



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 9 - NÚMERO 3

JULHO / 2009



“O Predador Celular”


NOVO - para pacientes com diabetes tipo 2

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


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


Potencializa Incretinas para um Controle Glicêmico Fisiológico



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


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

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

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

– Não causou ganho de peso em comparação com o placebo¹

– A incidência global de hipoglicemia foi semelhante à observada com o placebo¹

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

Referência bibliográfica: 1. Dados do arquivo MSD-Brazil

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

DPP-4= Dipeptidil peptidase-4

* Dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, de grupos paralelos e controlados com placebo que envolveram pacientes com diabetes tipo 2 avaliaram o perfil de segurança e a eficácia de JANUVIA em pacientes que não obtiveram controle adequado com dieta e exercício. Foi permitido tratamento de resgate com metformina. Os dados demonstrados são do final do período duplo-cego de 18 e 24 semanas ($n = 321$ e 741, respectivamente).

INDICAÇÕES: Monoterapia: JANUVIA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Terapia Combinada: JANUVIA também é indicado para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina ou com um agonista de PPAR γ (por exemplo, glimepirida) quando a dieta e os exercícios, além do agente único, não proporcionam controle glicêmico adequado. **CONTRA-INDICAÇÕES:** JANUVIA é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes. **ADVERTÊNCIAS:** Cuidado: JANUVIA não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetose/diabetes diabética. **Precauções:** em estudos clínicos de JANUVIA como monoterapia e JANUVIA como parte do tratamento combinado com a metformina ou a pioglitazone, as taxas de hipoglicemia relatadas com JANUVIA foram semelhantes às observadas em pacientes que receberam placebo. O uso de JANUVIA em combinação com medicamentos que habitualmente causam hipoglicemia, como as sulfonilúreas ou a insulina, ainda não foi adequadamente estudado. **Insuficiência Renal:** recomenda-se ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e para pacientes com IRT que requerem hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Pacientes com Insuficiência Renal**). **Cuidado:** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem estudos adequados e bem controlados conclusivos em mulheres grávidas; portanto, não se conhece a segurança de JANUVIA nessa população. O uso de JANUVIA, assim como o de outros agentes hipoglicemiantes orais, não é recomendado na gravidez. **Lactação:** a sitagliptina é secretada no leite de ratos lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é secretada no leite humano; portanto, JANUVIA não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nos estudos de interação medicamentosas e nos estudos clínicos, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, pioglitazone, glibenclâmida, simvastatina, sertralina e anticoncepcionais orais (noretindrone ou etinodiol). Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico de digoxina ou de JANUVIA. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores da glicosiltransferase (por exemplo, ciclosporina); em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. Em uma análise de farmacocinética populacional dos estudos fase I e II, foram avaliados 93 medicamentos concomitantes, aproximadamente metade dos quais eliminados predominantemente por via renal, e os resultados sugeriram que a sitagliptina provavelmente não seja suscetível a interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe a seu médico. JANUVIA foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em tratamento combinado, e a incidência global de eventos adversos foi semelhante à relatada com o placebo. A descontinuação do tratamento por eventos adversos clínicos também foi semelhante à observada com o placebo. Em quatro estudos controlados com placebo, três de 24 semanas e um de 18 semanas de duração, 1.082 pacientes receberam 100 mg/dia de JANUVIA e 778 pacientes receberam placebo (dos dois estudos também incluíram 456 pacientes que receberam 200 mg/dia de JANUVIA, duas vezes a dose recomendada). Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido a uma incidência $\geq 1\%$ em pacientes que receberam JANUVIA. A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA foi semelhante à observada com o placebo, com exceção da incidência mais alta de náuseas com a dose de 200 mg/dia abdominal (100 mg de JANUVIA, 3,3%; 200 mg de JANUVIA, 1,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 2,9%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,7%, 0,9%) e diarreia (3,0%, 2,8%, 2,3%). **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** a dose recomendada de JANUVIA é de 100 mg em dose única diária como monoterapia ou em tratamento combinado com metformina ou um agonista de PPAR γ (por exemplo, glimepirida). JANUVIA pode ser tomado com ou sem alimentos. **Pacientes com Insuficiência Renal:** para pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl em homens e $>1,7$ a $\leq 2,5$ mg/dl em mulheres), não é necessário ajuste posológico de JANUVIA. Para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl em homens e $>1,7$ a $\leq 2,5$ mg/dl em mulheres) ou com IRT que requerem hemodiálise, a dose de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. Para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl <30 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>3,0$ mg/dl em homens e $>2,5$ mg/dl em mulheres), a posologia de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA pode ser administrado independentemente das horas da hemodiálise. O clearance de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais, Insuficiência Renal**). **SUPERDOSE:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (inclusive a obtenção de um eletrocardiograma) e terapia de suporte, se necessário. A sitagliptina é moderadamente dializável, por hemodiálise, ainda não se sabe se a sitagliptina é dializável por diálise peritoneal. **REGISTRO MS: 1.0029.0172. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

 **MERCK SHARP & DOHME**


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

“O Predador Celular”

Em 1918 o homem reconheceu a existência de um inimigo microscópico com um grande poder de destruição. Neste ano uma cepa do vírus *influenza* A denominado H1N1 matou cerca de 50 milhões de pessoas no mundo inteiro na chamada gripe espanhola. Em 2005 os cientistas foram capazes de isolar este vírus e em 2009, novamente, estamos diante de uma nova cepa do H1N1 e um novo rastro de medo é espalhado.

Em março de 2009 foi detectado no México uma nova epidemia de *influenza* por H1N1. Em junho de 2009 a Organização Mundial de Saúde alertou o mundo a respeito de uma importante pandemia inter comunitária de alta transmissibilidade em pelos menos dois continentes caracterizando uma epidemia de nível 6.

O H1N1 é um produto de um rearranjo quádruplo entre cepas de *influenza* sendo duas suínas, uma humana e uma aviária. A gripe causada pelo novo vírus *influenza* A/H1N1 "gripe suína" é uma doença transmitida através de secreções respiratórias, principalmente por meio da tosse de pessoas infectadas. A transmissão pode ocorrer quando houver contato próximo em locais fechados, com alguém que apresente sintomas de gripe (febre, tosse, coriza, dores musculares). Caso ocorra transmissão os sintomas podem iniciar no período de 3 a 7 dias após o contato. Não há registro de transmissão da *Influenza* A/H1N1 através da ingestão de carne de porco e derivados.

A "gripe suína" chegou, assustou e matou deixando a certeza de que o homem que chega até a lua, desenvolve nanotécnicas, realiza cirurgia robótica, é incapaz de lutar contra um organismo invisível. Quantos outros estão à espreita e quão poderosos eles poderão ser?

O que é um vírus? Como definir o que não vemos? Que arma poderosa poderia ser usada para enfrentá-los? Na espera de vacina, na corrida contra a mutação do microorganismo, quantas vidas ficam para trás? A guerra pode ser ganha também com astúcia, como a que estamos usando para enfrentar o H1N1. Para a vitória é necessário o conhecer para poder enganar.

Voltemos aos bancos escolares para a definição de vírus:

“Virus é um agente biológico que se reproduz dentro da célula, forçando-a a reproduzir centenas de cópias do original, numa enorme velocidade”. Novos vírus produzidos pelas células humanas re-infectam outras células e assim sucessivamente. Existem cerca de 2000 cepas de vírus conhecidos. Os microorganismos são constituídos por DNA, outros por RNA. Muitos deles como a *influenza* carregam apenas 8 genes comparados aos “poderosos” humanos com seus 20.000 a 25.000 genes.

Possuem uma cápsula protéica, capsídio, sendo que algumas são protegidas por um “envelope” de gordura. São cerca de 100 vezes menores que a bactéria sendo necessário cerca de 30.000 a 750.000 deles distribuídos lado a lado para perfazer uma área de 1 cm. Eis aí o nosso arquinimigo; inúmeros com uma capacidade enorme de replicação! Sua transmissão varia desde a necessidade de outro ser vivo para carregá-lo como os insetos que funcionam como vetores, ou podem ser espalhados pela tosse, mãos como a *influenza* H1N1 e o rotavírus, fezes como o norovírus e transmissão sexual ou direto do sangue como o HIV.

Os vírus são tão velhos quanto a terra e provavelmente foram uma das primeiras formas de vida existentes. Várias teorias tentam explicar o seu comportamento:

1- Teoria regressiva: supõe que provavelmente deveriam ser parasitas de células maiores e com o tempo perderam proteínas que lhes davam o poder de parasitar. Como prova desta teoria citam-se a *rickettsia* e a *chlamydia* que são bactérias que só sobrevivem como parasitas;

2- Teoria celular: prováveis pequenas peças de DNA ou RNA que escapam de outros organismos como as bactérias.

3- Teoria da co-evolução: seriam resultado de proteínas complexas e estariam na Terra concomitantemente com outros organismos celulares menos complexos mas dependeriam totalmente de outra célula viva.

Quanto tempo dura o romance célula hospedeira e vírus? Cada vírus tem que achar sua "cara metade", isto é infestar um tipo de célula específica. O ciclo deste "namoro mortal" tem 6 estágios:

a) Reconhecimento e ligação: necessitam encontrar células que permitam sua replicação. Feito o reconhecimento a ligação é feita através de proteínas da superfície celular hospedeira. O “malandro” engana a pobre célula e a usa para sobreviver;

b) Penetração: penetra a célula “apaixonada” através de um processo denominado endocitose ou então se funde com a célula “enganada”;

c) Exposição do vírus: este se despe do capsídio viral e expõe o material protéico;

d) Replicação: uso do DNA ou RNA do hospedeiro para produzir seu DNA e dar vida à sua prole;

e) Criação: às custas de material celular do hospedeiro através de inúmeras combinações protéicas criam-se novas “criaturinhas”;

f) Liberação: muitos vírus matam as células na sua liberação através de um processo

EDITORIAL

chamado lise celular; outros, simplesmente, abandonam a “pobre coitadinha”. Está formado a partir deste estágio um bando de *serial killers*!!

O efeito deixado na célula hospedeira é devastador. Ou ela é “assassinada,” ou fica tão doente que morre “lentamente” por alterações de membrana ou apressa o mecanismo de apoptose, isto é “suicida-se”.

Como se vê nosso pequeno inimigo é um verdadeiro “predador celular”, muitos vão passar assustando e matando; outros como o HIV e os das hepatites B ou C permanecem entre nós e por mais que a medicina evolua na busca de novas medicações para combatê-los novos vírus continuarão surgindo e assolando a humanidade enquanto ela existir.

Editores da Revista de Endocrinologia & Diabetes - Clínica e Experimental

Fonte Wikipedia

Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed; Chapter 387 INFLUENZA Frederick G.Hayden, 2007

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.IX - NUM. 3

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

Editores Chefes

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

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

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


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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial.....	1026
Artigos de Revisão	
Controle Autônomo da Secreção de Insulina: Saúde e Doença <i>This revision focus the importance of neurochemical substances released by autonomic nervous system and the role of brain and other mechanisms on insulin secretion control.....</i>	1027
Efeitos do Exercício de Resistência na Homeostase da Glicose em Adultos <i>Several investigations support that exercise can have acute effects on glucose homeostasis by enhancing glucose mobilization during muscle contraction.....</i>	1033
Contribuição Original	
Acne: Aspectos Hormonais <i>Acne is a frequent dermatosis of the follicle pilosebaceous of multifactorial etiology. It is the most common reason for consulting a dermatologist.....</i>	1038
Artigos Originais	
Prevalência de Dor Músculo Esquelética na População acima de 60 Anos <i>To verify chronic musculoskeletal pain prevalence in people with 60 years or older and its association with gender, body mass index (BMI) and tobacco exposure.....</i>	1044
Prevalência de Síndrome Metabólica entre Funcionários da Universidade Federal do Piauí <i>To determine the Metabolic Syndrome (MS) prevalence and to identify the predisposing variables involved in the development of cardiovascular diseases among Universidade Federal do Piauí's employees.....</i>	1048
Relato de Caso	
Cetoacidose Diabética Complicada pelo Uso de Ecstasy: Relato de Caso <i>The ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine), an alucinogen anfetamin that comes to Brasil in the 90s, is used by youth as a drug of popular abuse especially in "raves".....</i>	1054

Capa: "O predador celular"
Vírus H-171
Fonte: www.google.com

Errata

Volume 9, número 2, abril 2009, página 1014 Tabela 1

Tabela 1. Efeitos da restrição protéica materna perinatal sobre o desenvolvimento corporal e metabolismo glicêmico em ratos adultos.

Parâmetros Avaliados	NP	RP
Massa corpórea (g)	368,37 ± 5,321	314,42 ± 3,468*
Comprimento naso - anal (cm)	22,13 ± 0,093	20,63 ± 0,093*
Índice de Lee	0,301 ± 0,001	0,300 ± 0,001ns
Gordura retroperitoneal (g/ 100g de MC)	1,077 ± 0,041	0,798 ± 0,034*
Glicemia basal (mmol/ L)	4,991 ± 0,221	5,030 ± 0,353ns
Insulinemia basal (ng/ L)	0,172 ± 0,026	0,104 ± 0,013*

Os dados representam a média ± EPM de um total de 24 animais para cada grupo experimental, provenientes de pelo menos 4 ninhadas diferentes.
* P < 0,001, teste t de Student.

ARTIGO DE REVISÃO

CONTROLE AUTONÔMICO DA SECREÇÃO DE INSULINA: SAÚDE E DOENÇA

AUTONOMIC CONTROL OF INSULIN SECRETION: HEALTH AND DISEASE

PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS¹
ROSANA TORREZAN²
SABRINA GRASSIOLLI³

Descritores: Secreção de insulina, Sistema nervoso autônomo, Acetilcolina, Receptor muscarínico
Key words: Insulin secretion, Autonomic nervous system, Acetylcholine, Muscarinic receptor

Resumo

A presente revisão mostra a importância das substâncias neuroquímicas liberadas pelo sistema nervoso autônomo e discute o papel do sistema nervoso e demais mecanismos neurais no controle da secreção de insulina, também abordada dentro do contexto patológico dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de obesidade. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1027-1032.**

Abstract

This revision focus the importance of neurochemical substances released by autonomic nervous system and the role of brain and other mechanisms on insulin secretion control, which is also discussed in the pathological context of mechanisms involved in obesity onset. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1027-1032.**

INTRODUÇÃO

A pandemia de obesidade aumenta os cuidados com doenças metabólicas. Elevados níveis de insulina circulantes são uma marca da síndrome metabólica, a qual está associada ao sobrepeso e à obesidade. Hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina indiretamente expressam injúria à célula beta pancreática e ruptura na homeostase glicêmica. Atuando como um sensor metabólico, a célula beta pancreática é especializada em acoplar metabolismo da glicose e secreção de insulina. Embora a glicose seja o principal estimulador da secreção de insulina nas células beta pancreáticas, diferentes fatores, como substratos, íons, fluxo sanguíneo, temperatura e neurotransmissores auxiliam a modulação da liberação de insulina. O cérebro é capaz de regular a função da célula beta pancreática através da liberação de diferentes neurotransmissores (1,2).

HOMEOSTASE GLICÊMICA

A homeostase glicêmica é mantida por complexos mecanismos de controle neuroendócrino, envolvendo principalmente três órgãos periféricos: o fígado, o eixo simpato-adrenal e o pâncreas endócrino, todos sob o controle do sistema nervoso autônomo (SNA). Um aspecto chave da homeostase glicêmica é o constante monitoramento das concentrações de glicose no plasma por unidades sensoras específicas para glicose distribuídas pelo organismo. Estes sensores, através de sinais do controle da secreção hormonal e ativação do sistema nervoso autônomo (SNA), regulam a entrada de glicose nos tecidos, sua utilização e produção. O mais notável sistema de detecção da glicose descrito é o das células beta pancreáticas, as quais controlam síntese e secreção de insulina (1). A mais importante função da célula beta pancreática é secretar

insulina proporcional às necessidades corporais e suficientes para exercer os efeitos periféricos da insulina, que em última instância governam a distribuição, aquisição e armazenamento de substratos energéticos. A secreção de insulina está sob uma delicada modulação que envolve a participação de vários fatores, dos quais se destacam os metabólicos, os hormonais e os neurais. O principal regulador fisiológico da secreção de insulina é a glicose, por isto, em situações normais há um perfeito acoplamento entre os níveis de glicose no plasma e os níveis circulantes de insulina. O reconhecimento de nutrientes como estímulos secretores na célula beta pancreática é possível graças à ligação do metabolismo com a secreção (2).

A glicose é um importante sinal regulatório que controla a secreção de hormônios em células endócrinas e no sistema nervoso central (SNC). Como o cérebro consegue sua energia metabólica quase exclusivamente da glicose, isto requer que os níveis glicêmicos do sangue não caiam abaixo de 5 mM/l (90 mg/dl). Independente das alterações nos estados de jejum e alimentado, a concentração da glicose no plasma é mantida dentro de uma estreita faixa por um fino balanço realizado pela insulina, único hormônio hipoglicemiante, e glucagon, epinefrina, corticosteróides e o hormônio do crescimento (GH), hormônios de efeito hiperglicêmico (3).

O SNA desempenha um grande papel na regulação do metabolismo por modular vias metabólicas direta ou indiretamente através do controle da secreção hormonal, particularmente sobre o pâncreas endócrino. Embora a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas seja regulada primariamente pelos níveis de glicose plasmática, o refinamento que ajusta os níveis de insulina adequados a situações metabólicas é realizado pelo SNA. Os dois ramos autônômicos, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP), exercem efeitos antagônicos sobre a secreção de insulina estimulada pela glicose (4,5).

AS ILHOTAS PANCREÁTICAS

O pâncreas é um órgão misto formado por uma porção exócrina e outra endócrina. O pâncreas endócrino perfaz cerca de 1-2% do total do órgão, sendo composto por pequenos órgãos – as ilhotas pancreáticas ou ilhotas de *Langerhans* – as quais estão dispersas no parênquima exócrino. As ilhotas pancreáticas são compostas de diferentes tipos celulares, dos quais 65-80% são células secretoras de insulina, as células beta, localizadas no centro da ilhota, as quais estão rodeadas por três tipos celulares: 1 - células secretoras de glucagon (células alfa), 2 - células secretoras de somatostatina (células delta) e 3 - células secretoras de polipeptídeo pancreático (PP), células P (6).

A detecção das variações da concentração de glicose no

¹Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá.

²Departamento de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá.

³Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

E-mail: rtorrezan@uem.br

plasma pelas células beta e a subsequente apropriada secreção de insulina é um evento chave na homeostase glicêmica. A menor capacidade de perceber as mudanças nos níveis glicêmicos é uma característica do diabetes tipo 2, desta forma as vias de sinalização da glicose que estimulam a secreção de insulina nas células beta vem sendo extensivamente estudadas. O mecanismo de sinalização depende do metabolismo da glicose e requer, principalmente, a presença de moléculas específicas, tais como os transportadores de glicose do subtipo 2 (GLUT2), a enzima citoplasmática glucoquinase (GK) e os canais de potássio sensíveis ao ATP (K-ATP) (2).

Metabolismo da Glicose

As células beta secretam insulina em resposta a um aumento dos níveis de glicose plasmática. O elevado *K_m* dos GLUT2 e da GK estão relacionados ao acoplamento entre a quantidade de glicose extracelular e a secreção de insulina. Clonado há mais de 20 anos, o GLUT2 é um transportador de glicose existente no fígado, pâncreas, intestino, rim e SNC, além de outros tecidos. Ele assegura um fluxo bidirecional de glicose para dentro ou fora da célula beta devido a sua baixa afinidade e alta capacidade (*K_m* ~17mM) (1).

Nas células beta o GLUT2 facilita o transporte da glicose a favor do gradiente de concentração atuando como parte de um mecanismo de detecção e estímulo da secreção de insulina. Após difusão facilitada via GLUT2, a glicose no interior da célula beta é quase exclusivamente consumida pela glicólise, fornecendo substrato para a mitocôndria, resultando em aumento da respiração mitocondrial que vem sendo mostrado ser crítico para a secreção de insulina (7).

Quando o pâncreas endócrino é exposto à glicose, as células beta apresentam um secreção bifásica. O perfil bifásico é caracterizado por uma primeira fase de liberação que é máxima após 4 minutos e mantida até 6-10 minutos, subsequente ocorre uma segunda fase de liberação de insulina de menor magnitude, todavia de longa duração (>30 min até 2 horas). Os mecanismos responsáveis pelo perfil bifásico são apenas parcialmente compreendidos. A exocitose dos grânulos contendo insulina é claramente um evento limitante para este efeito. Nesta hipótese a glicose causaria a primeira fase da secreção através dos grânulos secretores imediatamente disponíveis, denominado *pool* lábil e a segunda fase seria sustentada por um gradual aumento no sinal de potencialização (8).

A glicose estimula a secreção de insulina por ativar duas vias que são dependentes do metabolismo do açúcar. A via de disparo, também referida como via dependente do canal de K-ATP, depende da variação na concentração de ATP/ADP para fechar os canais de K-ATP. A segunda via é denominada independente dos canais de K-ATP ou amplificadora, uma vez que age primariamente por amplificar os sinais do cálcio na secreção de insulina (9,10,11).

O conhecimento dos mecanismos envolvidos no acoplamento estímulo-secreção nas células beta tem aumentado marcadamente nos últimos 15 anos. Em 1984 os canais de K-ATP foram identificados e atualmente são considerados os responsáveis por acoplar metabolismo, despolarização e secreção de insulina nas células beta. Os canais de K-ATP são essenciais para a transdução do metabolismo da glicose em variações no potencial de membrana e influxo de cálcio na presença de glicose em concentrações estimulatórias. A taxa metabólica basal das células beta é relativamente baixa, nesta situação os canais de K-ATP estão abertos para contrabalancear as correntes despolarizantes e manter o potencial de membrana a valores negativos, o que impede a abertura de canais voltagem-dependentes de cálcio existente na membrana da célula beta. Quando a concentração de glicose aumenta, o metabolismo da célula beta acelera, levando a mudanças na concentração de adenonucleotídeos, em particular, ATP, o que fecha os canais K-ATP. A resultante redução do efluxo de

potássio causa despolarização, abertura dos canais voltagem-dependentes de cálcio e elevação do cálcio intracelular. O aumento do cálcio intracelular ativa o sistema efetor que promove exocitose dos grânulos secretores de insulina (11).

Em 1992, três artigos independentes reportaram a existência de uma via de sinalização da glicose nas células beta que era independente dos canais K-ATP. Esta via não eleva o cálcio intracelular, mas aumenta a resposta secretória, atuando em sinergismo com as vias dependentes do canal K-ATP, todavia os eventos celulares que agem neste sistema ainda não estão completamente esclarecidos (12). Uma consequência destas descobertas foi o entendimento dos mecanismos moleculares terapêuticos dos hipoglicemiantes orais, sobretudo da família das sulfoniluréias, além da compreensão de seus efeitos colaterais.

