseqüente restauração do bem-estar físico e mental. Visa manter nível sérico de testosterona apropriado a fim de não causar supressão de gonadotrofinas. Contra-indicações à terapia incluem história prévia de câncer de próstata, câncer de mama, apnéia do sono não tratada, infertilidade masculina e insuficiência cardíaca congestiva severa ou não tratada. O monitoramento deve ser principalmente baseado no Antígeno Prostático Específico (PSA), enzimas hepáticas, perfil lipídico, avaliação cardiovascular, alterações do sono, comportamento e estado emocional. **Conclusão:** o tratamento de reposição hormonal deve ser feito em pacientes que apresentem hipogonadismo, a partir de 50 anos com sinais e sintomas de deficiência androgênica e que não possuam contra-indicações e condições de risco. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 694-697.**

Abstract

Introduction: the men gonadal function is affected in a slow and gradual way as a process of normal aging. It can evolve to a hypogonadism, which cause decrease of sexual characteristics, energy, mood, muscular mass, bone mass and osteoporosis. Nowadays is possible to correct this deficit using male hormones. **Diagnosis:** the diagnosis of the partial masculine hypogonadism must be rigorous being based on clinical symptomatology and biochemists parameters, free or bioavailable testosterone. **Treatment:** the androgen supplementation aims to allviate the related symptoms caused by hormonal deficiency, restoring physical and mental well-being and it can reach the appropriate testosterone plasma level, keeping the levels of gonadotropic not suppressed. Contraindications to the therapy include previous history of prostate cancer, cancer of breast, sleep apnea not treated, masculine infertility and severe or not treated congestive cardiac insufficiency. The patients monitoring must mainly be based on Prostate-Specific Antigen (PSA) and in liver enzymes, lipid profile, heart disease, sleep alterations, behavior and emotional state. **Conclusion:** the hormonal supplementation treatment must be made in patients with a hypogonadism, above 50 years, that present, signals

and symptoms of androgen deficiency and they do not possess any contraindications or risk conditions. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 694-697.**

INTRODUÇÃO

Nos homens, a função gonadal é afetada de maneira lenta e progressiva como parte do processo do envelhecimento normal. Esse processo leva ao hipogonadismo e é conhecido por vários nomes, como: climatério masculino, andropausa, ou, mais apropriadamente, PADAM (*partial androgen deficiency of the aging male*). Outros nomes considerados melhores foram sugeridos: Síndrome do Envelhecimento Masculino ou Hipogonadismo de Aparecimento Tardio (*late onset hypogonadism*)¹.

A testosterona, hormônio sexual mais importante no homem, é produzida nos testículos e, em associação com seus metabólitos – diidrotestosterona (DHT) e estradiol – influencia muitas funções físicas, mentais e sexuais. A variação em seus efeitos pode ser vista pelas inúmeras alterações metabólicas que podem aparecer como conseqüência da deficiência de testosterona^{13,14}. Os esteróides podem agir como hormônios, como no músculo ou como pró hormônios sendo convertidos dentro de determinados tecidos, tais como pele e próstata em princípio ativo¹⁹. Dentro das células também a testosterona pode ser derivada de precursores plasmáticos sem nunca estar presente na circulação. Portanto, podemos dizer que as medidas plasmáticas de testosterona total não retratam a sua real produção. Esse modelo existe e não pode ser questionado, portanto existe uma incapacidade de entender as desordens causadas pela deficiência local ou plasmáticas da testosterona^{19,20}. Exemplo destas alterações pouco entendidas é a alopecia na mulher com níveis plasmáticos normais de testosterona, porém com atividade da 5 alfa redutase elevada e aumento intracelular da diidrotestosterona²⁰.

Hipogonadismo é a secreção inadequada de testosterona pelos testículos, associado a sintomas correspondentes. Pode ser congênita ou adquirida, relacionado ao hipotálamo, hipófise ou testículos^{13,14}.

O hipogonadismo afeta cerca de 4 a 5 milhões de homens nos Estados Unidos. Em homens adultos, a produção de androgênios é necessária na manutenção da massa corporal magra, massa óssea, libido, função sexual e espermatogênese¹⁵.

O *Massachusetts Male Aging Study*⁶ demonstrou que a redução de testosterona total é de cerca de 35% entre 35 e 75 anos, enquanto a testosterona livre (TL) decresce entre 50 a 60% nesse mesmo período.

Essa diminuição da testosterona parece ser decorrente da redução da função e/ou do número de células de Leydig⁵, podendo haver um papel de downregulation nos mecanismos hipotalâmicos e hipofisários de controle⁸. Essas alterações testiculares também podem ser secundárias a fatores vascula-

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

²Curso de Medicina – Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: thaisajonasson@yahoo.com.br

res locais, com diminuição da oxigenação testicular e também de fatores imunológicos⁶. Alguns autores, através de estudos em ratos pancreatectomizados, sugerem que a hiperglicemia crônica possa ter efeito deletério sobre a microvasculatura testicular, o que leva à diminuição do número e da função das células de Leydig⁹.

DIAGNÓSTICO

História e exame físico

A história e o exame físico são essenciais no diagnóstico. É importante questionar sobre a presença de sinais e sintomas de hipogonadismo (Tabela 1) e perguntar, sistematicamente, sobre doenças crônicas, medicações, exposição à irradiação e história familiar.

O diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio deve se basear em sintomatologia clínica e parâmetros bioquímicos (testosterona livre ou biodisponível)². Na realidade, a sintomatologia, ainda que lembre os sintomas do hipoandrogenismo em jovens, é inespecífica e multifatorial e, na ausência de parâmetros clinicamente úteis de atividade androgênica, o limite inferior dos níveis plasmáticos de uma população jovem é usado como parâmetro de hipogonadismo masculino tardio. Apesar de menos freqüente o hipogonadismo secundário por tumor hipofisário deve ser também descartado em homens com idade maior de 65 anos^{1,2}.

TABELA 1: Sintomas e sinais comuns de hipogonadismo masculino

Depressão de humor ou redução da sensação de bem-estar
Redução da libido e função sexual
Fadiga e redução de energia
Ginecomastia
Diminuição da força
Redução da Densidade Mineral Óssea (DMO) ou osteoporose

Adaptada da Ref: 16

Testes Laboratoriais

Quando o paciente se apresenta com sinais e sintomas de deficiência androgênica, o diagnóstico de hipogonadismo deve ser confirmado pela medida de níveis circulantes baixos de androgênios. O melhor método de dosagem ainda é controverso. Cerca de 40% da testosterona circula ligada à globulina de ligação dos hormônios sexuais (*sex hormone binding protein - SHBG*), aproximadamente 58% encontra-se fracamente ligada à albumina e somente 2% circula na forma livre. Uma vez que a testosterona se desliga facilmente da albumina, toda testosterona não ligada à SHBG é considerada testosterona biodisponível para os tecidos. Em situações em que os níveis de SHBG podem estar anormais, é importante medir a testosterona livre ou a biodisponível (Tabela 2)

Estudos recentes têm mostrado a possibilidade da testosterona ligada à SHBG também ser bioativa; portanto, medida sérica da testosterona total é um instrumento útil para avaliar hipogonadismo masculino¹⁶.

A testosterona possui um ritmo circadiano com níveis mais elevados nas primeiras horas da manhã, portanto a coleta de sangue deve ser feita antes das 9 horas da manhã¹⁶. Homens idosos podem ter abolido o ritmo circadiano de produção da testosterona. Doenças crônicas ou agudas afetam a liberação

TABELA 2: Causas de níveis anormais de SHBG

Diminuição - SHBG	Aumento - SHBG
Obesidade	Idade
DM	Estrógenos
Terapia androgênica	Antiepilépticos
Terapia com glicocorticóides	Hepatite/Cirrose
Hipotireoidismo	Hipertireoidismo

Modificada Ref: 16

das gonadotrofinas, devendo sempre as dosagens serem realizadas em perfeito estado de saúde^{16,17,19}.

Em homens cujos resultados estão no nível inferior do normal, isto é, 300ng/ml (10.4 nmol/L) são necessárias pelo menos 3 dosagens, separadas por alguns dias, para se confirmar o *status* de hipogonadismo¹⁶. Homens com níveis de testosterona total no limite superior ou mediano da normalidade, após as dosagens repetidas, são quase sempre eugonadais¹⁷. É difícil a preconização de um valor normal devido a falta de padronização dos ensaios. Apesar da controvérsia a melhor avaliação laboratorial do hipogonadismo ainda é a dosagem sérica da testosterona total. Os métodos fluorimétricos são os mais baratos e sem dificuldade na sua realização^{17,19}.

TRATAMENTO

Riscos e Benefícios

Antes de iniciar o tratamento, é importante determinar se os benefícios da terapia androgênica superam os riscos. Para homens mais jovens e mais velhos com hipogonadismo clássico sem contra-indicações para uso de andrógenos, os benefícios superam os riscos, mas para homens com hipoandrogenismo associado à idade, a decisão de tratar, ou não, deve ser tomada junto ao paciente, após avaliar os prós e os contras^{7,16}.

Deve-se, também, ter em mente as contra-indicações absolutas e relativas do tratamento (Tabela 3).

TABELA 3: Contra-indicações relativas e absolutas para o tratamento com testosterona

Contra-indicações absolutas	Contra-indicações relativas
Câncer de próstata confirmado ou suspeito	Hiperplasia prostática benigna
Câncer de mama confirmado ou suspeito	Policitemia moderada
Desejo de paternidade	Esportes de competição
Comportamento sexual criminoso	Doença hepática não esclarecida
Policitemia não esclarecida	Doença renal não esclarecida
Apnéia do sono não tratada	Apnéia do sono tratada
Severos sintomas de obstrução do trato urinário baixo	Moderados sintomas de obstrução do trato urinário baixo
Insuficiência cardíaca severa	Ginecomastia não esclarecida

Modificada Ref: 17

Tratar ou não tratar

A própria definição do hipogonadismo em homens idosos é controversa. A combinação de sinais e de sintomas clínicos e a concentração de testosterona no plasma podem ser usadas para determinar se a terapia da reposição da testosterona está bem indicada ou não¹⁸. Os principais objetivos

da reposição hormonal feita nos paciente em andropausa são: aliviar os sintomas relacionados à deficiência hormonal para restaurar o bem-estar físico e mental e alcançar o nível sérico de testosterona apropriado, mantendo os níveis de gonadotrofinas não suprimidos^{4,6,7}. A questão de quais são os níveis de testosterona total que justificam terapia de reposição androgênica permanece controversa, até porque há diferentes *cut-offs*, para os níveis de testosterona, em diversos países.

O que é consenso é iniciar tratamento com níveis de

testosterona abaixo de 8nmol/L (230ng/L) e que níveis acima de 12nmol/L (346ng/L) são considerados normais¹⁷. A grande questão é em relação aos níveis entre 230 e 346ng/L. Alguns serviços optam por tratar os pacientes com níveis a partir de 10.4nmol/L (300ng/ml)^{18,19}.

Como tratar?

Para o tratamento, há preparação de Testosterona de curta ação (oral, bucal ou transdérmico) e de longa ação¹⁷. (Tabela 4).

TABELA 4: Preparações de testosterona disponíveis no mercado mundial

Vias de aplicação	Vias de aplicação	Vias de aplicação	Vias de aplicação
Oral	Undecanoato de Testosterona	Andriol Testocaps	2 cápsulas 2-3 vezes/dia
Transdérmico	Patch transdérmico	Androderm	2-5mg/dia
	Testosterona gel 25-50mg	Testogel	50-100mg/dia
	Testosterona gel 50mg	Testim	50-100mg/dia
Intramuscular	Enantato de Testosterona 250mg	Depot Testosterona	1 ampola a cada 2-3 semanas
	Undecanoato de Testosterona 1000mg	Nebido	1 ampola a cada 10-14 semanas
Bucal	Testosterona 30mg	Striant	1 tablete 2 vezes ao dia
Implantes	Testosterona 200mg	Implante de Testosterona	3-5 implantes 4-6 meses

Modificada Ref: 17

Monitoramento da Reposição

É mandatório, em todo paciente em terapia de reposição androgênica, realização de alguns exames para controle e prevenção de efeitos colaterais. Durante o primeiro ano de

tratamento, os exames devem ser realizados a cada 3 meses¹⁷. (Tabela 5).

A terapia de reposição androgênica está associada a efeitos adversos como: aumento do hematócrito e da hemoglo-

TABELA 5: Modo de controle dos pacientes em reposição androgênica

Alvos	Medida	Intervalo no primeiro ano	Intervalo nos anos subsequentes	Conduta
Viscosidade sanguínea	Hematócrito	3/3 meses	1-2 vezes/ano	≥52%: reduzir dose
Próstata	Tamanho	3/3 meses	1-2 vezes/ano	Sintomas de obstrução: reduzir dose ou mudar terapia
	Palpação	3/3 meses	1-2 vezes/ano	Achados patológicos: biopsia e suspensão do tratamento
	PSA	3/3 meses	1-2 vezes ao ano	4ng/ml ou velocidade >0,4ng/ml/ano no 1° ano e PSA absoluto com aumento >1ng/ml ao ano: biopsia e suspensão da terapia
Cabelo	Observação	6/6 meses	Anualmente	Queda: reduzir dose ou mudar a preparação
Sono	Monitoramento	6/6 meses	Anualmente	Apnéia do sono: reduzir dose e adequar terapia
Pele	Observação	3/3 meses	Anualmente	Acne/irritação: reduzir dose ou mudar a preparação
Lípides	Colesterol total/triglicérides/HDL/LDL	6/6 meses	Anualmente	Se efeitos não favoráveis: considerar aumento de dose
Osso	Densitometria	Após 1 ano	2/2 anos	
Sexualidade	Questões	3/3 meses	1-2 vezes ao ano	

Modificada Ref: 17

bina, oleosidade da pele e aparecimento de acnes.⁴ Também pode ocorrer exacerbação da apnéia do sono, aumento do risco de doença cardiovascular, hepatotoxicidade e uropatia obstrutiva relacionada à hiperplasia prostática benigna. Atualmente os dados obtidos a partir de estudos relativamente pequenos suportam a segurança, em curto prazo, da terapia de reposição de testosterona no que diz respeito ao risco para o possível desenvolvimento de câncer de próstata, embora os riscos em longo prazo ainda sejam indeterminados^{7,10,11,18,19}.

Os níveis de testosterona devem ser mantidos entre a média e o limite superior da normalidade^{6,12}. Não há necessidade de ajuste da dose se a resposta clínica for adequada, ainda que os níveis de testosterona estejam no limite inferior da normalidade. Deve-se manter não só níveis fisiológicos de testosterona sérica, mas também, dos metabólicos da testosterona, incluindo estradiol para otimizar a manutenção de massa óssea e muscular, libido, virilização e função sexual².

Status atual da terapia androgênica no envelhecimento masculino

Em cerca de 20 estudos controlados com placebo em relação à terapia androgênica, os únicos achados consistentes são discretas mudanças na composição corporal com aumento de massa magra e redução de massa gorda. Melhoras na densidade mineral óssea, orça muscular e qualidade de vida foram inconsistentes¹⁶. O viés desses estudos reside na avaliação de homens idosos saudáveis com deficiência androgênica moderada; portanto, mais estudos são necessários para avaliar idosos com deficiência androgênica mais severa.

CONCLUSÃO

O tratamento de reposição hormonal deve ser feito em pacientes que possuam níveis hormonais de testosterona livre e total abaixo dos valores de referência principalmente homens a partir de 50 anos que apresentem sinais e sintomas de deficiência androgênica e que não possuam contra-indicações ou condições de risco.

Deve-se fazer monitoramento adequado e análise criteriosa de seus efeitos colaterais para que, dessa forma, seus malefícios e outros riscos potencialmente advindos com a reposição hormonal de androgênios, não superem os benefícios almeçados pelo tratamento.

Recomenda-se que novas pesquisas clínicas sejam desenvolvidas nessa área para elucidar os benefícios, em virtude dos riscos, ao usar androgênios para reposição hormonal na andropausa.

Referências

1. http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=6 Acessado em 28/05/2007 às 10:03.
2. www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=8 Acessado em 28/05/2007 às 09:47.