SNA E O CONTROLE DA SECREÇÃO DE INSULINA NAS CÉLULAS BETA

O conhecimento da regulação autonômica da função das ilhotas pancreáticas começou com a observação por *Paul Langerhans* da presença de fibras não mielinizadas em pâncreas de coelho e gato (13). A natureza da inervação das ilhotas pancreáticas foi posteriormente estudada por técnicas histoquímicas e de marcação com fluorescência nas décadas de 50 e 60, as quais revelaram a localização da enzima colinesterase em alguns terminais nervosos e das catecolaminas em outros terminais, indicando que ambos, nervos colinérgicos e adrenérgicos, inervam as ilhotas pancreáticas (14,15). A inervação do pâncreas endócrino tem diferentes origens. Classicamente, os nervos autonômicos usam dois neurônios interconectados para controlar função efetora e estão divididos em dois sistemas, o SNS e o SNP, de acordo com a localização dos corpos celulares pré-ganglionares. O pâncreas endócrino também recebe outros tipos de nervos, porém a origem anatômica e a função (eferentes motores ou aferentes sensoriais) não são claramente conhecidos. Estes nervos são de natureza peptidérgica e não-peptidérgica (13).

Sistema Nervoso Parassimpático

As fibras pré-ganglionares parassimpáticas originam-se de corpos celulares localizados no Núcleo Motor Dorsal do Vago (DMV) e possivelmente do Núcleo Ambíguo (NA), ambos sob o controle do hipotálamo. Eles são organizados em ramos separados correndo dentro do nervo vago e, através dos ramos do vago hepático, gástrico e possivelmente celíaco, eles atingem o gânglio intra-pancreático, do qual partem fibras não-mielinizadas pós-ganglionares para o interior das ilhotas. As fibras vagais pré-ganglionares liberam acetilcolina (ACh) que se liga a receptores nicotínicos em neurônios intraganglionares. As fibras vagais pós-ganglionares liberam diferentes neurotransmissores: ACh, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo liberador de gastrina (GRP), óxido nítrico (NO). A importância da inervação colinérgica do pâncreas endócrino é atestada pela presença de uma atividade colinesterásica e da colina-acetiltransferase, as enzimas envolvidas respectivamente na degradação e na síntese de ACh, dez vezes maior nas ilhotas do que no tecido exócrino. Na década de 20-30 foi hipotetizado que a ativação vagal estimula a secreção de insulina diminuindo a glicose sanguínea em cães e gatos (6).

Em 1967, três estudos *in vivo* feitos em cães e macacos reportaram que a estimulação do nervo vago aumentava a insulina no plasma e este efeito envolvia os receptores muscarínicos, uma vez que este efeito era inibido pela atropina. Ao mesmo tempo, um estudo *in vitro* mostrou que agonistas colinérgicos estimularam a secreção de insulina de pâncreas de ratos, um efeito também antagonizado pela atropina (16). Em 1985, *Mathias* e colaboradores, publicaram uma série de artigos mostrando pela primeira vez que o efeito insulínico de agentes colinérgicos envolve a produção de PI3 (trifosfato

de inositol 3-quinase), além do acoplamento com movimentos iônicos, principalmente do cálcio livre intracelular (17,18,19). A mais importante característica da influência da Ach na secreção de insulina é a íntima dependência da presença de glicose. In vivo a estimulação elétrica do nervo vago tem pouco efeito na concentração de insulina no plasma durante hipoglicemia, mas aumenta eficientemente quando a concentração de glicose aumenta. Este comportamento é típico de um agente potencializador (3). A atividade elétrica do nervo vago é diretamente proporcional a concentração de glicose plasmática (20).

Os efeitos da Ach *in vivo* e *in vitro* são atribuídos primariamente a sua ação sobre receptores muscarínicos. Até o presente, cinco diferentes subtipos de receptores muscarínicos foram descobertos. Vários estudos farmacológicos têm sido realizados para estabelecer qual subtipo de receptor muscarínicos é mais importante para a secreção de insulina. Os subtipos M_1 , M_3 e M_5 são ligados a proteína G da classe Gq e ativam a fosfolipase C (PLC). Os subtipos M_2 e M_4 são ligados a proteína G sensível a toxina *pertussis* (proteína G, classe Gi ou Go) e iniciam diferentes processos como: inibição da adenilato ciclase (AC) ou dos canais voltagem dependentes de cálcio (21,22).

Técnicas farmacológicas e moleculares têm revelado a presença de quatro subtipos de receptores muscarínicos em ilhotas pancreáticas. Dentre estes, os receptores do subtipo M_1 e M_3 são expressos em maior quantidade. Embora recentemente tenha-se observado a participação de M_2 e M_4 na inibição da secreção de insulina, está claro que os receptores M_3 exercem um papel central na célula beta, como principal potencializador da secreção de insulina (23).

Na célula beta a Ach liga-se a receptores M_3 e ativa diferentes vias de transdução, dentre as quais destaca-se a via da PLC, a qual gera diacilglicerol (DAG), um potente estimulador da proteína quinase C (PKC) e trifosfato de inositol (IP_3). A Ach também estimula a fosfolipase A2 (PLA_2), levando ao acúmulo de ácido araquidônico (AA) e da fosfatidilcolina. Pode também ativar a fosfolipase D (PLD). Além disso, a Ach também despolariza a membrana das células beta. Todas estas vias de transdução modulam a concentração de cálcio na célula beta (3). Mobiliza cálcio a partir dos estoques sensíveis à IP_3 , principalmente no retículo endoplasmático, o que é acompanhado por uma rápida estimulação da exocitose e secreção de insulina (13). Eleva moderadamente a liberação de insulina na presença de concentrações basais de glicose e extensivamente na presença de concentrações de glicose estimulatórias. Desta forma, a Ach pode ser considerada um médio iniciador, como também um grande potencializador da secreção de insulina. Estudos usando diferentes concentrações de Ach, glicose e registro de cálcio, demonstraram dois modos distintos de elevação de cálcio intracelular pela Ach. O primeiro é uma transiente liberação do cálcio intracelular oriundo da liberação do íon dos estoques do retículo endoplasmático. Este mecanismo requer altas concentrações de Ach (10^{-6} - 10^{-4} M), mas pode operar a concentrações basais de glicose e na ausência do cálcio extracelular. O segundo é um aumento do cálcio celular mais lento e prolongado, e depende do influxo de cálcio via canais voltagem-dependentes do tipo L. Este mecanismo opera em baixas concentrações de Ach (10^{-8} - 10^{-7} M), mas apenas quando a concentração de glicose é maior que 5 mM. Altas concentrações de glicose e Ach podem ativar os dois mecanismos simultaneamente. Sugere-se que o cálcio liberado do retículo endoplasmático está relacionado com o início da secreção enquanto o influxo pelo canal voltagem-dependente do tipo L relaciona-se com a potenciação da liberação induzida por glicose (18). Apesar dos mecanismos de ação da Ach terem sido extensivamente estudados, muitos permanecem incompreendidos. Como PKC, PLA_2 e PLD2 estimulam a secreção de insulina ainda é desconhecido. Qual identidade da despolarização? Como múltiplas vias de transdução são ativadas?

Sistema Nervoso Simpático e Controle da Secreção de Insulina

Os primeiros relatos do papel dos nervos simpáticos nas ilhotas pancreáticas foram apresentados em 1940, quando foi encontrado que a ativação do SNS é acompanhada por mudanças microscópicas nas ilhotas. A extensão da inervação adrenérgica foi demonstrada mais tarde por microscopia de fluorescência. Um rico suprimento de terminais nervosos contendo amina na proximidade das conexões com as células endócrinas das ilhotas pode ser visualizado em diferentes espécies (6).

A inervação simpática do pâncreas origina-se de corpos celulares localizados nos segmentos torácicos e lombares da medula espinhal. Os axônios mielinizados destes neurônios viajam pela raiz ventral para formar o ramo comunicante branco dos nervos torácicos e lombares que atingem a cadeia de gânglios paravertebral. Gânglios dentro da cadeia simpática paravertebral e gânglios celiaco e mesentérico geram fibras finais pós-ganglionares que eventualmente atingem o pâncreas. As fibras pré-ganglionares liberam a Ach que age em receptores nicotínicos, enquanto as fibras pós-ganglionares liberam diferentes neurotransmissores: noradrenalina (NE), galanina (GAL) e neuropeptídeo Y (NPY). A ativação elétrica do nervo esplâncnico ou de nervos autonômicos mistos ao longo da artéria pancreática tem mostrado inibir a secreção de insulina basal e a estimular por glicose (24,25). O efeito fisiológico da estimulação do nervo esplâncnico é a redução da insulina plasmática (26). Este efeito é atribuído à liberação de NE oriunda das fibras nervosas próximas das células beta e à elevação das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina). As catecolaminas inibem a secreção de insulina *in vivo* e *in vitro*, por ações mediadas por α_2 adrenoceptores, provavelmente os subtipos α_{2a} e α_{2c} , os quais foram identificados nas células beta pancreáticas por técnicas farmacológicas e moleculares (16, 27).

A ativação do α_2 adrenérgico envolve diferentes mecanismos mediados pela proteína $G_{\alpha i}$ ou $G_{\alpha o}$, inibindo a AC e reduzindo o AMPc, abertura dos canais de potássio de baixa condutância, levando a repolarização e diminuindo o influxo de cálcio e inibindo os passos tardios da exocitose. A norepinefrina, todavia, pode também estimular a secreção de insulina por diferentes ações. Primariamente através da ativação dos receptores β_2 nas células beta, os quais estimulam a secreção de insulina, e secundariamente pela ação direta nas células α , via α_2 e β_2 que estimulam a secreção de glucagon, o qual por sua vez estimula a secreção de insulina. O efeito da NE na secreção de insulina pode depender da relativa abundância ou atividade de α -adrenoceptores em relação aos β -adrenoceptores (13). Além disso, a ativação α_2 pode aumentar a concentração local de NE na vizinhança das células beta, devido a inibição pré-sináptica da recaptação de NE (28).

Um aumento da insulina no plasma pode ser produzido por agonista β adrenérgico seletivo, particularmente β_2 , que ativa a AC e aumenta AMPc. Todavia, estas ações têm pouco efeito em ilhotas pancreáticas isoladas (29). No entanto, técnicas que mimetizam a liberação endógena de NE e combinação de bloqueio α e β adrenoceptor são necessárias para estabelecer a contribuição da NE para os efeitos da estimulação nervosa simpática sobre a secreção de insulina. Em condições de secreção estimulada de insulina há uma inibição da secreção durante a ativação do SNS. Todavia, este não parece ser o caso para a secreção de insulina basal, porque apesar da estimulação do SNS claramente inibir a secreção basal, a infusão local de NE no interior da artéria pancreática aumenta a secreção de insulina em cães, sugerindo que a inibição basal da secreção de insulina pelo SNS pode ser peptidérgica. Além disso, o SNS exerce efeitos profundos na secreção de outros hormônios das ilhotas, principalmente glucagon. O SNS mantém ou aumenta a glicemia em condições nas quais se estimula a secreção de glucagon e paralelamente inibe-se a secreção de insulina, tal como durante estresse e atividade física.

OBESIDADE E SNA:

A obesidade é uma doença crônica na qual estão envolvidas alterações metabólicas e neurais. Uma das complicações mais rapidamente observadas em obesos é a inabilidade da insulina em executar suas ações metabólicas. A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de numerosas doenças, dentre as quais se destacam as doenças cardiovasculares e o diabetes tipo 2. Os fatores que modulam a tolerância à glicose e a hiperinsulinemia no diabetes e suas síndromes relacionadas dependem não apenas da sensibilidade periférica à insulina, mas também das funções secretoras da célula beta pancreática.

O efeito do SNC na secreção de insulina é o resultado de um balanço entre as influências inibitórias do SNS e estimulatórias do SNP. Obesidade e diabetes tipo 2 associados à adiposidade são os dois maiores problemas de saúde pública do século XXI. Em indivíduos saudáveis a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas é ajustada a sua ação periférica, o que não ocorre no diabetes tipo 2 (30).

A apreciação da disfunção das ilhotas pancreáticas como fator chave na compreensão do estado de resistência à insulina para o diabetes tipo 2 tem implicações terapêuticas. Estas adaptações na função secretora da célula beta aos diferentes estados metabólicos estão intimamente ligadas ao comando neural (20,31).

Para balancear os fluxos energéticos o SNC necessita de uma precisa visão do estado metabólico. O hipotálamo integra sinais periféricos entregues via sangue (ácidos graxos, glicose e hormônios) e por entradas neurais a partir dos órgãos periféricos. Esta integração hipotalâmica das informações periféricas resulta em um estado metabólico modulado. Em geral, uma cadeia de quatro eventos ocorre: 1 – o cérebro recebe o sinais periféricos, 2 – há integração destes sinais no SNC, 3 – respostas hormonais e autonômicas são geradas e 4 – finalmente os órgãos alvo apropriados são recrutados. Diferentes estudos reportam uma precoce disfunção do SNA no diabetes tipo 2. Hiperinsulinemia, obesidade e esteatose hepática, são correlacionados a aumentada atividade parassimpática (32).

Dois áreas no SNC desempenham o maior papel no controle das vias eferentes autonômicas, o hipotálamo ventromedial (VMH), que eleva a atividade SNS e reduz o SNP, e o hipotálamo lateral (LH), que exerce efeitos opostos (33). Diferentes modelos animais de hiperinsulinemia são caracterizados por desregulação do SNS e SNP. A lesão do VMH causa uma exagerada resposta da insulina a uma infusão de glicose, a hiperinsulinemia ocorre 10 min após a lesão e é abolida pela atropina ou pela vagotomia. Em modelos animais associados com defeitos na sinalização da leptina, como o camundongo *ob/ob* e o rato *fa/fa* (*Zucker*) a imediata alteração da secreção de insulina é a hiperresponsividade à glicose que ocorre antes dos animais ficarem hiperfágicos. Esta resposta é mediada pelo nervo vago e também abolida pela atropina e vagotomia. Uma característica comum a todos esses animais é a hiperinsulinemia que resulta do elevado tônus vagal e uma atenuação do tônus simpático. A influência crônica da hiperglicemia no SNA pode também agravar a síndrome (34).

Um aumento na sensibilidade da célula beta a Ach pode também contribuir para a hiperinsulinemia. Isto tem sido reportado em *ob/ob* e camundongo submetido à dieta rica em gordura. A hiperinsulinemia provocada por um aumento do tônus colinérgico sobre o tônus simpático, e/ou uma exagerada sensibilidade da célula beta à Ach pode ser um mecanismo compensatório para a resistência a insulina. Este quadro obtido em animais experimentais não pode ser completamente extrapolado para humanos. Apesar das indiretas evidências de que a secreção de insulina é mais sensível à estimulação colinérgica, em obesos resistentes à insulina, a atropina não impede a hiperinsulinemia em indivíduos obesos. No diabetes tipo 2 o inicial o aumento nos níveis de insulina após a refeição é

frequentemente atrasado ou deficiente, sendo desconhecido se um estímulo vagal contribui para este efeito. Recentes estudos tem reportado uma precoce disfunção do SNA no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Outras publicações demonstraram uma ligação das doenças cardiovasculares ou resistência à insulina no músculo e aumento do SNS em indivíduos com sobrepeso. Todavia, o SNA pode ter um diferente tônus em diferentes partes do corpo ao mesmo tempo (35,36).

As respostas autonômicas e endócrinas à ingestão alimentar que são disparadas por mecanismos sensoriais e não pelos nutrientes absorvidos, são determinadas de respostas da fase céfálica, consistindo de vias aferentes primariamente oriundas dos sistemas sensoriais (visuais, olfativos e mecanorreceptores), em seguida estas informações são integradas centralmente e finalmente vias eferentes são acionadas. A fase céfálica é desencadeada principalmente pelos núcleos hipotalâmicos VMH e DMV. A via eferente é mediada por neurônios colinérgicos do nervo vago, visto que é abolida pela vagotomia, bloqueio do gânglio ou por antagonistas dos receptores muscarínicos. Todavia, estudo em humanos também tem indicado que parte da insulina liberada durante a fase céfálica é realizada por um mecanismo não-colinérgico. A contribuição da fase céfálica para a liberação de insulina pós-prandial total é de apenas 1-3%. A ausência de fase céfálica após vagotomia e em ilhotas transplantadas em animais diabéticos indica que este é um efeito direto da Ach via nervo vago sobre as células beta pancreáticas. Estudos em cães indicam ainda que o SNS pode também contribuir com a liberação de insulina durante a fase céfálica por um efeito mediado pela ativação dos receptores β_2 (37). A importância da fase céfálica para a homeostase da glicose foi estabelecida por experimentos mostrando que a glicose no plasma e as concentrações de insulina aumentam após a administração direta no estômago do que após a ingestão oral da mesma quantidade de nutrientes (38). Por promover o uso antecipatório da glicose pelo fígado, músculo esquelético e tecido adiposo e, por inibir a produção de glicose pelo fígado, a fase pré-absortiva da insulina mantém as oscilações da glicemia e insulinemia dentro de uma escala normal, o que poderia suprimir o super-funcionamento da célula beta.

A contribuição da Ach para estimular a secreção de insulina pós-fase céfálica é avaliada pelo registro do polipeptídeo pancreático (PP), um indicador da atividade parassimpática, cuja secreção está predominantemente sob o controle vagal. Estas medidas indicaram que a ingestão induz secreção de PP bifásica, com uma rápida primeira fase e uma segunda fase lenta e sustentada (39).

É conhecido que as células beta individualmente secretam insulina de modo pulsátil. A sincronização entre as células beta parece ser coordenada pelo gânglio pancreático, a inibição por bloqueadores nicotínicos abole a oscilação da secreção de insulina, assim como no transplante de ilhotas pancreáticas, este perfil oscilatório reaparece durante a reinervação, indicando que esta resposta é controlada pela atividade autonômica. Isto é de importância clínica porque diminuída tolerância a glicose e o diabetes tipo 2 são caracterizados por alterado perfil oscilatório da secreção de insulina. Estudo experimental em um modelo de diabetes tipo 2 em *hamster* chinês indicou que a disfunção da ilhota é acompanhada por inervação reduzida (40).

Apesar da hiperinsulinemia na obesidade ser a principal consequência de uma baixa sensibilidade à insulina, pode-se especular se este pode ser o evento primário em alguns casos. Secreção de insulina induzida neuralmente, em particular na fase céfálica da secreção de insulina, é exagerada em indivíduos no estado pré e obeso. Isto por sua vez poderia iniciar o desenvolvimento de obesidade. Similarmente ratos *Zucker* obesos têm mostrado que a hiperinsulinemia aparece antes do desenvolvimento da obesidade (41).

Recentemente demonstrou-se que a hiperinsulinemia característica da obesidade pode ser atribuída à alteração da

resposta colinérgica via receptor muscarínico do subtipo M_3 , este é expresso amplamente em diferentes tecidos centrais e periféricos e medeia muitas das ações fisiológicas da atividade vagal. As primeiras observações têm mostrado que animais com deleção do receptor muscarínico M_3 ($M_3^{-/-}$) apresentam menor adiposidade quando alimentados por uma dieta normal. Para testar a hipótese de que a deleção dos receptores M_3 previne a obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina, três diferentes modelos de obesidade em camundongos foram estudados. Camundongos alimentados com dieta rica em gordura, tratados com aurotioglucose (GTG) para induzir hiperfagia por seletiva destruição do VMH, ou com deleção da leptina (*ob/ob*). Nos três modelos de obesidade a ausência do receptor M_3 melhora a homeostase glicêmica e a sensibilidade à insulina. Os efeitos sobre a redução da obesidade foram menos pronunciados, sugerindo que os benefícios da ausência de M_3 não são devidos exclusivamente à ausência da obesidade. Nos 3 modelos a ausência do M_3 foi associado com o aumento da taxa metabólica basal, hiperatividade e elevação da temperatura corporal, estes são os maiores fatores contribuintes para a redução do peso corporal, adiposidade e melhora na homeostase glicêmica. A ausência de M_3 reduz a ingestão alimentar via mecanismos centrais, e também reduz a hiperfagia em GTG e *ob/ob*. Os autores sugerem que a via de sinalização ativada pelo M_3 inibe a atividade do sistema nervoso simpático (SNS), sua ausência permitiria elevar a atividade do SNS em todos os modelos de obesidade, sendo isto de acordo com a noção de que o fluxo do SNS é regulado por vias colinérgicas centrais (42,43,44).

Outro modelo de obesidade desenvolvido na década de 60, por meio da administração de altas doses de glutamato monossódico (MSG) durante o período neonatal, também caracteriza-se por um desequilíbrio autonômico (hiperatividade parassimpática e hipoatividade simpática), o qual está diretamente envolvido na hiperinsulinemia e resistência à insulina existente neste modelo. As anormalidades obtidas são adaptações à destruição do núcleo arqueado do hipotálamo o que induz o desajuste da atividade autonômica, o qual tem efeito direto sobre o pâncreas endócrino. Ilhotas pancreáticas isoladas de obesos-MSG apresentam maior liberação de insulina estimulada por glicose em concentrações estimulatórias (8,3 a 20,0 mM). Estudos recentes feitos em ilhotas de obesos-MSG indicam que os efeitos da glicose sobre os canais de K-ATP estão intactos, todavia a ação da glicose via mecanismos independentes dos canais de K-ATP estão reduzidos. A ausência das vias independentes dos canais de K-ATP nas ilhotas dos obesos-MSG parece não impedir a liberação de insulina estimulada por glicose, a qual continua elevada nestes animais (4,3,9,27,43,44,45,46,47).

Paralelamente às alterações no metabolismo da glicose, as ilhotas de ratos obesos-MSG também apresentam reduzida responsividade ao agonista colinérgico acetilcolina. Ambas as alterações, na resposta ao nutriente glicose e ao potencializador colinérgico são corrigidas pela vagotomia precoce (30 dias) nesse modelo, indicando que a atividade parassimpática exerce um efeito modulatório sobre as ilhotas pancreáticas de ratos obesos-MSG (48,49,50).

Recentemente também foi demonstrado por técnicas farmacológicas que em ilhotas isoladas de ratos obesos-MSG a composição ou a atividade dos receptores muscarínicos podem estar alterados, visto que estas ilhotas apresentaram maior responsividade do receptor muscarínico M_2 , o qual exerce efeito inibitório sobre a secreção de insulina (48). A mudança na composição dos receptores muscarínicos pode estar contribuindo para a redução na resposta à acetilcolina.

Diferente dos demais modelos de obesidade as ilhotas de ratos obesos-MSG preservam a resposta à glicose e simultaneamente reduzem a resposta ao efeito colinérgico. Elevada responsividade a acetilcolina é uma característica das ilhotas

de camundongos *ob/ob* e ratos *Zucker (fa/fa)*, modelos que desenvolvem descontrolo na homeostase glicêmica mais rapidamente que animais obesos-MSG na mesma idade. Desta forma, parece que a via pela qual as células beta se adaptam a obesidade, é fundamental para vencer a resistência e evitar o diabetes tipo 2 (46,48,50).

CONCLUSÃO

O controle periférico da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas envolve a regulação direta pela glicose presente no sangue, enquanto o controle central envolve um mecanismo indireto mediado pelo SNA. A regulação autonômica da secreção de insulina envolve duas vias opostas, o SNP e o SNS, os quais inervam extensivamente as ilhotas pancreáticas. A Ach liberada pelos terminais parassimpáticos potencializa a secreção de insulina iniciada pela glicose, via receptores muscarínicos M_3 . Por outro lado a NE liberada pelos neurônios simpáticos inibe a secreção de insulina via receptores α_2 . Desta forma, as ações opostas do SNS e SNP regulam a secreção de insulina em resposta à glicose circulante e mantém a homeostase glicêmica. Além disso, uma complexa rede de interconexões neurais entre o SNS e o SNP assegura que um apropriado balanço entre os dois sistemas promova a manutenção de um nível adequado de glicose sanguínea e insulina plasmática em relação à demanda metabólica.

Diferentes modelos animais de obesidade e diabetes tipo 2 são caracterizados por uma alteração do SNA, com aumento do tônus parassimpático e reduzido tônus simpático levando a hiperinsulinemia, a qual é uma marcante característica da obesidade. A cinética da secreção de insulina está alterada no diabetes tipo 2, mas é desconhecido se a magnitude destas alterações são todas decorrentes da disfunção autonômica.

Referências

1. Thorens B. A gene knockout approach in mice to identify glucose sensors controlling glucose homeostasis. **Pflugers Arch** 2003;445(4):482-490.
2. Ashcroft FM. K(ATP) channels and insulin secretion: a key role in health and disease. **Biochem Soc Trans** 2006;34(Pt 2):243-246.
3. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. **Endocr Rev** 2001;22(5):565-604.
4. Gravena C, Andreazzi AE, Mecabo FT, Grassioli S, Scantamburlo VM, Mathias PC. Protein restriction during lactation alters the autonomic nervous system control on glucose-induced insulin secretion in adult rats. **Nutr Neurosci** 2007;10(1-2):79-87.
5. Van Dijk G, de Vries K, Benthem L, Nyakas C, Buwalda B, Scheurink AJ. Neuroendocrinology of insulin resistance: metabolic and endocrine aspects of adiposity. **Eur J Pharmacol** 2003;480(1-3):31-42.
6. Woods SC, Porte D, Jr. Neural control of the endocrine pancreas. **Physiol Rev** 1974;54(3):596-619.
7. Ohneda M, Johnson JH, Inman LR et al. GLUT2 expression and function in beta-cells of GK rats with NIDDM. Dissociation between reductions in glucose transport and glucose-stimulated insulin secretion. **Diabetes** 1993;42(7):1065-1072.
8. Straub SG, Sharp GW. Hypothesis: one rate-limiting step controls the magnitude of both phases of glucose-stimulated insulin secretion. **Am J Physiol Cell Physiol** 2004;287(3):C565-571.
9. Grassioli S, Bonfleur ML, Scamparin DX, de Freitas Mathias PC. Pancreatic islets from hypothalamic obese rats maintain K+ATP channel-dependent but not -independent pathways on glucose-induced insulin release process. **Endocrine** 2006;30(2):191-196.
10. Gembal M, Gilon P, Henquin JC. Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K+ channels in mouse B cells. **J Clin Invest** 1992;89(4):1288-1295.
11. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation (Reprinted). **Diabetologia** 2009;52(5):739-751.
12. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S et al. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. **Diabetes** 2002;51 Suppl 1:S83-90.

13. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. **Diabetologia** 2000;43(4):393-410.
14. Coupland RE. The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique. **J Anat** 1958;92(1):143-149.
15. Cegrell L. The occurrence of biogenic monoamines in the mammalian endocrine pancreas. **Acta Physiol Scand Suppl** 1968;314:1-60.
16. Malaisse W, Malaisse-Lagae F, Wright PH, Ashmore J. Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro. **Endocrinology** 1967;80(5):975-978.
17. Mathias PC, Best L, Malaisse WJ. Stimulation by glucose and carbamylcholine of phospholipase A2 in pancreatic islets. **Diabetes Res** 1985;2(5):267-270.
18. Mathias PC, Best L, Malaisse WJ. Stimulation by glucose and carbamylcholine of phospholipase C in pancreatic islets. **Cell Biochem Funct** 1985;3(3):173-177.
19. Mathias PC, Carpinelli AR, Billaudel B, Garcia-Morales P, Valverde I, Malaisse WJ. Cholinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. **Biochem Pharmacol** 1985;34(19):3451-3457.
20. Nijijima A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. **J Nutr** 1989;119(6):833-840.
21. Felder CC. Muscarinic Acetylcholine-Receptors - Signal-Transduction through Multiple Effectors. **Faseb Journal** 1995;9(8):619-625.
22. Miguel JC, Abdel-Wahab YH, Green BD, Mathias PC, Flatt PR. Cooperative enhancement of insulinotropic action of GLP-1 by acetylcholine uncovers paradoxical inhibitory effect of beta cell muscarinic receptor activation on adenylate cyclase activity. **Biochem Pharmacol** 2003;65(2):283-292.
23. Miguel JC, Abdel-Wahab YH, Mathias PC, Flatt PR. Muscarinic receptor subtypes mediate stimulatory and paradoxical inhibitory effects on an insulin-secreting beta cell line. **Biochim Biophys Acta** 2002;1569(1-3):45-50.
24. Norlund R, Norlund L, Bloom GD, Taljedal IB. Influence of fixation and staining techniques on the ultrastructure of the insulin secretory granule. **Med Biol** 1984;62(1):27-33.
25. Ahren B, Veith RC, Taborsky GJ, Jr. Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: Effects on basal release of insulin and glucagon. **Endocrinology** 1987;121(1):323-331.
26. Andersson PO, Holst J, Jarhult J. Effects of adrenergic blockade on the release of insulin, glucagon and somatostatin from the pancreas in response to splanchnic nerve stimulation in cats. **Acta Physiol Scand** 1982;116(4):403-409.
27. Marcal AC, Grassioli S, da Rocha DN et al. The dual effect of isoproterenol on insulin release is suppressed in pancreatic islets from hypothalamic obese rats. **Endocrine** 2006;29(3):445-449.
28. Westfall TC. Evidence That Noradrenergic Transmitter Release Is Regulated by Presynaptic Receptors. **Federation Proceedings** 1984;43(5):1352-1357.
29. Garrino MG, Henquin JC. B cell adrenoceptors and sulphonylurea-induced insulin release in mouse islets. **Diabetologia** 1990;33(3):145-147.
30. Malaisse WJ. On the track to the beta-cell. **Diabetologia** 2001;44(4):393-406.
31. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. **Diabetologia** 2000;43(5):533-549.
32. Sayer JW, Marchant B, Gelding SV, Cooper JA, Timmis AD. Autonomic dysfunction is related to impaired pancreatic beta cell function in patients with coronary artery disease. **Heart** 2000;83(2):210-216.
33. Bray GA, York DA. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. **Recent Prog Horm Res** 1998;53:95-117; discussion 117-118.
34. Campfield LA, Smith FJ. Alteration of islet neurotransmitter sensitivity following ventromedial hypothalamic lesion. **Am J Physiol** 1983;244(5):R635-640.
35. Kreier F, Kap YS, Mettenleiter TC et al. Tracing from fat tissue, liver, and pancreas: a neuroanatomical framework for the role of the brain in type 2 diabetes. **Endocrinology** 2006;147(3):1140-1147.
36. Navegantes LC, Resano NM, Baviera AM, Migliorini RH, Kettelhut IC. Effect of sympathetic denervation on the rate of protein synthesis in rat skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2004;286(4):E642-647.
37. Parra-Covarrubias A, Rivera-Rodriguez I, Almaraz-Ugalde A. Cephalic phase of insulin secretion in obese adolescents. **Diabetes** 1971;20(12):800-802.
38. Strubbe JH, Steffens AB. Neural control of insulin secretion. **Horm Metab Res** 1993;25(10):507-512.
39. Weyer C, Salbe AD, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Exaggerated pancreatic polypeptide secretion in Pima Indians: can an increased parasympathetic drive to the pancreas contribute to hyperinsulinemia, obesity, and diabetes in humans? **Metabolism** 2001;50(2):223-230.
40. Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, Kloting I, Sundler F, Ahren B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the Chinese hamster. **Regul Pept** 1999;82(1-3):71-79.
41. Turkenkopf IJ, Johnson PR, Greenwood MR. Development of pancreatic and plasma insulin in prenatal and suckling Zucker rats. **Am J Physiol** 1982;242(4):E220-225.
42. Gautam D, Duttaroy A, Cui Y et al. M1-M3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice: novel phenotypes. **J Mol Neurosci** 2006;30(1-2):157-160.
43. Bonfleur MLB, N.A.; Grassioli, S.; Mathias, P.C.F.; Silva, A.C.M.; Balbo, S.L. Altered brain acetylcholinesterase activity in MSG-induced obese rats. **Diabetes Res** 2000;35:27-32.
44. Grassioli SF, F.A.; Torrezan, R.; Mathias, P.C.F.; Balbo, S.L. Regulação da insulinemia em ratos obesos. **Endocrinol Diabetes Clin Exp** 2002;2:22-25.
45. Scomparin DX, Grassioli S, Marcal AC, Gravena C, Andreazzi AE, Mathias PC. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sci** 2006;79(22):2151-2156.
46. Balbo SL, Grassioli S, Ribeiro RA et al. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. **Endocrine** 2007;31(2):142-148.
47. de Freitas Mathias PC, Grassioli S, Rocha DN, Scomparin DX, Gravena C. Transplantation of pancreatic islets from hypothalamic obese rats corrects hyperglycemia of diabetic rats. **Transplant Proc** 2007;39(1):193-195.
48. Grassioli S, Gravena C, de Freitas Mathias PC. Muscarinic M2 receptor is active on pancreatic islets from hypothalamic obese rat. **Eur J Pharmacol** 2007;556(1-3):223-228.
49. Andreazzi AE, Scomparin DX, Mesquita FC et al. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol** 2009; (announcements);201.
50. Balbo SL, Bonfleur ML, Carneiro EM, Amaral ME, Filiputti E, Mathias PC. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. **Diabetes Metab** 2002;28(6 Pt 2):3S13-17; discussion 13S108-112.

Revisão encomendada em 05-2009

Recebido em: 08-06-2009

Aceito em 22-06-2009

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência

Rosana Torrezan

Departamento de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas, Bloco

H-79, Universidade Estadual de Maringá

Av. Colombo5790

CEP: 87020-900 Maringá Paraná.

CLINICAL REVIEW

EFFECTS OF ENDURANCE EXERCISE ON GLUCOSE HOMEOSTASIS IN ADULTS

EFEITOS DO EXERCÍCIO DE RESISTÊNCIA NA HOMEOSTASE DA GLICOSE EM ADULTOS

MARESSA P. KRAUSE¹
HASSAN M. ELSANGEDY²
KLEVERTON KRINSKI²
SERGIO G. DASILVA²

Key words: Glucose, Insulin, Endurance exercise
Descritores: Glucose, Insulina, Resistência física

Abstract

The purpose of this review was to examine recent evidence regarding the improvements in glucose mobilization and its consequences on insulin action, caused acutely and chronically by endurance exercise, at the biochemical level. Several investigations support that exercise can have acute effects on glucose homeostasis by enhancing glucose mobilization during muscle contraction. Furthermore, chronic effects of exercise are related to increase in glucose transporter (GLUT4), protein levels, mitochondria enzyme content and density, promoting mitochondria biogenesis, and altering fiber type metabolism in skeletal muscle. As a result of the combination of these factors, insulin sensitivity can be improved. However, it seems that even a short time of inactivity can reverse these benefits. Therefore, it is crucial that health professionals recognize the importance of exercise practice to accumulate these positive effects over the time, thereby, educating their clients or patients to be committed to the adoption of an active lifestyle, which must include the engagement in endurance exercise training. *Endocrinol diabetes clin exp* 2009; 1033-1037.

INTRODUCTION

Glucose homeostasis is essential to human life. When blood glucose is high, the beta cells in the pancreas are stimulated to produce insulin, which in turn, is responsible for transporting blood glucose that will be used immediately, as needed by the brain (tissue insulin independent) or skeletal muscle, or will be stored to be used later as glycogen. It is documented that there are two distinct mechanisms regulating the supply of glucose: 1) by insulin action, and 2) by the increase of muscle contraction. Evidence have argued that exercise or muscle contraction has even further importance in the case of insulin resistance because this dysfunction will not allow an efficient transport of glucose, as a result it will maintain a high blood glucose level for longer periods, which consequently can lead to a chronic condition such as the type 2 diabetes. Therefore, a better understanding of the underlying mechanisms involved in muscle contraction that can enhance blood glucose homeostasis, is fundamental to prevent the development of this chronic condition (1). Hence, the purpose therein was to examine recent evidence regarding the improvements in glucose mobilization and its consequences in insulin action, caused acutely and chronically by endurance exercise.

THE MAIN BIOCHEMICAL MECHANISMS

Clearly, exercise can have acute effects on glucose homeostasis by enhancing glucose mobilization during muscle contraction. In addition, the chronic effects of exercise are

related to increases of glucose transporter 4 (GLUT4) protein levels, mitochondria enzyme content, and alteration of fiber type metabolism within the skeletal muscle, which can also improve insulin sensitivity (2). Specifically, endurance exercise can play a major role in these adaptations because the contribution of glucose to ATP re-synthesis increases as exercise duration increases – mainly when glycogen level is low and the blood glucose can contribute more substantially to energy generation (3,4).

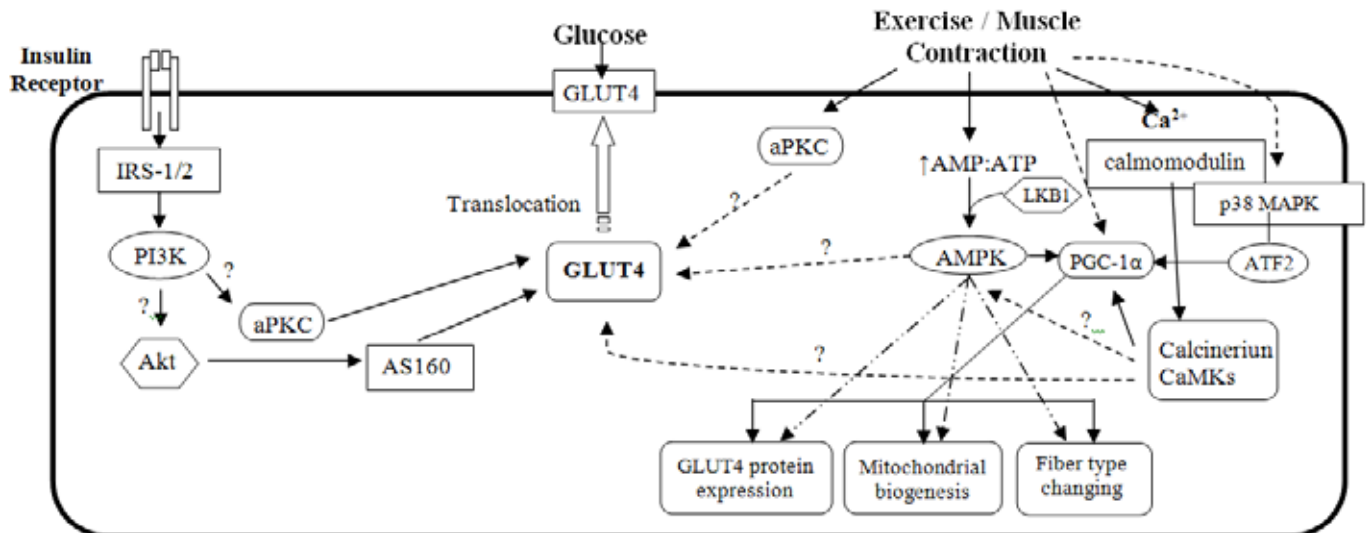
Although it is well known that insulin and exercise have distinct mechanisms to regulate glucose homeostasis, both have a common target molecule that increases skeletal muscle glucose uptake by translocation of glucose transporters, the GLUT4, from an intracellular location to the plasma membrane and t-tubules (2). Generally speaking, insulin signaling involves the rapid phosphorylation of the insulin receptor (IRS1/2) on tyrosine residues, activation of phosphatidylinositol 3-kinase (PIK-3), and changes in distribution of rab 4 protein. Muscle contractions, in turn, are a multifactorial process involving changes in cellular energy status, increases in intracellular Ca²⁺ levels, alter the distribution of transferrin receptor, the activation of protein kinase C (PKC) and other proteins. Muscle contractions do not act on insulin receptor and IRS-1 phosphorylation, or on PIK-3 activity (2,3).

Figure 1 depicts the main mechanism associated with muscle contraction and glucose mobilization. Changes on cellular energy status, by increasing the AMP:ATP ratio and allosteric modification and phosphorylation of upstream kinases (LKB1), will activate the AMPK that is associated with increases on glucose uptake. Additionally, the increases of muscle contraction will increase intracellular Ca²⁺ levels, released from the sarcoplasmic reticulum, to enhance the myosin/actin activity. Concomitantly, it will activate Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases (CaMKs) that also seems to stimulate glucose transport (2).

Moreover, muscle contractions activate Protein Kinase C (PKC) that has different isoforms. The conventional PKCs (cPKCs) are dependent on Ca²⁺ and diacylglycerol for activation, whereas the novel ones (nPKCs) are dependent only on diacylglycerol, and lastly, the atypical PKCs (aPKCs) are activated independently from both Ca²⁺ and diacylglycerol (2). There is an interaction between AMPK and PKC isoforms, but its role in glucose transport has been shown controversial in recent investigations; hence, these mechanisms still need to be clarified. Indeed, the effects of AMPK on glucose transporter may be mediated through the sequential activation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK), proline-rich tyrosine kinase-2, phospholipase D, and aPKCs (2,5).

¹Center for Exercise and Health-Fitness Research, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA;

²Department of Physical Education, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil;
E-mail:mpk19@pitt.edu / maressakrause@hotmail.com

Figure 1. Muscle Contraction and Glucose Mobilization

Insulin and muscle contractions seem to have an effect on another common protein: the Akt substrate of 160kDa (AS160), which is phosphorylated on six different phospho-Akt-substrate (PAS) sites. Studies suggest that AMPK phosphorylates AS160 (PAS) in response to 5'-amino-imidazole-4-carboxamide-1- β -ribose (AICAR, an AMPK activator) and contraction in skeletal muscle. The mutation of PAS sites inhibits both insulin action and contraction-induced glucose uptake, and the mutation of calmodulin-binding domain on AS160 inhibits muscle contraction but not insulin-stimulated glucose uptake (2,6).

SKELETAL MUSCLE ADAPTATIONS FROM ENDURANCE EXERCISE

Regulation of glucose can follow three basic steps: delivery to the skeletal muscle cells, transport across the membrane and phosphorylation that can be changed by endurance exercise training (3). Specifically in the muscle, glucose mobilization can be enhanced by changes in muscle fiber type, increases in mitochondria activity and content, as well as, increases in GLUT4 protein expression.

At the beginning of exercise, blood flow can increase up to 20-fold to active muscle, as a result more glucose is delivered. Since the concentration of glucose is high, the perfusion rate will also increase. However, as exercise duration increases the need for glucose increases, and consequently, blood glucose levels decrease, thereby showing a linear indirect relation. For this reason, blood glucose concentration is considered an important limiting factor for glucose uptake during exercise (2).

The following steps related to glucose regulation are primarily dependent on the muscle fiber type. It is well known that type I muscle fibers, have the greatest oxidative capacity, expressed by a higher mitochondria density, content and activity, which in turn, means that type I fibers have more proteins and enzymes linked with the aerobic metabolism (2). Endurance exercise increases mitochondria content and activity within the same fiber type, and can also change the myosin heavy chain isoform, consequently, it will change the metabolism of the muscle fiber from type IIb to be transformed on type IIx or IIa (2). Therefore, the oxidative capacity within the muscle will increase, which is observed by changes on metabolic characteristics of the muscle fiber, thereby, increasing the oxidative capacity in type I or II.

It seems obvious that the increases in the proportion of oxidative muscle fiber will require more mitochondria to phosphorylate and oxidize glucose to provide energy aerobically, referred to as mitochondria biogenesis. Although

there are several investigations examining the effect of endurance training on mitochondria biogenesis, this mechanism will not be discussed in this review, but it can be considered as a chronic adaptation from endurance exercise that involves changes in nucleic and mitochondrial genes expression. Moreover, endurance training has been shown to increase the phosphofructokinase (PFK), citrate synthase and succinate dehydrogenase enzymes, all involved in the generation of energy from glucose molecule. Additionally, GLUT4 protein expression, and sarcolemmal and transverse-tubular content of GLUT4 increased by endurance training – allowing more glucose to be transported across the membrane, ready to be used to provide energy (2,3).

It seems that the common signaling molecule involved in the mechanisms discussed above – fiber type transformation, mitochondria biogenesis and GLUT4 protein expression – is the AMPK(1,2). AMPK is a heterotrimeric enzyme composed of a catalytic α -subunit and a regulatory β - and γ -subunits. Among these isoforms, the γ -subunits seem to have two sites that bind either to AMP or to ATP, and to a third site that contains a tightly bound of AMP that cannot be exchanged. Therefore, at rest, most AMPK molecules are inactive because the ATP bound is predominant (7). During exercise, the AMP concentration increases, thus its binding leads to increased AMPK phosphorylation of Thr¹⁷² of the α -subunit, which can then enhance AMPK activity more than 100-fold (7). Conversely, recent investigations have argued that the major effect of AMP binding to AMPK is to inhibit the action of phosphatases. LKB1 (upstream kinase of AMPK) is constitutively active in muscle (7). LKB1 is related to severely blunted activation of $\alpha 2$ -AMPK and ACC β (acetyl-CoA carboxilase β) phosphorylation in muscle specific LKB1-KO mice, while $\alpha 1$ -AMPK was less affected (7).

The type of AMPK isoform activated during contractions may be dependent on exercise intensity (above 60% of maximal oxygen uptake) and duration (low intensity but very prolonged exercise). During intense exercise of up to 20 minutes duration, only the $\alpha 2\beta 2\gamma 3$ complex is activated, whereas after moderate exercise of 60 minutes or more, only the activity of the $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ complex increases. Interestingly, increases in the activity of the $\alpha 2\beta 2\gamma 3$ were well correlated with increased ACC β phosphorylation, which is linked to the regulation of fat acid oxidation. This pathway can also have positive effects on glucose mobilization, and therefore, insulin action – (this topic will be discussed later). On the other hand, increases on the activity of $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ complex is associated with the phosphorylation of Rab-GAP (GTPase-activating protein) AS160 (Akt substrate of 160 kDa), which is linked to

the regulation of glucose transport (stimulation of GLUT-4) (7). Apart from the factors highlighted above, the AMPK activation also depends on the content of glycogen in muscle, in which they have an inverse relation; AMPK has a glycogen-binding domain on its β -subunit (6,7).

Additionally, trained individuals have a higher expression of α AMPK than untrained ones. Three weeks of intense endurance training (1-2 hours exercise at 70-85% peak workload) in young healthy males have been shown to increase α 1-, β 2-, and γ 1-AMPK protein expression, α 1- and α 2-AMPK activities, phosphorylation of α -AMPK (Thr172), and phosphorylation of ACC β (Ser221), but γ 3-subunit expression decreased (62%)-(7,8). Conversely, in middle-aged individuals, a less intense training – aerobic and strength training group program, three times per week over a 12 weeks period – did not change acetyl-CoA carboxylase (ACC) or AMPK- α subunit protein expression and activity. However, 24-36 hours after the last exercise bout, PGC-1 α mRNA expression and malonyl-CoA decarboxylase (MCD) activity and mRNA expression increased, whereas it was observed a decreased of malonyl-CoA concentration (9). Recently it was reported that PGC-1 is associated with PPAR, which it is indicative that PGC-1 is linked to glucose mobilization, while the PPAR is linked to fat mobilization. Furthermore, both the PGC-1 and PPAR activity may be a responsible for the development of type 2 diabetes (7,8,9).