3. WANG C, SWEDLOFF RS, IRANMANESH A, DOBS A, SNYDER PJ, CUNNINGHAM G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-53.
4. RHODEN EL, MORGENTALER A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350:482-92.
5. LIVERMAN CT, BLAZER DG. Testosterone and aging: clinical research directions. *Institute of Medicine. Washington: National Academies Press*; 2004.
6. HARMAN SM, METTER EF, TOBIN JD, PEARSON J, BLACKMAN MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
7. GRAY A, FELDMAN HA, MCKINLAY JB, LONGCOPE C. Age, disease and changing sex hormone levels in middleaged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;73:1016-25.
8. VERMEULEN A, KAUFMAN JM. Aging and the hypothalamo-pituitary axis in men. *Horm Res* 1995;43:25-8.
9. JACKSON FL, HUTSON JC. Altered responses to androgen in diabetic male rats. *Diabetes* 1984;33:819-24.
10. HARMAN SM, TSITOURAS PD. Reproductive hormones in aging men. Measurements of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-41.
11. SPARROW D, BOSSE R, ROWE JW. The influence of age, alcohol consumption and body build on gonadal function in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:508-12.
12. BONACCORSI, ANTONIO C. Andropausa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab*, mar./abr. 2001, vol.45, no.2, p.123-133. ISSN 0004-2730.
13. JOCKENHOVEL, F. Male Hypogonadism. *UNI-MED Verlag Bremen*, 2004.
14. NIESCHLAG, E., BEHRE, HM. Testosterona Action, Deficiency, Substitution. Third Edition. *Cambridge University Press* 2004.
15. HARLE, L., BASARIA, S., et al. Nebido: a Long-Acting Injectable Testosterone for the Treatment of Male Hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother*, 2005;6:1751-1759.
16. ANAWALT, B. Male Hypogonadism. *Endo* 2006.
17. NIESCHLAG, E. Treatment of Male Hypogonadism. *Endo* 2007.
18. CHATTERJEE, R. KATZ, M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 53(1):33-42
19. ROSNER W The emperor with no clothes comes to laboratory: Measuring testosterone. *88 Th Annual Meeting of Endocrino-Society* Endo 2006
20. LABRIE F, LUN-THE-V, PELLETIER G Intracrinology and the skin 2000; *Horm Res*;54:218-229

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Thaísa Hoffmann Jonasson
Rua Augusto Stefeld, 2134
CEP: 80520-560 - Curitiba - Paraná
thaisajonasson@hotmail.com

Recebido em: 6-06-2007

Revisado em: 12-06-2007

Aceito em: 26-06-2007

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

FERNANDA MARCONDES RIBAS¹
FERNANDA ZANDAVALLI RAMOS¹
FERNANDO DA CUNHA ZILLO¹
FERNANDO LUIZ SIGNORE¹
THELMA LAROCCA SKARE²

Descritores: Anticorpo Antifosfolípide, Trombose, Perda recorrente do feto
Key-words: Antiphospholipids Antibodies, Thrombosis, Recurrent Fetal Loss

Resumo

A Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença auto-imune caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, perda fetal recorrente e trombocitopenia acompanhada de anticorpos anti-fosfolípidos. Esta é reconhecida como a trombofilia adquirida mais comum, ocorrendo em todas idades, sendo predominante a etiologia primária e o sexo feminino. A SAF secundária é bastante relacionada ao LES, vindo a somar-se como um fator de mau prognóstico em pacientes com doenças auto-imunes. O espectro das manifestações da SAF é amplo, sendo caracterizado especialmente por trombose venosa. Classicamente, se apresenta com abortos recorrentes no primeiro, ou morte fetal no segundo trimestre de gravidez. Além disso, contribui substancialmente para complicações na gestação e puerpério. Apresentações graves e fatais também podem ocorrer, causadas por trombose disseminada, embolia pulmonar maciça ou ainda pela denominada síndrome catastrófica. O diagnóstico definitivo da SAF requer a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial, havendo limite de intervalo de 5 anos entre estes. O diagnóstico laboratorial da SAF é realizado através da detecção de anticorpos anticardiolipina, anti-beta 2 glicoproteína I e/ou anticoagulante lúpico em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo. Devido ao alto potencial de morbidade da SAF, faz-se importante a profilaxia e o tratamento dos eventos trombóticos. Não há indicação para profilaxia em assintomáticos, porém, pacientes com eventos anteriores de trombose ou perdas fetais recorrentes e testes positivos, devem ser manejados com profilaxia com anti-coagulantes por toda a vida ou durante períodos de gravidez. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 698-702.**

Abstract

The Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by arterial and/or venous thrombosis, recurrent fetal losses and thrombocytopenia with antiphospholipids antibodies. It is recognized as the most common acquired thrombophilia, and affects predominant female sex and as a primary disease. The secondary APS is related mainly to SLE, and it worsens the patient's prognosis. APS has a large clinical spectrum being characterized specially by venous thrombosis. Classically, it presents with recurrent abortion at first trimester, or fetal death on second pregnancy trimester. Besides, it substantially contributes to pregnancy and puerperal complications. Serious and fatal presentations also can occur, leading to disseminated thrombosis, pulmonary emboli or catastrophic syndrome. For a definitive diagnosis it is required at least one

clinical and other laboratory features, no more than 5 years apart. The APS laboratory diagnosis is done by the detection of anticardiolipin antibodies, anti-beta 2 glycoprotein I and/or lupus anticoagulant in two or more occasions 12 weeks apart. Because of the potential high morbidity the APS, the prophylaxis and treatment of thrombosis events are important. There is no prophylaxis indication in asymptomatic patients but in the ones with prior thrombosis or recurrent fetal losses, anticoagulant use may be necessary in case of pregnancy or for the whole life. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 698-702.**

INTRODUÇÃO

A Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença auto-imune caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, perda fetal recorrente e trombocitopenia na presença de anticorpos antifosfolípidos (AAFs)^{1,2,3}. Os anticorpos antifosfolípidos formam um grupo de anticorpos no qual se incluem imunoglobulinas IgG, IgM e IgA que se ligam a complexo de proteínas plasmáticas associados aos fosfolípidos de membrana³.

A SAF é atualmente reconhecida como a trombofilia adquirida mais comum, ocorrendo em todas idades e sendo predominante no sexo feminino^{1,3,4}. Asherson, em 1989, dividiu esta doença em uma desordem primária ou secundária (associada à doença de base como as colagenoses), sendo a forma primária a mais comum¹.

É extremamente importante fazer a distinção entre pacientes que têm isoladamente níveis séricos de AAF daqueles que desenvolvem clínica, sendo que somente estes últimos fazem parte do espectro da SAF⁴. No primeiro caso trata-se geralmente de um epifenômeno, sem implicações clínicas e prognósticas. Os AAFs podem ser encontrados em 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em percentual que varia de 1 a 5% da população saudável, tendendo a ocorrer mais freqüentemente em indivíduos idosos². Outros fatores que levam ao aparecimento transitório de anticorpos estão citados no quadro 1.

AAFs são mais freqüentemente encontrados em parentes de indivíduos com SAF, o que levanta a possibilidade para um componente genético na sua fisiopatologia⁴. Foram levantados dados relacionando SAF com alguns HLAs, particularmente DR3, DR4, DR7, DRw53 e alelos nulos para C4, sendo que a síndrome primária têm maior incidência de DR7⁶. Além disso, relatou-se a maior freqüência de DR7 em indivíduos com AAF de origem hispânica e de DR4 em brancos⁷.

Vários mecanismos são propostos para explicar a ocorrência de trombose na SAF, tais como: (a) interferência dos AAF sobre as propriedades anticoagulantes da beta-2

¹Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

²Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

E-mail: tskare@onda.com.br

Quadro 1. Entidades clínicas associadas à presença dos anticorpos antifosfolípides (*)	
Doenças imunológicas	Lúpus eritematoso sistêmico (25-50%), púrpura trombocitopênica idiopática (30%), artrite reumatóide (33%), artrite psoriásica (28%), síndrome de Sjögren (42%), arterite de células gigantes/polimialgia reumática (20%), doença mista do tecido conjuntivo (22%), esclerose sistêmica (25%), doença de Behçet (20%), poliarterite nodosa, dermatomiosite/polimiosite, anemia hemolítica auto-imune, hepatite crônica ativa.
Malignidade	Tumores sólidos, leucemia, desordens linfoproliferativas/doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, micose fungóide.
Doenças hematológicas	Mielofibrose, doença de von Willebrand, paraproteinemias.
Doenças infecciosas	Sífilis, hanseníase, tuberculose, micoplasma, doença de Lyme, malária, infecção pelo HIV, hepatite A, hepatite C, HTLV-1, mononucleose, adenovirose, parvovirose, sarampo, varicela, caxumba, infecções bacterianas.
Doenças neurológicas	Síndrome de Sneddon, miastenia gravis, esclerose múltipla, enxaqueca.
Medicações	Clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, clozapina, estreptomicina, fenotiazinas.

(*) Fonte – NAHASS GT⁵

glicoproteína I (β_2 - GPI); (b) inibição da antitrombina e da proteína C ativada pelos AAF; (c) redução da fibrinólise; (d) inibição da secreção de prostaciclina endotelial pelos AAF e (f) ativação plaquetária³. Atualmente tem sido proposto que a trombose é causada pelo efeito dos anticorpos na cascata de coagulação, a qual é catalisada por fosfolípidos carregados negativamente^{8,10}. Postula-se também, a interação entre estes anticorpos e ativadores antigênicos sobre as plaquetas, células endoteliais e componentes das vias de coagulação, tais como a ativação do fator X, da trombina, da proteína C e a inativação do fator Va⁸.

A doença auto-imune que mais co-existe com SAF é o LES. Tanto a SAF se superimpõe em pacientes com diagnóstico anterior de LES, quanto pacientes com a forma primária de SAF desenvolvem características clínicas de LES durante o seu curso clínico⁴. Os primeiros estudos sugerem uma incidência de LES em aproximadamente 10 % dos pacientes com SAF, mas estudos recentes chegam a valores entre 21-65%. Por outro lado, como já comentado anteriormente, 25 a 50% dos pacientes com LES têm AAF^{2,8}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SAF

A manifestação clínica mais característica da SAF é a trombose, que pode ocorrer em qualquer leito vascular, levando a apresentações variadas^{4, 9}.

O espectro das manifestações trombóticas da SAF é amplo, variando desde uma tromboflebite até falência cardíaca acelerada, microtrombose disseminada, embolia pulmonar maciça e ainda outras formas mais graves^{1,3}. A trombose pode ocorrer em vasos de todos os calibres, mais particularmente nos de grande calibre e em território venoso (70%)^{3,4}.

A manifestação mais comum da SAF é a trombose venosa profunda, principalmente em membros inferiores⁴. Curiosamente, em casos de recorrência, há notável repetição do acometimento do mesmo território (venoso ou arterial)³. Entretanto, há pacientes cujo comprometimento ocorre em ambos os sítios⁹. Outros locais possivelmente afetados por trombose são as veias adrenal, hepática, mesentérica, porta, renal, esplênica ou cava inferior¹¹.

A circulação arterial também pode ser alvo de trombose, especialmente devido à trombose de artérias intracerebrais levando a acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e acidentes isquêmicos transitórios (AITs)^{4,9}. Entretanto, muitas destas lesões isquêmicas podem ser silenciosas, manifestando-se posteriormente como estados convulsivos e demenciais. É importante perceber que o infarto em circulação cerebral também pode ser secundário a embolia de vegetações em valvas cardíacas, devendo-se realizar ecocardiograma para excluir tal

situação⁴. Também pode ocorrer trombose de aorta ou artérias carótida, axilar, hepática, ileofemoral, mesentérica, pancreática, poplítea, renal, esplênica ou subclávia¹¹.

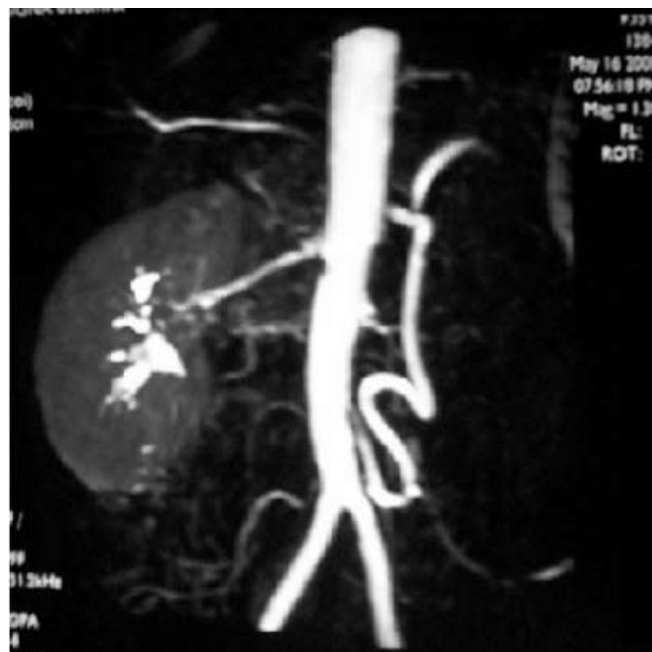


Figura 1. Trombose em artéria renal esquerda de paciente com SAF

Os infartos vasculares podem acometer o sistema endócrino causando insuficiência adrenal, infarto testicular ou prostático e falência hipofisária. O trato gastrointestinal também pode ser acometido levando a Síndrome de *Budd Chiari*, infarto hepático, intestinal ou esplênico, pancreatite, colite isquêmica e infarto de vesícula biliar na ausência de cálculos¹¹.

No rim, tromboses de artérias interlobulares, arteríolas e capilares glomerulares levam a graus variados de disfunção renal, podendo ocorrer desde envolvimento leve até insuficiência renal aguda ou crônica, necrose cortical, proteinúria, hipertensão, microangiopatia trombótica, hematúria e síndrome nefrótica^{4,6,11}. A trombose intra-glomerular está associada principalmente a anticorpos anticardiolipina IgG. Também existe a teoria de que os AAF estejam associados à hipertensão severa e insuficiência renal em pacientes lúpicos sem glomerulonefrite, sendo que a diferenciação entre essas duas situações é de caráter essencial para conduta terapêutica adequada⁶.

Necrose cutânea secundária a trombose de arteríolas dermais, capilares e vênulas também têm sido descritas. Dentre as manifestações cutâneas, o livedo reticular tem recebido

particular atenção. Entretanto, este não parece ser devido à trombose de vasos da derme, mas sim à diminuição de fluxo sanguíneo pela derme subpapilar. A associação entre livedo reticular e acidente cerebrovascular, conhecida como síndrome de *Sneddon* é classicamente descrita. Outra forma comum de acometimento de pele são as úlceras cutâneas, as quais geralmente são atróficas^{1,2,4}. Também podem aparecer: tromboflebite e gangrena superficiais, hemorragias em estilhaço, púrpura, equimoses, síndrome do dedo azul e acrocianose¹¹.

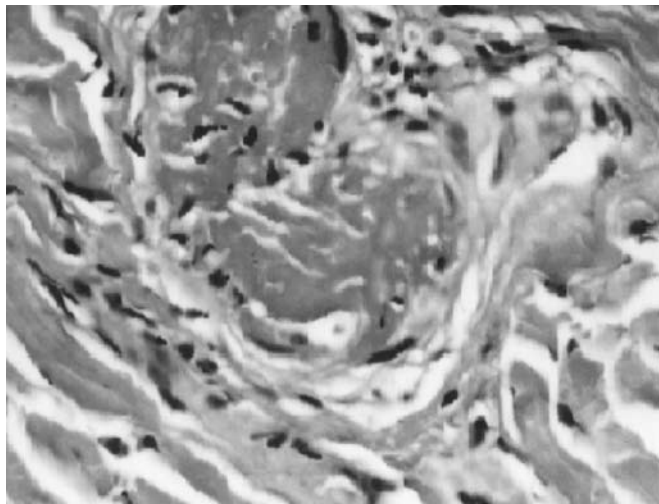


Figura 2. Anatomopatológico de úlcera cutânea por obstrução de arteriola na SAF

Uma apresentação muito comum da SAF é a de abortos recorrentes. Nestes casos, a mulher tem uma história de aborto no primeiro trimestre ou morte fetal no segundo trimestre. Nils-son e cols. foram os primeiros a descrever a associação entre abortos recorrentes e SAF, e *Soulier e Boffa* posteriormente descrevem a tríade AAF, abortos recorrentes e trombose¹⁰. Há evidências de que as perdas fetais tendem a ocorrer em mulheres com médios ou altos títulos de anticardiolipina IgG, sendo que IgM e IgA são menos frequentemente encontrados¹.

Na gravidez as concentrações de proteínas mudam. Isto leva a um estímulo na coagulação e inibição da fibrinólise pela resistência à ação da proteína C, o que facilita a ocorrência de pequenos infartos placentários em pacientes com AAF⁸. As perdas geralmente ocorrem no segundo ou terceiro trimestre e costumam ser recorrentes podendo ocorrer em mulheres sem história prévia de trombose^{3,4,8}. Mulheres grávidas com história de perdas fetais anteriores têm AAFs elevados em 13 a 42% dos casos^{9,10}.

Na gravidez, os AAF predispõem à coréia, pré-eclâmpsia, parto prematuro, sofrimento fetal, oligodrâmio e retardo de crescimento intra uterino^{1,3,4,8}. Outros eventos que podem acometer as pacientes com SAF na gestação ou puerpério são a síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) e a síndrome pós-parto (trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, derrame pleural e microangiopatia renal)¹.

Acredita-se que a causa de óbito fetal sejam infartos placentários, gerados por trombose de vasos placentários, infartos e vasculopatia das artérias espiraladas^{1,4,8}. Entretanto, também se observou que o grau de dano placentário em muitos casos parece ser insuficiente para gerar morte fetal¹⁰. A produção diminuída de PGI-2 pelos tecidos fetais e maternos também é sugerida como uma explicação adicional para a perda fetal¹⁰. Na maioria dos estudos não foi encontrado nenhum achado histopatológico específico na placenta¹.

Embora alguns neonatos de mães com SAF possam ter teste para anticorpo anticardiolipina positivo, complicações por estes anticorpos são infrequentes na criança⁴. O seguimento de mães com SAF, especialmente em casos de história de

aborto anterior, é fundamental, já que nesta situação o risco de uma nova perda fetal em uma gestação não tratada é em torno de 80%¹.

Em relação a complicações cardíacas, a SAF pode se apresentar como angina, infarto do miocárdio, vegetações e anomalias de válvulas, miocardite, trombo intracardíaco, endocardite trombótica não bacteriana (*Liebmman-Sacks*), embolização periférica ou aterosclerose acelerada¹¹. Também se acredita que a SAF possa ter um papel na disfunção ventricular esquerda, pela trombose coronariana. As doenças valvulares são raras na SAF primária; especula-se que a lesão inicial seja decorrente do LES. Estas são mais comuns em valva aórtica e mitral, sendo mais comum sobre a forma de insuficiência valvar^{4,6}. A clínica das endocardites de *Libman-Sacks* geralmente é escassa, porém pode levar a alterações hemodinâmicas que requeiram troca valvar⁶.



Figura 3. Obstrução embólica em membro inferior secundária a trombo intracardíaco em paciente com SAF

As anormalidades neurológicas observadas em pacientes com SAF são associadas à trombose cerebrovascular e à lesão direta dos anticorpos sobre estruturas neuronais^{4,6}. A isquemia cerebral focal é o achado neurológico mais freqüente, sendo o risco de recorrência aumentado em pacientes com história de acidente cerebral isquêmico anterior^{6,9}. Coréia é uma manifestação incomum no LES isolado, entretanto está associada à SAF em casos de gravidez e uso de anticoncepcionais orais^{4,6}. Epilepsia também tem sido relatada. Estas não aparecem na ausência de infartos cerebrais anteriores os quais servem como foco epiléptico⁴. Outras manifestações descritas são enxaqueca tipo migrânea, isquemia ocular, mielopatia transversa e síndrome de *Guillain-Barré*^{4,6,9}. A amaurose fugaz pode ocorrer por acometimento neurológico ou a tromboembolias vasculares¹¹.

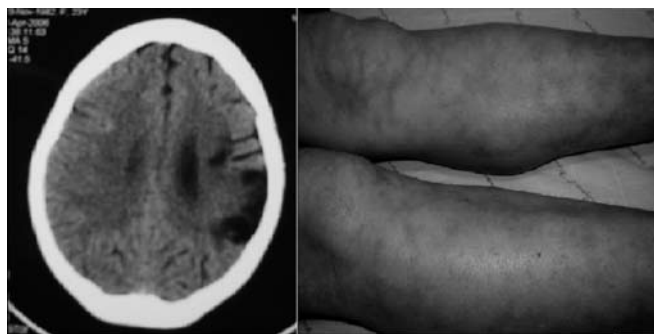


Figura 4. Associação entre acidente cerebrovascular e livedo reticular (Síndrome de *Sneddon*) em paciente com SAF

Os achados pulmonares que podem aparecer são infarto, embolia, trombose e hipertensão pulmonar, síndrome do

sofrimento respiratório agudo, síndrome pós-parto e alveolite fibrosante. A hemorragia intra-alveolar é rara e costuma aparecer quando existe associada trombocitopenia na SAF⁶.

Existe uma forma de apresentação da SAF denominada síndrome catastrófica a qual é associada à doença oclusiva vascular súbita, grave e fatal de etiologia desconhecida^{1,6}. Esta se apresenta com insuficiência renal, retinopatias, acidente vascular cerebral isquêmico, osteonecrose, necrose cutânea, infarto agudo do miocárdio, coagulação vascular disseminada e citopenias imunes¹. Nestes casos é importante fazer o diagnóstico diferencial com púrpura trombocitopênica trombótica, outras causas de coagulação vascular disseminada e síndrome hemolítico-urêmico⁶.

DIAGNÓSTICO DA SAF

A grande variedade de apresentações clínicas acarreta dificuldades no diagnóstico de SAF. Para tanto, foi criado um consenso internacional de critérios preliminares para classificação da síndrome antifosfolípide, que foi recentemente modificado². O diagnóstico definitivo da SAF requer a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial, havendo limite de intervalo de cinco anos entre o evento clínico e o achado laboratorial (Quadro 2)¹².

apresentar-se positivo em sífilis, infecções virais, parasitárias e artrite reumatóide¹³. Os anticorpos anticardiolipina são detectados por teste de ELISA, um teste de execução simples, alta sensibilidade quando associado a tampões e reagentes padronizados¹. O teste convencional de ELISA para cardiolipina tem a vantagem da possibilidade de titulação, porém pode ter alterações em vigência de infecções e neoplasias e apresentar-se diminuído logo após o evento trombótico agudo por consumo do anticorpo¹. Já o anticoagulante lúpico é menos sensível, porém, mais específico, podendo ser positivo em 10 a 20 % dos pacientes com SAF e anticardiolipina negativa¹³.

Estudos recentes mostram que as novas provas de ELISA que utilizam como antígeno a β 2-GPI são mais específicas e sensíveis. Assim, quando os testes convencionais forem negativos na vigência de forte suspeita clínica pode-se pesquisá-los³.

MANEJO DO PACIENTE COM SAF

Devido ao alto potencial de morbidade pela SAF, faz-se importante a profilaxia e o tratamento dos eventos trombóticos. A princípio não há indicação para profilaxia em assintomáticos, exceto em situações de alto risco para trombose, como em casos de altos títulos para IgG anticardiolipina ou

Quadro 2. Critérios diagnósticos de Síndrome do anticorpos antifosfolípide (*)

Pelo menos um dos critérios clínicos e um dos laboratoriais
Clínico
• Um ou mais episódios de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos e/ou gravidez com morbidade
• Trombose – Quadro inequívoco ou evidência histológica de trombose em qualquer tecido ou órgão
• Morbidade gestacional – Morte fetal inexplicável ≥ 10 semanas gestacionais de um feto morfologicamente normal, ou
- Um ou mais nascimentos prematuros antes de 34 semanas gestacionais devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária
- Três ou mais perdas de embrião (< 10 semanas gestacionais) não explicadas por anomalias cromossômicas materna ou paterna ou anatômicas materna ou causas hormonais
Laboratorial
• Presença de AAF, em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo e não mais do que 5 anos antes das manifestações clínicas, como demonstrado por um ou mais dos seguintes:
- Anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos moderados ou altos (>40 unidades GPL ou MPL ou > 99% do título do laboratório de teste)
- Anticorpos anti-beta 2 glicoproteína I do isotipo IgG ou IgM em títulos > 99% do laboratório de teste quando testado de acordo com procedimentos recomendados
- Atividade do anticoagulante lúpico detectada de acordo com os critérios publicados

(*) Fonte: BERMAS BL¹².

Os procedimentos de investigação identificam usualmente um prolongamento não explicado do TAP e/ou KPTT¹⁰. Além disso, há a possibilidade de testes de VDRL apresentarem-se falso-positivos quando se pesquisa anticorpos anticardiolipina; porém este achado não se constitui em um critério diagnóstico pela sua baixa especificidade e sensibilidade^{1,6}. Existem diferentes métodos para detecção da alteração da coagulação, os mais utilizados são o KPTT, o TCK (tempo de coagulação de caolim) e o dRVVT (*dilute Russel's Viper Venom Time*)². O KPTT é o teste mais confiável para pesquisa do anticoagulante lúpico, sendo este considerado positivo quando não é possível sua reversão após adição de plasma normal, indicando também que há possibilidade de tromboses^{2,6}. Geralmente o TAP está normal ou levemente alterado e o TT normal. Outros testes que também podem ser utilizados são PNP (procedimento de neutralização com plaquetas) e o TIT (teste de inibição de tromboplastina tecidual)^{3,6}.

Os anticorpos mais utilizados para diagnóstico da SAF são anti-cardiolipina e anticoagulante lúpico. Destes, o teste de anticardiolipina é mais sensível, sendo positivo em 80 a 90% dos casos, porém, é menos específico, podendo

para anticoagulante lúpico, nos quais se recomenda uso de aspirina. Pacientes com eventos anteriores de trombose e testes positivos devem ser manejados com profilaxia por toda a vida através de anticoagulação oral. Caso haja história de tromboembolismo arterial associado recomenda-se associar AAS ou dipiridamol. O tratamento do episódio agudo de trombose não difere daquele das demais causas de tromboembolismo, devendo-se usar doses terapêuticas de heparina de alto ou baixo peso molecular em dose plena por no mínimo 5 dias. A seguir deve-se fazer a transição para anticoagulante oral, como a warfarina, mantendo o RNI entre 2 e 3 por 12 meses. Após este período recomenda-se a repetição de testes laboratoriais diagnósticos^{3,4,5}.

Em casos de abortos de repetição, a profilaxia para novos eventos é realizada com heparina não fracionada associada à aspirina, sendo que o tratamento deve ser iniciado logo após a confirmação da gravidez. Alguns autores não recomendam o uso de corticóides nessas situações, alegando ineficácia e aumento da morbidade materna na gestação, com maior frequência de eclâmpsia^{1,3,6}. Estudos sugerem que a hidroxicroquina é útil na gestação tendo papel na SAF pela

sua ação antiagregante plaquetária. Esta tem sido usada na gravidez com segurança. Imunossupressão, imunoglobulina endovenosa ou plasmáfereze devem ser reservadas a casos agudos graves e refratários a anticoagulação, tais como síndrome HELLP, já que têm efeito transitório¹.

Deve ser dada grande importância ao seguimento da gestante com SAF, as quais devem fazer acompanhamento com profissionais experientes. É recomendada avaliação e monitorização fetal através ultra-som, testes para detectar anomalias cardíacas fetais após 28 semanas gestacionais, e Doppler para medida de fluxo na artéria umbilical¹. Na gravidez o KPTT não pode ser utilizado como parâmetro de anticoagulação em pacientes heparinizadas, devendo ser utilizado o TT⁶.

Pacientes em idade fértil fazendo uso de cumarínicos devem ser orientadas a programar a gestação devido a capacidade teratogênica deste agente durante o primeiro trimestre¹.

CONCLUSÃO

Por ser a trombofilia adquirida mais comum e por ocorrer em todas as idades e sobre várias formas de apresentação clínica, a SAF deve sempre ser considerada como um possível diagnóstico em casos de trombose, particularmente em jovens sem fator evidente de aterosclerose, e em mulheres, pela predominância deste sexo.

Embora exista maior prevalência da desordem primária, sempre que diagnosticada SAF deve ser pesquisada uma possível causa subjacente, como o LES, que pode parecer no decorrer do curso clínico.

Para diagnóstico é fundamental a observação de que nem todos pacientes que têm AAF também têm SAF sendo necessário a coexistência deste com manifestações clínicas.

A amplitude de possibilidades de manifestações clínicas da SAF, devido ao fato da trombose poder ocorrer em qualquer leito vascular, pode dificultar o diagnóstico.

A trombose pode ser confirmada por Doppler e/ou exame histopatológico, sendo o último de grande valia na diferenciação com vasculite. Morbidades gestacionais também são critérios clínicos, que surgem geralmente após dez semanas gestacionais.

Devido ao alto potencial de morbidade e mortalidade da SAF, faz-se importante a profilaxia e o tratamento dos eventos trombóticos para toda a vida.

Referências

- 1- PAPI J.A.S.; GROHMANN P.H.; SOUTO M.I.D. Colagenoses. In REZENDE J. **Obstetria**. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 505-20
- 2- SANTAMARÍA J.R, BADZIAK D, FERREIRA-DE-BARROS M, MANDRELLI F.L, CAVA-LIN L.C, SATO M.S. Síndrome antifosfolípide. **An Bras Dermatol**. 2005; 80(3): 225-39
- 3- GARCIA A.A.; FRANCO R.F. Trombofilias adquiridas. In MAFFEI F.H.A.; LASTÓRIA S; YOSHIDA, W.B ROLLO, H.A. **Doenças vasculares periféricas**. 3aed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002; 1397-405.
- 4- HARRIS E.N. Miscellaneous disorders. In KLIPPEL, J.H; DIEPPE, P.A. **Rheumatology**. 2aed London: **Mosby**, 1999; 7:35.1-6.
- 5- NAHASS G.T. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. **J Am Acad Dermatol** 1997; 36: 149-71.
- 6- SKARE, T.L. Lúpus eritematoso sistêmico. In SKARE T.L. **Reumatologia – Princípios e prática**. 1aed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 134-55.
- 7- SEBASTIANI G.D.; GALEAZZI M; MOROZZI G; MARCOLONGO R. The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant. **Semin Arthritis Rheum** 1996; 25: 414-20.
- 8- MORENO R.A.G. Síndrome antifosfolípido (Síndrome de Hughes). **Rev Colomb Reumatol** 2001; 8(2) (<http://encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-01-sindrome.htm>). Capturado em 10 de junho de 2007.
- 9- CELLI C.M; GHARAVI A.E. Origin and pathogenesis of antiphospholipid antibodies. **Braz J Med Biol Res** 1998; 31(6): 723-32.
- 10- MORALES D.R. Síndrome antifosfolípidos y anticoagulante lúptico, anticuerpos antifosfolípidos. **Rev Mex Patol Clin** 2000; 47(3): 168-71.
- 11- LEVINE J.S; BRANCH D.W; RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. **N Engl J Med** 2002; 346: 752-63.
- 12- BERMAS B.L, ERKAN D, SCHUR P.H. Clinical manifestations and diagnosis of antiphospholipid syndrome (<http://www.uptodate.com>). Capturado em 7 de Março de 2007
- 13- BURITICÁ H.G. Diagnóstico por laboratorio del Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido. **Rev Colomb Reumatol** 1999; 6(2): 184-85

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Fernando Luiz Signore
Rua Martim Afonso, 2521 ap 34 – Bigorrihlo
Curitiba – Paraná. CEP: 80.730-030

Recebido em: 06-06-2007

Revisado em 12-06-2007

Aceito em: 22-06-2007

ARTIGO ORIGINAL

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA COMO PARTE DA SÍNDROME METABÓLICA EM UMA POPULAÇÃO DE GRANDES OBESOS

The non-alcoholic liver disease as part of the metabolic syndrome in obese population

ANDRÉ LUIZ GABARDO¹
BRUNA DAMÁZIO BRUN¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²
PAULO NASSIF³

Descritores: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, Síndrome Metabólica, Resistência Insulínica
Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Metabolic Syndrome, Insulin Resistance.

Resumo

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica caracterizada por apresentar depósito de gordura nos hepatócitos em pacientes sem ingestão significativa de álcool. Em estudos mais recentes, a resistência à insulina (IR) e a hiperinsulinemia têm sido consideradas como mecanismos-chave na patogênese da DHGNA, podendo esta ser parte da síndrome metabólica. Neste estudo investigou-se a presença de Síndrome Metabólica, em relação à presença ou não de DHGNA. Como método foi utilizado um estudo retrospectivo de biópsias hepáticas, onde foram avaliados 33 pacientes, no período de 2003 a 2005. Os pacientes foram avaliados quanto ao sexo, idade, IMC, HAS, triglicérides, HDL colesterol, alteração glicêmica e resistência à insulina (pelo método HOMA). A amostra foi constituída de 33 indivíduos com idade média de 42,84 anos e IMC médio de 43,63 kg/m². A DHGNA foi associada significativamente com a resistência à insulina (93,10%), que foi avaliada pelo HOMA (5,89±3,22). Também foi amplamente relacionada com a Síndrome Metabólica (86,2%) e hipertensão arterial sistêmica (89,65%). A relação AST/ALT foi predominantemente menor que 1 em 96,55%. Neste estudo realizado em uma população de grandes obesos a prevalência de DHGNA mostrou-se elevada. Os principais fatores associados à ocorrência de DHGNA foram: a obesidade, a resistência à insulina e a hipertensão arterial sistêmica. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 703-709.**

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical condition characterized by deposit of fatty in the hepatocytes of patients in the absence of significant alcohol consumption. In more recent studies, insulin resistance and hyperinsulinemia have been considered as keys mechanisms in the pathogenesis of the NAFLD, and possible being part of the metabolic syndrome. We were investigated presence of metabolic syndrome, in relation to the presence or not of NAFLD. As method, a retrospective study of liver biopsy was used, where 33 patients had been evaluated, in the period of 2003 the 2005. We analyzed sex, age, body mass index (BMI), hypertension, triglycerides, high-density lipoproteins, glucose alteration and insulin resistance (by HOMA method) in the patients studied. The sample was constituted of 33 individuals with average age of 42,8 years and BMI medium of 43,63 kg/m². The NAFLD was associated significantly with insulin resistance

(93.10%), that was evaluated by HOMA method (5,89±3,22). Also it was related with the metabolic syndrome (86.2%) and hypertension (89.65%). The relation AST/ALT was predominantly lesser than 1 in 96,55%. In this study carried through in a population of obese, the prevalence of NAFLD was revealed to be high. The main factors associates to NAFLD occurrence had been: obesity, insulin resistance and hypertension. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 703-709.**

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) caracteriza-se por infiltração gordurosa devido à resposta hepática a estímulos nocivos, tais como: hipóxia, toxinas, inflamação, processos malignos e vários transtornos metabólicos^{1,2,3}. Sendo assim a DHGNA é uma condição clínico – patológica, assim denominada por apresentar deposição de gordura nos hepatócitos em pacientes sem uma ingestão significativa de álcool^{4,5}, sendo histopatologicamente similar à doença hepática induzida pelo álcool⁶ sendo descrita inicialmente por *Zelman*^{1,2,7}, em 1952. Recentemente essa doença foi descrita por *Ludwig* et al^{1,2,8}, em 1980, quando foi associada ao seu componente inflamatório, a esteatohepatite não alcoólica (EHNA).

A forma inicial da DHGNA é a de esteatose pura (sem sinais histológicos ou bioquímicos de inflamação ou fibrose), podendo progredir para atividade necroinflamatória com ou sem fibrose (EHNA)^{9,10,11} e ocasionalmente avança até o estado mais crítico de dano hepático, cirrose, culminando com a indicação de transplante hepático^{12,13,14,15}.

Dados sugerem que a prevalência de DHGNA é de 2 a 33% na população geral e que em portadores de obesidade mórbida esse percentual chegue até 90% dos casos^{1,13}. Obesidade, diabetes mellitus tipo II e dislipidemia são os fatores de risco considerados primários e mais frequentemente associados à DHGNA^{2,16,17}.

Dentre os fatores de risco considerados secundários para esteatose hepática não alcoólica estão os medicamentos (amiodarona, nifedipina, tamoxifeno, cloroquina, corticosteróide e estrógeno), as toxinas ambientais, e as cirurgias abdominais (derivação bilio-digestiva, gastroplastia ou *bypass* jejuno-ileal)^{1,8,12,14}. Em estudos mais recentes, a resistência à insulina (IR) e a hiperinsulinemia têm sido consideradas como mecanismos-chaves na patogênese da DHGNA^{3,6,11,17}. Duas etapas principais são sugeridas para explicar o desenvolvimento da doença: a primeira seria responsável pela formação da esteatose e a

¹Disciplina de Clínica Médica - Curso de Medicina da Faculdade Evangélica de Curitiba

²Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico – Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica de Curitiba.

³Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail bruna.brun@gmail.com, andre.gabardo@gmail.com

segunda pela esteatohepatite.

Inicialmente existe a predominância de anormalidades do metabolismo lipídico envolvendo: a) maior oferta de ácidos graxos (AG) livres para o fígado; b) aumento da síntese endógena de AG; c) aumento da beta oxidação mitocondrial; d) maior liberação de AG dos hepatócitos (VLDL). Na segunda etapa participam vários fatores, tais como: a) resistência à insulina; b) produção anormal de citocinas, principalmente TNF alfa (fator de necrose tumoral); c) indução do citocromo CYP2E1; d) alterações no metabolismo do ferro¹⁶. Estas alterações contribuem para os eventos principais da patogênese da esteatohepatite: o estresse oxidativo e a peroxidação de lipídios nas membranas celulares^{6,20,21,22}.

A DHGNA é definida através do exame histológico do fígado em que se evidencia a presença do acúmulo de gordura hepática maior que 5-10% do peso corporal^{1,2,16,23}. Há dois tipos de alterações histológicas observadas na biópsia hepática: 1) esteatose macrovesicular isolada ou difusa 2) esteatose macrovesicular difusa e infiltrado inflamatório lobular, com ou sem corpúsculos de Mallory, balonização dos hepatócitos, áreas de necrose e fibrose perissinusoidal. Para o diagnóstico, é necessária a evidência convincente de consumo desprezível de álcool (menor que 20-40 g/dia para o homem e 20 g/dia para a mulher) e ausência de marcadores para hepatite B ou C^{23,24,25}. Em torno de 20% das cirroses ditas criptogênicas são secundárias a EHNA^{4,6,9}.

Na avaliação laboratorial há aumento das transaminases, do colesterol, dos triglicerídeos e da glicemia sérica. O aumento da atividade da ALT entre 1 e 4 vezes acima do limite superior da normalidade é o primeiro indício no diagnóstico de DHGNA. A relação AST/ALT é geralmente menor que 1, mas nos pacientes com doença já avançada, essa relação pode ser maior que 1^{8,20,26}. O padrão ouro para diagnóstico de DHGNA é a biópsia hepática, pois é a única que fornece o diagnóstico definitivo da doença, no entanto muitos autores questionam esse procedimento, uma vez que é invasivo e não resulta em benefício para o paciente^{4,9,10,13,19,23}.

A obesidade, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), tornou-se uma epidemia mundial, um problema grave de saúde pública por aumentar significativamente o risco de mortalidade por doença cardiovascular e diabetes mellitus. Em obesos tem sido cada vez mais comum o achado de DHGNA, inclusive em crianças^{1,2,16,24,27,28}.