The AMPK molecule has been the target of many investigations because its activation, by exercise or pharmacological agents (such as thiazolidinediones or metformin), has been shown to reduce the risk for cardiovascular events and cancer and it may reduce insulin resistance by increasing insulin sensitivity (7). However, the ability to activate AMPK by exercise seems to be impaired in muscle of obese individuals without (10) or with type 2 diabetes (6). Lean subjects tend to abundantly (eight-fold) activate PGC-1 α mRNA, after an acute intermittent, high intensity exercise bout (70 and 90% of maximum heart rate), whereas obese, insulin-resistant subjects have a delayed and lower activation capacity. Moreover, only lean subjects have increased levels of nuclear respiratory factor 1 (NRF-1). NRF-1 has an essential mitochondrial role, which has been associated with replication, maintenance and transcription of DNA, and it is involved with the codification of nuclear genes of the transport chain subunits (encoding nuclear genes of transport chain subunits). In addition, only lean subjects have increased cytochrome c oxidase gene, whereas the AMPK, LKB1, MO25 and STRAS did not change in both subjects (the MO26 and STRAS are linked to LKB1 complex, which in turn, are associated with AMPK activation)-(10). Similarly, it was shown that AMPK, AMPK α 1 or 2, LKB1, AS160, Akt-Ser⁴⁷³ or Thr³⁰⁸ activity did not change in obese or obese subjects with type 2 diabetes after a low or moderate 40-min of continuous cycling exercise. However, low and moderate exercise intensity stimulated PGC-1 and NRF-1 expression in both subjects (6). Moreover, six weeks of exercise training can enhance PGC-1 gene expression in humans, which is related to increased mitochondria biogenesis, oxidative metabolism, and insulin-stimulated glucose uptake. The exercise training used included two sessions per week of intermittent, high intensity running (70-80%VO_{2max}), separated by one continuous training session (40-min at 60%2_{max})-(11).

Furthermore, recent evidence has reported that genes related with fatty acid oxidation and insulin action, such as PGC-1 α , are reduced in type 2 diabetics or insulin resistant individuals (12). The reduction in PGC-1 α is associated with elevated fasting insulin concentrations and with an increased BMI in diabetes-prone human. In addition, sedentary lifestyles are associated with repressed PGC-1 α mRNA. Another study indicates that only five weeks of inactivity reduced significantly mRNA expression of humans skeletal muscle substrate delivery genes, such as citrate synthase, pyruvate dehydrogenase

subunit A1, carnitine palmitoyl transferase 1B and glucose transporter 4. In addition, nuclear-encoded oxphos genes cytochrome c oxidase subunit 4 and succinate dehydrogenase were down-regulated (13). Boule et al (14), determined that the mean insulin sensitivity level increased by 10% ($p < 0.001$) after 20 weeks of continuous endurance training, on cycle ergometer; however, the variability is high, in which men had the greatest improvement ($p = 0.02$). Interestingly, improvements in fasting insulin (reduction of 8% after 24h) disappeared 72h after the last exercise bout. Indeed, there was a race effect on these results, in which a larger increase in fasting glucose was found in black subjects ($p = 0.008$).

Findings from the HERITAGE family study reported that high insulin responders up regulated approximately 2-fold more the expression of genes encoding proteins involved in energy metabolism than low insulin responders after 20 weeks of continuous endurance training, on cycle ergometer. Even though the authors have stated, “there were no remarkable effects before or after exercise training on high/low insulin responders” expression ratios for genes involving in pathways of insulin signaling, glucose transport, glycogen metabolism, glycolysis, mitochondrial function and biogenesis, and fatty acid oxidation.” In summary, the new candidates genes that may improve insulin sensitivity are SKI, FHL1 and TTN; however, further research is needed to confirm this link (15).

Studies in rats, showed that chronic AICAR injections, which seems to activate AMPK, increase GLUT4 and hexokinase protein content (16,17). However, one study reported that training did not induce significant increases in GLUT4 expression (18). Another study, reported that a modest PGC-1 α over expression (~24%) in muscle up regulated GLUT4, insulin-stimulated glucose transport, and considerably increases fatty acid transporter FAT/CD36, while post-receptor insulin-signaling protein was not altered despite a marked increase in insulin stimulated Akt2 phosphorylation (12). Lastly, it seems that exercise-induces PGC-1 α transcriptional activation is fully dependent on functional interactions of regulatory factors with the MEF2 and CRE cis elements on its promoter (19).

Another possible molecule linked to PGC-1 α and GLUT4 expression is the calcineurin, which can increase the ability of PGC-1 α to activate slow fiber promoters. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases (CaMKK) also can increase mitochondrial enzymes, such as COX-I, δ -aminolevulinatase (ALAS), citrate synthase, and cytochrome c2. In addition, CaMKK may also act as an upstream AMPK kinase early on during muscle contraction, and CaMKK α may be a important isoform in muscle. Increases in muscle Ca²⁺-concentration results in increased AMPK activity, due primarily to activation and phosphorylation of α 1-AMPK (7).

Furthermore, the p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK), specifically linked to PGC-1 α , was shown to activate the PGC-1 α promoter, which is mediated by the transcription factor ATF2. In addition, the use of a dominant negative form of ATF2, the downstream effector for p38 MAPK, completely blocked contractile activity-induced activation of a PGC-1 α reporter gene (19). Activation of p38 MAPK can enhance PGC-1 α gene expression and increase mitochondrial protein. Lastly, exercise can increase MKK3/6, p38 MAPK and ATF2 phosphorylation, leading to PGC-1 α activation (2,12,20). In summary, exercise can activate p38 MAPK that will phosphorylate, stabilize, and then activate PGC-1 α , and through the activation of ATF-2, p38 MAPK induces PGC-1 α expression that is considered to be the antecedent event in promoting mitochondrial biogenesis and gene expression (12).

OTHER RELATED TOPICS

Gender Differences

When exercising at the same relative intensity, women have a lower AMPK activation than men do, because women are

less metabolically stressed. Women have a higher percentage of oxidative type I fibers and a greater capillary density than men. However, it is likely that, at maximal exercise intensity, both men and women would be equally stressed, and therefore, have the same AMPK activation (6,7,21).

Aging

Endurance exercise has a positive effect on older adults' metabolism capacity, as such, exercise can increase mitochondrial content (citrate synthase), oxidative enzymes activities (COX), muscle protein synthesis rates, mitochondrial protein genes transcriptions (PGC-1 α , NRF-1 and TFAM), and mitochondrial DNA copy number. Moreover, both younger and older adults seem to have relative similar adaptation from moderate intensity endurance exercise on GLUT4 mRNA and protein expression. However, aging is associated with a decline in citrate synthase, cytochrome c oxidase (COX) activities, mRNA expression of COX4 and NADH, dehydrogenase subunit 4 (NDA4)-(22).

Improvements in Insulin Sensitivity by Increasing Fatty Acid Oxidation.

As discussed previously, endurance exercise increases oxidative capacity in the muscle cells by improving mitochondria and its related aerobic metabolism. Briefly, there are two main substrates that are utilized to provide energy aerobically, the glucose-6-phosphate or the fatty acids. Improvements in fatty acids utilization by the muscle cells are also associated with improvements in insulin sensitivity. It seems that the accumulation of triacylglycerol and the lipids intermediates, such as long chain acyl-CoA, diacylglycerol and ceramide can inhibit insulin action through the activation of PKC, which then inhibits insulin receptor tyrosine kinase activity and tyrosine phosphorylation of IRS-1, and by inhibiting of protein kinase B (PKB). Therefore, in the cases of diminishing oxidative capacity it may contribute to insulin resistance (23). Additionally, a specific genomic locus can be responsible for exercise training leading to positive changes on insulin sensitivity, pancreatic β -cell compensation for insulin resistance, and glucose tolerance (24).

CONCLUSION AND FUTURE APPLICATION

The biochemical pathways involving improvements in the regulation of glucose, and therefore insulin sensitivity, includes both metabolism dealing with glucose and fat free acids. Clearly, these pathways in both conditions comprehend very complex signaling molecules, in which at the same time can activate one pathway and then inhibit another. Furthermore, these whole processes become more complex regarding the molecules have been stimulated by exercise or muscle contraction.

The benefits of endurance exercise on glucose homeostasis are dependent of the exercise intensity, duration and training mode. It seems that intermittent (or interval), high intensity endurance training lead to more improvements than lower intensities or continuous training. However, insulin-resistant subjects that usually have a less active lifestyle (or sedentary) cannot be able to perform this training mode, at higher intensity, thus they must need to engage in a less intense training. Obviously, exercise can have acute and chronic positive effects on glucose regulation and insulin action, but the main issue that needs to be recognized is related to the accumulation of these effects over the time, especially because a short time (five weeks) of inactivity can reverse the benefits already achieved related to mRNA and mtDNA genes expression.

Finally, future researches could examine how long it is necessary for the low exercise responders subjects, such as those who are genetically predisposed or chronically insulin-resistant, to achieve this beneficial changes involving glucose metabolism. In addition, research is still needed to clarify how excess of adiposity and its endocrine dysfunctions are related to this pathway.

Referências

- Goodyear L.K, Kahn B.B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Ann Rev Med.* 1998; 49:235-261.
- Röckl K.S.C, Witczak C.A, Goodyear L.J. Signaling mechanisms in skeletal muscle: Acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life.* 2008; 60(3):145-153.
- Rose A.J, Ritcher E.A. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: How is it regulated? *Physiology.* 2005; 20:260-270.
- Sakamoto K, Goodyear L.J. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: Intracellular signaling in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2002; 93:369-383.
- Chen H.C, Bandyopadhyay G, Sajan M.P, Kanoh Y, Standaert M, Farese R.V Jr, Farese R.V. Activation of the ERK pathway and atypical protein kinase C isoforms in exercise- and aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribose (AICAR)-stimulated glucose transport. *J Biol Chem.* 2002; 277(26):23554-62.
- Sriwijitkamol A, Coletta D.K, Wajcberg E, Balbontin G.B, Reyna S.M, Barrientes J, Eagan P.A, Jenkinson C.P, Cersosimo E, DeFronzo R.A, Sakamoto K, Musi N. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes.* 2007; 56(3): 836-48.
- Ritcher E.A, Ruderman N.B. AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease. *Biochem J.* 2009; 418:261-275.
- Frøsig C, Jørgensen S.B, Hardie D.G, Richter E.A, Wojtaszewski J.F.P. 5'-AMP-activated protein kinase activity and protein expression are regulated by endurance training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286: E411-E417.
- Kuhl J.E, Ruderman N.B, Musi N, Goodyear L.J, Patti M.E, Crunkhorn S, Dronamraju D, Thorell A, Nygren J, Ljungkvist O, Degerblad M, Stahle A, Brismar T.B, Kirstine L, Andersen K.L, Saha AK, Efendic S, and Bavenhol P.N. Exercise training decreases the concentration of malonyl-CoA and increases the expression and activity of malonyl-CoA decarboxylase in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: E1296-E1303.
- De Filippis E, Alvarez G, Berria R, Cusi K, Everman S, Meyer C, Mandarino L.J. Insulin-resistant muscle is exercise resistant: evidence for reduced response of nuclear-encoded mitochondrial genes to exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(3):E607-14.
- Russel A.P, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, Meier CA, Bell D.R, Kralli A, Giacobino J.P, Deriaz O. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle. *Diabetes.* 2003; 52:2874-2881.
- Benton C.R, Nickerson J.G, Lally J, Han X, Holloway G.P, Glatz J.F.C, Luiken J.J.F.P, Graham T.E, Heikkila J.J, and Bonen A. Modest PGC-1 overexpression in muscle in vivo is sufficient to increase insulin sensitivity and palmitate oxidation in subsarcolemmal, not intermyofibrillar, mitochondria. *J Biol Chem.* 2008; 283(7): 4228-4240.
- Timmons J.A, Norrbom J, Schéée C, Thonberg H, Wahlestedt C, Tesch P. Expression profiling following local muscle inactivity in humans provides new perspective on diabetes-related genes. *Genomics.* 2006; 87(1): 165-72.
- Boule N.G, Weisnagel S.J, Lakka T.A, Tremblay A, Bergman R.N, Rankinen T, Leon A.S, Skinner J.S, Wilmore J.H, Rao D.C, Bouchard C. *Diabetes Care.* 2005; 28(1):120-126.
- Teran-Garcia M, Rankinen T, Koza R.A, Rao D.C, Bouchard C. Endurance training-induced changes in insulin sensitivity and gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288:E1168-E1178.
- Winder W.W, Holmes B.F, Rubink D.S, Jensen E.B, Chen M, Holloszy J.O. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2000; 88: 2219-2226.
- Holmes B.F, Kurth-Kraczek E.J, Winder W.W. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1990-1995.
- Röckl K.S.C, Hirshman M.F, Brandauer J, Fujii N, Witters L.A, Goodyear L.J. Skeletal muscle adaptation to exercise training: AMP-activated protein kinase mediates muscle fiber type shift. *Diabetes.* 2007; 56:2062-2069.

19. Akimoto T, Li P, Yan Z. Functional interaction of regulatory factors with the Pgc-1 promoter in response to exercise by in vivo imaging. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2008; 295: C288-C292.
20. Akimoto T, Pohnert S.C, Li P, Zhang M, Gumbs C, Rosenberg P.B, Williams R.S, Yan Z. Exercise stimulates PGC-1 alpha transcription in skeletal mice through activation of the p38 MAPK pathway. **J Biol Chem.** 2005; 280(20): 19587-19593.
21. Roepstorff C, Thiele M, Hillig T, Pilegaard H, Richter E.A, Wojtaszewski J.F.P, Kiens B. Higher skeletal muscle α 2AMPK activation and lower energy change and fat oxidation in men than in women during submaximal exercise. **J Physiol.** 2006; 573 (1):125-138.
22. Lanza I.R, Nair K.S. Muscle mitochondrial changes with aging and exercise. **Am J Clin Nutr.** 2009; 89(suppl):467S-471S.
23. Gill J.M.R, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: Interactions with insulin resistance and obesity. **Clinical Science.** 2006; 110:409-425.
24. Lakka T.A, Rankinen T, Weisnagel S.J, Chagnon Y.C, Lakka H, Ukkola O, Boule N, Rice T, Leon A.S, Skinner J.S, Wilmore J.H, Rao D.C, Bergman R, Bouchard C. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals. The HERITAGE Family Study. **Diabetes.** 2004; 53:1603-1608.

Revisão encomendada em dezembro 2008

Recebido em :23-02-2009

Revisado em: 26-02-2009

Aceito em: 10-03-2009

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Maressa Krause

140, Trees Hall, University of Pittsburgh

Pittsburgh-PA 15260 -USA

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

ACNE: ASPECTOS HORMONAIIS

ACNE: HORMONAL ASPECTS

JOSÉ ANTÔNIO MARGOTO*

Descritores : Acne, Glândula Pilosebácea, Androgênios, 5 α -Reductases
Keywords: Acne, Sebaceous Glands, Androgens, 5 α -Reductases

Resumo

A acne é uma dermatose freqüente do folículo pilosebáceo, de etiologia multifatorial. É o motivo mais comum para uma consulta com o(a) dermatologista. Esta revisão relata o papel dos hormônios na fisiopatologia da acne e as causas endócrinas que necessitam serem diagnosticadas pelos dermatologistas para ser realizada uma abordagem interdisciplinar. O hiperandrogenismo deve ser suspeito nas seguintes situações: 1- nos casos de início precoce antes da idade de 10 anos. 2 - em mulheres com acne de início tardio após os 25 anos. 3 - na presença de características de hiperandrogenismo particularmente hirsutismo, alopecia androgenética, virilização, irregularidades menstruais e esterilidade. 4 - nos casos recalcitrantes e que reincidem logo após o tratamento com isotretinoína. 5 - acne localizada no pescoço ou no dorso, severo, nódulo-cístico, e de início súbito. 6 - em presença de obesidade e hiperinsulinismo. Nos casos em que for constatada uma anormalidade endócrina o sucesso terapêutico é melhor obtido através de esforços para corrigir este distúrbio. Antiandrogênios e/ou anticoncepcionais orais podem ser uma opção terapêutica útil principalmente se for confirmado hiperandrogenismo. **Endocrinol diabetes clín exp 2009; 1038-1043.**

Abstract

Acne is a frequent dermatosis of the follicle pilosebaceous of multifactorial etiology. It is the most common reason for consulting a dermatologist. This review reports the role of hormones in the pathophysiology of acne and the endocrine causes that need to be diagnosed by dermatologists to be done an approach interdisciplinary. Hyperandrogenism should be suspected in the following situations: 1- in the cases of early onset before ten years old. 2 - in cases of woman with acne of late onset after twenty five years old. 3- in the presence of signs of hyperandrogenism particularly hirsutism, androgenetic alopecia, virilization, menstrual irregularities, and sterility, 4 - in the acne located at neck or back, severe, nodulocystic and sudden onset. 5 - in the recalcitrant cases and that relapse early after the treatment with isotretinoin. 6 - in the presence of obesity and hyperinsulinemia. When an underlying endocrine abnormality is confirmed, the therapeutic success is best achieved by efforts to correct this disorder. Antiandrogens and or oral contraceptives may be a useful therapeutic option mainly if hyperandrogenism is confirmed. **Endocrinol diabetes clín exp 2009; 1038-1043.**

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A acne, a mais freqüente das dermatoses, é uma afecção imuno mediada de etiologia multifatorial que se desenvolve nas unidades pilosebáceas localizadas predominantemente na face, tórax e dorso (1,2). Diversos mecanismos interagindo entre si estão envolvidos como: 1 - produção de sebo, 2 - queratinizações anormais dos ductos pilosebáceos, 3 - reações imunológicas, 4 - fatores genéticos, 5 - colonização

das unidades pilosebáceas pelo *Propionibacterium acnes*, 6 - iatrogênicos, 7 - psicológicos, 8 - fatores hormonais, dos quais o mais importante são os androgênios (1,2,3,4).

Embora a acne não comprometa gravemente a saúde do indivíduo, pode prejudicar o seu bem-estar e o desenvolvimento emocional levando a baixa auto-estima e ao isolamento psicossocial (2) provavelmente devido a seu grande potencial para evoluir com lesões cicatriciais e desfigurações (4). Ocorre em cerca de 90 % dos adolescentes e em 10 % das pessoas entre 25 a 45 anos (5). Seu pico máximo de incidência é em torno de 14 anos (3), mas a presença da acne após os vinte cinco anos de idade vem aumentando principalmente em mulheres jovens (3,4,5).

As lesões cutâneas na acne são polimorfas e dinâmicas, em constante evolução (7). São elas:

Comedões ou cravos: lesões não-inflamatórias, de 1-3 mm, que iniciam o processo da acne; os fechados são claros e os abertos são escuros.

Pápulas: lesões inflamatórias, sólidas, circunscritas, elevadas menores do que 1 cm e quando contêm pus são chamadas de pústulas.

Máculas: lesões menores que um cm de diâmetro caracterizado por mudanças na coloração cutânea, circunscritas, sendo do mesmo nível que a pele circunjacente.

Nódulos: lesões sólidas, medindo 1 a 3 cm, circunscritas, salientes ou não.

Cistos: nódulos subcutâneos

Cicatrizes: áreas de fibrose, resultantes de um processo destrutivo antecedente, podendo ser atróficas, hipertróficas ou quelóides.

Abscesso: coleções purulentas situadas na pele ou tecido subcutâneo, circunscritas dentro de uma cavidade formada por desintegração ou necrose de tecidos

Fístulas: constituídas de condutos ou trajetos anormais desde uma estrutura profunda até a superfície da pele ou entre estruturas profundas comunicando-se entre si (1,5,6,7,8,9,10).

A acne pode ser classificada do ponto de vista clínico em: 1- Acne Não-Inflamatória ou Grau I (Comedônica) que é a forma mais leve, caracterizada principalmente pela presença de comedões. 2- Acne Inflamatória que conforme o número, intensidade e características das lesões é classificada em diversos níveis (Graus II,III,IV e V) (1,2,5).

Descreve-se a seguir os diversos tipos de acne inflamatória; Grau II (Pápulo-pustulosa): ocorre a presença de comedões, pápulas e pústulas.; Grau III (Nódulo-Cística): há comedões abertos, pápulas, pústulas, seborréia e nódulos furunculóides; Grau IV (Conglobata): presença associada de numerosos e grandes nódulos purulentos que formam abscessos e fístulas que drenam pus; Grau V (Fulminante), é extremamente raro e grave havendo as manifestações de acne conglobata associada a sinais e sintomas de comprometimento sistêmico (1,2,5).

Apenas os comedões não dão cicatrizes (5).

A acne afeta ambos os sexos, mas tem no sexo feminino um balanço muito mais desfavorável, apesar dos fatores etiopatogênicos serem similares (12).

*Núcleo Regional de Especialidades de Colatina - ES
E-mail: jmargoto@uol.com.br

Classificação Clínica da Acne

Grau	Lesões clínicas predominantes
I	COMEDÔNICA
II	PÁPULO-PUSTULOSA
III	NÓDULO-CÍSTICA
IV	CONGLOBATA
V	FULMINANTE

Adaptado refs. 1,11

Podemos citar os seguintes fatos (12):

1- As mulheres tendem a ter uma acne mais leve, mas muito prolongada enquanto os homens apresentam surtos de acne intensos mas de curta duração.

2- A acne tem uma evolução e tratamento mais prolongado nas mulheres; este fato é constatado pela observação clínica que após os 40 anos somente 1% dos homens apresentam acne comparado com um percentual de 5% de mulheres.

3- Exames de laboratório são habitualmente necessários em pacientes de sexo feminino, enquanto no masculino raramente.

4- A terapêutica da acne no sexo feminino é muito mais complexa quando comparamos com a do sexo masculino.

GLÂNDULAS SEBÁCEAS

As glândulas sebáceas são anexos cutâneos alveolares situados na derme e os seus ductos geralmente desembocam na porção terminal dos folículos pilosos (8). São encontradas em toda superfície da pele à exceção das regiões palmo-plantares e glândula (8,12).

Elas dependem principalmente da estimulação androgênica para o seu desenvolvimento e atividade secretória (6,13,14,15) e em menor extensão da participação de hormônios produzidos na hipófise e hipotálamo. O controle hormonal é complexo e realizado na verdade por uma interrelação hormonal (3). São menos sensíveis aos estrogênios.

Sua secreção, o sebo, é de natureza holócrina; isto é, resulta da morte das células que o elaboram (6).