Atualmente propõe-se que a DHGNA e a EHNA são manifestações hepáticas da Síndrome Metabólica^{7,11,24} também conhecida como síndrome X, descrita em 1988 por Reaven^{1,2,16,24,29} que usou os seguintes critérios de definição: a) Insulino-Resistência ou presença de Diabetes Mellitus tipo 2; b) Obesidade, mais tarde caracterizada como visceral; c) Dislipidemia com HDL colesterol baixo e triglicerídeos elevados; d) Hipertensão Arterial^{30,31,32}. Apesar de inúmeras pesquisas, ainda não se chegou a uma exata definição dos fatores que compõem a Síndrome Metabólica (SM). Existem atualmente dois critérios mais utilizados para definir SM, adotadas por duas entidades respeitadas mundialmente: OMS e *National Cholesterol Evaluation Program* (NCEP) *Panel III*.

Tendo em vista a comprovada relação entre obesidade visceral e DHGNA, a proposta desse estudo é correlacionar os achados laboratoriais da Síndrome Metabólica (Obesidade Visceral, Dislipidemia, Alteração Glicêmica, Hipertensão Arterial) com a presença de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica (DHGNA/NAFLD), visto que no Brasil ainda são poucos os estudos realizados e divulgados sobre a relação da DHGNA e da Síndrome Metabólica.

OBJETIVOS

1. Quantificar os componentes da Síndrome Metabólica, tais como, resistência à insulina, aumento de

triglicerídeos, diminuição do HDL colesterol e alteração glicêmica, em uma população de grandes obesos.

2. Relatar se houve aumento de aminotransferases quando presente a DHGNA
3. Relacionar todos os componentes da Síndrome Metabólica, em relação à presença ou não de DHGNA.
4. Relacionar a presença de DHGNA e SM a dados antropométricos como idade e sexo.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de biópsias hepáticas realizado em uma população de grandes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no período de 2003 a 2005 no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com coleta de dados a partir de seus prontuários.

População de Estudo

Foram avaliados 55 pacientes com diagnóstico de obesidade II e III, submetidos à cirurgia bariátrica no período de 2003 a 2005 no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Houve a exclusão de 22 pacientes por dados inconclusivos e/ou incompletos em seus prontuários ou que não tinham resultados de biópsia hepática trans-operatória.

Critérios de Seleção dos Pacientes

1. Fatores de Inclusão:

Diagnóstico de obesidade com IMC ≥ 35 com comorbidades relacionadas à obesidade, ou IMC ≥ 40 Kg/m², Pacientes sem história prévia de alcoolismo ou hepatopatia alcoólica, uso de medicamentos hepatotóxicos, marcadores sorológicos negativos para Hepatites B e C, que foram submetidos à biópsia hepática durante o trans-operatório da cirurgia bariátrica.

Somente os pacientes que preencheram todos os critérios de seleção foram incluídos no presente estudo.

2. Fatores de Exclusão:

Pacientes com história de hepatopatias não relacionadas à obesidade, uso abusivo de álcool (>20-40g/dia para homens e 20g/dia para mulheres), uso de medicamentos considerados hepatotóxicos, marcadores sorológicos positivos para Hepatites B e C, com prontuários com dados incompletos e/ou inconclusivos, ou sem resultados de biópsia hepática trans-operatória.

3. Procedimentos:

Os dados dos 33 pacientes usados no estudo foram coletados dos prontuários e inseridos em uma tabela (apêndice 1).

Todos os dados eram decorrentes de consultas pré-operatórias, com exceção da biópsia.

Os exames referentes às Transaminases Hepáticas, Glicemia de Jejum, Insulinemia de Jejum, HDL colesterol, Colesterol Total, Triglicerídeos e Pressão Arterial Sistêmica foram classificados em: Normal ou Alterado.

A presença de comorbidade foi determinada conforme os critérios abaixo relacionados:

- ◆ A hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão sistólica ≥ 130 e pressão diastólica ≥ 85 e/ou uso continuado de anti-hipertensivos.
- ◆ A hipertrigliceridemia foi definida como nível sérico de triglicerídeos em jejum ≥ 150 mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante. O HDL-colesterol foi considerado baixo se o nível sérico, em jejum, fosse < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres. (*American Heart Association*).
- ◆ Alteração glicêmica foi considerada se houvesse glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl e/ou DM tipo 2 (Glicemia de Jejum ≥ 126 mg/dl), segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA)³³.

- ♦ A resistência insulínica foi avaliada, pela presença de SM e pelo cálculo de "Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance" (HOMA-IR)^{27,34,35}. O HOMA-IR foi obtido utilizando a fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina de jejum } \mu\text{U/ml} \times \text{glicemia de jejum mmol/L} / 22,5$. A glicemia em mg/dl foi transformada em mmol/L, multiplicando o valor obtido em mg/dl por 0,5551.
- ♦ Este estudo utilizou os critérios desenvolvidos pelo NCEP III, baseando-se na dificuldade e na falta de credibilidade da medição de cintura em uma população de obesos mórbidos, critério este exigido como principal pelo IDF e OMS além de que vários estudos têm mostrado que a prevalência de SM seguindo os critérios do NCEP III e do *International Diabetes Federation* (IDF) foram semelhantes³⁰. A Síndrome Metabólica estabelecida pelos critérios do *NCEP PANEL III* (achados bioquímicos, clínicos e metabólicos), agrega os seguintes fatores: obesidade abdominal, dislipidemia, pressão arterial aumentada e alteração glicêmica. (Quadro 1).

Quadro 1

SM – NCEP PANEL III	HOMENS	MULHERES
Cintura	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Colesterol HDL	< 40mg/dl	< 50mg/dl
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg

- ♦ O diagnóstico de DHGNA foi realizado através do achado de esteatose macrovesicular excedendo 5 a 10% do peso, em ausência do consumo de álcool.
- ♦ O índice de massa corpórea foi calculado pela fórmula de Quetlet ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$).

4. Análise Estatística:

Os dados obtidos foram organizados e digitados em uma planilha eletrônica utilizando o programa Excel® versão 2003. A distribuição dos casos e obtenção das variáveis de interesse foi obtida utilizando o programa Epi Info® 3.3.2. Um $p < 0,05$ foi utilizado para considerar análise significativa. O qui-quadrado foi o teste usado para análise de variáveis categóricas.

RESULTADOS

Do conjunto dos 33 pacientes estudados, que foram submetidos à biópsia hepática, a obesidade grau II foi encontrada em 10 pacientes (30,3%) e a obesidade grau III foi encontrada em 23 pacientes (69,7%).

Da amostra analisada, 8 pacientes (24,9%) eram do sexo masculino e 25 (75,8%) eram do sexo feminino (Figura 1).

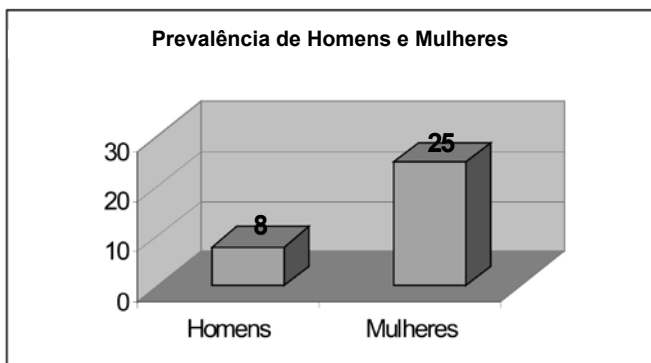


Figura 1 – Prevalência da população estudada segundo o sexo

A idade média foi de 42,84 anos, com idade mínima de 14 anos e máxima de 62 ($dp = 12,72$) e o IMC médio foi de 43,63 kg/m² ($dp = 5,47$). Todos os pacientes negavam ingestão abusiva de álcool.

As prevalências de condições clínico-laboratoriais correlacionadas com os pacientes estudados estão especificadas na (Figura 2). As condições mais prevalentes foram a HAS (87%) e o HDL colesterol baixo (67%) e a menos prevalente foi o DM tipo 2, visto em apenas 8 pacientes (24%).

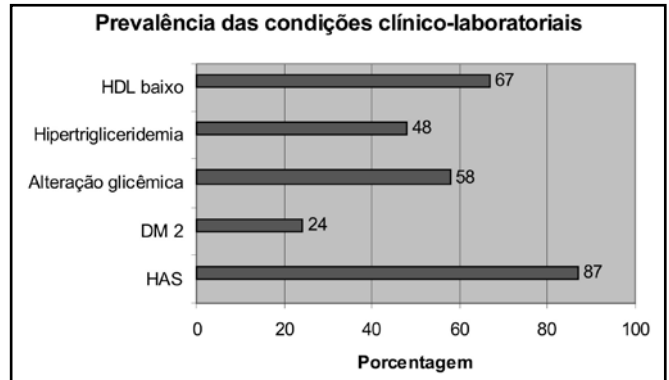


Figura 2 – Prevalência das condições clínicas associadas à amostra estudada.

Os 33 pacientes foram avaliados quanto à presença de síndrome metabólica conforme os critérios estabelecidos pela NCEP PANEL III. Da amostra analisada, 26 pacientes (78,7%) preenchiam os critérios para serem caracterizados como portadores da síndrome metabólica. Em relação aos componentes da síndrome metabólica, a condição mais frequente entre os 33 pacientes foi a HAS, presente em 87,8%.

A prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica, conforme achados histológicos dos 33 pacientes, foi de 87,8% (29 pacientes), sendo que a esteatose pura esteve presente em 19 pacientes (57,5%) e a esteato-hepatite em apenas 10 pacientes (30%). (Figura 3)

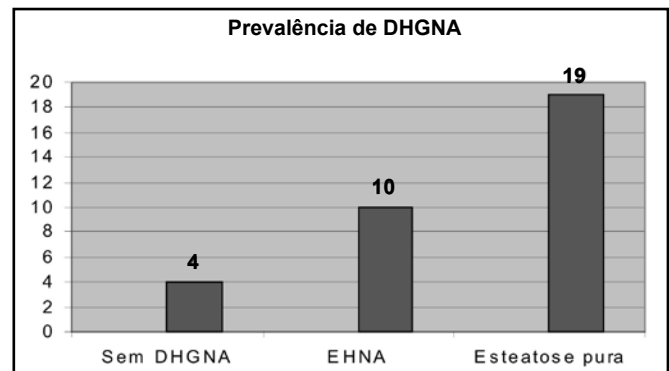


Figura 3 – Prevalência de DHGNA na população de obesos estudada

Na avaliação laboratorial das transaminases hepáticas, a TGO (AST) apresentou-se elevada em 26 pacientes totalizando (78,7%), enquanto que a TGP (ALT) esteve elevada em 30 pacientes (90,9%). Vê-se que a maioria dos pacientes apresentava alteração nas transaminases hepáticas. Foi analisada a média AST/ALT dos pacientes e o valor médio da relação AST/ALT foi de 0,67 ($dp = 0,25$). A relação AST/ALT foi menor ou igual a 1 em 30 pacientes (90,9%) e maior que um em apenas 3 pacientes (9%). A Gama-GT esteve disponível em apenas 28 pacientes, nos quais esteve elevada em 19 deles (67,8%).

A insulinemia de jejum, que esteve presente nos 33 prontuários analisados, teve média de 21,39 $\mu\text{U/ml}$ ($dp = 11,05 \mu\text{-U/ml}$). Com a presença da insulinemia de jejum e glicemia de jejum foi possível calcular HOMA-IR (média de 5,89 e $dp = 3,22$). Foi encontrado HOMA-IR elevado, indicando resistência à insulina, em 28 pacientes (84,8%).

Fatores associados à presença de DHGNA:

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de DHGNA foi de 43,44 anos (dp = 11,99), e a média de idade de pacientes sem DHGNA foi de 38,5 aos (dp = 18,85). (Figura 4). A média do IMC em pacientes com DHGNA foi de 43,41 Kg/m² (dp = 5,69), enquanto em pacientes sem DHGNA, a média foi de 45,25 kg/m² (dp = 3,68), perfazendo certa semelhança entre os dois grupos, no que diz respeito ao IMC (p = 0,05). (Figura 5).

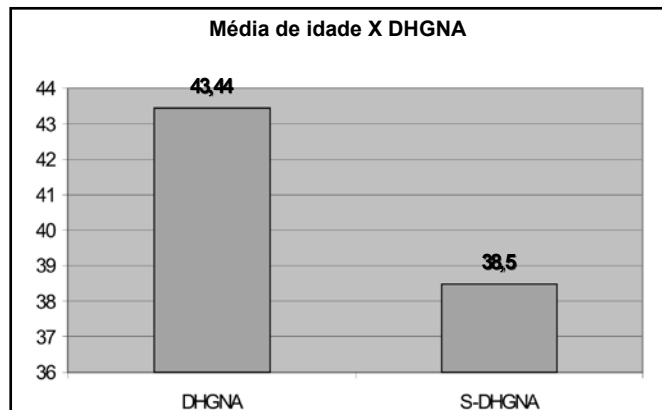


Figura 4 – Média de Idade em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

A prevalência de DHGNA e da EHNA, quando relacionadas ao sexo, estão descritas na Tabela 1.

	DHGNA	EHNA
Homens	8/8 (100%)	5/8 (62,5%)
Mulheres	21/25 (84%)	5/25 (20%)
Idade (média)	43,44±11,99*	42,8±11,43

Tabela 1. Prevalência de DHGNA e EHNA, em relação ao sexo, na população estudada.

*p = 0,005. DHGNA = Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. EHNA = Esteatohepatite Não Alcoólica

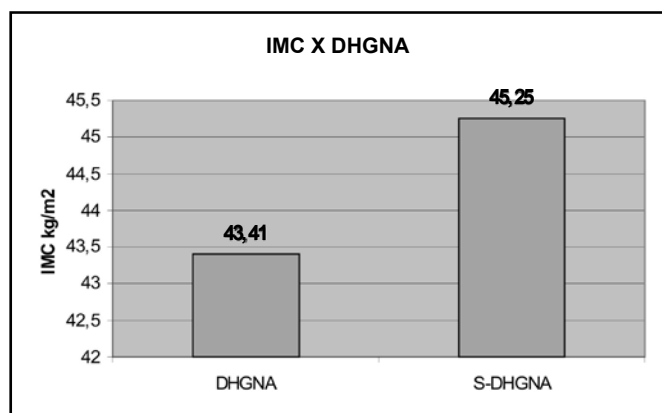


Figura 5 – Média do IMC em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

Em relação aos outros componentes da síndrome metabólica, dos 29 pacientes com DHGNA, 18 pacientes (62%) apresentam alteração glicêmica, enquanto que dos 4 pacientes sem DHGNA, apenas 1 paciente (25%) apresentou alteração glicêmica. (Figura 6)

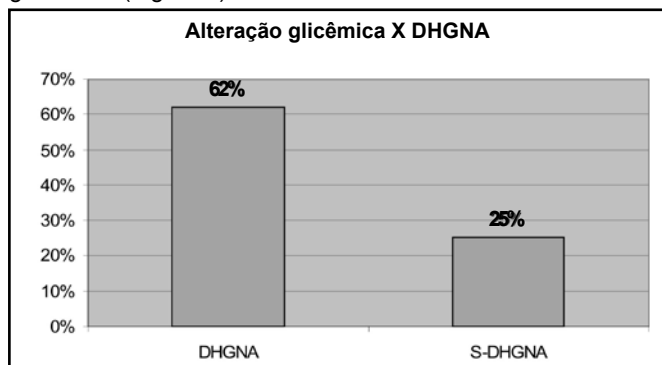


Figura 6 – Prevalência de alteração glicêmica em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

Em relação à HAS, 26 pacientes (89,65%), dos 29 com DHGNA, apresentaram HAS, e dos 4 pacientes sem DHGNA, 3 pacientes (75%) apresentaram HAS. (Figura 7).

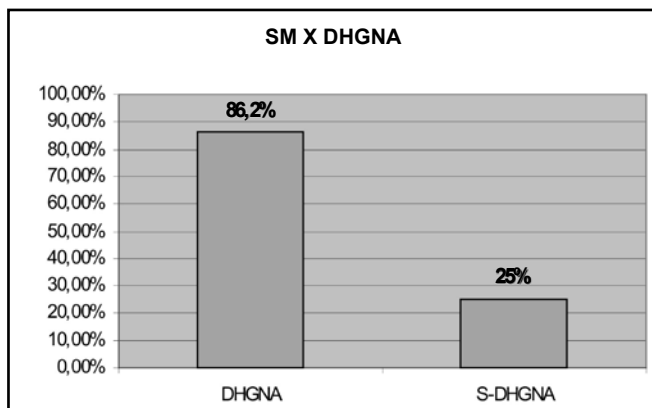


Figura 7 – Prevalência de HAS em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

Ao avaliar a associação da SM com a DHGNA, notou-se que a porcentagem de pacientes com SM foi maior no grupo com DHGNA (86,20%), do que em pacientes sem DHGNA (25%). (Figura 8). Dos 4 pacientes, com DHGNA, que não preencheram os critérios mínimos para a presença de SM, dois pacientes eram insulino-resistentes (avaliados pelo HOMA).

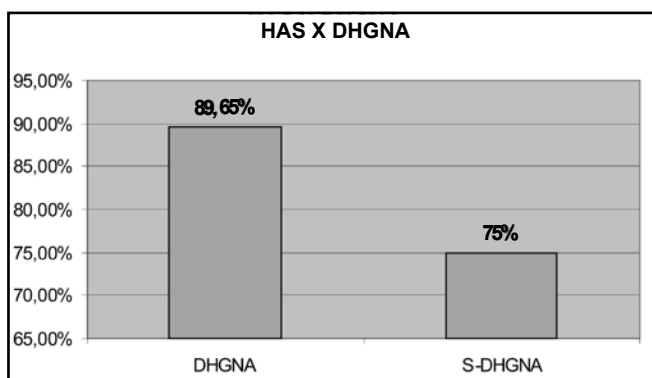


Figura 8 – Prevalência de SM em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

A dislipidemia foi entendida como um fator relevante para a presença de DHGNA, sendo que dos 29 pacientes com DHGNA, 15 pacientes (51,7%) tinham hipertrigliceridemia, enquanto que dos 4 pacientes sem DHGNA, apenas 1 (25%) apresentava hipertrigliceridemia. Quanto ao HDL colesterol, no grupo dos 29 pacientes com DHGNA, 20 pacientes apresentavam HDL colesterol baixo (68,9%), enquanto que no grupo dos 4 pacientes que não apresentavam DHGNA, apenas 2 pacientes apresentavam HDL-colesterol baixo.