A associação quase sistemática do folículo piloso e glândula sebácea é denominada unidade pilossebácea, conforme observa-se na figura abaixo:

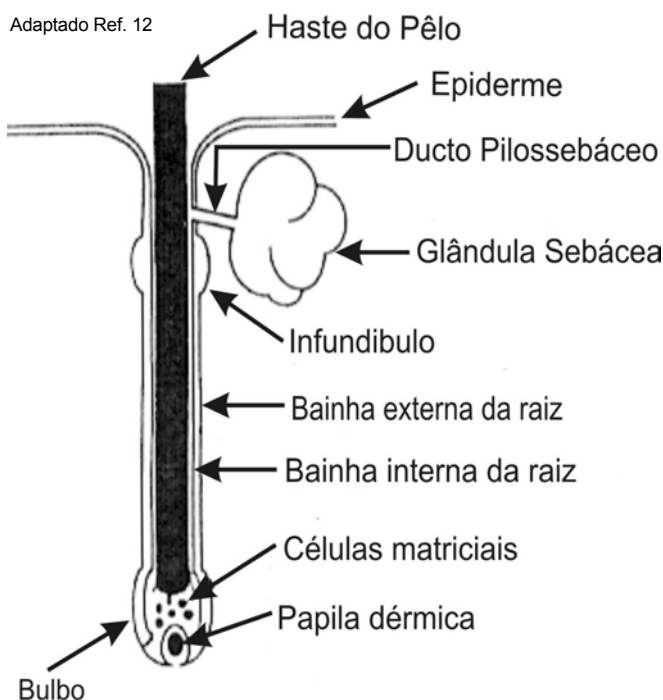


Figura 1: Unidade Pilossebácea Terminal

O folículo piloso é uma estrutura epitelial resultante de uma invaginação da epiderme que dará origem ao pêlo sendo variável em tamanho e forma dependendo de sua localização. Compreende duas porções principais: 1- haste capilar: é a porção situada acima do nível da epiderme 2- raiz: porção localizada dentro do folículo que é envolta por três bainhas: bainha externa e interna da raiz e bainha conjuntiva. Na extremidade inferior do folículo está situado o bulbo que é a parte mais espessa e profunda e contém a matriz germinativa, a qual recobre uma papila de tecido conjuntivo denominado papila dérmica (10,11,12,15).

O ducto ou canal pilossebácea é uma estrutura de dimensões variáveis onde são armazenados lipídios pré-formados para posterior excreção na porção terminal do folículo piloso (8,9,10)

O tamanho da glândula sebácea é inversamente proporcional ao pêlo do mesmo folículo piloso, sendo que as maiores estão localizadas em regiões da pele cobertas com pêlos velares (11).

Podem-se distinguir três tipos de unidades pilossebáceas (16):

1- Terminais: os folículos pilosos têm um desenvolvimento mais intenso, enquanto as glândulas sebáceas têm dimensões relativamente menores. Podem ser encontradas ao nível do couro cabeludo, face (barba) ou axilas.

2- Folículos-sebáceos: os folículos pilosos estão reduzidos a pelos velares e as glândulas sebáceas são multilobuladas e bastante desenvolvidas. São localizadas em nível da testa, asas do nariz, mento e dorso. Constituem os alvos das lesões acneicas

3- Velos foliculares: tanto os folículos pilosos bem como as glândulas sebáceas têm um pequeno desenvolvimento produzindo penugem e pouca excreção de sebo. Estão situados nas regiões dos membros superiores e inferiores.

O ciclo das células sebáceas tem início na periferia da glândula, numa camada basal com alta atividade mitótica: à medida que elas se diferenciam, acumulam quantidade cada vez maior de lipídios e migram em direção ao ducto central. Os sebócitos mais maduros se rompem e seu conteúdo lipídico sofre extrusão para os ductos das glândulas sebáceas, em processo denominado secreção holócrina (15,16,17,18).

O sebo, substância oleosa complexa, é formado por uma mistura de lipídios, principalmente colesterol, esqualeno, cera, ésteres esteróides e triglicerídeos (3,6). A função do sebo ainda não está esclarecida, mas é possível que tenha um efeito de lubrificação dos pêlos, cabelos e pele além de ajudar na manutenção de um manto ácido cutâneo permitindo assim a sobrevivência de uma flora residente estável que, por sua vez, corresponde provavelmente a uma das primeiras linhas de defesa imunitária do organismo (6,16,18).

PATOGÊNESE

Em indivíduos com predisposição genética, há inicialmente um processo de descamação que ocorre nos queratinócitos do ducto pilossebácea que associado ao aumento da produção e excreção do sebo pela glândula sebácea leva a obstrução do ducto pilossebácea tendo como conseqüência a formação de lesões por retenção denominadas microcomedões que por sua vez evoluem para comedões fechados (pontos brancos) ou abertos (pontos pretos) consideradas as lesões elementares da acne (12,13,18).

As alterações histológicas mais precoces são a leve dilatação do canal folicular, discreta hiperplasia do epitélio folicular e o aumento na quantidade de queratina dentro do canal folicular (13,18). Os androgênios estimulam a produção e excreção de sebo e podem levar a anomalias na proliferação e diferenciação dos queratinócitos no infra-infundíbulo o que geralmente é iniciado na puberdade (13).

Evidências clínicas e observações experimentais confir-

mam a importância dos androgênios na fisiopatologia da acne (14,16,19). Esta hipótese é corroborada por diversos argumentos: 1- lesões de acne comedônica aparecem inicialmente coincidindo com a adrenarca e os níveis circulantes de dehidroepiandrosterona (DHEA), correlacionam-se com o desenvolvimento da acne em meninas na pré-menarca. 2- receptores androgênicos estão presentes nos folículos pilosebáceos e indivíduos com a síndrome de insensibilidade aos androgênios não desenvolvem acne. 3- patologias associadas com hiperandrogenismo, como ovários policísticos (OP), hiperplasia adrenal congênita (HAC) e tumores secretores de androgênios podem estar associadas com *acne vulgaris*. 4- administração sistêmica de testosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) aumenta o tamanho e secreção das glândulas sebáceas. 5- antiandrogênios e estrogênios melhoram a acne podendo constituir uma forma de terapia hormonal para alguns casos (3,13,19,20,21,22).

Em adição, o *Propionibacterium acnes*, um microorganismo comensal na pele humana, produz lipases que hidrolisam os triglicerídeos do sebo originando ácidos graxos livres que irritam o revestimento folicular e podem levar à ruptura do folículo com liberação de seu conteúdo na derme adjacente; a seguir os neutrófilos ingerem o *P. acnes* sem o destruir havendo posteriormente liberação de hidrolases, lipases, fosfatases e citocinas pró-inflamatórias pelo *P. acnes* o que leva a destruição tecidual, ruptura folicular com inflamação da pele resultando em lesões como pápulas, pústulas e nódulos (3,13,22). Além disso o *P. acnes* estimula os macrófagos a produzirem IL-8, IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa, cuja ação conjunta é responsável por escalar a resposta inflamatória (6,13,21,22).

O estresse pode contribuir para agravar a acne, por diversos mecanismos: aumento da excreção de esteróides, adrenalina e de neuropeptídeos que influenciam as glândulas sebáceas (22,23,24,25).

Não existe fundamento científico associando a ingestão de determinados alimentos na etiopatogenia da acne (26).

METABOLISMO DOS ANDROGÊNIOS NA PELE

Na mulher cerca de 50% da produção de androgênios é realizada pelos ovários e adrenais que estão sob controle hipotalâmico-hipofisário enquanto o restante é efetuado pelos tecidos periféricos, dentre os quais citamos a pele, fígado, placenta, tecido adiposo e pulmões.

A pele constitui 15% do peso corporal total, mas o seu papel na homeostase hormonal e metabolismo pode ser mais importante do que tem sido descrito (6,25).

A pele é de fato um tecido esteroideogênico sendo inclusive capaz de sintetizar colesterol de novo a partir do acetato (19), um processo que ocorre na epiderme e em glândulas sebáceas sendo regulado pela enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (19). No entanto, apenas parte deste colesterol é utilizada como substrato para a síntese de hormônios esteróides (19), o restante é secretado destinado às membranas celulares na formação da barreira epidérmica sendo secretado no sebo (19).

Os androgênios adrenais, especialmente a DHEA são os precursores dos esteróides produzidos na pele. Na unidade pilosebácea a DHEA sob ação da enzima 3 β -hidroxidesidrogenase é convertida a androstenodiona (A). Há duas isoenzimas da 3 β -HSD. A isoenzima tipo I é ativa na pele, placenta e tecido mamário, enquanto a isoenzima tipo II é ativa nas adrenais e gônadas. Sob a ação da 17 β -hidroxisteroide desidrogenase (17 β -HSD), uma enzima reversível, a androstenodiona é transformada em testosterona, um androgênio mais potente. Existem 11 isoenzimas da 17 β -HSD, sendo os tipos 2, 5 e 11 expressos nas glândulas sebáceas (14,25,26).

Tem sido documentado em seções de pele facial a presença de diversas enzimas como a 17-20 desmolase (CYP11A1), a 17 α -hidroxilase/17,20 liase (CYP17), adrenoquina redutase, e

o fator esteroideogênico (SF-1) localizados na epiderme, folículo piloso, ductos sebáceos e glândulas sebáceas (14,26,27).

Paciente com acne apresenta aumento de atividade, nas glândulas sebáceas, das enzimas 3 β -HSD tipo 1, 7 β -HSD 2,5 α -redutase, 3 α -HSD, esteróide sulfatase e aromatase (26,27,28). Está sendo investigada uma nova abordagem terapêutica da acne através do desenvolvimento de antagonistas específicos a estas isoenzimas das glândulas sebáceas (14).

A testosterona sob ação da 5 α -redutase é reduzida a diidrotestosterona (DHT), um androgênio três vezes mais potente. Identificaram-se dois tipos de isoenzimas da 5 α -redutase. O tipo I, codificada pelo gene SRD5A1, é mais ativo dentro nas glândulas sebáceas e fígado enquanto a isoenzima tipo II, codificada pelo gene SRD5A2 é expressa principalmente nos tecidos urogenitais (27,28). A testosterona e a DHT formam complexos com receptores androgênicos citosólicos (AR) que são transportados para o compartimento nuclear das células sebáceas, onde haverá interação com o DNA nuclear que irá transcrever genes envolvidos no estímulo da produção de sebo pelas glândulas sebáceas (27,28).

A DHT é o mais importante metabólito da testosterona (T) produzido nas glândulas sebáceas sendo o principal estímulo para a atividade da unidade pilosebácea. A pele com acne produz 2 a 20 vezes mais DHT que a pele normal (16). Diferentes regiões da superfície corporal apresentam diferenças na sensibilidade aos androgênios. Assim, a pele normal da face apresenta maior sensibilidade aos androgênios quando comparada à pele normal do dorso, havendo assim na face maior predominância de acne (16,29).

Após sua ação no receptor, a DHT é metabolizada através de uma alfa ceto reductase originando o 3 α androstenediol e o 3 β androstenodiol (25). Parte destes metabólitos retorna à circulação sanguínea podendo ser detectada e quantificada (25).

O estradiol é produzido a partir da testosterona pela ação da aromatase e sob a ação da enzima 17 β -HSD podendo ser convertido em estrona que é menos potente (15). O MPV-2213, um novo inibidor competitivo não esteróide da aromatase, ocasiona como efeito adverso a formação da acne em indivíduos masculinos saudáveis o que pode esclarecer o possível papel da aromatase na fisiopatologia da formação da acne (19).

A administração sistêmica de qualquer estrogênio em quantidades suficientes irá diminuir a produção de sebo, mas a dose requerida para suprimir a produção de sebo excede à dose necessária para suprimir a ovulação (15).

ACNE E HORMÔNIOS NA MULHER

O maior fator na patogênese da acne parece ser a excreção de sebo realizada pelas glândulas sebáceas que se encontra sob um complexo controle por diversos hormônios. Os androgênios são os principais envolvidos e exercem sua atividade acneica por vários mecanismos: 1- atuam sobre as glândulas sebáceas promovendo o seu desenvolvimento e estimulando a produção de sebo. 2- promovem uma hiperqueratinização do infundíbulo do folículo pilosebáceo (13,14). A atividade das 5 α -redutases encontram-se mais elevadas ao nível das glândulas sebáceas nas mulheres apresentando acne quando comparada com mulheres não acneicas (14). *In vitro* tem sido demonstrado que a atividade combinada da 5 α -redutase tipo 1 e da 17 β -HSD é duas a sete vezes maior nos queratinócitos do infra-infundíbulo quando comparado com aqueles em outras partes da epiderme (15).

Até os seis meses de idade as glândulas sebáceas têm uma elevada atividade, cessando quase completamente após este período (3). Na adrenarca, entre 6-8 anos, ocorre uma produção aumentada de androgênios adrenais especialmente da DHEAS o que ocasiona um novo pico na produção do sebo concomitante com o aparecimento dos pelos pubianos e axilares (3,16). Um último pico da atividade pilosebácea é atingido na puberdade. Em seguida ocorre uma longa estabilidade com

uma gradual diminuição da produção de sebo a partir dos 50 anos (3,14,16).

Em condições normais, cerca de 96% da testosterona circulante se encontra ligada a SHBG. Obesidade, hiperinsulinemia, androgênios, progestágenos e corticosteróides diminuem a SHBG havendo aumento da testosterona livre com consequente hiperandrogenismo que pode levar ao aparecimento da acne na mulher (27,28).

Outros hormônios como GH, IGF, insulina, glicocorticóides e estrogênios são reconhecidos por participarem no desenvolvimento e crescimento da unidade pilosebácea em animais inferiores (9).

O GH e IGF aumentam a produção de sebo (9,29). IGF-1 pode ser produzido localmente dentro da pele onde pode interagir com receptores nas glândulas sebáceas estimulando o seu crescimento (15). Na adolescência ocorre a máxima prevalência da acne coincidindo com o tempo de máxima secreção de GH e os maiores níveis de IGF-1 (15). Na acromegalia é observada seborréia e acne (9,29) e a excreção de sebo pode ser um indicador sensível da atividade clínica da doença em pacientes acromegálicos tratados (16). Insuficiência pituitária resulta em diminuição da produção de sebo (16).

Os efeitos dos glicocorticóides podem ser demonstrados pela presença de acne na Síndrome de *Cushing* e o agravamento da acne com a farmacoterapia com corticosteróides (9).

Os estrogênios suprimem a função e o tamanho da glândula sebácea, sendo tal efeito evidente com o etinilestradiol na dose igual de 35 µg / dia existente nos contraceptivos orais (9,29). A ação pode ser direta ou indireta pela diminuição da produção dos androgênios através da supressão do eixo hipofisário gonadal (29,29).

A progesterona (PRO) tem um efeito inibidor competitivo da ação dos androgênios pelo fato de ser capaz de se ligar ao receptor de androgênios, tendo portanto, um papel anti-androgênico na mulher (14).

A prolactina estimula a produção de androgênios adrenais e atua como um hormônio sebotrófico o que explica a presença de hirsutismo e seborréia em mulheres com hiperprolactinemia (9). A acne é geralmente do tipo nodulocística (29).

Hormônio estimulante dos melanócitos (MSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também aumentam a produção de sebo por um mecanismo ainda desconhecido (30). A adrenalina estimula a lipogênese no sebócito (9). Neuropeptídeos, especialmente a substância P (SP), estimula a produção de uma endopeptidase neutra no sebócito e de E-selectina em torno das glândulas sebáceas o que promove a proliferação e a diferenciação das glândulas sebáceas explicando um possível mecanismo da exarcebação da acne em consequência de estresse emocional e psicológico (30,31).

CAUSAS ENDÓCRINAS DA ACNE

A acne feminina pode ser traduzida por: 1- hiperandrogenemia: hiperprodução de androgênios de origem ovariana ou suprarenal, 2- hiperandrogenismo: excesso de atividade da enzima 5α reductase no sebócito havendo maior produção de DHT a partir da testosterona e de seus precursores (DHEA e delta 4 androstenodiona), 3- diminuição da aromatização dos androgênios em estrogênios 4- polimorfismo na expressão do receptor de androgênios na unidade pilosebácea 5- diminuição dos níveis circulantes de SHBG devido a obesidade e ao hiperinsulinismo, havendo em consequência aumento dos níveis plasmáticos de androgênios (11,25,32,33,34).

Nos homens a elevação dos níveis de andrógenos pode ser assintomática. É recomendado lembrar das causas endócrinas da acne nas seguintes situações: 1- pacientes com acne de início precoce antes da idade de 10 anos 2- mulheres com acne de início tardio após os 25 anos, 3- acne recalcitrante e particularmente em casos que reincidem logo após o tratamento com isotretinoína. 4- presença de características de hiperan-

drogenismo particularmente hirsutismo, virilização, seborréia, alopecia androgênica, irregularidade menstrual e infertilidade 5- presença de formas clínicas especiais de acne como perioral, papulopustuloso tardio, microcístico, acne localizado no pescoço ou no dorso ou acne severo nodulocístico 6- história familiar de obesidade e de PCOS (28,29,30,31,32).

As principais condições endócrinas que devem ser lembradas na acne estão sumarizadas na tabela abaixo (4,11,20,32,33,34) :

Causas endócrinas da acne
Síndrome SAHA
Ovários Policísticos
Síndrome Metabólica
Hiperplasia adrenal congênita: Manifestação Tardia
Síndrome HAIR-IN
Puberdade Precoce
Síndrome de Cushing
Tumores ovarianos
Tumores adrenais
Hipertecose ovariana
Hiperprolactinemia
Acromegalia

A Síndrome SAHA descreve um grupo de pacientes femininas com quatro sinais: S (Seborréia), A (Acne), H (Hirsutismo) e A (Alopecia difusa)-(20). Apresenta-se em mulheres maiores que vinte anos com acne pustuloso ou cístico sem história de acne juvenil (20). As manifestações clínicas podem ser devidas a uma secreção aumentada de androgênios ou a uma hipersensibilidade dos receptores de androgênios na unidade pilosebácea.

A síndrome dos ovários policísticos (PCOS) é encontrada nas mulheres com acne em um percentual variável de 45 a 84 % dos casos (34). Pode surgir no período peri-puberal e as lesões acneicas são polimorfas. O nível elevado de androgênios pode causar o início da acne tendo sido demonstrado que as subseqüentes fases da acne foram correlacionadas com a severidade clínica dos ovários policísticos e à presença da síndrome pré-menstrual em 93% dos casos (34).

A Síndrome HAIR-IN, caracterizada por hirsutismo, hiperandrogenismo, resistência à insulina severa e *acantosis nigricans*. A pele é seborreica, a acne é de grau moderada a severo e pode haver alopecia. Predomina em mulheres acima de 30 anos (20,35)

Na síndrome metabólica a acne predomina em mulheres acima de vinte anos. Ocorre aumento do IGF1, hiperinsulinemia, diminuição dos níveis de SHBG. Em consequência pode haver aumento nos níveis circulantes ou da resposta periférica aos androgênios (20).

No período pré-puberal a acne que mais freqüentemente manifesta-se como comedões, pode ser devido à hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia e raramente por tumores da glândula supra-renal (33). Na mulher adulta as lesões acneicas são essencialmente inflamatórias, havendo pouco ou nenhum comedão e são localizadas mais freqüentemente na parte inferior da face. Na peri menopausa a acne é nitidamente menos freqüente devido à diminuição fisiológica da seborréia pela idade. Na pós menopausa a acne é muito mais rara, mas sua presença associada a outros sinais de hiperandrogenemia pode conduzir o diagnóstico para tumores ovarianos ou hipertecose ovariana (33).

EXAMES HORMONAIS

Não devem ser realizados de rotina exames hormonais em mulheres com acne. Somente são aconselhados quando existir

a suspeita de uma causa endócrina.

Os níveis séricos de androgênios são significativamente mais elevados nas mulheres com acne, enquanto nos homens não foi observado diferenças tendo como base a presença de acne (14).

Henze e cols mostraram que em mulheres portadores de acne 30% tinham testosterona (>0.6 ng/ml) e ou sulfato de dehidroepiandrosterona elevados (>3.000 ng/ml); 38 % tinham os níveis normais de androgênios, 32 % tinham níveis de androgênios no limite superior da normalidade. Em 22 % os níveis séricos de hormônio luteinizante eram elevados (>10 mIU/ml) sugerindo a possibilidade de ovários policísticos (36,37,38).

No entanto é necessário afirmar que um número significativo de mulheres com níveis de androgênios aumentados não têm acne e mulheres com acne podem ter taxas de androgênios normais, provavelmente havendo uma variação individual na resposta das glândulas sebáceas aos níveis circulantes de androgênios.

Permanece controverso se os níveis plasmáticos de glicuronato de 3 α -androstenediol (3 α -Adiol G) constituem um marcador sensível em mulheres com acne (19).

O screening básico para a investigação hormonal da acne deve compreender a dosagem no plasma de LH, FSH, relação LH/FSH, SDHEA e testosterona total e testosterona livre. Na presença de acne pré-puberl deve-se acrescentar a dosagem de 17 OH Progesterona. Havendo irregularidade menstrual é importante a determinação da prolactina (37,38). A elevação da testosterona livre acima do valor normal leva a suspeita da presença de hiperandrogenismo (38,39,40). Se os níveis de DHEAS forem maior que 8000 ng/dl suspeita-se de tumor adrenal, enquanto níveis entre 4000-8000 podem estar associados com HAC (39,40). Níveis séricos de 17 OH-Progesterona >200 indicam HAC (38,39,40).

Níveis séricos de testosterona total >200 ng/ml são sugestivos de um tumor ovariano, enquanto níveis entre 150 a 200 ng/dl podem ser indicativos de PCOS (34,3-9,40). A relação LH/FSH maior que 2 ou 3 confirma PCOS (38,39,40).

CONCLUSÃO

A acne é uma dermatose freqüente de etiologia multifatorial, sendo que os androgênios desempenham um papel importante em sua patogênese.

O tratamento efetivo da acne é multidisciplinar envolvendo endocrinologista, dermatologista, psiquiatra e nutricionista. Pergunta-se se na realidade a acne uma doença dermatológica ou endócrina?

Referências

- Sampaio S, Rivitti E. Em: **Dermatologia**; 2001. Folliculose .Cap. 28 págs: 292-302. Publicado pela Editora Artes Médicas LTDA. São Paulo – Brasil.
- Teixeira MAG, França ER. Mulheres adultas com acne: aspectos comportamentais, perfis hormonal e ultrasonográfico ovariano. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife ; 2007 , 7(1) 39-44.
- Hassun KM. Acne: etiopatogenia. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro 2000; 75(1): 7-15.
- Cunliffe WJ. The Sebaceous Gland and Acne- 40 Years On. **Dermatology** 1998;196: 9-15.
- Seirafi H, Farnaghi F, Farahani-Vasheghani A et al. Assesment of androgens in women with adult-onset acne. **International Journal of Dermatology** 2007; 46: 1188-91.
- Junqueira LC., Carneiro J. **Pele e Anexos**. Cap. 18 págs. 303-314 Em: **Histologia Básica** 1999 9ª Edição. Publicado pela Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro-Brasil.
- Pellerano G. Acné qué hacer? **Arch. argent.pediatr** 2003 ; 101(6): 510-12.
- Armstrong C. Exame da Pele e Abordagem Diagnóstica das Doenças de Pele. Em: **Cecil Tratado de Medicina Interna** v. 2 2005. Editado por Goldman L. e Ausiello D. 22ª Edição Capítulo 472 págs 2864-70. Publicado pela Editora Elsevier Ltda -Rio de Janeiro-Brasil.
- Sittart JAS, e Pires MC. Lesões Elementares e Termos Indicativos em Dermatologia. Em : **Tratado de Clínica Médica v.3** 2006. Editado por Lopes AC., Neto VA., e cols 1ª Edição. Capítulo 484 págs: 4782-87. Publicado pela Editora Roca Ltda. São Paulo- Brasil.
- González-Guerra E, Tapia Guerra A. **Acne em Pediatria**. Ped Rur Ext 2004 ; 321(34) 263-77.
- Perez Gil A Conejo-Mir JS. **Aspectos diferenciales del acne en la mujer**.Piel 2001; 6: 284-89.
- Kealey T ,Phylpott M , Guy R. The regulatory biology of human pilosebaceous unit. **Baillière's Clinical Obstetrics and Gynecology** 1997 ;11(2):205-27.
- Burrall BA.Topics in Acne : Hormonal Influences, Resistance, and Topical Retinoids; 2001. **www.medscape.com** Acessado: 27/11/2008.
- Pawin H, Beylot C , Chivot M, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. **Eur J Dermatol** 2004; 14(1) : 4-12.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. **Endocrine Reviews** 2000; 21: 363-92.
- Leger DS. Physiologie du follicule pilo-sébacé. **Rev Prat (Paris)** 1993; 43 (18): 2315-19.
- Nascimento PD. Hiperandrogenismo cutâneo: hirsutismo, alopecia e acne.Cap.44 págs: 506-21.Em: **Endocrinologia e Diabetes 2003**. Editado por Bandeira F. Publicado pela Editora Médica e Científica Ltda. Rio de Janeiro. Brasil.
- Fanta D. Hormone Therapy of Acne. Em: **Clinical and Experimental Principles**; 1980 pages 1-44 Published by Springer Verlag/Wien. Printed in Austria.
- Chen W, Thiboutot D, and Zouboulis C. Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. **J Invest Dermatol** 2002; 119: 992-1007.
- Moggetti P. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism** 2006; 20(2): 221-34.
- George R, Clarke S, Thibout D. Hormonal Therapy for Acne. **Semin Cutan Med Surg** 2008 27: 188-96.
- Anderson S. Steroidogenic enzymes in skin. **Eur J Dermatol** 2001; 11(4) : 293-5.
- Toyoda M., Nakamura M., Marohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. **Eur J Dermatol** 2002; 12(5) : 422-7.
- Zouboulis CC, Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? **Exp Dermatol** 2005; 14: 143-52.
- Parker F. Skin and hormones. In: Textbook of Endocrinology. Edited by Robert H. Williams, 1981. **Saunders International Edition pages** 1080-1096.
- Hoffmann R. Enzymology of the hair follicle. **Eur J Dermatol** 2001; 11(4): 296-300.
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ.,Qin K.,Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. **Horm Metab Res** 2007; 39: 85-95.
- Hackel C, Oliveira LEC, Toralles MB, e cols. Deficiência de 5 α -Redutase Tipo 2 : Experiências de Campinas (SP) e Salvador (BA). **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49 (1): 103 -11.
- Sperling LC, Heimer WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. Part 1. **J Am Acad Dermatol** 1993; 28(5): 669-83.
- Thiboutot D. Acne : Hormonal concepts and Therapy. **Clinics in Dermatology** 2004; 22: 419-28.
- Montoya LS. La importancia de los andrógenos em el acné. **ME-DUNAB** 2002; 5(14): 100-108.
- Faure ED, Faure M. Quelle est la place des traitements hormonaux dans l'acné ? **Ann Dermatol Venereol** 2001; 128: 2 S₁₉-S₂₄.
- Chivot M , Vexiau P. Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne? **Gynécol Obstét Fétil** 2002; 30: 11-21.
- Iurassich S, Trotta C, Palagiano A, Pace L. Acne e ovaio policístico. Correlazioni in uno Studio su 60 casi. **Minerva Ginecol**. 2001;(53): 107-11.
- Margoto JA. Hirsutismo: Etiologia ,Fisiopatologia e Diagnóstico. **Endocrinol. diabetes clín.exp**. 2008; 8 (3): 859-68
- Hence CH, Hinney B, Wuttke W. Incidente of increased androgen levels in patients suffering from acne. **Dermatology** 1998; 196: 53-54.
- Rivera R, Guerra A. Manejo del acne em mujeres mayores de 25 anos. **Actas Dermosifiliogr**. 2009; 100:33-7.
- Robae RA, Zolibani AA,. Shobaili AA and Aslan M. Update on hirsutism. **Acta Dermatoven APA** 2008, 17(3) : 103-19

39. Stanczk F.Z.. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria, clinical criteria. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism** 2006; 20(2) 177-91.
40. Harper JC. Evaluating hyperandrogenism: a challenge in acne management. **Journal of Drugs in Dermatology** 2008; 7(6) : 527-31.

Recebido em: 17-06-2009

Revisado em: 24-06-2009

Aceito em: 30-06-2009

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:

José Antônio Margoto

Rua Pedro Epichim , 29

CEP : 29700-023

Colatina-ES

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE DOR MÚSCULO ESQUELÉTICA NA POPULAÇÃO ACIMA DE 60 ANOS

PREVALENCE OF MUSCULOSKELETAL IN PEOPLE WITH 60 YEARS OR OLDER

THELMA L SKARE*
EVELINE ROESLER**
FELIPE SCHUSTER BATTAGLIN**

Descritores: Dor; Idoso; Qualidade de vida; Atividade motora
Key words: Pain; Aged; Quality of life; Motor activity

Resumo

Objetivo: Verificar a prevalência de dor músculo esquelética crônica na população acima de 60 anos e sua associação com gênero, índice de massa corporal (IMC) e uso do fumo. Estudar as repercussões dessa forma de dor sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Métodos: Entrevistaram-se 207 pessoas acima de 60 anos. Foram aplicados questionários para avaliação de presença, frequência, localização e gravidade da dor e para qualidade de vida através do HAQ (ou *Health assessment questionnaire*). Também foram coletados dados demográficos, uso de fumo, peso e altura para cálculo do IMC.

Resultados: Em 180 (86,9%) existia queixa de dor músculo-esquelética: 20% com dor leve; 40% com moderada; 32,2% com grave; 7,7% com muito grave. Em 46,6% a dor era em articulações, 42,7% em costas e 32% em membros. Não se encontrou associação entre presença de dor e IMC ($p=0,7$), nem com o hábito de fumo ($p=1,0$). Dor generalizada foi mais comum em mulheres ($p=0,04$). A presença da dor associou-se com perda de qualidade de vida medida pelo HAQ ($p=0,03$).

Conclusão: Em 86% dos idosos existe dor músculo-esquelética crônica a qual não se associa com fumo ou IMC. Dor crônica generalizada é mais comum nos sexo feminino. Pacientes com mais dor têm maior prejuízo funcional. *Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1044-1047.*

Abstract

Objectives: To verify chronic musculoskeletal pain prevalence in people with 60 years or older and its association with gender, body mass index (BMI) and tobacco exposure; to study the repercussion of this form of pain in life quality of affected people.

Methods: We interview 207 persons older than 60 years of age. We apply questionnaires for presence, frequency, localization and severity of pain and HAQ (or *Health assessment questionnaire*). We also collected demographic data, history of tobacco use and weight and height for BMI calculus.

Results: One hundred (86.9%) individuals had complaints of musculoskeletal pain: 20% with light; 40% with moderated; 32.2% with severe and 7.7% with very severe pain. In 46.4% pain was located in joints, 42.7% in the back, 32% in members. We did not find association with presence of pain and BMI ($p=0.7$) and smoking habit ($p=1.0$). Widespread pain was more common in women ($p=0.04$). The presence of pain was associated with loss if life quality measured by HAQ ($p=0.03$).

Conclusion: There is chronic musculoskeletal pain in 86% of elderly people that isn't associated with tobacco use or BMI. Generalized pain was more common in women. Patients with

pain have higher levels of functional impairment. *Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1044-1047.*

INTRODUÇÃO

O senso comum afirma que doenças reumáticas predominam na população idosa. Tal fato se deve, provavelmente, à alta prevalência de osteoartrite e osteoporose nesta faixa etária (1). Todavia essas enfermidades nem sempre são responsáveis pela sintomatologia a elas atribuída porque não é a presença de estigmas definitivos de uma doença, que garantem ser ela a origem das queixas apresentadas.

Um indivíduo idoso, além das alterações degenerativas em cartilagem e perda importante de massa óssea, está sujeito a alterações tróficas de ligamentos e tendões e a sarcopenia - que, por sua vez, causam desalinhamentos articulares, microfraturas, espasmos musculares e fraqueza que resultam em dor e incapacidade (2). Isto contribui para perda da qualidade de vida e da autonomia do indivíduo idoso.

Um estudo feito em *Gironde* na França (3) mostrou que aproximadamente 3/4 da população acima dos 60 anos tem alguma forma de dor músculo esquelética e que em cerca de 30% esta dor era crônica, sendo mais comum a dor em membros.

Leville e cols (4), ao estudar o mesmo problema, observaram uma alta prevalência de dor generalizada no idoso - que era mais comum em mulheres e nas pessoas com índice de massa corporal (IMC) acima de 30 Kg/m².

Fatores como instabilidade emocional, dificuldades sociais, determinação genética para doenças (principalmente as relacionadas com massa óssea e com osteoartrite) e hábitos relacionados à sobrecarga articular podem fazer com que exista variabilidade destes achados nas diferentes populações. Em nosso meio estes dados não são conhecidos, o que motiva o presente estudo. Nele foram pesquisados não só a frequência de aparecimento de dor músculo esquelética no idoso, mas, também, a possível relação entre seu achado e sexo, uso do fumo, IMC e qualidade de vida medida pelo HAQ (*health assessment questionnaire*).

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Entrevistaram-se 207 indivíduos acima de 60 anos (parentes de acadêmicos de medicina, pacientes do ambulatório de oftalmologia e de ginecologia e moradores de asilos) com capacidade cognitiva suficiente para entender os questionamentos. Esses indivíduos foram submetidos à entrevista estruturada com perguntas fechadas na qual se procurava: aspectos de-

*Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná (FEPAR) - Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba- PR

**Curso de Medicina da FEPAR

E-mail: tskare@onda.com.br

mográficos (idade, gênero, estado civil etc); existência de dor músculo-esquelética crônica (mais do que 3 vezes por semana nos últimos 6 meses), localização da dor (cabeça, face, costas, articulares, membros não articulares, peito e dor generalizada quando em mais do que três dos lugares já citados); intensidade da dor (leve, moderada, grave e muito grave), hábito de fumar; qual a entidade à qual o paciente atribuía a causa da dor e presença de co-morbidades.

A seguir os pacientes foram submetidos à medida de peso e altura para cálculo do IMC e ao questionário do HAQ (*health assesment questionnaire*). Após cálculo do IMC Kg/m² (5) os pacientes foram divididos em grupos com IMC ≤ 20 (magros), entre 21-25 (saudáveis), entre 26-30 (sobrepeso) e >30 (obesos).

O HAQ é um questionário para medida de qualidade de vida para enfermidades músculo-esqueléticas devidamente validado para o português e que versa sobre a capacidade de execução de tarefas da vida diária. Tem um espectro de resultados que vai de 0 a 3 sendo o primeiro número representativo da ausência de dificuldades para execução de tarefas. À medida que o valor sobe, o paciente é considerado mais afetado. **Quadro 1** (6,7). Para análise da influência de dor no HAQ excluíram-se pacientes com dano neurológico uma vez que esse dano pode, por si só, prejudicar a capacidade de realização de tarefas diárias.

Os dados foram agrupados em tabelas de contingência e de frequência sendo usados os testes de *Fisher* e qui-quadrado para variáveis nominais e de *Mann Whitney* para as variáveis numéricas com auxílio do *software GraphPad Prism®* versão 4.0, adotando-se o índice de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 207 pacientes estudados 130 eram mulheres (62,8%) e 77 (37,2%) eram homens com idade entre 60 e 99 anos (média de 71,0 ± 8,0 anos). Destes 124 eram não fumantes e 83 eram fumantes (sendo 24 fumantes ativos 59 ex-fumantes). O IMC da amostra oscilou entre 15,98 e 44,29 kg/m² (com média de 25,95 ± 4,42 kg/m²).

Dos 207 indivíduos estudados 180 (ou 86,9%) tinham queixas de dor músculo-esquelética crônica. A gravidade atribuída à dor encontra-se ilustrada na figura 1.

A localização descrita da dor encontra-se na tabela 1.

Estudando-se a associação de ocorrência de dor músculo-esquelética crônica com gênero, encontrou-se que em 83,6% (n=56/67) dos homens e em 87,7% (n=114/130) das mulheres existia queixa de dor ($p=0,63$; χ^2). Ao se analisar separadamente a forma de dor generalizada observou-se que ela estava presente em 17,7% (23/130) das mulheres e em 7,7% (6/77) dos homens ($p=0,04$; χ^2).

Não se encontrou associação entre presença de dor e exposição ao fumo ($p=0,43$; χ^2) ou com uso atual do mesmo ($p=1,0$; *Fisher*)

Estudando-se associação de presença de dor crônica com IMC (informação disponível em 200 pacientes) encontraram-se os dados da **tabela 2**.

No que se refere à associação entre presença de dor músculo-esquelética e HAQ encontrou-se que o HAQ médio dos idosos sem dor era de 0,65 ± 0,85 e dos idosos com dor era de 0,977 ± 0,8. Este dado foi estudado em 198 pacientes. Figura 2.

Acerca da causa atribuída à dor: 36,3% reportaram que a

mesma era causada por artrose, 7,7% por seqüela de trauma anterior, 4,4% por gota, 2,7% por reumatismo não especificado, 0,5% por artrite reumatóide, 0,5% por tendinite, 0,5% por distensão muscular. Os demais, não sabiam a que atribuir seus sintomas.

No que se refere à presença de co-morbidades, estas apareceram em 199 idosos, sendo mais comuns: hipertensão arterial em 132 (63,3%); *diabetes mellitus* em 40 (48,3%) e *angina pectoris* em 16 (7,7%).

DISCUSSÃO

Na sociedade ocidental, a proporção de indivíduos idosos tem crescido de maneira dramática nas últimas décadas e provavelmente irá crescer ainda mais no futuro. Dor músculo-esquelética é uma das principais queixas nesta faixa etária (8) e tem sido considerada uma das grandes causas de incapacidade. Estudos recentes feitos com a finalidade de estudar o impacto desse sintoma têm demonstrado que este assunto é bastante complexo. Frequentemente a dor afeta uma ou duas regiões articulares e a causa é desconhecida.

Dores músculo-esqueléticas em pessoas idosas podem ser devido a uma grande variedade de enfermidades como as do sistema locomotor, endócrinas, metabólicas, traumáticas, e psicológicas (2). A falta de especificidade das queixas apresentadas leva a uma pouca valorização das mesmas pelo médico atendente.

Como visto pelos dados acima, uma grande proporção (86%) dos indivíduos idosos tem queixas músculo-esqueléticas, sendo esse sintoma considerado de moderado a grave na maioria dos entrevistados. Nesse estudo não se consegue estabelecer uma etiologia correta para esses sintomas mas, independentemente deste fato, fica bem claro que eles contribuem para a perda de qualidade de vida nesta faixa etária. *Dawson* e cols, ao estudarem o HAQ nos pacientes com e sem dor, encontraram prevalência de dor em joelho e quadril em pessoas acima de 65 anos, também observaram que existe uma deterioração do estado de saúde geral nos indivíduos afetados por dor músculo-esquelética crônica e que esta era proporcional ao número de articulações sintomáticas (9). Outros observaram a associação de dor articular crônica com fatores psicológicos, perda da mobilidade e quedas frequentes (10). Ainda outro estudo, focado em dor muscular generalizada, observou que a sua presença era um elemento preditor para o aparecimento de incapacidade (4).

Não se conseguiu, no entanto, detectar no presente estudo associação entre sexo e IMC e o aparecimento de dor ou não. Todavia ao se estudar a forma de dor generalizada observou-se que ela é mais comum em mulheres. O fumo, muitas vezes implicado na etiopatogenia de doenças reumáticas (11), não contribuiu para um aumento na prevalência de dor músculo-esquelética crônica no idoso.

Outro achado que merece ser destacado é a alta prevalência de co-morbidades detectada nessa população como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e insuficiência coronariana. É muito importante lembrar que tais entidades são agravadas pelo uso de anti-inflamatórios não hormonais, frequentemente utilizados no tratamento sintomático desses pacientes (12).

QUADRO 1 – HEATH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)				
Você é capaz de	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os seus cabelos	0	1	2	3
3. Levantar de maneira ereta (reta) de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5 Kg que está acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar as suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se de pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes de vidro de conservas que não tenham sido abertos previamente?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas como usar a vassoura e rodo para água?	0	1	2	3

ESCORES DOS COMPONENTES		
1	Perguntas 1e 2- maior escore	
2	Perguntas 3 e 2- maior escore	
3	Perguntas 5,6 e 7- maior escore	
4	Perguntas 8 e 9 - maior escore	
5	Perguntas 10,11 e12- maior escore	
6	Perguntas 13 e 14 - maior escore	
7	Perguntas 15,16 e 17- maior escore	
8	Perguntas 18,19 e 20 - maior escore	

HAQ = _____

Média aritmética dos escores

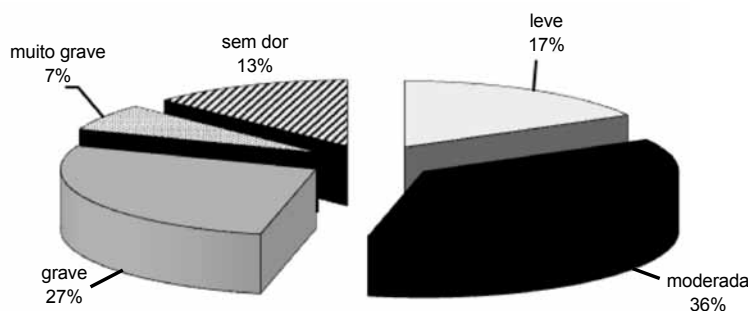


Figura 1- Frequência (expressa em porcentagem) da gravidade atribuída à dor músculo esquelética crônica em 207 pacientes acima de 60 anos.

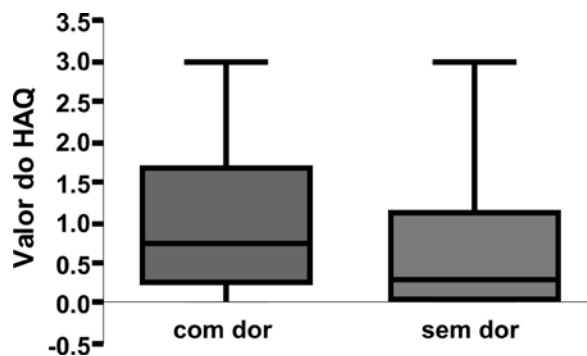


Figura 2 - Representação dos valores do HAQ (*health assesment questionnaire*) na população acima de 60 anos com e sem dor músculo-esquelética crônica. ($p=0,03$; *Mann Whitney*).

Tabela 1- Localização da dor músculo esquelética crônica nos 207 indivíduos estudados

Local	Número da amostra	porcentagem
Articulares	84	42,7%
Costas	77	37,1%
Membros (não articulares)	58	28,0%
Peito	32	15,4%
Generalizada (mais do que 3 lugares)	28	13,5%
Cabeça	17	8,2%
Face	2	0,9%

Tabela 2 – Associação entre IMC e presença de dor músculo-esquelética em 200 dos 207 pacientes estudados

IMC(kg/m ²)	Com dor	Sem dor
Até 20 – n=31	26 – 83,8%	5 (16,12%)
Entre 21 e 25 n=77	68 – 88,3%	9 (11,62%)
Entre 26 e 30 n=67	58 – 86,56%	8 (11,97%)
Acima de 30 n=25	20 – 80%	5 (20%)

n= numero da amostra
 $p=0,7$ - χ^2

CONCLUSÃO

Existe uma prevalência muito alta de dor músculo esquelética crônica no indivíduo acima de 60 anos. A forma de dor generalizada é mais comum no sexo feminino e contribui para diminuição da qualidade de vida do seu portador.

Maiores estudos são necessários no sentido de esclarecer as possíveis causas da sintomatologia dolorosa do idoso assim como para estabelecer estratégias eficazes de tratamento.

Referências

- Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: a perfect storm. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 11-13.
- Buckwalter JA, Woo SLY, Goldberg VM, Hadley I, Booth F, Oegema TR, Eyre DR. Soft Tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg*. 1993;75:1533-44.
- Brochet B, Michel P, Barberger-Gateau P, Dartigues J-P. Population based study of pain in elderly people: A descriptive survey. *Age and Ageing* 1998; 27: 279-84.
- Leveille S, Linh S, Hochberg M, Resnick H, BAndeen-Roche KJm Won A, Guralnik JN, Widespread musculoskeletal pain and the progression of disability in older disabled women. *Ann Intern Med* 2001;135:1038-46.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: Cálculo do IMC. [Banco de dados da Internet]. Rio de Janeiro [Citado outubro 2006]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/publico/imc.php>
- Krishnan E, Tugwell P, Fries JF. Percentile benchmarks in patients with rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire as a quality indicator. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6: 505-13.
- Krishnan E, Sokka T, Hakkinen A, Hubert H, Hannonen P. Normative values for the Health Assessment Questionnaire disability index: benchmarking disability in the general population. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(3):953-60.
- van Lankeveld W, Frassen M, Stenger A. Gerontorheumatology: The challenge to meet health care demands for the elderly with musculoskeletal conditions. *Rheumatology* 2005; 44: 419-22.
- Dawson J, Linsell L, Zondervan K, Rose P, RAndalo T, Carr A, Fitzpatrick R. Epidemiology of hip and knee pains and its impact on overall health status on older adults. *Rheumatology* 2004; 43: 497-504.
- Donald IP, Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people. *Rheumatology* 2004; 43: 1256-60
- Deighton C. Smoke gets in your joints? *Ann Rheum Dis* 1997;56: 453-4.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic Disease in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:57-70.

Recebido em: 08-072009

Revisado: 15-08-2009

Aceito em: 22-07-2009

Conflito de interesses: Nenhum

Fonte de financiamento: Nenhuma

Endereço para correspondência

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420- Curitiba - PR

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA ENTRE FUNCIONÁRIOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AMONG EMPLOYEES OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF PIAUI

JÚLIO CÉSAR QUEIROZ DE FRANÇA¹
REGINA CÉLIA DE ASSIS²
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS³
FRANKELINE GONÇALVES DE ARÊA LEÃO¹
ELSON DO NASCIMENTO OLIVEIRA⁴
RONNEY HARLLON LIMA ANDRADE⁴

Descritores: Síndrome metabólica, Risco cardiovascular, Obesidade abdominal
Key words: Metabolic syndrome, Cardiovascular risk, Abdominal obesity.