Em relação à insulinemia de jejum entre pacientes com e sem DHGNA, os do primeiro grupo tiveram uma média de insulinemia de jejum de 22,04 µ-U/ml (dp = 11,31), enquanto que os do segundo grupo tiveram uma média de insulinemia de jejum de 16,63 (dp = 8,44). (Figura 9)

A resistência à insulina foi calculada pelo HOMA-IR. A

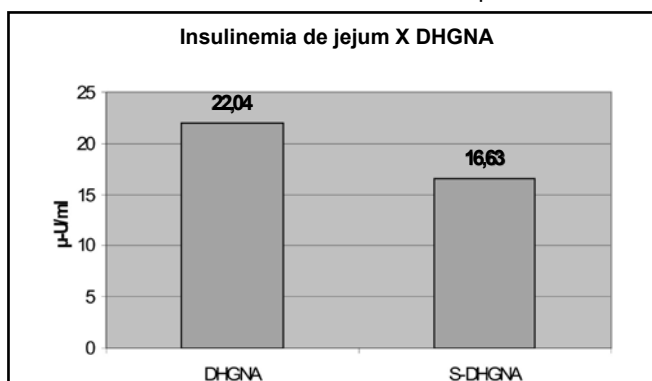


Figura 9 – Média da Insulinemia de Jejum em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

média do HOMA-IR, em pacientes com DHGNA foi de 6,97 (dp = 3,27) enquanto que a média do HOMA-IR em pacientes sem DHGNA foi de 3,88 (dp = 2,23). Quanto à presença de HOMA-IR alterado, considerando HOMA-IR ≥ 3 , nos 29 pacientes com DHGNA, 27 apresentavam HOMA-IR alterado (93,10%), enquanto que nos 4 pacientes sem DHGNA, apenas 1 apresentou HOMA-IR alterado (25%). (Figura 10)

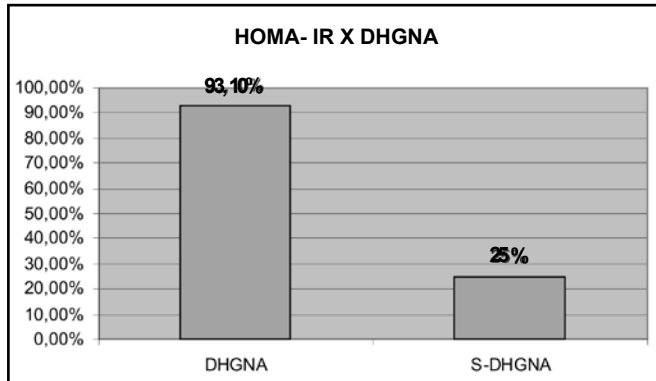


Figura 10 – Prevalência do HOMA-IR alterado em pacientes com DHGNA e sem DHGNA

Baseando-se nas alterações laboratoriais das enzimas hepáticas relacionadas à DHGNA, observou-se que dos 29 pacientes com DHGNA, 28 (96,55%) apresentavam relação AST/ALT < 1 .

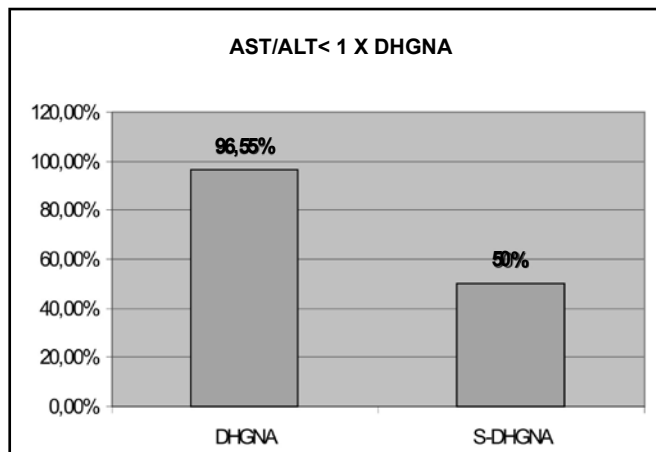


Figura 11 – Prevalência de AST/ALT < 1 em pacientes com e sem DHGNA

DISCUSSÃO

A obesidade é um importante fator preditivo da DHGNA^{1,2,8,11,16,25,36} e a condição mais freqüentemente associada com a SM e EHNA¹⁶. Este fato torna-se relevante uma vez que no contexto mundial a obesidade vem tomando proporções alarmantes²⁸. Estudo de uma amostra de grandes obesos mostrou que a DHGNA é uma patologia altamente prevalente nessa população, principalmente no sexo feminino¹¹. No presente relato a amostra é constituída de um pequeno número de pacientes, mas mesmo assim pôde-se observar que há uma equivalência entre homens e mulheres com relação à presença de DHGNA. As mulheres do estudo tinham uma média de idade de 44,16 anos, quase seis anos maior que nos homens (38,75 anos) levando a crer que a doença é mais precoce nos homens. A porcentagem de homens que desenvolveram EHNA (62,5%) foi maior que nas mulheres (20%) Fato esse que pode ser explicado, pois, mesmo em pequena escala, todos os oito homens avaliados tinham alterações hepáticas condizentes à DHGNA. Estes achados diferem da literatura, o que pode ser decorrente do tamanho reduzido da amostra^{24,37,38,39}. Estudos prévios têm mostrado uma consistente relação entre DHGNA, obesidade e diabetes mellitus tipo 2 associados à síndrome de insulino-resistência e alto risco para doenças cardiovasculares^{10,14,17,20,21,30,32,40}.

No presente trabalho foram avaliados separadamente, a prevalência dos componentes da síndrome metabólica, sendo que a Hipertensão Arterial Sistêmica foi o componente mais prevalente com 87% entre os 33 pacientes analisados, taxa esta que foi elevada em comparação com outros estudos^{9,39}. Nomura et al relatou uma forte associação entre DHGNA e elevados níveis séricos de triglicérides. Na literatura a hipertrigliceridemia tem sido relatada em 20 a 81% dos casos com DHGNA¹⁶. Ao contrário do que foi visto por Oliveira e cols a hipertrigliceridemia foi o fator menos incidente, visto em apenas 48% dos pacientes deste estudo⁵. Ainda no quesito dislipidemia, o HDL colesterol baixo apresentou-se como uns dos principais fatores relacionados à DHGNA, estando presente em 68,9% dos pacientes, em concordância com a literatura³². Reaven, em 2002, relatou a importância da relação TG/HDL, sendo que este parâmetro seria um excelente indicador de insulino-resistência e risco cardiovascular^{31,41}.

Vários autores têm sugerido que a DHGNA e a EHNA são as conseqüências hepáticas da SM^{17,36}. Desta forma, parece que a reduzida sensibilidade à insulina tem uma relação positiva com o desenvolvimento de DHGNA e EHNA e participa como fator etiopatogênico desta doença. Isso foi evidenciado por Chitturi et al quando associaram a resistência insulínica com a esteatohepatite não alcoólica, desconsiderando a obesidade e o grau de fibrose¹².

Neste estudo, a resistência à insulina foi determinada pelo HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), um método amplamente utilizado em estudos clínicos e epidemiológicos para estabelecer a insulino-resistência¹². O HOMA provê uma quantificação não-invasiva da sensibilidade à insulina⁶. Embora a técnica do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico seja considerada como padrão ouro para medir a resistência à insulina, a sua complexidade e alto custo tornam inoportuno o seu uso na prática clínica⁴². A escolha pelo método HOMA foi baseada em considerações de estudos anteriores, onde na prática há uma correlação razoável entre os valores de resistência à insulina obtidos pelo HOMA e aqueles determinados pela técnica do clamp, independentemente da idade e do sexo^{27,34,35,43}.

Dos 33 pacientes estudados, 84,8% (28 pacientes) tinham insulino-resistência quando avaliados pelo HOMA-IR. Esse achado foi condizente com vários estudos que avaliaram a insulino-resistência em populações obesas^{17,25,36}. O principal achado na aplicação do HOMA foi a observação de que quase a totalidade dos pacientes com DHGNA, eram insulino-resistentes (93,1%)^{28,48}. Este fato corrobora o achado de outros estudos, que obtiveram resultados bastante semelhantes e que também utilizaram o HOMA para diagnosticar resistência à insulina^{25,36}.

É reconhecido que a proporção de Síndrome Metabólica aumenta com a idade e índice de massa corpórea fato este que coloca a obesidade como tendo um papel central na gênese da resistência insulínica^{5,22}.

Os pacientes eram portadores de obesidade severa (IMC ≥ 35 kg), A ligação entre obesidade abdominal e injúria hepática pode ser explicada especialmente, quando há resistência à atividade antilipolítica da insulina, e pelo fato dos ácidos graxos serem mobilizados, mais rapidamente do tecido gorduroso visceral do que do subcutâneo e drenados diretamente para o fígado através da veia porta^{3,16}.

A insulinemia de jejum apresentou uma com média de 21,39 μ -U/ml, sendo a grande maioria dos pacientes, considerada hiperinsulinêmica. Fato importante, pois a hiperinsulinemia, mesmo isoladamente, é considerada um fator de risco para doença cardiovascular, já que tem um papel relevante no desencadeamento de outros componentes da síndrome metabólica, como a hipertensão, a dislipidemia e a hiperuricemia^{41,45,46}.

Quando comparada à incidência dos componentes da síndrome metabólica e sua relação com idade e peso, observou-se, que quanto mais velho o paciente maior a

probabilidade de ter a DHGNA, equivalendo-se aos achados no estudo de Oliveira⁵. No entanto, neste estudo, o IMC não apresentou relevância significativa em relação à presença ou não da DHGNA. Em relação à presença de EHNA, a média do IMC dos 10 pacientes foi de 43,2 Kg/m², média abaixo do esperado, pois os pacientes sem DHGNA, embora em pouco número (quatro pacientes), apresentaram um IMC médio de 45,25 kg/m², opondo-se a *Angulo et al*, que relatou uma grande correlação entre IMC e severidade da DHGNA¹⁹.

Os pacientes com esteatose hepática tiveram as características clínicas compatíveis com a síndrome de resistência à insulina (Síndrome Metabólica)^{25,29,47,48}. Estas incluem a intolerância à glicose em 62%, triglicérides elevados, em 51,7%, HDL colesterol baixo, presente em 68,9%, hipertensão em 89,65%, e obesidade em 100%. O padrão de acúmulo de gordura nos pacientes com DHGNA era característico da síndrome da resistência de insulina: a circunferência da cintura, difícil de ser avaliada neste tipo de paciente, foi significativamente aumentada em valores acima de 110 cm para homens e 88 cm para as mulheres (NCEP), relacionando gordura visceral, hiperinsulinemia e resistência à insulina^{12,16}.

No estudo houve relação entre DHGNA e hipertensão arterial sistêmica, em 89,65% dos pacientes com DHGNA, fato este já conhecido na literatura, explicado pela produção de angiotensina II pelo tecido adiposo assim como pela ação da insulina (96.5% dos pacientes eram insulino - resistentes) na ativação do sistema simpático e no aumento da reabsorção tubular renal de sódio⁴¹.

Recentemente, alguns trabalhos têm proposto a utilização do índice AST/ALT, como uns dos principais parâmetros para o diagnóstico de DHGNA e EHNA, principalmente desta última^{49,50,51}. No presente estudo, quase todos os pacientes com DHGNA e EHNA apresentaram índice AST/ALT <1 (96,55%). Ressalve-se um único paciente com esteatonecrose e fibrose, que apresentou índice AST/ALT >1, o que já foi descrito na literatura. Pacientes com grave proliferação fibrosa ou cirrose, independente da etiologia, tendem a apresentar índice AST/ALT superior a 1^{19,26}. No que se diz a DHGNA, existem muitas hipóteses em aberto e várias questões para serem esclarecidas. A patogênese da DHGNA ainda permanece uma incógnita para muitos. Sabe-se, entretanto, que diversas circunstâncias associadas podem causar alterações metabólicas que favorecem a lipogênese e conduzem à esteatose^{10,22,52}. Níveis aumentados de ácidos graxos livres podem ocorrer nos pacientes com a resistência à insulina, por causa da habilidade reduzida da insulina de suprimir a lipólise. No fígado, a IR conduz a um aumento da oxidação dos ácidos graxos e da gliconeogênese. A resistência ao efeito supressivo da insulina na produção de VLDL no fígado é um outro defeito postulado em estados insulino-resistentes^{14,22}. Pouco se sabe, também dos fatores que envolvem a progressão da esteatose em esteatohepatite, fibrose e cirrose. Recentes estudos evidenciam que a patogênese da EHNA é multifatorial. Algumas etapas sugeridas nessa evolução incluiriam anormalidades no metabolismo dos lipídios, produção de espécies reativas de oxigênio, aumento da peroxidação dos lipídios, ativação de células estreladas e um padrão anormal na produção de citocinas, conduzindo à injúria hepática e à fibrose. O estresse oxidativo parece então, ser o fator chave no desenvolvimento da EHNA^{21,22,53}.

Em conclusão, a maioria dos nossos pacientes com DHGNA apresentava características compatíveis com o quadro de Síndrome Metabólica, segundo os padrões do NCEP, incluindo obesidade com deposição de gordura visceral, hipertensão, dislipidemia, alteração glicêmica e principalmente a resistência à insulina, que esteve presente em mais de 85% dos pacientes. Desta forma parece clara a relação da reduzida sensibilidade à insulina com a DHGNA, participando como fator etiopatogênico desta doença^{6,18,21,55,56}. Assim como os componentes da Síndrome Metabólica têm em comum em sua patogênese, a

resistência à insulina, isso também acontece na DHGNA, o que sugere uma relação mais dependente entre SM e DHGNA⁵⁴. Os achados deste estudo sugerem então, que a diminuição da atividade da insulina, juntamente com a presença dos diferentes fatores componentes da Síndrome Metabólica, foi um achado precoce e comum na DHGNA e pode ser um fator importante na indução da doença hepática.

CONCLUSÕES

Os resultados discutidos nesse estudo possibilitam concluir que:

1. A prevalência de DHGNA em uma população de grandes obesos mostrou-se elevada, enquanto que a de EHNA foi um achado menos incidente.

2. Os principais fatores associados à ocorrência de DHGNA foram: a obesidade, a resistência à insulina e a hipertensão arterial sistêmica.

3. A índice AST/ALT foi predominantemente menor do que 1, nos pacientes com DHGNA e dessa forma acredita-se que esse índice possa ter um papel auxiliar no diagnóstico diferencial de DHGNA.

4. A idade foi um fator preditivo de DHGNA

5. A DHGNA foi relacionada, positivamente, com a presença de Síndrome Metabólica.

Referências

- MENDIVIL CO. Obesidad y síndrome metabólico. *Acta Med Colomb* 2005; 30:163-167.
- NOMURA H, KASHIWAGI S, HAYASHI J, KAJIYAMA W, TANI S, GOTO M. Prevalence of Fatty Liver in a General Population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27(2):142-149.
- MARCEAU P, BIRON S, HOULD FS, MARCEAU S, SIMARD S, THUNG SN, KRAL JG. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-1517.
- KNOBLER H, SCHATTNER A, ZHORNICKI T, MALNICK SDH, KETER D, SOKOLOVSKAYA N, LURIE Y, BASS DD. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJ Med* 1999;92:73-79
- OLIVEIRA CP. Alterações hepáticas em grandes obesos: avaliações clínico-laboratoriais e histopatológicas antes do tratamento cirúrgico da obesidade [dissertação]. São Paulo (SP): **Faculdade de Medicina (FM)**; 2006.
- PAGANO G, PACINI G, MUSSO G, GAMBINO R, MECCA F, DEPETRIS N, CASSADER M, DAVID E, CAVALLO-PERIN P, RIZZETTO M. Nonalcoholic Steatohepatitis, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome: Further Evidence for the Etiologic Association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
- ZELMAN S. The Liver in Obesity. *Arch Intern Med* 1952;90:141-156.
- LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB, OTT BJ. Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
- LUDWIG J, MCGILL DB, LINDOR KD. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
- YOUNOSI ZM, DIEHL AM, ONG JP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Agenda for Clinical Research. *Hepatology* 2002;35(4):746-752.
- MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G, TOMASSETTI S, MELCHIONDA N. Non-alcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
- CHITTURI S, ABEYGUNASEKERA S, FARREL GC, HOLMES-WALKER J, HUI JM, FUNG C, KARIM R, LIN R, SAMARASINGHE D, LIDDLE C, WELTMAN M, GEORGE J. NASH and Insulin Resistance: Insulin Hypersecretion and Specific Association With the Insulin Resistance Syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.
- COGINOTTI VB, GRAF J. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica. *Endocrinol. Diabetes clín exp* 2005;5(4):434-438.
- MATTEONI CA, YOUNOSI ZM, GRAMLICH T, BOPARAI N, LIU YC, MCCULLOUGH AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.

- 15- SÁNCHEZ N, KUBA D, APONTE J, TAPIA N, BAHENA R, URIBE M. Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. **Annals of hepatology** 2003;2(4):183-185.
- 16- LUYCKX FH, LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. **Diabetes & Metabolism(Paris)** 2000;26(2):98-106.
- 17- MARCHESINI G, BRIZI M, MORSELLI-LABATE AM, BIANCHI G, BUGIANESI E, MCCULLOUGH AJ, FORLANI G, MELCHIONDA N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. **Am J Med** 1999; 107:450-455.
- 18- CHITTURI S, ABEYGUNASEKERA S, FARREL GC, HOLMES-WALKER J, HUI JM, FUNG C, KARIM R, LIN R, SAMARASINGHE D, LIDDLE C, WELTMAN M, GEORGE J. NASH and Insulin Resistance: Insulin Hypersecretion and Specific Association With the Insulin Resistance Syndrome. **Hepatology** 2002;35:373-379.
- 19- ANGULO P, KEACH JC, BATTS KP, LINDOR KD. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. **Hepatology** 1999;30(6):1356-1362.
- 20- NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology** 2003;37(5):1202-1219.
- 21- SANYAL AJ, CAMPBELL-SARGENT C, MIRSHAHI F, RIZZO WB, CONTOS MJ, STERLING RK, LUKETIC VA, SHIFFMAN ML, CLORE JN. Nonalcoholic Steatohepatitis: Association of Insulin Resistance and Mitochondrial Abnormalities. **Gastroenterology** 2001;120:1183-1192.
- 22- MACHADO M, CORTEZ - PINTO H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 2005;17: 823-826.
- 23- SALGADO JR W, SANTOS JS, SANKARANKUTTY AK, SILVA OC. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. **Acta Cirurgica Brasileira** 2006;21 Suppl 21:72-77.
- 24- FARRELL GC, LARTER CZ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. **Hepatology** 2006;43:99-112.
- 25- MARCHESINI G, BUGIANESE E, FORLANI G, CERRELLI F. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology** 2003;37:917-923.
- 26- ZAMIN JR I, MATTOS AA, PERIN C, RAMOS GZ. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da Esteatohepatite Não-Alcoólica. **Arq Gastroenterol** 2002;39(1):22-26.
- 27- KESKIN M, KURTOGLU S, KENDIRCI M, ATABEK ME, YAZICI C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. **Pediatrics** 2005; 115(4):500-503.
- 28- PEREIRA LO, FRANCISCHI RP, LANCHETA JR AH. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47(2):111-127.
- 29- REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease – 1988. **Diabetes** 1988;37:1595-1600.
- 30- ZAMIN JR I, MATTOS AA, PERIN C, RAMOS GZ. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da Esteatohepatite Não-Alcoólica. **Arq Gastroenterol** 2002;39(1):22-26.
- 31- REAVEN G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. **Circulation** 2002;106:286-288.
- 32- OLIVEIRA EP, SOUZA MLA, LIMA MDA. Prevalência de síndrome metabólica no semi-árido baiano. **Arq Bras Endocrinologia Metab** 2006;50(3):456-465.
- 33- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2005;28(suppl 1):37-42.
- 34- WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care** 2004;27(6):1487-1495.
- 35- AHRÉN B, PACINI G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. **European Journal of Endocrinology** 2004;150:97-104.
- 36- MARCHESINI G, FORLANI G. NASH: From liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. **Hepatology** 2002;35:497-499.
- 37- CLARK JM. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. **J Clin Gastroenterol** 2006;40 Suppl 1:5-10.
- 38- BACON BR, FARAVASH J, JANNY CG, NEUSCHWANDER-TETRI BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology** 1994; 107:1103-1109.
- 39- NONOMURA A, MIZUKAMI Y, UNOURA M, KOBAYASHI K, TAKEDA Y, TAKEDA R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. **Gastroenterol Jpn** 1992;27(4):521-528.
- 40- COSTA LOBF, VIANA AOR, OLIVEIRA M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet** 2007;29(1):10-17.
- 41- LOPES HF. Hipertensão arterial e síndrome metabólica: Além da associação. **Rev Soc Estado de São Paulo** 2003;1:64-77
- 42- OLIVEIRA EP, SOUZA MLA, LIMA MDA. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab** 2005; 41(4):237-243
- 43- GELONEZE B, TAMBASCIA MA. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50(2): 208-215.
- 44- FERRARA CM, GOLDBERG AP. Limited Value of the Homeostasis Model Assessment to Predict Insulin Resistance in Older Men with Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes Care** 2001;24(2):245-249.
- 45- FERREIRA AP, OLIVEIRA CER, FRANÇA NM. Síndrome metabólica em crianças obesas e fatores de risco para doenças cardiovasculares de acordo com a resistência à insulina (HOMA-IR). **J Pediatr (Rio J)** 2007;83(1):21-26.
- 46- MAMO JCL, WATTS GF, BARRETT HR, SMITH D, JAMES AP, PAL S. Postprandial dyslipidemia in men with visceral obesity an effect of reduced LDL receptor expression?. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001;281:626-632.
- 47- BUGIANESI E, GASTALDELLI A, VANNI, GAMBINO R. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms. **Diabetologia** 2005;48:634-642.
- 48- ARAYA V, VALERA JM, CONTRERAS J, CSENDES A, DÍAZ JC, BURDILES P, ROJAS J, MALUENDA F, SMOK G, PONIACHIK J. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico em pacientes com enfermedad por hígado graso no alcohólico. **Rev Med Chile** 2006; 134:1092-1098.
- 49- MCCULLOUGH AJ. Update on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **J Clin Gastroenterol** 2002;34(3):255-262.
- 50- FALCK-YTTER Y, YOUNOSSI ZM, MARCHESINI G, MCCULLOUGH AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. **Semin Liver Dis** 2001;21:17-26.
- 51- CARVALHEIRA JBC, SAAD MJA. Doenças Associadas à Resistência à Insulina/Hiperinsulinemia, Não Incluídas na Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50(2):360-367.
- 52- ZECCHIN HG, CARVALHEIRA JBC, SAAD MJA. Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina na Síndrome Metabólica. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 2004;14(4):574-589.
- 53- McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. **Diabetes Care** 2001;24(3):460-464.
- 54- MATHER KJ, HUNT AE, STEINBERG HO, PARADISI G, HOOK G, KATZ A, QUON MJ, BARON AD. Repeatability Characteristics of Simple Indices of Research Applications. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(11):5457-5464.

Agradecimento

Agradecemos ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Conflito de interesses: Mirnaluci P. Ribeiro Gama Palestrante pela Novartis e Medtronic

Endereço para correspondência:
Bruna Blum
Alameda Augusto Stefeld 2134
Bigorilho – Curitiba – Paraná
CEP 80520560

Recebido em 12-03-2007
Revisado em 27-04-2007
Aceito em 02-05-2007

ARTIGO ORIGINAL

MACULOPATIA E CERATOPATIA EM USUÁRIOS DE ANTIMALÁRICOS

Maculopathy and ceratopathy in antimalarial users

CLAUDINE J C BURKIEWICZ*
LEONARDO SCHMIDT*
MARILIA B SILVA*
THELMA L SKARE*

Descritores: Antimaláricos, Degeneração macular, Ceratopatia
Key words: Antimalarial, Macular degeneration, Ceratopathy.

Resumo

Justificativa: A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos amplamente utilizados para tratamento das doenças do tecido conjuntivo como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren e osteoartrite de mãos. Seus efeitos colaterais mais temidos são os depósitos corneais e retinopatia.

Material e métodos: Foram estudados os prontuários dos pacientes portadores de artrite reumatóide do ambulatório de reumatologia do Hospital Evangélico de Curitiba e usuários de antimaláricos (total de 167) para alterações oculares secundárias ao medicamento.

Resultados: Em 5 pacientes existia diagnóstico de maculopatia e em 4 o diagnóstico de ceratopatia por cloroquina, com associação positiva para idade avançada e com tempo de uso.

Conclusão: A ceratopatia e maculopatia por antimaláricos ocorreram em pequena proporção de usuários de cloroquina (2,4% e 3% respectivamente), não sendo encontrado este efeito adverso nos usuários de hidroxicloroquina. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 710-712.**

Abstract

Background: Chloroquine and hydroxychloroquine are widely used drugs indicated for treatment of connective tissue diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and hand osteoarthritis. The most feared side effects of these medications are corneal deposits and maculopathy.

Material and methods: We reviewed the charts of 167 patients with rheumatoid arthritis from rheumatology unit of Hospital Evangélico de Curitiba for ocular side effects of this medication.

Results: There was maculopathy in 5 patients using chloroquine and in 4 of them, there was ceratopathy. This finding had a positive association with older age and prolonged use of this medication.

Conclusions: Antimalarial ceratopathy and maculopathy occurred in a small proportion of chloroquine users (2,4 and 3% respectively). These side effects weren't found in hydroxychloroquine patients. **Endocrinol diabetes clín exp 2007; 710-712.**

INTRODUÇÃO

Os antimaláricos são medicamentos amplamente prescritos na reumatologia para tratamento da artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), dermatomiosite, síndrome do anticorpo antifosfolípide e, mais recentemente osteoartrite¹. Os compostos sintéticos mais usados são a clo-

roquina e a hidroxicloroquina².

Esta medicação é bem tolerada, tendo nível de toxicidade relativamente baixo. Dentre os efeitos colaterais mais temidos estão os oftalmológicos sendo a cloroquina mais tóxica do que a hidroxicloroquina neste contexto². Todavia, devido ao menor custo, a cloroquina ainda é amplamente utilizada, principalmente nos países em desenvolvimento como o nosso.

Estas drogas podem causar, nos olhos, diplopia, ceratopatia e retinopatia³. A mais grave destas formas de envolvimento é a retinopatia por ser irreversível e causar perda importante da acuidade visual. Estas drogas depositam-se no epitélio pigmentado da retina, principalmente ao redor da mácula, formando anéis concêntricos de pigmentação e des-pigmentação, o que é conhecido classicamente como lesão em "olho de boi". Com a evolução do processo, todo o epitélio se atrofia e o fundo de olho toma aspecto semelhante ao visto na retinite pigmentosa. Em casos precoces observa-se perda do reflexo foveal e pequenos pontos salpicados pigmentados ao redor da mácula³.

Como a detecção precoce da retinopatia é mandatória, uma vez que a suspensão do medicamento interrompe a instalação do processo, reumatologistas costumam referir pacientes em uso de antimaláricos para avaliação periódica com o oftalmologista^{2,3}.

O uso de doses mais baixas de antimaláricos tem reduzido a prevalência da maculopatia, reduzindo o aparecimento desta forma de efeito colateral².

Este estudo foi feito com o intuito de verificar a prevalência de ceratopatia e maculopatia por antimaláricos em pacientes usuários deste medicamento para tratamento de AR e LES.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários de 167 pacientes acompanhados no ano de 2000 a 2005 no ambulatório de reumatologia do HUEC, com artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico e usuários de antimaláricos. Coletaram-se dados quanto ao aparecimento de manifestações oculares secundárias ao uso deste medicamento, tempo de uso, idade e sexo dos pacientes.

O serviço de reumatologia do HUEC tem como rotina encaminhar o paciente em uso deste medicamento para avaliação oftalmológica a cada 6- 8 meses. As doses máximas usadas não ultrapassam 150 mg de difosfato de cloroquina/dia ou 400 mg de hidroxicloroquina/dia.

Os dados obtidos foram submetidos a estudo por tabelas de frequência e contingência; foram usados os testes de qui-quadrado, *Fisher e Mann Whitney* conforme indicado. Nível de significância de 5%.

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

RESULTADOS

Dos 167 pacientes estudados, 10 usavam hidroxicroloquina e o restante difosfato de cloroquina; 20 eram homens e 142 eram mulheres. Estes pacientes tinham idade entre 22 e 84 anos (média de $51,1 \pm 13,96$ anos) e usaram os antimaláricos pelo período de 1 a 189 meses (média de $34,7 \pm 33,3$ meses).

Em 5 pacientes (ou 2,99%) existia diagnóstico de maculopatia e em 4 (ou 2,41%) o diagnóstico de ceratopatia por

cloroquina.

Nenhum dos pacientes com hidroxicroloquina teve estes efeitos colaterais (todos eram de difosfato de cloroquina). Em nenhum dos casos de maculopatia observou-se perda importante da acuidade visual, sendo o medicamento interrompido assim que as alterações de fundo de olho foram constatadas.

Estudando-se a ocorrência da ceratopatia de acordo com idade, sexo do paciente e tempo de uso de medicamento, observaram-se os dados da tabela 1.

TABELA 1- CERATOPATIA PELA CLOROQUINA			
	Com ceratopatia (n=4)	Sem ceratopatia (n=163)	p
Relação homem: mulher	0:4	20:138	1,0
Idade do pacientes	55 a 80 anos média $65,7 \pm 11,1$ a.	22 a 84 anos média $50,8 \pm 13,7$ a.	0,03
Tempo de uso	9 a 89 meses média $49,2 \pm 33,3$ m.	1 a 189 meses média $34,5 \pm 33,02$ m.	0,305

*Estes achados estão representados nos gráficos da figura 1

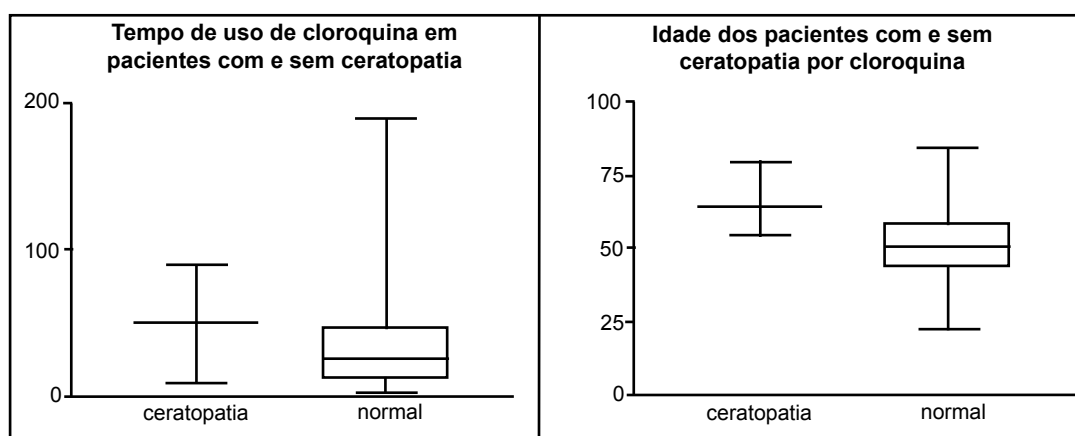


FIGURA 1. CERATOPATIA POR CLOROQUINA

Estudando-se a ocorrência da maculopatia, obtiveram-se os dados resumidos na tabela 2.

TABELA 2- MACULOPATIA POR CLOROQUINA			
	Com maculopatia (n=5)	Sem ceratopatia (n=163)	p
Relação homem: mulher	0:5	20:137	1,0
Idade do pacientes	54 a 82 anos media $65,4 \pm 10,9$ a.	22 - 84 $50,3 \pm 13,8$ a.	0,019
Tempo de uso	27 a 143 meses média $82,4 \pm 47,2$ m.	1 a 189 meses média $32,4 \pm 31,44$ m.	0,009

Estes achados estão representados nos gráficos da figura 2.

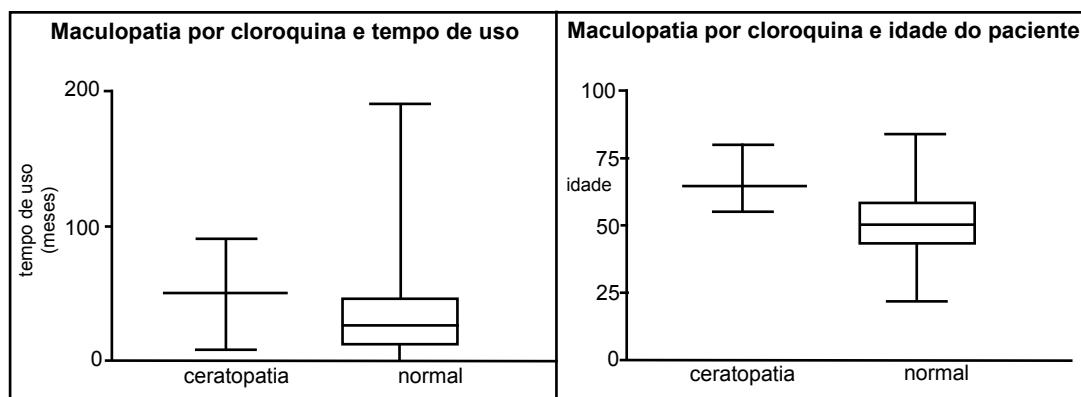


FIGURA 2- MACULOPATIA POR ANTIMALÁRICOS

DISCUSSÃO

Os antimaláricos têm sido usados no tratamento de várias doenças reumáticas desde 1940, quando, na 2ª Guerra Mundial, soldados aliados que estavam no Pacífico usaram mepacrina para profilaxia de malária e notaram que melhoravam de artrite reumatóide e de lúpus⁴. Desde então vários estudos têm confirmado a eficácia destes medicamentos nas doenças reumatológicas.

No lúpus, eles atuam melhorando as manifestações cutâneas e a fotossensibilidade, além de prevenir surtos de agudização da doença. O efeito fotoprotetor é útil, também, no tratamento das lesões cutâneas de dermatomiosite. Na artrite reumatóide, ajudam a manter controle da atividade inflamatória⁵. Os antimaláricos têm sido efetivos, também, no tratamento de quadros de osteoartrite erosiva de mãos e melhoram os sintomas de secura de mucosas em pacientes com Síndrome de Sjögren^{5,6}. Atualmente outros benefícios advindos de seu uso vêm sendo descobertos como diminuição nos níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL em pacientes com LES; melhoria do perfil glicêmico em pacientes diabéticos e ação antiagregante plaquetária, a qual é largamente explorada em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide, inclusive em pacientes grávidas^{1,7,8}.

Como se vê, a aplicação deste grupo de medicamentos é muito grande. Todavia, estas drogas têm efeitos colaterais. Veja, na tabela 3, os principais.

TABELA 3 – EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIMALÁRICOS ¹	
Gerais	Mal estar e irritabilidade
Gastrointestinais	Náusea, diarreia, anorexia, perda de peso e cólicas, alteração da função hepática
Pele	Prurido, urticária, alopecia, descoloração amarelo ou preto-azulada da pele e unhas,
Sistema nervoso central	Cefaléia, tonturas, insônia, tinitus e surdez neuro-sensorial
Oftalmológicos	Ceratopatia, retinopatia, paralisia de musculatura extra-ocular
Outros efeitos mais raros: miopatia, cardiomiopatia, arritmias, leucopenia e anemia aplástica	

A despeito da extensa relação de efeitos adversos possíveis, estes medicamentos são muito bem aceitos. As complicações mais comuns são as gastrointestinais mas, as que causam maior preocupação, pela alta morbidade, são as oculares. As lesões oculares mais comuns são a retinopatia e ceratopatia. Esta última é dose-dependente, reversível, refletindo a excreção da droga pela lágrima⁵. A retinopatia causa defeito de visão central, é irreversível e parece estar relacionada não só com a dose mais também com o tempo de uso do medicamento^{2,3}. Alterações de função renal e hepática parecem predispor ao aparecimento da retinopatia².

Para que a retinopatia seja evitada, o Colégio Real de Oftalmologia recomenda o uso da hidroxycloquina e de que um *screening* com oftalmologista seja feito anualmente^{9,10}. Em nosso serviço, uma vez que a cloroquina é usada mais frequentemente que a hidroxycloquina (por razões sócio-econômicas) esta triagem é feita com maior frequência: a cada 6 - 8 meses. A avaliação oftalmológica é feita com exame de fundo de olho, análise do campo visual e estudos com angiofluoresceína.

Um estudo americano feito com 1.556 pacientes de 11 centros médicos, usando hidroxycloquina, identificou um risco de 1,7% de possibilidade de retinopatia. O risco em pacientes usando doses abaixo de 6,5 mg/kg/dia desta droga foi de zero¹⁰.

No presente estudo encontramos uma baixa prevalência tanto da maculopatia como da ceratopatia. Encontramos, também, uma associação entre o aparecimento da maculopatia e ceratopatia com idade dos pacientes, mostrando que os indivíduos idosos são mais susceptíveis a estes efeitos colaterais e, portanto, devem ser acompanhados com maior cuidado. Uma outra explicação para este fato é o de que a maculopatia pela cloroquina seja confundida com alterações próprias da idade. Observou-se, também um aumento da maculopatia associado ao uso prolongado do medicamento, aspecto este já ressaltado pela literatura.

Com os devidos cuidados, pode-se considerar que antimaláricos são drogas seguras. Graças à descoberta de suas novas potencialidades terapêuticas e ao seu baixo custo, pode-se dizer, como já comentado, que estes medicamentos se parecem com bons vinhos. **“Quanto mais velhos, melhores”**⁴.

Referências

- 1- D'CRUZ D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus. *Lupus* 2001;10:248-51.
- 2- ARAIZA-CASILLAS R, CÁRDENAS F, MORALES Y, CARDIEL MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004;13:119:24.
- 3- RAINES MF, BHARGAVA SK, ROSEN ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:1726-31.
- 4- WALLACE DJ. Antimalarials - the real advance in lupus. *Lupus* 2001;385-7.
- 5- SKARE TL. Outros medicamentos usados em reumatologia. In Skare TL (ed). **Reumatologia : princípios e prática**. Ed Guanabara Koogen 1999, Rio de Janeiro, 69-76.
- 6- BRYANT LR, DES ROSIER KF, CARPENTER MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1527-31.
- 7- AHMANN P, GLADMAN DD, UROWITZ MB, YUEN K, HALLET D, BRUCE IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26: 325-30.
- 8- ATRAROP A, CONSOLI G, MAGNO M. Hydroxycloquine in decompensated, treatment refractory noninsulin dependent diabetes mellitus. A new job for and old drug? *Ann Intern Med* 1990; 112: 678-1.
- 9- ELDER A, CRAHAM E, JONES S, SILMAN A, TULLO A. The royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye* 1998; 907-9.
- 10- MUNZ SJ, PASCHAL J, COHEN HB, PINCE KL, PETERSON T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1482-6.

Conflito de interesses: nenhum

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

Recebido em 06-06-2007
Aceito em 14-06-2007

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA GLICEMIA E SUA RELAÇÃO COM ESTADO NUTRICIONAL E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL EM POLICIAIS MILITARES DA 6º BPM DE CASCAVEL-PR

Evaluation of glycemia and its relation with nutritional and abdominal circumference in military policemen of 6th military policemen battalion from Cascavel city-Paraná State.

ANA PAULA SCHOLZ¹
ANA FLÁVIA DE OLIVEIRA²
ELIS CAROLINA DE SOUZA FATEL³

Palavras Chave: Policiais Militares, Diabetes *Mellitus*, Obesidade.
Key Words: Military Policemen, Diabetes Mellitus, Obesity

Resumo

Objetivo: Avaliar glicemia, gordura abdominal e excesso de peso nos policiais militares, verificando se houve relação entre estas variáveis.

Métodos: Foram avaliados 198 Policiais Militares do Sexto Batalhão da Polícia Militar de Cascavel-PR. Avaliou-se a glicemia ao acaso (valor de corte pré-estabelecido ≥ 140 mg/dl), a circunferência da cintura e o índice de massa corporal.

Resultados: Apresentaram excesso de peso 125 (63,1%) dos policiais avaliados, porém o risco para doenças cardiovasculares avaliado por circunferência abdominal, esteve presente em apenas 25 (12,6%). Apresentaram diabetes *mellitus* 2 (1%) policiais. Dentre estes apenas um indivíduo apresentou diagnóstico de obesidade.

Conclusões: Apesar de alto índice de sobrepeso e obesidade, observou-se baixa prevalência de diabetes *mellitus* e não se encontrou relação estatisticamente significativa ($p=0,33$ e $p=0,29$) entre os indicadores antropométricos e a presença de diabetes *mellitus*. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 713-716.**

Abstract

Objective: To evaluate glycemia (cut off value ≥ 140 mg/dl), abdominal fat and weight excess in the military policemen checking if there was relation among these variables.

Method: 198 military policemen of the Sixth Military Policemen Battalion from Cascavel-PR were evaluated. Plasma glucose, waist circumference and body mass index were obtained.

Results: 125 (63,1%) of the evaluated policemen showed weight excess, but the risk of cardiovascular disease through of abdominal circumference was present in just 25 (12,6%) of them. Two (1%) policemen showed diabetes mellitus. From this number just one person showed obesity diagnosis.

Conclusions: In spite of the high index of overweight and obesity, it was observed low prevalence of diabetes mellitus and it was not found relation statistically significant ($p = 0.33$ and $p = 0.29$) between the body mass measures and the presence of diabetes mellitus. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 713-716.**

INTRODUÇÃO

Os sintomas do diabetes *mellitus* são conhecidos desde 1550 antes de Cristo, sendo portanto, esta doença muito antiga¹. O diabetes *mellitus* é caracterizado pela alta concentração de glicose no sangue, resultante de deficiência da secreção ou ação da insulina². Hoje esta doença é apontada mundialmente

como problema de saúde pública³.

Existe alta prevalência de diabetes *mellitus* não diagnosticado sendo que 25% dos indivíduos apresentam complicações no momento do diagnóstico⁴. Segundo Filho et al dentre as doenças desencadeadas pelo diabetes *mellitus* não diagnosticado tem-se o surgimento de insuficiência renal crônica, acidente vascular encefálico, doença coronariana, retinopatia e lesão arterial dos membros inferiores⁵. No diabetes tipo 2 a doença cardiovascular é responsável por 80% dos óbitos⁶. Desta forma, é de suma importância que o diagnóstico do diabetes *mellitus* seja cada vez mais precoce¹.

Os principais fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento do DM2 são idade e fatores genéticos. Dentre os modificáveis estão hipertensão arterial, obesidade principalmente a visceral, inatividade física, estresse, que estão diretamente relacionadas à resistência à insulina³. Segundo Schaan et al, é muito provável que a alta prevalência de diabetes *mellitus* no Brasil seja decorrente do aumento do excesso de peso na população⁷.

O diagnóstico de obesidade é feito quando o índice de massa corporal (IMC) é maior que 30, sendo este dado insuficiente quando analisado isoladamente, principalmente para determinar a gordura corporal e a distribuição de tecido adiposo. Diversos trabalhos publicados na última década confirmam a importância da distribuição da gordura corporal nas alterações metabólicas causadas pela obesidade, como a resistência à insulina com conseqüente aumento da glicemia⁸. Os indicadores antropométricos utilizados para verificar a distribuição central de tecido adiposo são as medidas da circunferência de cintura e do quadril, sendo que se pode utilizar a medida isolada de circunferência de cintura (CC)^{9,10}.

Devido à relação existente entre a adiposidade e o aumento da probabilidade de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, o objetivo deste estudo foi avaliar a glicemia aleatória, gordura abdominal e excesso de peso nos policiais militares, verificando se houve relação entre estas variáveis; além de despertar o interesse sobre este assunto nesta população estudada.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa faz parte do projeto de extensão "Programa de Educação em Nutrição: Acompanhamento de Militares do Exército e da Polícia do Oeste do Paraná". O estudo foi realizado no 6º BPM em Cascavel, PR. Foram incluídos no estudo policiais militares com idade entre 21 e 50 anos, todos voluntários, totalizando 198. Foram excluídos aqueles que não

¹Curso de Nutrição da Faculdade Assis Gurgacz. - Nutrição e Metabolismo na Prática Clínica - Universidade Estadual de Londrina.

²Curso de Nutrição da Faculdade Assis Gurgacz, Curso de Tecnologia de Alimentos - UTFPR, Curso de Nutrição - UNIFESP-EPM.

³Curso de Nutrição da Faculdade Assis Gurgacz, Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Londrina.

aceitaram participar da pesquisa e/ou não assinaram o termo de consentimento livre-esclarecido. Encontrou-se resistência por parte de alguns policiais durante a coleta de dados, uma vez que a coleta foi realizada dentro do local de trabalho. Muitos policiais escalados para a coleta de dados, em sua grande maioria, estava de pós-plantão de 12 e/ou 24 horas, cansados, sem roupas adequadas para a coleta do peso e muitas vezes apresentavam-se nervosos e sem paciência dificultando o trabalho. Porém, estes fatores não afetaram a qualidade dos dados obtidos.

As variáveis estudadas foram: glicemia ao acaso com um valor de corte pré estabelecido (≥ 140 mg/dl), já usado para estudo epidemiológico no Brasil⁴, circunferência de cintura e índice de massa corporal.

A medida da glicemia foi realizada na própria sede da polícia militar, com glicosímetro digital (Accu-Chek GO; Roche Diagnosis) e tiras teste do mesmo aparelho, lancetador Accu-Chek Softclix[®] Pro e suas respectivas lancetas, graduado de 1 a 3 em grau crescente de profundidade de penetração (profundidade: 1 = menor; 2 = média; 3 = maior). A medida da glicemia foi realizada aleatoriamente considerando-se como rastreamento positivo aqueles em que a glicemia capilar foi maior ou igual a 140 mg/dl⁴. Estes repetiram o exame no dia seguinte em jejum e foram encaminhados para avaliação médica.

A avaliação do peso e da estatura foi feita conforme a preconização do Ministério da Saúde. O peso foi obtido em quilogramas (Kg), usando balança digital da marca Filizola, com capacidade para 150Kg e variação de 0,1 kg. A estatura foi medida com fita métrica inelástica de 150 cm de comprimento, afixada em parede plana, sem rodapé, a 50 cm do chão.

Para a avaliação do IMC utilizou-se o critério proposto pela Organização Mundial da Saúde que estabelece os seguintes limites de corte para o IMC: < 18.5 kg/m² baixo peso, IMC entre 18.5 - 24.9 kg/m² normal, IMC entre 25.0 - 29.9 kg/m² sobrepeso, IMC 30.0 - 34.9 kg/m² obesidade grau I, IMC entre 35.0 - 39.9 kg/m² obesidade grau II e IMC ≥ 40.0 kg/m² obesidade grau III^{11,12}.

Para medir a circunferência de cintura, utilizou-se fita métrica inelástica de 150 cm, medindo-se o ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. A avaliação da circunferência da cintura foi classificada de acordo com o NCEP-ATPIII, que considera como risco muito elevado de doenças associadas à obesidade a medida da cintura ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens¹³.

Todos os participantes deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR.

Análise Estatística

Para tabulação e análise descritiva dos dados foi utilizado o programa *Epi-Info* versão 6.02¹⁴. Para análise estatística dos dados utilizou-se o Programa Estatístico *Statistics*, sendo utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson* para correlacionar as variáveis: glicemia com a circunferência abdominal e glicemia com o índice de massa corporal; sendo que este teste pode ser entendido como uma "medida do grau de relacionamento linear entre duas

variáveis aleatórias"¹⁵. O coeficiente de correlação *Pearson R* varia de -1.00 até +1.00, onde o valor -1.00 representa uma correlação negativa, enquanto que o valor +1.00 representa uma correlação positiva. O valor 0.00 representa a ausência de correlação. Fixou-se o nível de rejeição da hipótese de nulidade em 0,05 ($p < 5\%$).

RESULTADOS

Foram avaliados 198 policiais militares sendo prevalente o gênero masculino 186 (93,9%). A idade mostrou-se homogênea onde a média e desvio padrão foi, respectivamente, 35,4 \pm 6,4 anos e a mediana de idade foi de 35 anos. Na tabela 1 pode-se verificar o estado nutricional dos policiais militares através do índice IMC. Observa-se alto índice de excesso de peso. Na soma entre os policiais, com diagnóstico de sobrepeso e obesidade, encontrou-se um total de 125 (63,1%). Apenas 72 (36,4%) apresentavam-se com o diagnóstico de eutrofia por este indicador.

Na tabela 2 pode-se observar que, apesar do alto número de policiais com diagnóstico de sobrepeso e obesidade, a presença de um fator de risco associado à avaliação da cintura esteve presente em apenas 25 (12,6%) policiais.

A análise da glicemia mostrou que 4 (2%) policiais apresentavam níveis glicêmicos acima do screening determinado e após a reavaliação em 2 (1%) foi diagnosticado diabetes mellitus. Este resultado pode ser verificado na tabela 3.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas: glicemia ao acaso, circunferência abdominal e índice de massa corporal, como pode ser observado na tabela 4.

A tabela 5 descreve as características antropométricas dos policiais que apresentaram rastreamento positivo. Os participantes 1 e 2, estavam com idade acima de 40 anos, com diagnóstico nutricional de eutrofia e o indicador circunferência da cintura não se associou a outros fatores de risco ou doenças relacionados ao excesso de peso. O participante 3, que apresentou glicemia em 251 mg/dl, tinha idade acima de 40 anos, apresentava-se obeso e com a circunferência abdominal acima de 102. E o participante 4, que apresentou glicemia de 547mg/dl, tinha 34 anos, era construtor na polícia militar e encontrava-se eutrófico e com circunferência da cintura abaixo dos valores de risco, porém relatou ter perdido muito peso (20kg) em 2 meses.

Nos participantes 1, 2, 3 e 4 foi repetido o exame de glicemia capilar em dois dias consecutivos e encaminhados para avaliação médica. Dentre esses casos de rastreamento positivo, os participantes 3 e 4 foram confirmados posteriormente como diabéticos e seguiram tratamento clínico. Esse diagnóstico era desconhecido para os participantes.

DISCUSSÃO

O gênero masculino foi prevalente nesta amostra, totalizando 186 (93,9%) policiais. Esta alta prevalência pode ser devido à necessidade de força física, aptidão física e outras atividades que são necessários para seguimento dessa profissão.

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF)

Tabela 1 - Estado nutricional dos policiais militares avaliados

Estado Nutricional	nº	%
Desnutrido	1	0,5
Eutrófico	72	36,4
Sobrepeso	86	43,4
Obeso Grau I	34	17,2
Obeso Grau II	1	0,5
Obeso Grau III	4	2,0
Total	198	100%

Tabela 2 - Classificação do risco associado à obesidade segundo o indicador circunferência da cintura.

Avaliação do risco	nº	%
Apresenta risco	25	12,6
Não apresenta risco	173	87,4
Total	198	100%

Tabela 3 – Avaliação da glicemia ao acaso dos participantes

Glicemia (mg/dl)	nº	%
Abaixo de 140	194	98
140 a 199	2	1
Maior ou igual	2	1
Total	198	100%

Tabela 4 - Correlação entre glicemia ao acaso, circunferência de cintura e índice de massa corporal

	Glicemia		
	r	p	n
Circunferência de cintura	-0,06	0,33	198
Índice de massa corporal	-0,07	0,29	198

Tabela 5 - Descrição dos dados antropométricos dos participantes que apresentaram glicemia ao acaso maior que 140 mg/dl.

Participante	valor da glicemia	circunferência de cintura (cm)	IMC
1	147	89	22
2	154	75	21
3	251	111	30
4	547	79	23

realizada pelo IBGE¹⁶ o excesso de peso no brasileiro adulto teve prevalência de 40%, utilizando para este diagnóstico o IMC ≥ 25 Kg/m². Em nosso estudo encontrou-se 125 (63,1%) participantes com excesso de peso (IMC ≥ 25), representando percentual relativamente mais alto comparado com a referência da população brasileira, sendo este dado considerado alarmante, frente à importância da saúde nestes profissionais que lidam com a segurança pública.

A ADA (1997) coloca que o índice de massa corporal ≥ 27 Kg/m² constitui um dos critérios para investigar diabetes *mellitus*, sendo a obesidade um dos fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2¹⁷. No estudo não houve relação estatisticamente significativa entre excesso de peso (adiposidade) e glicemia nesta população ($p=0,29$), pois 194 (98%) participantes apresentaram glicemia normal, mesmo com o excesso de peso apresentado. Se fosse realizado glicemia de jejum de 12 horas e/ou teste de tolerância oral à glicose (TOTG), conforme preconizado pela ADA (2004), talvez fosse encontrado uma maior prevalência de distúrbios do metabolismo da glicose¹⁸.

Em levantamento feito com um grupo de obesos na Faculdade de Medicina da USP, 15,4% dos 474 indivíduos estudados apresentavam diabetes *mellitus*, relatando ainda que este resultado mostrou relação com o IMC¹⁹. Segundo Corrêa, *et al* que avaliou a influência da gordura corporal no controle clínico e metabólico de pacientes com diabetes tipo 2, a glicemia capilar em sua população estudada correlacionou-se significativamente com o IMC e circunferência abdominal, mas ressalta-se que os participantes já eram diabéticos²⁰

Também não se encontrou relação estatisticamente significativa ($p=0,33$) entre aumento da circunferência de cintura e glicemia nesta população, talvez devido à forma de

rastreamento. É válido ressaltar que apesar de apresentar falhas este tipo de rastreamento já foi usado por *Georg et al* em pesquisa semelhante a esta⁴. Importante lembrar que o tipo de rastreamento usado neste trabalho foi devido à dificuldade de obtenção de exames de jejum nesta população que desenvolve trabalho físico importante e que se alimenta nas primeiras horas da manhã preparando-se para um esforço físico pesado.

Foram diagnosticados 2 (1%) indivíduos com diabetes *mellitus* na população estudada. Em um programa de rastreamento do diabetes *mellitus* no Brasil usou-se o valor de corte de glicemia ≥ 140 mg/dl sendo encontradas 3,4 milhões de glicemias alteradas (15,7%)⁴. Todos os indivíduos com a glicemia proposta alterada, foram encaminhados para reconfirmação pelos métodos padrões de diagnóstico poupando-se gastos desnecessários⁴. Considerando-se que a prevalência de diabetes *mellitus* não diagnosticado na população brasileira seja de 4,8%, o percentual encontrado em nosso estudo foi considerado baixo, talvez, pela amostra pequena.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do alto índice de sobrepeso e obesidade, observou-se baixa prevalência de diabetes *mellitus*, sendo que o método de rastreamento da glicemia proposto não se correlacionou com nenhum fator de risco apresentado. Se fosse realizada glicemia plasmática de jejum ou o TOTG, este resultado poderia ser diferente, porém estes métodos não foram utilizados nesta pesquisa devido à dificuldade de realizá-los durante o período de trabalho da população estudada. Pode-se observar que esta pequena intervenção despertou o interesse sobre a doença, bem como a preocupação com sua prevenção, o que gerou uma resposta positiva à esta avaliação.

Referências

- 1- OLIVEIRA GJ. Diabetes e sua História in, OLIVEIRA GJ, OLIVEIRA EM. **Diabetes e Você**, Juiz de Fora, Editar, 2003; 408.
- 2- HENRIQUES JLM. Diabetes e Classificação in, OLIVEIRA GJ; OLIVEIRA EM. **Diabetes e Você**, Juiz de Fora, Editar, 2003; 408.
- 3- ORTIZ MCA, ZANETTI ML. Diabetes Mellitus: Fatores de risco em uma instituição de ensino na área da saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** 2000; 8: 128-132.
- 4- GEORG AE, DUNCAN BB, TOSCANO CM, SCHMIDT MI, MENGINE S, DUARTE C, POLANCZYK CA. Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. **Revista Saúde Pública** 2005; 39: 452-60.
- 5- FILHO RC, CORREA LL, EHRHARDT AO, CARDOSO GP, BARBOSA GM. O Papel da glicemia capilar de jejum no diagnóstico precoce do diabetes mellitus: correlação com fatores de risco cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabolismo** 2002; 46: 255-59.
- 6- STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care** 1993; 16: 434-444.
- 7- SCHAAN BDA, HAEZHEIM E, GUZ I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. **Revista Saúde Pública** 2004; 38: 529-536.
- 8- MARTINS IS, MARINHO SP. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. **Revista Saúde Pública** 2003; 37: 760-67.
- 9- SANTOS DM, SICHIERI RS. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos. **Revista Saúde Pública** 2005; 39: 163-168.
- 10- SAMPAIO LR, FIGUEIREDO VC. Correlação entre o índice de massa corporal e os indicadores antropométricos de distribuição de gordura em adultos e idosos. **Revista Nutrição** 2005; 18: 53-61.
- 11- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Physical status: the use and interpretation of antropometry. Genebra, 1995.
- 12- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. **Genebra**, 1997.
- 13- NCEP-ATP III. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. **Jama** 2001; 285: 2486-97.
- 14- EPI-INFO:-DEAN,AG, DEAN JÁ, BURTON AH, DICKER RC. Epi info, version 6,0: a word processing, database and staisc program for epidemiology on microcomputers. **Georgia, Center of Disease Control**, 1997.
- 15- STATSOFT, Inc. STATISTICA for Windows [Computer program manual]. Tulsa, OK: **StatSoft**, 2001.
- 16- POF- MINISTERIO DA SAUDE. Pesquisa de Orçamentos Familiares: Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimento e do Estado Nutricional no Brasil 2002-2003. **IBGE**, 2004.
- 17- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 1997; 20: 1183-97.
- 18- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2004; 27: S5-S10.
- 19- CERCATO C, SILVA S, SATO A, MANCINI M, HALPERN A. Risco Cardiovascular em uma População de Obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**, 2000; 44: 45-48.
- 20- CORREA FHS, TABOADA G F, JUNIOR CRMA, FARIA A M, CLEMENTE ELS, FUKS AG, GOMES MB. Influência da gordura corporal no controle clínico e metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabolismo** 2003; 47: 62-68.

Conflito de interesses:

Este trabalho está vinculado ao curso de Nutrição da Faculdade Assis Gurgacz – FAG.

Endereço para correspondência:

Ana Paula Scholz

Rua: Ermelino de Leão, 527, Jardim Brasília I, Cascavel-PR.

Telefone (045) 8805-6657.

E-mail: anapaulascholz@yahoo.com.br

Recebido em 24-03-2007

Revisado em 18-04-2007

24-04-2007

09-05-2007

Aceito em 22-06-2007

RELATO DE CASO

HIPOLIPEMIA SECUNDÁRIA À INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE E REVERTIDA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Hypolipemia due to liver insufficiency reverted with liver transplantation

RAFAEL LOCH BATISTA*
LÍLIAN BASSANI*
MAURICIO FRAGA DA SILVA*
PAULO ROBERTO FONTES*

Descritores: Hipolipemia, Cirrose, Transplante de Fígado
Keywords: Hypolipemia, Cirrhosis, Liver Transplant.

Resumo

Relata-se neste artigo casos de dois pacientes que tinham cirrose por hepatite C (HCV) e que apresentavam hipolipemia pré-transplante. Estas alterações metabólicas foram revertidas após a realização do transplante hepático **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 717-718.**

Abstract

In the present article, we describe two cases of patients with cirrhosis for hepatitis C, that had developed hypolipemia as complication of the liver insufficiency. These patients had been submitted the liver transplant. After the liver transplant, the levels of lipoproteins had come back gradually to the normal levels. **Endocrinol diabetes clin exp 2007; 717-718.**

INTRODUÇÃO

No presente relato, descrevem-se dois casos de pacientes com quadro de cirrose por hepatite C, que desenvolveram hipolipemia como complicação da insuficiência hepática. Estes pacientes foram submetidos a transplante hepático. Após a realização do transplante, os níveis das lipoproteínas séricas voltaram gradualmente aos níveis normais. A literatura ainda não apresenta dados da reversão desta complicação após a realização do transplante hepático.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1

JPGS, 61 anos, masculino, com diagnóstico de cirrose (CHILD C) devido a hepatite C há mais de 5 anos. Há mais de 6 meses encontrava-se em lista para transplante hepático. Durante internação hospitalar para realização de paracentese e tratamento de peritonite bacteriana aguda, foi identificada hipolipemia (dados na tabela). Realizou-se transplante hepático cerca de 1 mês após esta internação. A restauração dos níveis lipídicos foi gradual pós-transplante e após 6 meses, alcançou níveis relativamente elevados.

CASO 2

VV, 51 anos, masculino, com diagnóstico de cirrose (CHILD C) devido a hepatite C há 5 anos. Encontrava-se na lista para transplante hepático há 5 meses. Durante internação pré-transplante, a avaliação lipídica demonstrou níveis reduzidos de colesterol total (CT), HDL-colesterol e LDL-colesterol. Os níveis de triglicerídeos eram discretamente elevados (dados na tabela). Após 6 meses de transplante hepático os níveis lipídicos normalizaram-se.

DISCUSSÃO

O fígado é um órgão que desempenha um papel fundamental na síntese e no metabolismo de lipoproteínas.

Atualmente, a associação entre infecção crônica por vírus da Hepatite C (HCV) e alterações no metabolismo lipídico têm sido estudadas¹. Alguns estudos têm mostrado que estes pacientes apresentam hipolipemia e hipobetalipoproteinemia quando comparados com pacientes controle^{1,2}. Hepatite por HCV está relacionada a alterações no metabolismo lipídico, sobretudo hipolipemia (redução de CT, LDL e HDL-colesterol), que parecem estar relacionados com a gravidade da doença², porém, cuja causa ainda não está definida^{3,4}.

Proteínas do vírus do HCV ligam-se à betalipoproteínas (LDL e VLDL) e a imunoglobulinas em pacientes com hepatite C², formando complexos^{2,3,4}. Estes complexos promovem endocitose do HCV via receptor do LDL, o que sugere que as lipoproteínas podem possuir um papel importante no processo de infecção pelo HCV^{2,5}. O mecanismo pelo qual o HCV reduz os níveis dos lípidos sanguíneos ainda não foi elucidado, mas acredita-se que a síntese das VLDLs pelo hepatócito esteja reduzida².

Existem mais de 50 genótipos ligados à hepatite C sendo distintas sua distribuição geográfica. Os mais comuns são o tipo 1a, 1b, 2a e 2b. O genótipo mais relacionado a hipolipemia é o 3a cuja distribuição geográfica é encontrada na Índia e Austrália. Estas alterações que promovem hipolipemia, parecem ser mais prevalentes e mais pronunciadas, em pacientes com genótipo tipo 3a³. Esta maior relação do genótipo 3a com a ocorrência de hipolipemia mantém-se quando fatores como idade e sexo do paciente são controlados^{6,7}. Este genótipo viral tem efeito negativo na formação de betalipoproteínas, provavelmente devido a sua proteína específica do *core*^{5,6,7}. A região pré *core/core* do genoma do vírus da hepatite codifica proteínas que podem inibir a secreção hepática de VLDL, além de induzir esteatose hepática em ratos transgênicos⁸.

Há evidência de que o receptor do LDL é um dos receptores do HCV e experimentos *in vitro* mostraram inibição competitiva de ligação entre HCV e o receptor do LDL pelo LDL^{7,8}.

Em alguns estudos os níveis de antígenos para HCV tiveram uma correlação negativa com o aumento das betalipoproteínas em pacientes com hepatite C crônica⁹. A realização de um transplante hepático de sucesso em pacientes com cirrose hepática por vírus C é capaz de restaurar a função hepática destes pacientes^{5,6,7,8}. Quanto à ocorrência de hipolipemia não há, até o momento, relatos de reversão desta anormalidade bioquímica após transplante.

Em nossos casos, a realização do transplante hepático permitiu a normalização dos níveis de lipídeos sanguíneos. No primeiro caso, houve também a observação de reduzido nível de triglicerídeos no pré-transplante, o que não aconteceu com o caso 2. Comparando os casos, percebemos uma normalização mais rápida dos níveis lipídicos no primeiro, assim como uma maior gravidade de hipolipemia. Não conseguimos, com base apenas nestes dois relatos, encontrar uma causa para

*Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/RS
E-mail: rafael.batista@novartis.com

esta divergência. A correção dos níveis lipídicos ainda não está documentada como um dos benefícios do transplante hepático. No entanto, como o transplante é capaz de normalizar as funções hepáticas, acredita-se que as alterações metabólicas decorrentes da disfunção hepática também sejam normalizadas após transplante.

CONCLUSÃO

Mais estudos são necessários para que se defina a fisiopatologia da relação entre metabolismo lipídico e infecção por HCV e também avaliem a possibilidade de reversão total destas alterações após a realização de transplante hepático.

Caso 1

	CT*	HDL*	LDL*	TG*
Pré-Tranplante Hepático	33	7	17	45
3 meses após Transplante Hepático	168	23	89	179
6 meses após Transplante Hepático	248	55	123	217

Caso 2

	CT*	HDL*	LDL*	TG*
Pré-Tranplante Hepático	80	9	37	172
3 meses após Transplante Hepático	134	26	76	175
6 meses após Transplante Hepático	150	47	91	173

Referências

- SERFATY L, ANDREANI T, GIRAL P et al. Hepatitis C Virus Induced Hypobetalipoproteinemia: A Possible Mechanism for Esteatosis in Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34:428-34
- FABRIS C, FEDERICO E, SOARDO G et al. Blood Lipids of Patients with Chronic Hepatitis: Differences Related to Viral Etiology. *Clin Chem Acta* 1997; 261:159-61
- MAGGI G, BOTELLI R, GOLA D et al. Serum Cholesterol and Chronic Hepatitis C. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28:436-40.
- THOMSEN R, BONK S, THILE A. Density Heterogeneities of Hepatitis C Virus in Human Sera Due to the Binding of B-Lipoproteins and Immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol* 1993; 182:329-34.
- MONAZAHIAN M, BOHME I, BONK S, et al. Low Density Lipoprotein Receptor as a Candidate Receptor for Hepatitis C Virus. *J Med Virol* 1999; 57:223-9.
- McINTYRE N. Plasma Lipids and Lipoproteins in Liver Disease. *Gut* 1978; 19:526-30
- CICOGNANI C, MALAVOLTI M, MORSELLI-LABATE AM, ZAMBONI L, SAMA C, BARBARA L. Serum Lipid and Lipoprotein patterns in Patients with Liver Cirrhosis and Chronic Active Hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157:792-6.
- SIAGRIS D, CHRITOFIDOU M, THEOCHARIS GJ, PAGONI N, PAPANIMITRIOU C, LEKKOU A, THOMOPOULOS K, STARAKIS I, TSAMANDAS AC, LABROPOULOU-KARATZA C. Serum Lipids Pattern in Chronic Hepatitis C: Histological and Virological Correlations. *J Viral Hepat* 2006; 13:56-61

Conflito de interesses:

Rafael Loch Batista é consultor científico da Novartis Biociências

Endereço para correspondência:

Rafael Loch Batista
Rua Coronel Fernando Machado 291/203
Centro Porto Alegre/RS

Recebido em: 31-05-2007

Revisado em: 06-06-2007

Aceito em: 12-06-2007



A respeito da discussão sobre o risco do desenvolvimento de doença cardiovascular e o uso de rosiglitazone

Nós, como endocrinologistas clínicos, no dia-a-dia continuamos perdidos diante da acirrada discussão sobre o uso dos “glitazones” em pacientes diabéticos. O que fazer frente a um paciente compensado, hígido e que nos inquirir sobre a droga?

Os devidos cuidados com o uso dos glitazones, todos nós tomamos, porque somos conhecedores de seus efeitos colaterais, principalmente a retenção de volume e a anemia.

Conservamos o tratamento? Substituímos pelo pioglitazone? Ou não usamos mais qualquer classe dos glitazones? Parece simples para o pesquisador chegar à conclusão do seu uso ou não; porém, difícil para o endocrinologista que não consegue acompanhar através das publicações mais recentes a resposta para a sua dúvida ou para a pergunta de seu paciente.

Sabedores de que temos leitores em cidades do interior onde é difícil o acesso a determinadas publicações, gostaríamos de mostrar o que se diz a respeito do rosiglitazone e os cuidados com seu uso em diabéticos.

Inicialmente apresentamos a conclusão do estudo que iniciou toda a polêmica sobre os efeitos colaterais do Rosiglitazone:

“Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes Steven E. Nissen, Kathy Wolski. New England Journal of Medicine June 14- 2007.” Uma meta-análise realizada por Nissen que chegou à seguinte conclusão:

“Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance. Our study was limited by a lack of access to original source data, which would have enabled time-to-event analysis. Despite these limitations, patients and providers should consider the potential for serious adverse cardiovascular effects of treatment with rosiglitazone for type 2 diabetes”

Este estudo trouxe para os endocrinologistas uma grande apreensão em relação aos pacientes em uso da citada droga. A orientação dada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia foi a seguinte: Cuidado com pacientes de risco, efeitos colaterais tais como edema e anemia tornam mandatória a retirada imediata da droga.

Nesta semana a discussão continua através de duas importantes publicações:

“A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes”

Charles M. Gerrits, Mondira Bhattacharya, Shivaji Manthena, Robert Baran, Alfonso Perez, Stuart Kupfer. Takeda Global Research and Development, Inc., Pharmacoepidemiology and Drug Safety; August 2007

O estudo iniciou em 2003 e terminou em 2006. Os pacientes pertenciam a um grande seguro saúde dos Estados Unidos. Contava com 29.911 sendo 14.807 em uso de pioglitazone e 15.104 em uso de rosiglitazone. O estudo concluiu que o pioglitazone, em comparação com o rosiglitazone, teve cerca de 22% de diminuição do risco relativo para doença cardiovascular em portadores de diabetes tipo 2.

No New England desta semana:

“The Rosiglitazone Story — Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting

Clifford J. Rosen, *New England Journal of Medicine* 08-08-2007”

Em 30 de julho de 2007 cerca de 24 membros do *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee of the Food and Drug Administration (FDA)*, reuniram-se para definir o impasse sobre o uso do Rosiglitazone:

- 1- Foi votada a não retirada da droga do mercado
- 2-Alto risco para pacientes usando nitratos por longo tempo
- 3-Risco em pacientes diabéticos usando insulina concomitante com o nitrato
- 4-Maior risco para isquemia miocárdica com o uso do Rosiglitazone em diabéticos quando comparado ao placebo e à metformina
- 5-Críticas em relação à inclusão de estudos de pequena duração (6 meses) na metanálise

Cita também que o controle da glicemia, através da redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c), não foi capaz de diminuir substancialmente os riscos para doença isquêmica cardíaca, fato este comprovado pelo UKPDS. No *Diabetes Outcome Prevention Trial*, ou ADOPT, houve queda importante da HbA1c em relação à metformina, porém foi grande o risco de insuficiência cardíaca congestiva e isquemia miocárdica. Esperava-se que o impasse fosse resolvido quando fossem publicados os relatos do *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD)*, cujo desenho foi específico para demonstrar o risco vascular com o Rosiglitazone. A grande decepção foi que o RECORD falhou na comprovação de risco ou não, com o uso da droga.

A conclusão é difícil para os médicos que acreditam na integridade de órgãos responsáveis pela liberação de todas as medicações no mercado mundial.

“Recently, there have been calls for the FDA to fund and oversee phase 4 postmarketing studies as a means of determining the safety of newly approved drugs. The two observational studies on thiazolidinediones whose results were presented at our meeting had been performed independently of the manufacturers and the FDA. The indeterminacy of their results, due to the inevitable effects of the many confounding variables inherent in such studies, illustrates why this approach alone will neither solve the overriding problems of drug safety nor ultimately help a chronically underfunded federal agency. There is no doubt that it will be costly to undertake true safety and efficacy studies of new drugs using clinical outcomes as primary measures, but in the long run, these efforts will save time, energy, and money”.

The rosiglitazone story thus carries lessons for scientists, practitioners, and regulators alike. One can only hope that the energy generated by the advisory committee meeting will be channeled into improving the open hearing process to better serve all interested parties.

Finalmente trazemos aos leitores a conclusão da *Cochrane Database Syst Rev*

“Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus.”

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim Sh.

“BACKGROUND: Diabetes has long been recognised as a strong, independent risk factor for cardiovascular disease, a problem which accounts for approximately 70% of all mortality in people with diabetes. Prospective studies show that compared to their non-diabetic counterparts, the relative risk of cardiovascular mortality for men with diabetes is two to three and for women with diabetes is three to four. The two biggest trials in type 2 diabetes, the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and the University Group Diabetes Program (UGDP) study did not reveal a reduction of cardiovascular endpoints through improved metabolic control. Theoretical benefits of the peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) activator rosiglitazone on endothelial function and cardiovascular risk factors might result in fewer macrovascular disease events in people with type 2 diabetes mellitus. OBJECTIVES: To assess the effects of rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes. SEARCH STRATEGY: Studies were obtained from computerised searches of MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Library. SELECTION CRITERIA: Studies were included if they were randomised controlled trials in adult people with type 2 diabetes mellitus and had a trial duration of at least 24 weeks. DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two authors independently assessed trial quality and extracted data. Pooling of studies by means of fixed-effects meta-analysis could be performed for adverse events only. MAIN RESULTS: Eighteen trials which randomised 3888 people to rosiglitazone treatment were identified. Longest duration of therapy was four years with a median of 26 weeks. Published studies of at least 24 weeks rosiglitazone treatment in people with type 2 diabetes mellitus did not provide evidence that patient-oriented outcomes like mortality, morbidity, adverse effects, costs and health-related quality of life are positively influenced by this compound. Metabolic control measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) as a surrogate endpoint did not demonstrate clinically relevant differences to other oral antidiabetic drugs. Occurrence of oedema was significantly raised (OR 2.27, 95% confidence interval (CI) 1.83 to 2.81). The single large RCT (ADOPT - A Diabetes Outcomes Progression Trial) indicated increased cardiovascular risk. New data on raised fracture rates in women reveal extensive action of rosiglitazone in various body tissues. AUTHORS' CONCLUSIONS: New studies should focus on patient-oriented outcomes to clarify the benefit-risk ratio of rosiglitazone therapy. Safety data and adverse events of all investigations (published and unpublished) should be made available to the public”

Editores da revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- título (com tradução para o inglês);
 - nome completo dos autores;
 - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
 - títulos completos dos autores;
 - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
 - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
 - introdução;
 - material ou casuística e método ou descrição do caso;
 - resultados;
 - discussão e/ou comentários (quando couber);
 - conclusões (quando couber);
 - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
 - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
 - as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:
SKARE, T.L. **Reumatologia**: Princípios e Práticas Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262
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 Nomen-clature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 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**.