Resumo

Modelo do estudo: Estudo de prevalência. Objetivos do estudo: Determinar a prevalência de Síndrome Metabólica (SM) e identificar as variáveis predisponentes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos funcionários da Universidade Federal do Piauí. **Metodologia:** Estudo, de caráter transversal, com amostra do tipo probabilística com 94 indivíduos. Foram analisados: a circunferência da cintura (CC) e abdominal (CA), as razões cintura/quadril (RCQ) e índice de massa corporal (IMC), além de dados epidemiológicos através de questionário estruturado. **Resultados:** A prevalência de SM foi de 39,36% (IC 95%), sendo semelhantes aos estudos nas populações mexicana, norte-americana e asiática. Nos estratos entre os gêneros, os homens obtiveram 50,0% e as mulheres 29,17%, sendo a freqüência de SM maior no estrato constituído por homens com 45 ou mais anos de idade (62,90%). Os componentes isolados que mais contribuíram para determinar a SM foram: obesidade abdominal (81,1%), níveis do HDL-c baixo (64,9%) e hipertensão arterial (54,0%). A obesidade abdominal e níveis do HDL-c baixo foram os principais determinantes para o diagnóstico nas mulheres (60,4% e 33,3%, respectivamente) e HDL-c baixo foi o principal componente isolado para os homens (60,9%). **Conclusão:** Neste estudo ficou demonstrado que a prevalência de SM é elevada, semelhante a países onde a SM é considerada endêmica e crescente. Por ser uma população de meio Universitário, a educação e o combate aos fatores de risco pode, a médio e longo prazo resultar em redução na morbimortalidade por doenças cardiovasculares. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1048-1053.**

Abstract

Type of study: Prevalence Study. Objectives: To determine the Metabolic Syndrome (MS) prevalence and to identify the predisposing variables involved in the development of cardiovascular diseases among Universidade Federal do Piauí's employees. **Methods:** Cross-sectional study, with a probability proportional stratified sample, composed by 94 employees. We evaluated waist circumference (WC) and abdominal circumference (AC), waist/hip ratio (WHR) and body mass index (BMI), besides epidemiological data through a structured questionnaire. Results: The prevalence

of MS was 39.36% (50% men and 29.17% women) similar to the results found in the North American and Asian populations studies. MS frequency was increased in men above 45 years old (62.90%). Isolated factors that contributed most to determine the MS were: abdominal obesity (81.1%), low HDL-c levels (64.9%) and arterial hypertension (54.0%). Abdominal obesity and low HDL-c levels were the major determinants for the diagnosis in females (60.4% and 33.3%, respectively) and low HDL-c was the main independent factor for males (60.9%). **Conclusion:** This study demonstrated that in our studied population MS prevalence is high, similar to countries where MS is considered endemic and crescent. As an academic population, education and fighting against the risk factors may, in medium and long terms, result in decreasing the cardiovascular diseases morbid-mortality. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1048-1053.**

INTRODUÇÃO

No final do século XX, em especial nas últimas duas décadas, houve grande avanço científico na compreensão e identificação de uma série de distúrbios que elevam o risco para doenças cardiovasculares (DCV), tais como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e hiperglicemia (1). O entendimento destes fatores permite caracterizar uma possível predisposição para complicações do aparelho circulatório, como doenças cérebro-vasculares, coronarianas e insuficiência cardíaca (1,2).

A concomitância de todos os fatores de risco cardiovasculares acima, com um quadro subjacente de resistência à insulina, distúrbios da coagulação sanguínea (aumento da adesividade plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio; PAI-1) e microalbuminúria compõe a chamada síndrome metabólica (SM) (3,4).

Esta síndrome representa a anormalidade metabólica mais freqüente da atualidade e a maior responsável por eventos cardiovasculares na população mundial, e seu desenvolvimento em determinado indivíduo depende de uma complexa interação entre a predisposição genética e fatores ligados ao estilo de vida, como: padrão dietético, o estresse causado pela vida moderna, e o sedentarismo (5).

O termo Síndrome Metabólica (SM) que agrupa distúrbios supracitados, possui critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais de reconhecimento internacional desde 1998 pela Orga-

¹Curso de Medicina da Universidade Federal do Piauí

² Departamento de Bioquímica e Farmacologia/ Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Piauí

³ Departamento de Biofísica e Fisiologia/ Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Piauí.

⁴Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí

E-mail: jucequfr@yahoo.com.br

nização Mundial da Saúde (OMS). Outros diferentes critérios surgiram em 1999 pela *European Group of the Study of Insulin Resistance* (EGIR), em 2001 da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), da *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), em 2002 pelo *American College of Endocrinology* (ACE), e em 2004 da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (6,7).

O uso destes diferentes critérios diagnósticos de SM tem repercussões na prática clínica, bem como na variabilidade e na prevalência. Devido a isso surgiu o consenso dos critérios diagnósticos e dos pontos de corte dos seus componentes definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III). O critério do NCEP-ATP III foi desenvolvido para uso clínico e não exige a comprovação de resistência à insulina, facilitando, portanto a sua utilização e, pela sua simplicidade e praticidade, é o critério recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) (8, 9, 10).

A SM constitui uma condição de prevalência elevada e crescente, associada a alterações nos fatores demográficos e no estilo de vida, sendo que tais mudanças contribuíram para a epidemia crescente de doenças crônicas cuja concomitância leva ao diagnóstico de SM. Esta síndrome e a presença de seus componentes estão associadas a um maior risco no desenvolvimento de complicações orgânicas, acarretando um elevado custo social e pessoal (11,12).

Além disso, deve-se ressaltar que o surgimento precoce da SM decorrente dos elevados e crescentes níveis de sobrepeso e obesidade, poderia explicar, ao menos em parte, tal quadro na população brasileira (13,14).

Apesar da importância da SM no contexto das doenças metabólicas e cardiovasculares, a prevalência e as características epidemiológicas ainda são pouco conhecidas na população brasileira. Considerando que a instalação precoce dos fatores de risco cardiovasculares venha a contribuir cada vez mais para elevadas taxas de morbimortalidade por DVC em estratos etários de jovens e adultos, a identificação precoce de portadores de fatores de risco cardiovascular e a rapidez do diagnóstico sindrômico podem ser de grande valia para a prevenção de doenças crônicas no futuro, possibilitando uma intervenção mais efetiva no seu tratamento, de modo a retardar ou evitar conseqüências futuras (7).

Diante da necessidade de conhecimento acerca da prevalência de SM em grupos de população com base nos critérios do NCEP-ATP III, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de SM nos funcionários da Universidade Federal do Piauí.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi de caráter transversal com amostra do tipo probabilística e estratificado dos profissionais em exercício da Universidade Federal do Piauí. O ano-base para o cálculo da amostra foi 2005 com intervalo de confiança de 95% (IC95%). O critério de estratificação está de acordo com o Centro de Ensino de Graduação. Os integrantes da amostra foram sorteados aleatoriamente e convidados a participar do estudo, desde que espontaneamente aceitassem participar da pesquisa, assinando termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os dados foram coletados entre junho de 2006 e fevereiro de 2007 e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Piauí. A coleta dos dados foi realizada no próprio local de trabalho dos funcionários, durante o expediente. A pressão arterial foi aferida por método esfigmomanométrico no braço não dominante (esfigmomanômetro de mercúrio), com o indivíduo sentado e após repouso, de pelo menos 5 minutos com esvaziamento vesical. Duas medidas foram feitas

por investigadores previamente treinados e com intervalo de tempo de 30 minutos entre as medidas. Os valores de pressão sistólica e diastólica registrados corresponderam, respectivamente, às fases I e V de *Korotkoff*. A pressão arterial de cada funcionário foi determinada pela média das duas medidas. Foram considerados hipertensos aqueles que apresentaram média aritmética de pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, de acordo com as Normas das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002) e/ou indivíduos com diagnóstico prévio de hipertensão.

Realizou-se uma entrevista através de questionários estruturados sobre estilo de vida (tabagismo, etilismo e atividade física), condições sócio-econômicas e de saúde. Os entrevistados foram classificados em três categorias de consumo tabágico: não fumantes, os que referiram nunca ter fumado; fumantes, aqueles que informaram fumar pelo menos um cigarro por dia, na época da pesquisa; ex-fumantes, aqueles que referiram ter fumado no passado, mas que abandonaram o hábito. Quanto ao etilismo, os entrevistados relataram o tipo e a frequência da bebida alcoólica consumida na semana que antecedeu a entrevista. O consumo foi quantificado em medidas habitualmente utilizadas como copos, latas, garrafas, taças, doses. A dose para cada tipo de bebida foi estabelecida da seguinte forma: cerveja (200 ml, equivalente a um copo duplo); vinho (85 ml, equivalente a uma taça) e aguardente (25 ml, ou uma dose). A atividade física foi avaliada por meio do mesmo questionário, sendo os entrevistados classificados em praticantes e não praticantes de atividades físicas de lazer, referentes ao mês que antecedeu a data da entrevista. A seguir, era agendado o dia e a hora do comparecimento do funcionário ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) para realização dos exames antropométricos e laboratoriais.

O peso (em quilogramas) e altura (em metros) foram obtidos numa balança antropométrica mecânica (*Filizola*) com capacidade de 150 kg e precisão de 0,5 kg e com régua metálica de 1,90m, graduada a cada 0,50cm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula da razão entre o peso e o quadrado da altura. De acordo com IMC foram classificados conforme o critério da Organização Mundial de Saúde, em saudável (< 25 kg/m²), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m²) e obeso (≥ 30 kg/m²). Para a mensuração das circunferências abdominais utilizou-se a metodologia do manual de padronização de medidas antropométricas (15,16,17). A circunferência abdominal foi medida no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca. A classificação da obesidade abdominal foi determinada de acordo com o critério NCEP-ATP III: Homens > 102 cm e mulheres > 88 cm. As medidas de circunferência da cintura e do quadril foram realizadas na menor circunferência do tronco e na circunferência máxima sobre as nádegas, respectivamente e respirando normalmente.

Os exames bioquímicos foram realizados em um único local (Hospital Universitário-HU), no mesmo dia da avaliação antropométrica, sendo colhido aproximadamente 10 ml de sangue, após confirmação de jejum de 12 horas. As análises foram feitas com *kit* comercial (*LABTEST*), tendo sido obtidos o perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático-trinder e LDL-colesterol por meio da equação de *Friedwald*. A glicemia de jejum pelo método *GOD-trinder*. Os valores de absorvâncias das amostras foram determinados no aparelho de espectrofotômetro automatizado (E-225 D CELM). A presença ou não de *diabetes mellitus* foi determinada a partir da afirmação verbal do funcionário, no questionário. Foram considerados diabéticos os indivíduos que referiram apresentar a doença e relataram uso de medicação hipoglicemiante.

O critério diagnóstico escolhido para o estudo de prevalência de SM nessa amostra foi NCEP-ATP III por ser o mais

utilizada nesse tipo de estudos, por apresentar maior facilidade e maior aplicabilidade na prática clínica (8,18).

Os dados foram processados através do programa *Epi Info*, versão 6.04. A análise estatística incluiu a descrição das variáveis (fatores de risco) com frequência absoluta e relativa, média, desvio padrão e intervalo de confiança. A associação entre variáveis foi verificada através da aplicação de testes de associação do qui-quadrado (χ^2) para proporções ou do teste t pareado de *Student* para comparação entre médias. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais dos 94 funcionários estudados são mostradas na **Tabela I**. A prevalência de diabetes foi 12,8%, sendo que 13,8% dos servidores pesquisados apresentaram glicemia de jejum alterada. Hipertensão arterial foi encontrada em 33 indivíduos (34,0%). Observou-se ainda que 14 funcionários (14,9%) eram fumantes e que 52 (55,3%) participantes relataram consumo de bebidas alcoólicas.

O sobrepeso esteve presente em 50% e a obesidade em 20,3% dos entrevistados. Níveis de Colesterol Total (CT) elevados foram constatados em 12,8% e de Triglicérides (TG) alto (201-499 mg/dL) 17,0% e muito alto (≥ 500 mg/dL) em 2,1% dos funcionários. Segundo a relação cintura/quadril, foi constatada obesidade abdominal em 89,1% dos homens e em 87,5% das mulheres, sendo essas frequências menores do que quando se considerou a circunferência abdominal (91,3% dos homens e 95,8% das mulheres).

Segundo os critérios da Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a prevalência global de Síndrome Metabólica na população estudada foi 39,36% (IC 95%; 29,4-50,0). Os homens responderam por 23 (62,2%) dos 37 casos de SM, sendo a proporção significativamente maior entre os homens do que entre as mulheres ($p=0,039$), com prevalências de 50% e 29,2%, respectivamente (RP=1,71; 0,74-4,02).

Quanto à faixa etária, a **Tabela II** mostra que a prevalência de SM aumentou com a idade ($p=0,0016$), quando foram comparados indivíduos com menos de 50 anos e aqueles com idade igual ou superior a 50 anos, afetando mais de metade (52,7%) dos participantes deste último grupo. Naqueles com menos de 45 anos a prevalência foi de 25,9% (RP=2,03; 0,73 - 5,86).

Para avaliar a prevalência de síndrome metabólica por faixa etária e sexo, estratificou-se a amostra em quatro grupos (**Tabela III**), sendo observada uma maior prevalência (62,9%) no grupo constituído por homens com 45 ou mais anos de idade. A associação entre SM e idade igual ou superior a 45 anos foi mais evidente entre indivíduos do sexo masculino (RP=6,91; 1,05-45,59) que entre aqueles do sexo feminino (RP=2,23; 0,57-8,64).

As prevalências dos diversos componentes da SM em indivíduos com e sem SM são mostradas na **Tabela IV**. Os componentes que estiveram presentes na maioria dos indivíduos com SM foram: obesidade abdominal (81,1%), níveis de HDL-c baixo (64,9%) e hipertensão arterial (54,0%), os quais foram mais frequentes também nos indivíduos sem SM, presentes em 31,6; 35,1 e 21,0% deles, respectivamente.

Os componentes isolados da SM, especificados por sexo e faixa etária, têm suas prevalências mostradas na **Tabela V**. Em homens com idade igual ou superior a 45 anos os componentes isolados da SM mais prevalentes foram: redução nos níveis de HDL-c (62,9%) e hipertensão arterial (60,0%). Nas mulheres com idade igual ou superior a 45 anos o componente isolado mais prevalente foi a obesidade abdominal (60,0%) seguido pelo HDL-c reduzido (37,1%).

A **Tabela VI** mostra que no grupo de pessoas com 45 ou mais anos de idade houve maior frequência de elevação da pressão arterial ($p=0,002$), porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros: obe-

sidade abdominal ($p=0,34$), alteração da glicemia ($p=0,69$), elevação de trigliceridemia ($p=0,51$) e redução do HDL-c ($p=0,29$).

DISCUSSÃO

A SM constitui uma condição de prevalência elevada e crescente, associada a alterações nos fatores demográficos e no estilo de vida, que contribuirá no futuro para uma epidemia crescente de doenças crônicas. Esta síndrome e a presença de seus componentes estão associadas a um maior risco no desenvolvimento de complicações orgânicas, acarretando um elevado custo social e pessoal (7).

Conforme critérios do NCEP-ATPIII o presente estudo apresentou elevada prevalência de Síndrome Metabólica (39,36%) semelhante a um estudo cardiológico recente (35,5%) (2). Estes fatos alertam para a grande predisposição da população brasileira a risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (1,2). Com o incremento da idade (87,78 % tinham acima de 37 anos) a proporção de indivíduos acometidos por tal distúrbio cresce progressivamente, corroborando com os estudos da literatura. A adoção do estilo de vida urbano, o sedentarismo e a nutrição inadequada são fatores que contribuem para a expansão dos componentes isolados e da própria Síndrome Metabólica (5).

Foram observadas diferenças significantes entre homens e mulheres quanto à prevalência de SM. Observou-se maior prevalência de SM entre os homens com 45 ou mais anos de idade. Estudos anteriores reforçavam o achado de maior prevalência entre as mulheres, especialmente aquelas com mais de 45 anos, quando aumenta a prevalência de risco para doença cardiovascular (6,7). Isso provavelmente não ocorreu na amostra deste trabalho, em virtude do ambiente de saúde universitário, que garante aos indivíduos de ambos os gêneros acesso equitativo a bens de saúde.

Entre os componentes isolados da SM, o de maior prevalência global foi a obesidade abdominal (51,1%). Considerada um grave problema de saúde pública da atualidade, a obesidade abdominal vem apresentando prevalência crescente nas últimas décadas em diversas populações. Em alguns estudos, entretanto, vários autores descrevem "obesos metabolicamente saudáveis", sem características da síndrome metabólica, inclusive em indivíduos com obesidade grau III. Do outro lado estão os pacientes com índice de massa corpórea (IMC) normal ou até mesmo com taxa de gordura corporal total baixa, que apresentam tal diagnóstico devido à quantidade de tecido adiposo intra-abdominal. Estes depósitos possuem *turnover* mais acelerado que o de outras regiões, aumentando a oferta de ácidos graxos livres no sistema porta, que estimulam a gliconeogênese e inibem a depuração hepática da insulina, contribuindo para elevar a glicemia, a insulínemia e a resistência insulínica (19).

Outro aspecto metabólico que deve ser ressaltado é o excesso de triglicérides armazenados no tecido adiposo (reserva calórica), o qual é oxidado por via alternativa não oxidativa, produzindo lipídeos reativos tóxicos, que podem acumular em tecido não adiposo de órgãos metabólicos de relevância, tais como: célula beta pancreática, fígado, coração e músculo esquelético, levando assim à lipotoxicidade; um processo que contribui substancialmente para patologia de resistência à insulina, diabetes do tipo 2 e falência cardíaca, caracterizando a fisiopatologia da síndrome metabólica (8,20,21,22). As mulheres deste estudo apresentaram prevalência de 60,4% de obesidade visceral.

Na estratificação por gênero dos componentes da SM, o HDL-c baixo e a PA elevada foram mais prevalentes no gênero masculino, 60,9 e 47,8%, respectivamente. O presente estudo está em conformidade com outros trabalhos, que apontam uma prevalência de hipertensão próxima de 45% na faixa etária entre 25 e 64 anos para homens (11) o que aumenta substancialmente o risco de mortalidade cardiovascular (23).

A elevada prevalência de níveis de HDLc baixo, especialmente entre os homens e mulheres na faixa etária igual ou

superior a 45 anos, evidencia a grande susceptibilidade dessa população ao risco de doença coronariana (24). Este achado provavelmente reflete a prática irregular de exercícios físicos e a ingestão excessiva de gordura saturada, bem como o possível uso do tabaco (25,26).

Os níveis mais elevados de triglicerídeos nos homens acima de 45 anos, (31,5%), nesta amostra, estão associados ao HDLc baixo. Isso ocorre porque há um excesso de partículas remanescentes ofertadas ao fígado, associados também à hiperatividade da lipase hepática e da enzima de transferência de colesterol entre lipoproteínas, a colesterol-éster transferase (CETEP), que culminam na diminuição dos níveis de HDL-c (27). A influência do colesterol (LDL elevado e HDL baixo) está bem esclarecida na patogênese da doença cardíaca, contudo o papel da taxa de triglicerídeos elevada ainda é muito menos clara, em parte devido à grande complexidade destes (28,29).

A resistência à insulina é elemento-chave na etiopatogênese da SM. Principalmente em obesos, as células beta-pancreáticas aumentam a produção e secreção de insulina como mecanismo compensatório, sendo que no início do processo a tolerância à glicose permanece normal. Tal quadro permanece por algum tempo, até que a diminuição da concentração de insulina plasmática soma-se diminuição da tolerância à glicose, evoluindo para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* tipo 2 (30). Diversos autores propõem que um defeito na ação da insulina é a anormalidade predominante nas fases iniciais do desenvolvimento de DM tipo 2, e que a disfunção na secreção insulínica predomina numa fase posterior (31,32,33). Com uma prevalência global de 12,7% de glicemia aumentada, não houve diferença significativa entre os gêneros masculino e feminino.

A elevada prevalência de SM na população estudada alerta para o risco aumentado de doenças coronarianas, infarto do

miocárdio e acidente vascular cerebral, já que a mortalidade por essas doenças aumenta de 2,9 a 4,0 vezes nos portadores em relação aos não portadores de SM (34). Faz-se necessário, portanto, a adoção de medidas que são comprovadamente eficazes no tratamento de SM. Entre estas, destacam-se o combate à obesidade, a estabilização e redução da PA, dos níveis séricos de colesterol, dos triglicerídeos e da glicose, para diminuir ou atenuar complicações cardiovasculares (35).

Estudos recentes demonstram que as DCV apresentam um preocupante índice de crescimento no Brasil. Isto se deve não só ao processo de envelhecimento da população, uma vez que ela está aumentando também entre os segmentos etários mais jovens (6). Outros estudos evidenciaram como preocupante o impacto do envelhecimento da população mundial nos sistemas de saúde em geral (36).

CONCLUSÃO

Considerando a elevada prevalência de SM na população estudada destaca-se a importância de programas de promoção à saúde, que favoreçam a adoção de um estilo de vida mais saudável e visem minimizar conseqüências futuras. Dada a relevante participação da obesidade abdominal como um fator de risco para a SM, faz-se necessária uma efetiva intervenção de modo a combater as complicações dela decorrentes e diminuir o impacto das anormalidades metabólicas sobre a mortalidade cardiovascular. Destaca-se também a importância da realização de um diagnóstico precoce para identificação prévia de indivíduos com alto risco para SM, possibilitando a adoção adequada de medidas terapêuticas. Além disso, intervir antecipadamente sobre os mecanismos fisiopatológicos das alterações que congregam a SM proporciona um elevado valor preventivo.

Tabela I - Características gerais da amostra estudada.

Característica	Valor extraído da amostra de 94 indivíduos ¹
Sexo Masculino	48,94% (46)
Sexo Feminino	51,06% (48)
Idade	49,04 ± 14,9 (23 a 66 anos)
Peso (kg)	69,86 ± 12,49
Altura (m)	1,60 ± 0,07
IMC (kg/m ²)	27,23 ± 4,42
CA (cm): sexo masculino	99,80 ± 9,72
CA (cm): sexo feminino	91,80 ± 10,85
PAS (mmHg)	128,2 ± 21,0
PAD (mmHg)	84,0 ± 11,8
Glicemia (mg/dL)	89,3 ± 19,5
Colesterol total (mg/dL)	189,4 ± 41,1
Triglicerídeos (mg/dL)	153,4 ± 123,1
HDL-c (mg/dL)	40,2 ± 11,0
RCQ (sexo masculino)	0,95 ± 0,05
RCQ (sexo feminino)	0,82 ± 0,07

¹Valores expressos em média ± desvio padrão ou em proporções (%). CA =cintura, RCQ= relação cintura quadril

Tabela II - Prevalência de Síndrome Metabólica por grupo etário.

Grupo etário (anos)	N	Prevalência de SM, % (n)
menos de 45 anos	24	8,10% (3)
45 ou mais anos	70	48,57% (34)

¹Valor de p definido pelo χ^2 com correção de Yates, quando pertinente.

Tabela III - Prevalência de Síndrome Metabólica por sexo e grupo etário.

Grupo	N	Prevalência de SM, % (n)	Prevalência de SM, % (n)
Homens com menos de 45 anos	11	9,10% (1)	1,00; -
Homens com 45 ou mais anos	35	62,9% (22)	6,91 (1,05–45,6)
Mulheres com menos de 45 anos	35	34,30% (12)	3,77 (0,55–25,83)
Mulheres com 45 anos ou mais	13	15,40% (2)	1,69 (0,18–16,25)

Tabela IV - Prevalência dos componentes isolados da SM em indivíduos com e sem síndrome.

Componentes	Indivíduos com SM, % (n) ^a	Indivíduos sem SM, % (n) ^b	Significância estatística (a,b) ¹
↓HDL-c	64,9% (24)	35,1% (20)	0,005
↑PA	54,0% (20)	21,0% (12)	0,001
OA	81,1% (30)	31,6% (18)	0,000003
↑TG	45,9% (17)	1,8% (1)	0,000
↑GLI	32,4% (12)	0,0% (0)	0,000018

SM= síndrome metabólica; ↓ HDL-c= redução do HDL-c; ↑PA= elevação da pressão arterial; OA= obesidade abdominal; ↑TG= elevação da trigliceridemia; ↑GLI= aumento da glicemia.

¹ Valores de p definidos pelo χ^2 com Teste Exato de Fisher, quando pertinente.

Tabela V - Taxas de prevalência globais e estratificadas por sexo para os componentes da SM, conforme critérios da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.

Componentes	Prevalência global	Prevalência no sexo masculino (a)	Prevalência no sexo feminino (b)	Significância estatística (a,b) ¹
↓HDL-c	46,8% (44)	60,9% (28)	33,3% (16)	0,0075
↑PA	34,1% (32)	47,8% (22)	20,9% (10)	0,0058
OA	51,1% (48)	41,3% (19)	60,4% (29)	0,0639
↑TG	19,2% (18)	28,2% (13)	10,4% (5)	0,028
↑GLI	12,7% (12)	17,4% (8)	8,4% (4)	0,1883

OA= obesidade abdominal; ↑TG= elevação da trigliceridemia; ↓HDL= redução do HDL-c; ↑GLI= aumento da glicemia; ↑PA= elevação da pressão arterial¹. Valores de p definidos pelo χ^2 com correção de Yates, quando necessário

Tabela VI - Frequência dos componentes da SM por sexo e faixa etária, conforme critérios da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.

	Homens		Mulheres	
	< 45 anos	45 ou mais anos	< 45 anos	45 ou mais anos
OA ¹	18,2% (2)	48,6% (17)	61,5% (8)	60,0% (21)
↑TG ¹	18,2% (2)	31,5% (11)	7,7% (1)	11,4% (4)
↓ HDL-c ¹	54,5% (6)	62,9% (22)	23,1% (3)	37,1% (13)
↑ GLI ¹	9,1% (1)	20,0% (7)	7,7% (1)	8,6% (3)
↑ PA ¹	9,1% (1)	60,0% (21)	7,7% (1)	25,7% (9)

¹ OA= obesidade abdominal; ↑TG= elevação da trigliceridemia; ↓HDL= redução do HDL-c; ↑GLI= aumento da glicemia; ↑PA= elevação da pressão arterial.

Referências

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen, M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care** 2001; 24: 683-9.
2. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MCVB, Pinhel MAS, Sousa GF, Júnior SP et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. **Rev Assoc Med Bras** 2007; 53(5): 407-13.
3. Lopes HF. Hipertensão arterial e síndrome metabólica: além da associação. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 2003; 13(1): 64-77.
4. Pozzan R, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. **Rev SOCERJ** 2004; 17(2): 97-104.
5. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51(7): 1143-52.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização Brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: **Diagraphic Editora** 2006.
7. Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, Rooyen JM, Malan L, Olickers A, et al. Classifying africans with the metabolic syndrome. **Horm Metab Res**. In press 2008.
8. Brandão AP, Suplicy H, Brandão AA, Guimarães JI, Nogueira, AR, Oliveira JEP, et al. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Card** 2005; 84 Suppl 1: 1-28.
9. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. **Am Heart J** 2001; 142: 1108-16.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Finding From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA** 2002; 287(3): 356-59.
11. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de Síndrome Metabólica em Uma Área Rural do Semi-árido Baiano. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50 (3):456-66.
12. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Rev. Nutr.**, Campinas 2004; 17(2):237-45.
13. Després JP, Lemieux I, Tchernof A, Couillard C, Pascot A, Lemieux S. Fat distribution and metabolism. **Diabetes Metab** 2001; 27(2):209-14.
14. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among Arab-Americans. **Diabetes Care** 2004; 27(1):234-8.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Universidade Federal de Goiás. Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição da Região Centro-Oeste. Antropometria. Manual de técnicas e procedimentos. **Vigilância nutricional. 2. ed. Goiânia.** 2003.
16. Gordon CC, Chumles WC, Roche AF. Estature, recumbent, length and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Antropometric standardization reference manual. Champaign: **Human Kinetics Books**; 1988.
17. Callaway CN, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martim AD. et al. Antropometric standardization reference manual. Champaign: **Human Kinetics Books**; 1988.
18. Cavagioni LC, Bensenõr IM, Halpern A, Pierin AMG. Síndrome Metabólica em Motoristas Profissionais de Transporte de Cargas da Rodovia BR-116 no Trecho Paulista-Régis Bittencourt. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52(6):1015-23.
19. Filho FFR, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50(2): 230-8.
20. Vidal-Puig AJ, Slawik M. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. **Genes Nutr** 2007; 2:41-45.
21. Svedberg, J., Strömblad, G., Wirth, A., Smith, U., and Björntorp, P. 1991. Fatty acids in the portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. **J. Clin. Invest.** 88:2054–58
22. Effects of portal free fatty acid elevation on insulin clearance and hepatic glucose flux Yoshii H, Lam TK, Gupta N, Goh T, Haber CA, Uchino H, Kim TT, Chong VZ, Shah K, Fantus IG, Mari A, Kawamori R, Giacca A. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 290:E1089-97, 2006
23. Lerario DDG, Gimeno SG, Franco LJ, Iunes M, Ferreira SRG. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. **Rev Saúde Pública** 2002; 36 (1): 4-11.
24. SHARPER, A.G. Environmental factors in coronary heart disease: diet. **Eur. Heart J.**, 8 (Suppl.E): 31-8, 1987.
25. Porrini M, Simonetti P, Testolin G, Roggi C, Laddomada MS, Tenconi MT. Relation between diet composition and coronary heart disease risk factors. **J Epidemiol Comm Health** 1991;45:148-51.
26. CERVATO, Ana Maria et al. Habitual diet and cardiovascular disease risk factors. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 3, 1997.
27. Loï C, Chardigny JM, Almanza S, Leclere L, Ginies C, Sébédio JL. Incorporation and metabolism of dietary trans isomers of linolenic acid alter the fatty acid profile of rat tissues. **J Nutr**;2000; 130:2550-55
28. Oberman A, Kreisberg RA. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2098-105.
29. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, Brunzell JD, Motulsky AG. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. **Circulation** 2000;101:2777-782.
30. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **J Clin Invest** 1999; 104(6): 787-94.
31. DeFronzo, RA Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes Reviews** 1997. 5:177-269
32. DeFronzo, RA, Bonadonna, RC, Ferrannini, E The pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. **Diabetes Care** 1992. 15:318-68.
33. Lillioja, S, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. **N Engl J Med** 1993. 329:1988-92.
34. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.
35. Barreto F. Tratamento farmacológico e cirúrgico da síndrome metabólica. **RCCESP** 14(4): 671-2, 2004.
36. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. **Epidemiol Rev** 1998;20:157-72.

Recebido em: 04-06-2009

Revisado em: 11-06-2009- 19-06-2009

Aceito em: 26-09-2009

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Júlio César Queiroz de França

Quadra-28 Casa-44 Setor-A

Bairro: Mocambinho II, Teresina - PI (CEP: 64010-100)

Telefone: (86)32242517/88274676

RELATO DE CASO

CETOACIDOSE DIABÉTICA COMPLICADA PELO USO DE ECSTASY: RELATO DE CASO

DIABETIC KETOACIDOSIS COMPLICATED BY THE USE OF ECSTASY: A CASE REPORT

BÁRBARA VICENTE DE SOUZA*
ANA CAROLINA OSSOWSKI*
RAFAELA CRISTINA PERRARO*
MIRNALUCI P. RIBEIRO GAMA*

Descritores: *Ecstasy*, Cetoacidose, *Diabetes mellitus* tipo 1, Drogas ilícitas
Key words: Ecstasy, Ketoacidosis, Type 1 diabetes, Street drugs

Resumo

O *ecstasy* (3,4-methylenedioxymethamphetamine), uma anfetamina alucinógena que chegou ao Brasil na década de 90, é usado pelo jovens como uma droga de abuso popular principalmente em festas *raves*. Esta droga ilícita pode levar a várias alterações metabólicas, sendo que seu uso associado a exercício físico prolongado pode exacerbar cetoacidose nos pacientes diabéticos tipo 1. Relata-se um caso de cetoacidose complicada pelo uso de *ecstasy* em uma paciente diabética insulino-dependente. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1054-1056.**

Abstract

The *ecstasy* (3,4-methylenedioxymethamphetamine), an hallucinogenic amphetamine that came to Brazil in the 90s, is used by youth as a drug of popular abuse especially in "raves". This illicit drug can take to many metabolic changes, its use when associated with prolonged exercises may exacerbate ketoacidosis in type 1 diabetic patients. A case of ketoacidosis complicated by the use of *ecstasy* in an insulin dependent diabetic patient is related. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1054-1056.**

INTRODUÇÃO

Uma considerável proporção de jovens se expõe ao 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) ou *ecstasy* (1,2,3) um componente sintético com características estruturais e farmacológicas similares às anfetaminas, cujo uso como droga de abuso aumentou consideravelmente nos últimos 15 anos (4). Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido como supressor do apetite, nunca foi comercializado com este propósito. Por suas propriedades psicoafetivas de promover euforia, desinibição e excitação sexual, mais tarde foi utilizado como instrumento adjunto em psicoterapia (5). Nos anos 80 o MDMA se tornou uma droga de abuso popular, particularmente em festas *raves* e danceterias. Seu potencial para abuso, entretanto, foi rapidamente reconhecido, levando as autoridades governamentais a colocar restrição ao seu uso (6,7).

No Brasil, as primeiras remessas de *ecstasy* chegaram em São Paulo em 1994, vindas principalmente de Amsterdã, e foram sendo comercializadas de forma ilegal principalmente para uso neste tipo de festas (8).

Erroneamente, o *ecstasy* é visto pelos jovens como uma droga "segura" comparado com anfetaminas, entretanto, tem parte da toxicidade da anfetamina acrescida de outros efeitos danosos agudos (aumento do risco de arritmias fatais, rhabdomiólise, insuficiência renal aguda, hiponatremia, dentre outros) e crônicos como sintomas permanentes de síndrome do pânico, depressão, insônia e alteração de memória (2,3).

Relata-se um caso de uma paciente jovem com história

prévia de *diabetes mellitus* insulino-dependente (DMID) que desenvolveu cetoacidose diabética secundária ao uso de *ecstasy*.

RELATO DO CASO

O caso refere-se a uma paciente de 19 anos, solteira, secretária, diabética há 6 anos em uso de 52 unidades de insulina NPH e 12 unidades de insulina regular por dia, que deu entrada no Pronto-Socorro com quadro de náuseas, vômitos e mal estar de início há duas horas, após ter feito uso de meio comprimido de *ecstasy*. Relata ter dançado intensamente e ter bebido aproximadamente 4 litros de água mineral após o uso da droga. Havia história de poliúria, polidipsia e glicemias capilares alteradas há aproximadamente um mês, sintomas estes que foram negligenciados pela paciente. Negava febre, disúria, tosse ou irregularidade na administração da insulina, mas havia percebido leve turvação da urina nos últimos quinze dias. Negava ter feito uso concomitante de *ecstasy* e álcool ou qualquer outra associação. Segundo a paciente esta havia sido sua primeira experiência no uso de qualquer droga ilícita. Havia sido internada em outro hospital há três meses por quadro de cetoacidose diabética, de causa desconhecida. Na admissão apresentava-se com hálito cetônico, desidratada, taquicárdica, taquipnéica, normotensa e confusa.

O exame físico mostrava-se normal, exceto por leve dor abdominal difusa sem sinais de irritação peritoneal. Radiografia de tórax era normal. Parcial de urina mostrava forte cetonúria e a gasometria arterial evidenciava acidose metabólica importante (Tabela 1). A paciente recebeu imediatamente hidratação endovenosa, insulina regular em bomba de infusão contínua e reposição de potássio, evoluindo com melhora importante do quadro clínico após 24 horas. Recebeu alta após três dias do diagnóstico com 48 unidades de insulina NPH e 12 unidades de insulina regular por dia.

DISCUSSÃO

O *ecstasy* é uma das poucas drogas com dupla classificação: situa-se entre os estimulantes e os alucinógenos, sendo por vez classificada como uma anfetamina alucinógena (9). Age primariamente promovendo massiva liberação de serotonina da fenda pré-sináptica e, além disso, inibe a sua recaptção e aumenta os níveis de serotonina nos receptores pós-sinápticos. Também é um potente liberador de dopamina e noradrenalina (10). Geralmente os usuários ingerem pelo menos um tablete com uma dose variável entre 50 a 200mg, embora seja freqüentemente misturado com outras substâncias (11). É prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal, com pico de ação ocorrendo 2-4 horas após ingestão e meia vida de aproximadamente 9 horas (4).

*Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR
E-mail: barbaravsouza@yahoo.com.br

Tabela I - Exames laboratoriais

Exames	Admissão	Alta
Hematócrito/hemoglobina	42,5 % / 13,7g/dL	35,9 % / 12,6g/dL
Leucócitos	23.100	4.460
Sódio	138 mmol/L	137mmol/L
Potássio	5,4mmol/L	3,3mmol/L
Glicose sérica	540mg/dL	124mg/dL
Uréia / Creatinina	42 / 1,2mg/dL	23 / 0,82mg/dL
Gasometria		
Ph	7, 123	7, 535
Bicarbonato	2,5 mmol/L	20,7 mmol/L

Os efeitos agudos do *ecstasy* incluem a sensação de melhora das relações interpessoais, o desejo de se comunicar, melhora na percepção musical, redução da fadiga, aumento do estado de alerta, sentimentos de aumento do poder físico e mental e euforia (12). Produz alterações fisiológicas como hipertermia, efeitos simpaticomiméticos agudos (aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial), aumento da ansiedade e da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Os efeitos colaterais mais relatados são arritmias, hipertermia, insuficiência renal, convulsões e hemorragia intracraniana (13,14).

É importante salientar que o *ecstasy* causa aumento da liberação do hormônio antidiurético, podendo levar a hiponatremia sintomática e hipo-osmolaridade (15). Outros fatores que contribuem para hiponatremia incluem polidipsia psicogênica e depleção de volume por perda de água livre (16). Deste modo a ingestão de água em excesso pode vir a tornar-se perigosa, inclusive fatal, visto que pode causar convulsões, herniação e edema cerebral (17). A paciente do caso apresentou sódio sérico normal na admissão hospitalar.

O uso agudo de *ecstasy* tem como um de seus efeitos mais marcantes um aumento significativo da temperatura corpórea até valores maiores que 42°C. A hipertermia pode resultar dos efeitos da droga no sistema nervoso central, exercício físico prolongado (por exemplo, dançar intensamente durante uma noite de festa *rave*) e condições ambientais (como expor-se a adensamento populacional ou a ambientes quentes). Tanto o efeito estimulante das anfetaminas quanto a síndrome serotoninérgica podem contribuir para hipertermia severa nesses pacientes. Ela pode levar a desidratação, coagulação intravascular disseminada, convulsões e até mesmo a rabiólise (18,19). Supõe-se que grande parte das mortes pelo uso desta droga esteja direta ou indiretamente relacionada aos efeitos da hipertermia.

O aumento da temperatura corpórea somado ao grande esforço físico obtido através de uma prática vigorosa de dança torna a ingestão de água uma necessidade para o usuário de *ecstasy*. Embora tenha feito uso de pequena dose da droga associado ao consumo compulsivo de 4 litros de água durante a noite, foi notável a dificuldade em fazer plena reposição hidro-eletrolítica no caso da paciente, devido à severa desidratação. Esta, somada a hiperglicemia, acidose metabólica e cetonúria, sugeriu fortemente o diagnóstico de cetoacidose diabética (20).

Seymour e cols relatou dois casos de cetoacidose diabética complicada pela ingestão de *ecstasy*. Semelhante a nossa paciente, ambas eram diabéticas insulino-dependentes e ingeriram *ecstasy* durante uma festa *rave*, além de terem dançado exaustivamente. Elas apresentaram boa evolução clínica após reposição de fluidos e insulina, apesar de uma delas ter apresentado broncopneumonia e necessitar de entubação e ventilação mecânica (21).

Lee e cols realizou um estudo em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 analisando o impacto de substâncias de abuso na

acidose da cetoacidose diabética. Dos 19 pacientes avaliados, seis fizeram uso de *ecstasy*. Observou-se que os usuários de droga apresentaram acidose mais severa que os não usuários de substância ilícitas (22).

Um estudo de *De Micheli* e cols usando uma amostra de 6417 estudantes mostrou que em escolas de ensino médio do interior de São Paulo é alta a prevalência de jovens que já experimentaram drogas de abuso, sendo que apenas 0,9% já fizeram uso de *ecstasy* (23). A idade do primeiro uso de *ecstasy* é, em média, 20 anos, variando entre 13 e 41 anos. O padrão de consumo do *ecstasy* no Brasil é prevalentemente composto por indivíduos jovens, poli-usuários de drogas, homens, heterossexuais, solteiros, de nível superior completo ou incompleto e pertencente às classes sócio-econômicas mais elevadas, padrão de uso semelhante aos de usuários de outros países (23,24).

Uma pesquisa diagnóstica realizada com usuários brasileiros verificou que a "preocupação com a saúde física" é o fator que mais interfere na frequência de uso da droga, mas que uma minoria de usuários deseja diminuir ou interromper o uso (25).

É freqüente a associação entre diabetes descompensado e uso de drogas ilícitas. Alguns autores colocam o pobre controle do diabetes como um possível alerta para a possibilidade de envolvimento do jovem com drogas ilícitas (26). Pelo fato da adolescência ser a faixa etária alvo do abuso de drogas e de consistir em um período de intensa revolta com a condição de pessoa enferma, leva este grupo de pacientes a risco aumentado de morte (27). Por este motivo, o assunto deve ser exaustivamente abordado em entrevista médica.

O uso de *ecstasy* pode desencadear cetoacidose diabética em pacientes com distúrbio metabólico prévio, como foi evidenciado neste caso e em outros descritos na literatura. O exercício extenuante associado pode compor este problema. Observou-se que apesar dos pacientes terem conhecimento dos efeitos prejudiciais dessa droga de abuso, não desejam interromper seu uso. A paciente do caso não tinha consciência dos efeitos indesejáveis da droga.

CONCLUSÃO

Diante deste caso percebe-se a necessidade de um maior interesse dos serviços de saúde pública em um rastreamento de jovens portadores de doença crônica e usuários de drogas ilícitas. Diabéticos deveriam ser esclarecidos, em relação ao grave risco do consumo de drogas e desenvolvimento de cetoacidose, uma complicação grave que pode levar a óbito, o jovem diabético.

Referências

- Gross SR. Ecstasy and drug consumption patterns: a Canadian rave population study. *Can J Psychiatry* 2002; 47:546-551;
- Parrott AC. Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*

- 2001;16:557–577 ;
3. Tancer M, Johanson CE. The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. 2007; **Psychopharmacology** 2007;189:565–573.
 4. Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2) (15)O]-PET in healthy humans. **Neuropsychopharmacology**. 2000;23:388–395.
 5. Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. **Neurosci Biobehav Rev**. 1999;23:539–53).
 6. Rosenbaun, M. Ecstasy: America's new "reefer madness". **J Psychoactive Drugs** 2002; 34:137.
 7. Kalant, H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. **CMAJ** 2001; 165:917.
 8. De Almeida SP, Silva MT. Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in Sao Paulo. **Rev Bras Psiquiatria** 2003; 25(1):11-7.
 9. Laranjeira R, Dunn J, Rassi R, Fernandes, M. "Éxtase" (3,4-metile-nodioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? **ABP-APAL** 1996; 18(3): 77-81.
 10. Liechti and Vollenweider 2000; **Mlinar and Corradetti** 2003; Pifl et al. 1995.
 11. Cole JC, Bailey M, Sumnall HR, Wagstaff GF, King LA. The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. **Addiction**. 2002;97:1531–1536.
 12. Rochester, JA, Kirchner, JT. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine): history, neurochemistry, and toxicology. **J Am Board Fam Pract** 1999; 12:137.
 13. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). **Pharmacol Rev**. 2003;55:463–508.
 14. Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. **Neurosci Biobehav Rev**. 1999;23:539–53.
 15. Hartung, TK, Schofield, E, Short, AI, et al. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy') ingestion. **QJM** 2002; 95:431.
 16. Traub, SJ, Hoffman, RS, Nelson, LS. The "ecstasy" hangover: hyponatremia due to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. **J Urban Health** 2002; 79:549.
 17. Budisavljevic, MN, Stewart, L, Sahn, SA, Ploth, DW. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. **Am J Med Sci** 2003; 326:89.
 18. Callaway, CW, Clark, RF. Hyperthermia in Psychostimulant Overdose. **Ann Emerg Med** 1994; 24:68.
 19. Williams, H, Dratcu, L, Taylor, R, et al. "Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department. **J Accid Emerg Med** 1998; 15:322.
 20. Ten years of 'ecstasy'. **Journal of the Royal Society of Medicine** 1999; 92:68-72.
 21. Seymour HR, Gilmanb D, Quin JD. Severe Ketoacidosis complicated by ecstasy and prolonged exercise. **Diabetic Medicine**, 1996; 13: 908-909.
 22. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. "Mind the Gap" When Managing Ketoacidosis in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, vol 31, number 7, July 2008.
 23. De Micheli D, Formigoni ML. Drug use by Brazilian students: associations with family, psychosocial, health, demographic and behavioral characteristics. **Addiction** 2004; 99(5):570-8.
 24. Battisti MC, Noto AR, Nappo S, Carlini Ede A. A profile of Ecstasy (MDMA) use in Sao Paulo, Brazil: an ethnographic study. **J Psychoactive Drugs** 2006; 38(1):13-8.
 25. De Almeida SP, Silva MT. Characteristics of ecstasy users in São Paulo, Brazil. **Subst Use Misuse** 2005;40(3):395-404.
 26. Ng RS, Darko DA, Hillson RM. Street drug use among young patients with Type 1 diabetes in the UK. **Diabet Med** 2004; 21(3): 295-6.
 27. Almeida SP. Sobre o uso de ecstasy: uma pesquisa com vistas à formulação de intervenção preventiva [tese]. **São Paulo: USP**; 2005.

Recebido em: 26-05-2009

Aceito em: 30-06-2009

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Bárbara Vicente de Souza:

Rua Desembargador Otávio do Amaral, 448, apto 21. Bigorilho

CEP:80730-400 Curitiba -PR

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.
- 13** Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.
- 14** Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

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

Artigos de Revisão

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

Artigos de Atualização ou Divulgação

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

Relato de Caso

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

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

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



Referências bibliográficas: 1. Klein O, Lingg T, Erdahl L, Danneberg E, Nossel L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NPH44) compared time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(12):290-299. 2. Nomastrick J, Davies M, Hone PL, Lucas J, Koenen C, Scherthauer G, A. Lindstedt. 52-week, year-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(2):408-15. 3. Philis-Tsimikas A, Chazotte G, Clavien F, Ravi GM, Roberts VL, Thomsen B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(12):1569-81.

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

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

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



www.mudandoodiabetes.com.br

Levemir™
insulina detemir



Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

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

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

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

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

**DISK
REMÉDIO
41 3244 9911**

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

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

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

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR