



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

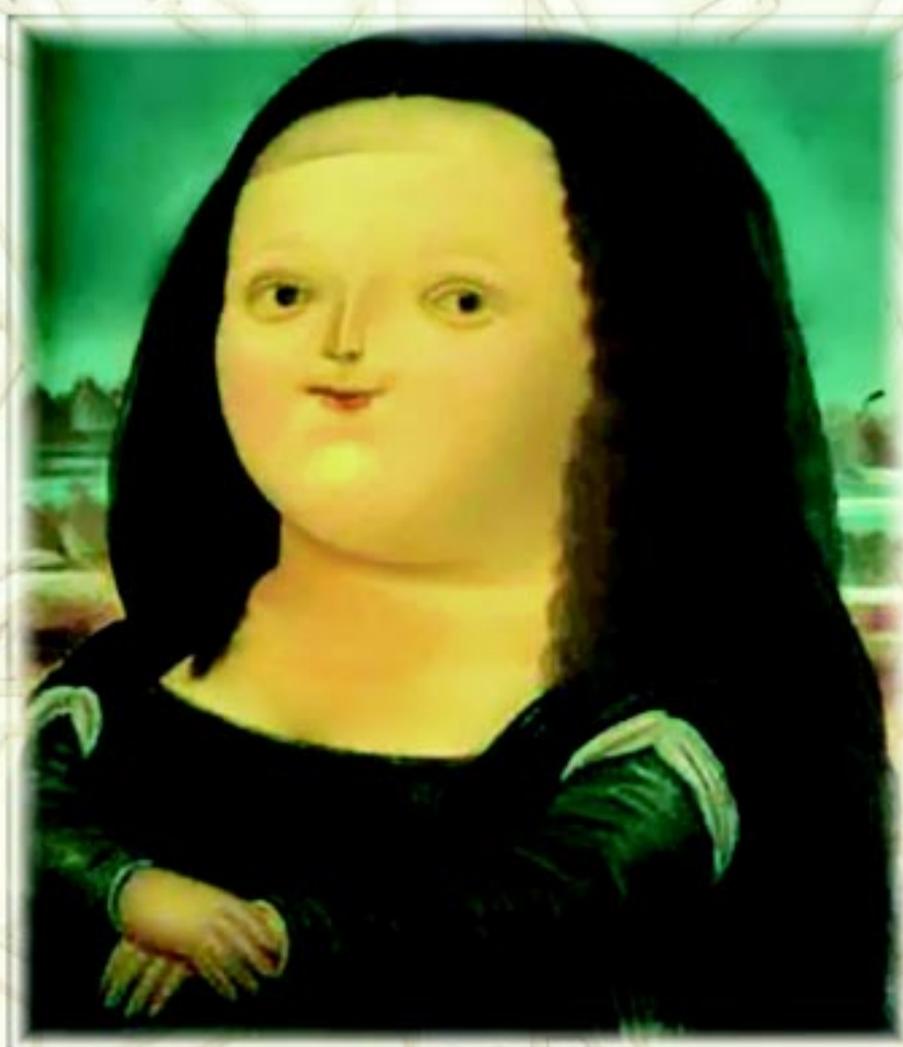
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 6 - NÚMERO 3

JUNHO, 2006

www.endocrino.com

Uma Mona Lisa...sem enigmas!



"El arte es hacer siempre lo mismo, pero de forma diferente". (Fernando Botero)

Estamos ficando mais tristes... apesar de toda tecnologia?

O pós segunda guerra, além da destruição trouxe com a esperança de reconstrução, uma infinidade de ofertas na área tecnológica. O universo, tão grande e desconhecido foi ficando cada vez menor, em segundos sabemos o que se passa do outro lado, podemos até ver bombardeios e mortes pela televisão, grande e triste evolução!

Estamos em pleno século 21 onde comodidade do mundo moderno tem o propósito de facilitar o dia-a-dia. A internet abriu as portas do conhecimento, com muito pouco podemos ter uma biblioteca em casa, entrar no Louvre e contemplar a Mona Lisa, capturar a música preferida, falar e ver alguém querido que está longe de nós, inclusive namorar! E o sistema de telefonia? Uma revolução, o celular toca música, fotografa, e num simples *click* é possível conversar com varias pessoas ao mesmo tempo.

Tudo aconteceu muito rápido, ficamos séculos vivendo em ambiente adequado (será?) e criado especialmente para nós, humanos. Vivíamos de nossas mãos e pernas, e comer então... sem culpa, (que delícia) sem imposições de padrões estereotipados do que é ser humano; bem sucedido, magro e, principalmente, belo e alegre. Não podemos negar que se morria muito mais de sarampo, varíola, tuberculose, mas, síndrome metabólica, doença cardiovascular quase não existiam. Será que engordar não é o fenótipo da tristeza (ativação eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) diante da inutilidade do que estamos nos tornando?

Aí estão as máquinas, seres potentes inteligentes e... substituíveis! Para compensar precisamos cada vez mais de grandeza e passamos a investir no *big*, do saco de pipocas do cinema, às verduras que precisam crescer rápido e ser grande o bastante para atrair os olhos dos consumidores. Até o pintinho nasce e em curto espaço de tempo já está pronto para ir para panela. Estamos vivendo em um "mundo microondas", onde tudo é feito muito rápido. A rapidez gera ansiedade na fila que não anda, o táxi que não aparece, o sinal que ainda está fechado, o bebê que chora (como se ele tivesse outra opção). O mundo possibilita facilidades e respostas tecnológicas com precisão, que esquecem que temos um coração, que não consegue bater e sentir na rapidez exigida por este universo povoado de máquinas!

Ao viajar um pouco através do tempo e chegar até a era pré-histórica do fogão a lenha, vida difícil, mas o sabor da comida era inigualável. A comida não tinha pressa e ficava pronta ao seu tempo. Hoje todo o ritual de se viver pacatamente, não dá tempo, pois, temos necessidade para chegar lá. LÁ... ONDE? Temos mais ainda para descobrir, para inventar, para fazer cada vez mais dinheiro? Na pressa e no atropelo da vida as pessoas estão deixando de achar graça nos pequenos gestos, em pequenas coisas e, como consequência, estão deixando de sorrir!

Recebemos a todo momento cobranças do meio em que vivemos, "estamos fazendo e sendo o que queremos ou estamos apenas ficando mais tristes e fingindo sermos imensamente felizes?" Pois, neste mundo moderno, com grandes descobertas na medicina, não existe espaço para o reconhecimento, diagnóstico e tratamento para a doença tristeza. E aí vai um questionamento: a doença não é coisa de quem está vivo? Depressão, distímia, tristeza, queixas frequentes nos consultórios, onde fluoxetinas, sertralinas ou outras *inas* têm o poder de camuflar a humanidade cada vez mais triste e depressiva.

As tristezas, as inquietações e insatisfações necessitam de um espaço para que elas possam ser elaboradas. Temos que ser feliz a todo custo! Toda tecnologia não dá plena satisfação, pois é algo que precisa ser encontrado dentro de si mesmo. Movimento de dentro pra fora e não de fora para dentro. A tristeza é vital para o crescimento da humanidade, é através dela que grandes mudanças acontecem. Quando se está perdido pode-se ter a força para encontrar um caminho.

Para a mitologia grega, Hades é um reino dos mortos ou um lugar onde imperava a tristeza. Um mundo longe do sol, um mundo de escuridão.

Analogicamente as pessoas vão a Hades em vários momentos da vida, onde enfrentam o caos, devido a problemas que surgem no dia-a-dia, sendo esta uma visita necessária. Também é preciso procurar a luz, o caminho a ser seguido; difícil, mas que pode ser encontrado. As pessoas que permanecem no Hades são as propensas à tristeza e depressão. Os recursos internos e o modo de compreender a vida ajudam a pessoa a sair deste lugar, pois, temos endorfinas! A psicoterapia e antidepressivos são os coadjuvantes de nossos neurotransmissores na ajuda para enfrentar o Hades e sair do caos.

Vamos viver mais devagar deixando a lei natural da evolução agir adequadamente. A vida é única e deve ser vivida, como diz Nietzsche "*cada um sabe a dor e a delícia de ser o que é*", sem forçar a barra!

Editores Chefes

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Thelma Larocca Skare (FEPAR)

Editores

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

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Angela Sabbag (HUEC)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz(CDC-Pr)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis A.B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Mária de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Maressa Priscila Krause (UFPR)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Rosana Radominski (UFPR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Sheyla S. Q. Alonso (HUEC)
Silviane Pellegrinello (HUEC)
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Caroline F. Luz Martins, Pérsio Ramon Stobbe, Gabriela Carolina de Mira, Priscilla Rizental Coutinho, Thaisa Hoffmann Jonasson

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970
e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final: GEED-HUEC

Diagramação: Mirmaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato, Caroline Fernanda Luz Martins, Gabriela Carolina de Mira, Persio Ramon Stobbe, Priscilla Rizental Coutinho, Thaisa Hoffmann Jonasson



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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Editorial.....525

Artigos de Revisão

Novas Insulinas: Revisão de Literatura.....527

Hipertensão Arterial Aldosterona Dependente:

Hiperaldosteronismo.....535

Relato de Caso

Fibromialgia: Tem ou não Tem... eis a questão!543

Contribuição Original

Novos Desafios em Endocrinologia: Tratamento da

Osteoporose.....546

Mini Revisão

Tópicos em Clínica Médica : Hepatite C e Diabetes.....554

Artigo Original

Disfunção Tireoidiana em Artrite Reumatóide.....558

Nossa Capa:

Mona Lisa por Fernando Botero (Colômbia – 1997)

Fernando Botero (Mendellin 1932) – Pintor famoso pelas formas “fartas” de suas figuras

capa www.abel-art.com/botero

“Lo que me interesa no son los seres, sino la manera en que sus volúmenes se inciben en el espacio. Veo la vida en volúmenes” . (Botero 1991)



ARTIGO DE REVISÃO

NOVAS INSULINAS: REVISÃO DE LITERATURA

CARLA ELISA SCHERER¹
KENNY REGINA LEHMANN¹
FERNANDA CALGARO¹
LUCIANA RIBEIRO ESPINA¹
GABRIEL ZAGH¹
FABIO KOGA DE OLIVEIRA¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²

Descritores: Insulina, Lispro, Aspart, Pré-misturas, Glargina, Detemir, Insulina Inalável
Key words: Insulin, Lispro, Aspart, Pré-mixes, Glargine, Detemir, Inhaled Insulin

Resumo

Em 1921, em Toronto, os canadenses Frederick Banting e Charles Best descobriram a insulina. Desde então várias formulações têm sido pesquisadas, buscando maior conforto para a sua aplicação e um melhor controle da glicemia.

Hoje já estão disponíveis as novas insulinas, novas opções no tratamento do *Diabetes Mellitus* (DM): as insulinas de ação ultra-rápida (lispro e aspart), as pré-misturas (lispro NPL, lispro Mix25 e Mix50 e insulina aspart solúvel e insulina aspart cristalizada com protamina) e as de pico de ação único (glargina e detemir). Mais do que novas insulinas, atualmente buscam-se novas formas de administração das insulinas, das quais o exemplo mais bem sucedido é a via inalável.

Está claro que mais opções estão disponíveis para o controle do diabetes, o que permitirá adequar o regime de tratamento para cada paciente. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:527-534.**

Abstract

In 1921, in Toronto, the Canadians Frederick Banting and Charles Best discovered the insulin. Since then, several formulations have been researched, looking for a more convenient administration form and a better control of hyperglycemia.

Currently, there are new insulins available, new options for DM management: the short-acting insulin analogs (lispro and aspart), the pre-mixes (lispro NPL, lispro Mix25 and Mix50, and insulin aspartic soluble and insulin aspartic crystallized with protamin) and the insulins with a single peak action (glargine and detemir). More than new insulins, there's a search for new ways of delivery, and the most successful example is the inhaled form.

It's clear that more and more options are available for diabetes management, what will allow the adaptation of the therapy regimens to each patient. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:527-534.**

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma doença tão antiga quanto a própria humanidade. Desde o Antigo Egito já se tinha relatos dessa doença. Entretanto, a primeira descrição detalhada data de 70 d.C., feita pelo médico Areteu da Capadócia, na Grécia¹.

Em 1670 o médico inglês Thomas Willis descobriu, provando a urina de pessoas que apresentavam os sintomas que ela era "muitíssimo doce, cheia de açúcar"².

Apenas em 1889 dois cientistas alemães Minkowski e von Mehring descobriram que a regulação do açúcar vinha do pâncreas³.

Em outubro de 1921, em Toronto, os canadenses Frederick Banting e Charles Best conseguem isolar uma substância que se mostrava capaz de eliminar os sintomas do diabetes. O extrato foi batizado de Insulina (palavra de origem latina, *Insula*, que significa "ilha")³.

Em 1923 Frederick Banting e Charles Best ganharam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia⁴.

Em 1922, a Universidade de Toronto assinou um contrato com o Laboratório Eli Lilly para extrair insulina dos pâncreas de porcos e de vacas, colhidos nos matadouros. Finalmente começou a ser fabricada a insulina regular (suína e bovina) para satisfazer as necessidades dos diabéticos⁵.

Inicialmente, o objetivo principal era proteger o paciente da descompensação aguda do diabetes e da cetoacidose. Depois, a atenção foi direcionada para a prevenção de complicações tardias.

No entanto, logo após a grandiosa descoberta, surgiu um grave problema. Não havia, ainda, meios de produção suficiente no Canadá para suprir a enorme e repentina demanda. O fato culminou no envolvimento de vários outros laboratórios para garantir o fornecimento em escala industrial, porém, sempre sob a supervisão do Comitê de Toronto^{6,7}. Em 1936, a Hoechst foi o primeiro fabricante de insulina cristalina, melhorando o nível de pureza do hormônio e também sua tolerância local⁷.

Em 1936 surgiu a insulina de absorção lenta, o que permitiu um melhor controle do diabetes, na maior parte dos casos, apenas com uma injeção por dia⁷.

Em 1955, o inglês Frederic Sanger foi bem-sucedido na identificação da estrutura da insulina em espécies diferentes de animais, o que lhe rendeu o prêmio Nobel de Química em 1958^{6,7}.

A insulina humana cristalizada foi isolada do pâncreas de um cadáver humano pela primeira vez, em 1960⁷.

Mas, apesar da pequena diferença entre as seqüências de seus aminoácidos, as tentativas de transformar a insulina suína em humana falharam por muitos anos.

Finalmente, em 1966, Obermeier e Geiger, da Farbwerke Hoechst, comprovaram ser possível converter insulina suína em humana, por meio de aplicações de enzimas à síntese de peptídeos em solventes orgânicos. Com isso, conseguiram a primeira semi-síntese bem sucedida da insulina humana. A fabricação em escala industrial foi então iniciada⁹.

No outono de 1982, após os necessários estudos clínicos terem sido efetuados, o laboratório Hoechst AG obteve uma licença para o seu preparado de insulina humana, junto ao Conselho Federal de Saúde da Alemanha⁷.

A partir daí, a insulina humana tornou-se uma história de sucesso internacional, já que nenhuma outra insulina

¹Disciplina de Clínica Médica Faculdade Evangélica do Paraná

²Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica do Paraná - Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: kenny_regina@yahoo.com.br

podia chegar ao seu grau de tolerabilidade⁹.

Um dos resultados do desenvolvimento de novos métodos de síntese de insulina humana incessantemente perseguida pela Hoechst nos anos 70, foi o interesse em técnicas de fabricação de substâncias derivadas do próprio corpo do paciente. Em outras palavras, tecnologia genética¹⁰.

Desde então, isso tem facilitado muito a fabricação de insulina modificada, principalmente as de longa duração. Cada dia, maior número de diabéticos utilizam insulina, e os pesquisadores buscam formas mais confortáveis e eficientes de administração da insulina^{9,10}.

Hoje existem as insulinas de ação ultra-rápida, como a lispro e aspart, as pré-misturas, as sem pico de ação como glargina e detemir, além da forma inalável^{11,13}.

Esta revisão tem como objetivo revisar as novas insulinas agora disponíveis no mercado.

INSULINAS DE AÇÃO ULTRA-RÁPIDA

Desde a comunicação em 1993 do estudo DCCT (*Diabetes Control Complication Trial*) de que o controle estrito da glicemia retarda ou impede a progressão das microangiopatias, têm-se preconizado o tratamento intensivo com insulinoterapia⁸. Desde então os laboratórios investiram em pesquisas a procura de novas insulinas que tivessem uma ação mais rápida, duração maior ou menor das que já existiam no mercado e que apresentassem um menor risco de hipoglicemia.

Dois novos análogos da insulina, lispro e, mais recentemente, aspart, foram disponibilizadas para o controle agudo da glicemia. São preparados sintéticos análogos da insulina com tempo de início rápido e com um menor tempo de meia vida de ação (Tab1)^{10,11}. Trata-se de moléculas sintéticas, semelhantes e equipotentes à insulina humana regular, exceto pela substituição da prolina por ácido aspártico na posição 28 da cadeia B, na aspart e, da prolina por lisina na posição B29, na lispro¹⁴. Essas substituições reduzem a formação de dímeros e hexâmeros, mantendo a molécula sob a forma monomérica, mais facilmente absorvível para a corrente sanguínea após administração subcutânea. Conseqüentemente, obtêm-se um pico de concentração de insulina mais rápido, um melhor controle da glicemia pós-prandial, e menor freqüência de hipoglicemia tardia¹⁴.

Devido à ação ultra-rápida, com início do efeito após 15 minutos, esses análogos devem ser administrados imediatamente antes das refeições ou com um tempo menor de espera para a correção das glicemias pré-prandiais, propriedade vantajosa, uma vez que estudos indicam que os pacientes têm dificuldade de coordenar a hora das refeições com a administração da insulina tradicional, que deve ser feita de 30 a 60 minutos antes de se consumir a refeição^{15,16,17}.

Os primeiros relatos do uso da lispro mostram em relação à insulina regular, um rápido perfil de ação demonstrado pelo *clamp* euglicêmico em indivíduos não diabéticos, mostrando com isso uma ação mais fisiológica em relação ao controle da glicemia, após ingestão de carboidratos^{12,15,18}. Em um estudo que comparou a farmacocinética da aspart com a da insulina regular, o tempo para alcançar a máxima concentração sérica de insulina foi significativamente menor com a aspart (52 min com a aspart contra 145 min com a insulina regular)¹⁵. Ainda neste estudo, a concentração sérica máxima de insulina foi duas vezes mais alta com a aspart, e o tempo para atingir glicemia mínima após a administração foi significativamente menor (94 min com aspart e 226 min com insulina tradicional)¹⁵. O controle da glicemia de outro relato foi mais facilmente obtido com a aspart em bomba de infusão do que pela glargina em um período curto de tempo^{17, 71}.

Indicação dos análogos de ação rápida

Em diabéticos tipo 1 e diabéticos tipo 2, o uso de insulina basal devem ser associada às insulinas ou análogos de ação intermediária. Usadas antes das principais refeições, oferecem um controle mais fisiológico da glicemia pós-prandial e quando houver a necessidade de correção prévia, da glicemia pré-prandial (tempo de espera é determinado pela glicemia, aliado à contagem padrão de carboidratos na base de 1 unidade de análogo para 1 carboidrato = 15g)⁸.

Tabela 1

INSULINA-ANÁLOGO	INÍCIO AÇÃO	PICO	DURAÇÃO
Regular	30-60 min	2-4 h	6-10 h
Aspart/lispro	5-15 min	1 h	4-5 h
NPH	1-3 h	5-7 h	10-20 h
Lenta	1-3 h	4-8 h	10-20 h
Glargine	2 h	Estável	24 h
Detemir	2h	Estável	16-24 h

Início de ação, pico e duração das insulinas e análogos disponíveis no mercado¹⁰

Em relação a indicação para gestantes lactantes e criança de muita baixa idade é classificada como **B**, isto é, medicamento sem comprovação até a data atual de que tenha algum risco para o feto ou para o humano em geral. Portanto, visto seu benefício é indicada para uso nas situações discutidas. O efeito colateral mais importante é a hipoglicemia seguido do aumento de peso o que acontece sabidamente com todas as insulinas. Podem ser usadas pelas vias subcutânea (SC para controle diário ambulatorial) e endovenosa (EV uso hospitalar) e em bombas de infusão^{11,13,15,16}.

PRÉ-MISTURAS

INSULINA LISPRO NPL

A insulina lispro NPL é formada por uma insulina de curta ação, associada à protamina para prolongar sua duração de atividade, sendo, portanto semelhante à NPH humana¹⁸. A insulina lispro NPL difere da NPH humana pela formação de uma mistura estável com a insulina lispro, o que permite a associação de diferentes concentrações de lispro (insulina lispro mix25 ou mix50)¹⁹. Seu perfil de atividade é de aproximadamente 10 a 14 horas, comportando-se como uma insulina de ação intermediária, podendo ser utilizada isoladamente ou associada como uma mistura estável à insulina lispro^{15,19,20}. A insulina NPL mantém o controle glicêmico noturno e glicemia de jejum de forma similar à insulina NPH humana, quando usada ao deitar²⁰. Uma auto preparação de insulina NPH e insulina regular feita ao deitar, é capaz de regular a glicemia de jejum, porém com graves riscos de hipoglicemia noturna. O uso da NPL permite a obtenção de glicemias de jejum semelhante ao da mistura NPH e regular, porém com risco diminuído de hipoglicemias durante a madrugada, a NPL também pode alcançar o controle de glicemias pós-prandiais, principalmente em indivíduos portadores de diabetes tipo 2^{18,19,20}.

INSULINA LISPRO MIX 25 E MIX 50

As pré-misturas de insulina consistem de combinações de insulinas de ação curta e ação intermediária, que podem ser administradas duas vezes ao dia, pela manhã e ao deitar. São utilizadas em diabetes tipo 2, de preferência idosos com alteração visual ou em pacientes com dificuldade de entendimento na mistura de insulinas.

Para alguns pacientes a auto mistura (NPH e lispro) gera inconveniência de seu uso devido ao perigo de hipoglicemias após refeição ou matutinas, além da necessidade de serem aplicadas imediatamente devido a diminuição da atividade da lispro na mistura^{18,20}. A insulina lispro Mix25 e insulina lispro Mix50 são pré-misturas que contêm insulina lispro como insulina de ação rápida e insulina NPL como insulina de ação intermediária¹⁹. Existem no mercado vários tipos de pré misturas tais como: lispro Mix25 que corresponde a 25% de insulina lispro e 75% de insulina NPL, enquanto que a insulina lispro Mix50 corresponde a 50% de insulina lispro e 50% de insulina NPL¹⁹.

Quando comparadas às velhas pré-misturas de insulina humana tipo N e R, as pré-misturas de lispro melhoraram quando injetadas antes das refeições, segundo alguns estudos, o controle da glicemia pós-prandial com redução das excursões glicêmicas^{16,19,20,21}. Em DM tipo 2 estudos comprovaram que a elevação pós-prandial da glicose plasmática após a injeção de lispro Mix25 está mais próxima da fisiológica normal provado pelo controle da hemoglobina glicosilada, do que ocorreu com a insulina humana NPH ou com as misturas de insulina humana^{18,19,20,21}.

INSULINA ASPART CRISTALIZADA COM PROTAMINA

A substância ativa de NovoMix 30 é uma insulina aspart bifásica (BIAsp), composta por 30% de insulina aspart solúvel de ação rápida associada a 70% de cristais de protamina-insulina aspart de ação prolongada. A eficácia clínica de NovoMix 30 foi demonstrada num estudo clínico comparativo que incluiu doentes com *diabetes mellitus* do tipo 1 e do tipo 2^{22,23}. Um estudo demonstrou que NovoMix 30 produz um controle metabólico comparável ao da insulina humana solúvel bifásica, sendo seu início de ação muito mais rápido²². Em pacientes diabéticos tipo 2, pode ser administrada em monoterapia ou em combinação com metformina. Não se realizaram estudos, com essa suspensão, em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Há uma experiência clínica limitada com insulina aspart durante a gravidez. Estudos em reprodução animal não revelaram diferenças entre insulina aspart e insulina humana no que se refere à embriotoxicidade ou à teratogenicidade. Não há restrições para o tratamento com essa suspensão durante o aleitamento. Durante os ensaios clínicos, as percentagens globais de hipoglicemia não diferiram entre os doentes tratados com insulina aspart e insulina humana²³.

Existem três diferentes formas dessa suspensão. A primeira contém 30% de insulina aspart solúvel e 70% de insulina aspart cristalizada com protamina. A segunda, contém 50% de insulina aspart solúvel e 50% de insulina aspart cristalizada com protamina. A terceira é composta de 70% de insulina aspart solúvel. Todas essas insulinas bifásicas, permitem a administração entre 0 e 10 minutos antes ou depois da refeição, graças ao início de ação rápido da insulina aspart solúvel. A fase cristalina da mistura (insulina aspart cristalizada e protamina) faz com que a suspensão tenha uma duração de ação de 24 horas, no máximo²².

O QUE SE CONCLUI DAS PRÉ MISTURAS?

As pré-misturas durante a gravidez, lactação ou em crianças de baixa idade, devem ser usadas com precaução, apesar dos estudos mostrarem segurança não existe ainda um seguimento de muito tempo^{20,21,22,23}.

Concluindo, o uso das pré-misturas é visto com certa desconfiança pelos endocrinologistas, pelo fato de ser ter que trabalhar com doses pré-fixadas de insulina, tolhendo-se a liberdade de aumentar diferentemente uma das insulinas da mistura principalmente a de ação ultra-rápida.

INSULINAS COM PICO DE AÇÃO ÚNICO

GLARGINA

A insulina glargina, é um análogo da humana, com alta solubilidade ao pH ácido (4.0), sendo este rapidamente neutralizado imediatamente pós-injeção subcutânea. Os microprecipitados formados logo após a aplicação, são liberados vagarosamente, o que proporciona a este preparado pico único de ação, concentração previsível e duração prolongada, quando comparada com a insulina humana, tipo NPH^{24,73,77}.

A glargina é análogo fabricado por tecnologia de DNA recombinante usando a *Escherichia Coli* (K 12 strains). Além da insulina, 85% de glicerina, metacresol e de cloreto de zinco estão incluídos como aditivos. A asparagina na posição 21 da cadeia A foi substituída pela glicina, enquanto dois resíduos de arginina foram adicionados à posição 30 da cadeia B^{25,26}. Antes da glargina, as insulinas de ação prolongada disponíveis no mercado não forneciam um suprimento de insulina estável por 24 horas. A absorção da insulina NPH é alterada pela formação de hexâmeros, formação de anticorpos anti-insulina e alteração da difusão da insulina no tecido adiposo^{24,25,73,75,77}. Por estes motivos, as preparações de insulina do tipo intermediário e de longa duração têm demonstrado serem incapazes de suplementar a secreção basal de insulina durante 24 horas^{24,73,77}.

A insulina glargina obedece aos seguintes critérios:

- Possui um perfil de ação da insulina semelhante à secreção fisiológica basal da insulina endógena;
- Uma duração de ação de 24 horas quando administrada uma vez ao dia;
- Absorção estabilizada;
- É uma preparação clara, o que facilita sua administração^{23,25,77}.

A glargina deve substituir a NPH em dose equivalente, a não ser em situações de hipoglicemia^{25,72}. Pode ser usada no abdomen ou coxa, o que não modifica a sua ação ou duração^{23,73}. Pode ser usada pela manhã, de preferência no DM tipo 1 e a noite, no DM tipo2^{25,75}. O esquema posológico pode ser adaptado ao paciente podendo ser usada no jantar sem riscos de hipoglicemia noturna^{23,25,74,77}. Não existem estudos em crianças com idade menor que 6 anos de idade^{25,77}. Apesar de se ligar aos receptores de IGF1 com maior afinidade que os demais análogos, nenhum estudo em animais mostrou aumento da multiplicação celular e tumorigênese pela glargina^{23,77}. Seu uso é por via subcutânea e sua absorção não é afetada pelo exercício físico^{23,71}.

Pode ser associada aos insulinoimiméticos, como a metformina e as glitazonas; sulfonilurêias, glinídeos e acarbose. Pode ser usada ao deitar associada a estes fármacos em DM tipo 2^{25,70,72,73}. A insulina ao deitar simula a secreção basal fisiológica, inibe a liberação de glicose do fígado e controla os níveis da glicose sanguínea e plasmática em jejum^{25,77}. A insulina de ação intermediária à noite pode levar a hipoglicemia com desencadeamento da contrarregulação hormonal (glucagon, catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento)^{23,25,77}. Quando a glargina foi comparada ao esquema BOLLI com múltiplas picadas de NPH, reduziu a incidência de hipoglicemia principalmente na madrugada o que ocorre com maior frequência com a NPH^{23,25,76}.

O controle glicêmico pós-prandial foi melhor com a insulina glargina do que com a NPH em pacientes virgens de insulina e o uso da glargina esteve também associado a mais de 50% menos hipoglicemia do que com a NPH^{24,25}. Estudos têm usado a glargina durante a gravidez e amamentação sem risco comprovado para o feto ou recém nascido, no entanto a glargina para diabética grávida está classificada como droga de nível B^{25,77}. A comparação entre glargina e NPH encontra-se na tabela 2.

Tabela 2 - Comparação entre Glargine e NPH⁷⁷

	Glargina	NPH humana
Controle glicêmico	Semelhante a NPH, alguns estudos relatam melhora	Semelhante glargine
Hipoglicemias	Menores índices	Maiores índices
Preço (R\$)	Cara Fornecida SUS situações especiais	Menor custo Fornecida SUS qualquer situação
Número de doses/dia	1 vez à noite, na maioria. Alguns necessitam duas doses para melhor controle (crianças)	2 a 3 vezes ao dia
Aplicação com canetas	Sim	Sim
Níveis de HbA1c	Semelhantes ao da NPH Alguns estudos relatam melhora	Semelhantes à da glargina
Efeitos colaterais principais	Hipoglicemia rara e leve	Hipoglicemias
Via de administração	Subcutâneo	Subcutâneo

Existem vários esquemas propostos, para o ajuste de dose, com a glargina, sendo os mais usados: 1- Ajuste feito pelo médico do paciente a cada visita no consultório ou por telefone. 2- Ajuste feito pelo próprio paciente a cada 3 dias. Este segundo algoritmo provou ser o mais eficiente e seguro, portanto é o esquema mais usado pelos endocrinologistas⁷⁴. (Tab 3)

Tabela 3

Medida das Glicemias mg/dl (3 dias)	Algoritmo 1	Algoritmo 2
≥ 100 < 120	*0-2	*0-2
≥ 120 < 140	2	2
≥ 140 < 180	4	2
≥ 180	*6-8	2

Algoritmos para ajuste de dose

*Orientação médica TAB 3 Adaptado ref⁷⁴

DETEMIR

A insulina detemir é um análogo da insulina, solúvel e de longa ação, desenvolvido para fornecer um suprimento baixo, constante e reprodutível de insulina plasmática. A acilação de uma cadeia de carbono 14 do ácido graxo em resíduo de lisina na posição B29 da molécula de insulina resulta em absorção retardada, devido tanto ao aumento de associação com a albumina no local da injeção quanto a um alto grau de ligação reversível com a albumina²⁷.

Análises de cristalografia com raios X demonstraram que a insulina detemir se cristaliza com zinco e fenol, formando hexâmeros estruturalmente semelhantes ao hexâmero da insulina humana²⁷. Essa adição de ácido graxo na molécula de insulina aumenta a estabilidade desse hexâmero, possibilitando assim, a formação de di-hexâmeros². A combinação de absorção retardada no local de injeção e a ação prolongada, devido à ligação com a albumina, fornecem um perfil de ação contínuo e previsível com baixa variação durante o dia^{28, 29}.

A insulina detemir é um análogo solúvel em pH neutro, o que permite sua existência na forma líquida e não como uma suspensão cristalizada ou precipitada. Esta solubilidade pode ser um fator que contribui para a diminuição da variabilidade do controle glicêmico observada com o uso deste análogo³⁰. A formulação solúvel de insulina detemir com concentração homogênea torna a agitação do frasco, antes da aplicação, desnecessária. Estudos sobre os receptores têm mostrado que a insulina detemir tem uma afinidade mais baixa por receptores IGF que a insulina humana^{31,32}.

O tempo de ação da detemir tem-se mostrado ser

dose-dependente, prolongado, regular e previsível^{33,34}. Em comparação com a NPH e outros análogos de longa ação da insulina, sua ação é a menos variável^{35,36}. A variabilidade intra-individual de ação da insulina detemir é cerca de 50% menor do que com o uso de NPH³⁷.

Uma meta-análise de três testes comparando detemir e NPH como insulina basal no tratamento em "bolus" para diabetes tipo 1, revelou uma modesta, porém, significativa melhora com detemir em 4 e 6 meses de tratamento em 983 pacientes^{37,38,39}. Dados sobre o uso de detemir a noite em pacientes com DM tipo 2 demonstram um controle glicêmico equivalente ao obtido com a NPH e a insulina glargina^{36,41}.

Análises estatísticas mensais da taxa de hipoglicemia, em uma comparação de 6 meses, com 2 aplicações diárias de detemir ou insulina NPH em tratamento da glicemia basal para diabéticos tipo 1, revelou uma significativa vantagem no que tange a hipoglicemia no uso de detemir³⁹. O risco de se ter um episódio de hipoglicemia foi reduzido significativamente no grupo em uso de detemir em comparação com o grupo em uso de NPH, ocorrendo 22% menos hipoglicemia no grupo detemir. Além disso, o risco de hipoglicemia noturna foi 32% mais baixa no grupo detemir quando dados da extensão do trabalho para 6 meses foram incluídos^{38,39}.

O ganho de peso que acompanha o tratamento com insulina é considerado um efeito adverso inevitável^{40,41,42}. Uma diferença consistente em termos de mudança de peso foi encontrada em um número de estudos fase III da insulina detemir em ambos os tipos de diabetes: tipo 1 e tipo 2. Em comparação com NPH, a insulina detemir está associada com um menor ganho de peso em todos os estudos de DM tipo 1 citados^{39,40,43,44,45}. No tipo 2 o ganho de peso foi mínimo, significativamente diferente do grupo NPH⁴⁶. A possível explicação para isso é a redução da ameaça de hipoglicemia e, assim a diminuição da necessidade de refeições compensatórias, no entanto, alguns estudos mostram que o efeito moderado no aumento de peso, pela associação com efeitos dos hormônios hipotalâmicos responsáveis pela manutenção do peso^{46,77,78}. A substituição da NPH pela detemir pode ser feita em doses equivalentes inclusive em 2 picadas dias na grande maioria dos pacientes³⁴.

A insulina detemir deve ser iniciada com uma dose diária pela manhã de preferência no tipo 1 e a noite no tipo 2, principalmente se o diabético estiver fazendo uso de hipoglicemiante oral tipo sulfoniluréia ou glinidas. Iniciar com 0.2 a 0.5U/Kg/dia, associando-se análogos de ação rápida nas refeições ou hipoglicemiantes no tipo 2. Aumenta-se a dose de 2 a 4 unidades a cada 3 dias conforme a meta glicêmica desejada, caso isto não aconteça com doses crescentes, deve-se fazer doses divididas (manhã e ao deitar)^{38,39,77,78}.

Não existem estudos em crianças de baixa idade e o seu uso em gestantes e lactantes deve ser feito com cuidado apesar de não ter sido comprovado teratogenicidade com a detemir^{32,77}.

NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Desde a descoberta da insulina, as injeções subcutâneas têm sido a única via possível de administrar o hormônio com certa precisão e reprodutibilidade^{48,49}.

Apesar de ser a via mais utilizada a injeção subcutânea tem desvantagens, como a aplicação em local não fisiológico (que resulta em concentrações altas de insulina no sangue periférico em comparação ao sangue que chega a veia porta), degradação local (biodisponibilidade inferior a 100%), alta variação na absorção, e absorção relativamente lenta a partir do tecido subcutâneo⁴⁸.

Inúmeras pesquisas foram e ainda são realizadas no sentido de descobrir métodos mais confortáveis de administração da insulina.

Logo após a descoberta da insulina esforços foram feitos na tentativa de descobrir um modo de inativar os peptídeos presentes no trato gastrointestinal e alcançar uma absorção intestinal de insulina em cápsulas⁴⁸.

Ainda não foi possível a administração via oral, mas as pesquisas continuam, tentando descobrir um modo de se fazer com que a insulina passe intacta pelo estômago^{49,50,51,52}.

A via retal, intraescrotal, cutânea, sublingual, vaginal, ocular, intratraqueal e transdérmica também já passaram por testes, mas igualmente sem sucesso⁴⁸.

Em 1935 surgiu a idéia de administração nasal de insulina⁵². A mucosa nasal tem uma área de absorção de aproximadamente 160cm². Infelizmente a baixa biodisponibilidade, inferior a 10%, grande variedade no sítio de absorção e a limitação que as estruturas anatômicas do nariz proporcionam ao volume de aerossol, desanimaram os pesquisadores⁴⁸.

A administração bucal ou sublingual permite com que um fluxo de insulina atinja a parte posterior da garganta, através da instilação de uma formulação líquida de insulina através de um *spray*. Mas infelizmente assim como a mucosa nasal, a mucosa bucal tem uma área muito limitada de absorção. Além de ter baixa permeabilidade, o que faz com que sejam necessários vários *sprays* até que seja atingida a dose efetiva⁵³.

Alguns anos atrás o interesse em administrar insulina através do trato respiratório voltou a permear as mentes dos pesquisadores.

Pulmões saudáveis são compostos por 400 milhões de alvéolos, que formam uma superfície de absorção de aproximadamente 100m², uma superfície extremamente vascularizada e permeável, tornando a insulina inalável uma atrativa alternativa às injeções^{49,52}.

A administração pulmonar de insulina não é nova. Em 1925, Gänsslen previu o potencial da insulinoterapia por inalação quando ele estudou o seu uso com um nebulizador⁵⁴.

Só recentemente foram superadas as limitações técnicas associadas a disponibilização eficiente de insulina aos alvéolos, tornando a via pulmonar uma opção no tratamento da diabetes^{49,55}. O maior desafio para a administração pulmonar de insulina é a geração de partículas com um tamanho que permita deposição nos alvéolos. Somente partículas com tamanho inferior a 10µm são transportadas aos finos ramos dos brônquios e aos alvéolos com a inspiração. Partículas maiores precipitam nas membranas das mucosas da boca e da faringe ou então nos ramos bronquiais maiores. Entretanto, partículas menores que 1µm não se depositam nas membranas das mucosas, são exala-

das⁴⁸.

Aparentemente a partícula ideal para a administração pulmonar de insulina deve ter entre 2 e 5 µm^{48,55}.

A maioria das experiências com insulina inalada foi obtida utilizando a formulação *dry powder* no Nektar inalador pulmonar/Exubera® (Nektar Therapeutics Inc., San Carlos, CA, Aventis, Bridgewater, NJ, Pfizer, NY) ou a formulação em aerossol líquido da AERx Insulin Diabetes Management System (Aradigm Corp., Hayward, CA, NovoNordisk A/S, Copenhagen, Denmark)⁴⁸. Mas somente a Exubera da Pfizer foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) e pelo EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency*) em janeiro de 2006⁵⁶.

EXUBERA

Insulina inalável desenvolvida em conjunto pela Aventis e pela Pfizer, que utiliza o sistema *dry powder* e Inhale®.

O conceito do Inhale® consiste em uma formulação de insulina no estado seco e amorfo como um pó empacotado em *blisters*, com a possibilidade de diferentes dosagens. O sistema especial de administração é hábil em gerar um pulso de ar comprimido e insulina formando uma névoa branca em um reservatório transparente e pode ser inalada através de uma inspiração profunda. As partículas de insulina são suficientemente pequenas para alcançar a superfície alveolar sendo o sistema reutilizável^{49,55}. O sistema *dry powder* foi selecionado por ter vantagens significativas sobre o sistema aquoso. Estas, incluem estabilidade e armazenamento, maior quantidade de produto por inalação, baixo crescimento microbiano, além de não necessitar de conservantes⁵⁵.

O desenho e o funcionamento do inalador da Exubera® eliminam a necessidade da exata coordenação da atuação do inalador e da inalação pelo paciente. A dose emitida, o tamanho da partícula, e a dose de partículas do aerossol são controladas primeiramente pelas características do pó de insulina e pelo inalador, e são relativamente independentes das variáveis que podem ser introduzidas pelo paciente. O inalador foi especificamente desenhado de modo que o paciente possa usá-lo com uma simples, lenta e profunda inalação⁵⁵.

Um estudo mostrou que a insulina inalável tem uma ação significativamente mais rápida que a insulina regular e a duração da ação está entre a insulina lispro e a insulina regular^{57,58}. Estudos mostram que deve ser usada para controle pós-prandial por pacientes que utilizem injeções de insulina de longa duração, pois a insulina inalável tem um início de ação mais rápido, média 49 minutos (variando 30-90 minutos), que a regular ou lispro e duração mais prolongada que a lispro e comparável à regular⁵⁹. Outro estudo de 24 semanas, sobre a eficiência e segurança da insulina inalável indicou que há menos risco de hipoglicemia associado à insulina inalável do que com a insulina aplicada no subcutâneo, além de menor ganho de peso, uma vez que o grupo que utilizou a insulina inalável manteve a mesma média de peso, enquanto o grupo que utilizou a insulina injetável teve um ganho estatisticamente significativo⁶⁰.

Vários artigos destacam o controle da glicemia de pacientes com diabetes do tipo 1 e 2 pela insulina inalável, comparável aos resultados obtidos utilizando as formas injetáveis, mas aventam a possibilidade de estudos a longo prazo mostrarem melhores resultados com a insulina inalável pela melhor aderência dos pacientes ao tratamento, uma vez que os estudos mostram mais satisfação dos pacientes com essa insulina trazendo assim benefícios do controle da glicemia por períodos mais prolongados^{59,61,62,63,64,65,66,67}.

Os efeitos adversos relacionados ao uso de Exubera relatados até o momento são hipoglicemia, tosse e forma-

ção de anticorpos⁶². Mas, estudos mostraram que o risco de hipoglicemia é menor do que com a insulino-terapia por via subcutânea^{59,68,69}. A tosse parece que diminui com o decorrer do uso e a maior formação de anticorpos não está associada a condições clínicas adversas^{68,70}. Estudos mais recentes, em 2006, mostram melhor controle do diabético obeso em uso de metformina associada à insulina inalada⁸⁰.



CONCLUSÃO

Os últimos anos trouxeram diversos novos produtos ao mercado, que são úteis no manejo do diabetes. As novas insulinas possuem diferentes características, o que permite seu uso combinado, dando aos médicos uma gama de novas opções, permitindo a criação de novos esquemas terapêuticos e adaptação às necessidades específicas de cada paciente.

Referências

1. REED JA. Aretaeus, the Cappadocian: history enlightens the present. *Diabetes*. 1954 3(5): 419-421. Sep-Oct.
2. WILLIS T in Practice of physic, being the whole works us that renowned and famous physician, London, 1684, p.76.
3. TATTERSALL, R Pancreatic organotherapy for diabetes, 1889-1921. *Med Hist*. 1995 July; 39 (3): 288-316.
4. Disponível em < <http://www.nobelpris.org/portugues/medizin/banting.htm> > acesso em 27/05/2006 às 14 h.
5. BLISS M. *The Discovery of Insulin*. Chicago, University of Chicago Press, 1982, p. 112-113.
6. BLISS, M, MARTYN, K. The discovery of insulin at the University of Toronto: an exhibit commemorating the seventy-fifth anniversary. Toronto: University of Toronto Library, 1996.
7. Disponível em < <http://www.diabetesnoscuidamos.com.br/conteudo.asp?id=15> > acesso em 28/05/2006, às 12 hs.
8. THE DCCT RESEARCH GROUP The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993 29: 977-986.
9. GEIGER, R. *Chemische Synthese von Peptidhormonen* Chemie in unserer Zeit 1973 Volume 7, Issue 5. Pages 131-140.
10. Disponível em < <http://www.diabetes.org.br> > acesso em 26/05/2006 às 13 h.
11. EYZAGUIRRE C; CODNER, E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Rev. méd. Chile*, Feb. 2006, vol.134, no.2, p.239-250
12. SETTER SM, CORBETT CF, CAMPBELL RK, WHITE JR: Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 34:1423-1431, 2000
13. STANDL E Insulin analogues: State of the art. *Hormon Res* 2002;57:41-47
14. HOMKO C; DELUZIOA; JIMENEZ C; KOLACZYNSKI JW; BODEN G. Comparison of Insulin Aspart and Lispro. *Diabetes Care* 26:2027-2031, 2003.
15. WHITE JR.; CAMPBELL R.K. Recent Developments in the Pharmacological Reduction of Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 19:153-159, 2001.
16. NOBLE S, JOHNSTON E, WALTON B. Insulin Lispro: A Fast-Acting Insulin Analog. *American Academy of Family Physicians* 57/No 2, 1998.
17. HEINEMANN L. Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? [Letter]. *Diabet Med* 1995;12:449-50.
18. MILECH, A, CHACRA, AR, KAYATH, M J. Revisão da hiperglicemia pós-prandial e a hipoglicemia no controle do diabetes mellitus: o papel da insulina lispro e suas pré-misturas nos picos e vales. *Arq Bras Endocrinol Metab*, oct. 2001, vol.45, no.5, p.423-432.
19. DEFELIPPIS MR, BAKAYSA DL, BELL MA, ET AL. Preparation and characterization of a cocrystalline suspension of [LysB28,ProB29]-human insulin analogue. *J Pharm Sci* 1998;87(2):170-6.
20. HEISE T, WEYER C, SERWASA, ET AL. Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. *Diabetes Care* 1998;21(5):800-3.
21. HANUSCHU, WOODWORTH J, ROACH P, RISTIC S. Postprandial and preprandial administration of Humalog® Mix25' provide comparable glycemic control. *Diabetologia* 1999;42(1):A240, (Abstract 905).
22. Disponível em < <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Novomix> > acesso em 27/05/06 às 23 e 30 h.
23. CHAPMAN TM; NOBLE S; GOA KL. Spotlight on insulin aspart in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1):71-6.
24. YOSHIHARA T, KUMASHIRO N, KANAZAWA Y, ET AL. Therapeutic Efficacy of Mitiglinide Combined with Once Daily Insulin Glargine after Switching from Multiple Daily Insulin Regimen of Aspart Insulin and Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr J* Vol. 53: 67-72, (2006).
25. WHITE, JR, CAMPBELL K. Recent Developments in the Pharmacological Reduction of Blood Glucose in Patients With T et al ype 2 Diabetes. *Clin. Diabetes* 2001 19: 153-159.
26. HEISE TC, NOSEK L, DRAEGER E, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type1 Diabetes. *Diabetes* 2003;52:A121.
27. HAVELUND S, PLUM A, RIBEL U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long acting, acylated analogue of human insulin. *Diabetologia* 2003. (in press).
28. PIEBER TR, PLANK J, GÖRZER E, et al. Duration of action, pharmacodynamic profile and between subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51(Suppl2):A53.
29. HEISE TC, NOSEK L, DRAEGER E, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 Diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(S2):A6
30. KURTZHALS P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *International Journal of Obesity* 2004; 28:S23-28.
31. KURTZHALS P, SCHAFFER L, SORENSENA, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49:999-1005.
32. HANSEN BF, DANELSEN GM, DREJER K, et al. Sustained signaling from the insulin receptor after stimulating with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315:271-279.

33. HOME P, KURTZHALS P. Insulin detemir: from concept to clinical experience. **Expert Opinion on Pharmacotherapy** 2006; 7(nº 3):325-343.
34. HEINEMANN L, SINHA K, WEYER C, LOFTANGER M, HIRSCHBERGER S, HEISE T. Time action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. **Diabet Med** 1999; 16:332-338.
35. KURTZHALS P, HAVELUND S, JONASSEN I, et al. Albumin binding of insulin acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. **Biochem J**, 1995;312:725-731.
36. MARKUSEN J, HAVELUND S, KURTZHALS P, et al. Soluble fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. **Diabetologia** 1996; 39:281-288.
37. HAAK T, TIENGO A, DRAEGER E, SUNTUM M, WALDHÄUSL W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and metabolism** 2005; 7:56-64.
38. HEISE TC, NOSEK L, DRAEGER E, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes. **Diabetes** 2003; 52:A121.
39. VAGUE P, SELAM JL, SKEIE S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal bolus regimen with premeal insulin aspart. **Diabetes Care** 2003; 26:590-596.
40. DE LEEUW P, VAGUE J, SELAM L, et al. Lower risk of nocturnal hypoglycemia and favorable weight development in type 1 diabetic subjects after 12 month treatment with insulin detemir vs. NPH insulin. **Diabetologia** 2002; 45(Suppl 2):A257.
41. DCCT Study Group. Weight gain associated with intensive therapy in diabetes control and complication trial. **Diabetes Care** 1988; 11:567-573.
42. UKPDS Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS33). **Lancet** 1998; 353:837-853.
43. RUSSELL-JONES D, BOLINDER J, SIMPSON R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes. **Diabetologia** 2002;45(Suppl 2):A51
44. PIEBERT T, GRILL V, KRISTENSENA, DRAEGER E. Treatment with insulin detemir allows flexible timing of administration in subjects with type 1 diabetes. **Diabetes** 2003; 52:A130.
45. HOME PD, BARTLEY P, LANDLIN-OLSON M, RUSSEL-JONES D, HYLLEBERG B, DRAEGER E. Insulin detemir offers improved glycemic control, less weight gain, and flexible timing of administration compared to NPH insulin. **Diabetologia** 2003; 46(Suppl 2):A7.
46. HAAK T, TIENGO A, DRAEGER E. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes. **Diabetologia** 2003; 46(Suppl 2):A272.
47. PLANK J, BODENLENZ M, SINNER F, MAGNES C, GORZER E, REGITTNIG W, ENDAHL L, DRAEGER E, ZDRAVKOVIC M, PIEBERT T. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. **Diabetes Care** 2005; 28:1107-1112.
48. HEINEMANN L, PFUTZNER A, HEISE T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. **Curr Pharm Des.** 2001 Sep;7(14):1327-51. Review.
49. HARSCH IA, HAHN EG, KONTUREK PC. Syringe, pen, inhaler - the evolution of insulin therapy. **Med Sci Monit.** 2001 Jul-Aug;7(4):833-6. Review.
50. OWENS DR, ZINMAN B, BOLLI G. Alternative routes of insulin delivery. **Diabet Med.** 2003 Nov;20(11):886-98. Review
51. DUCKWORTH W. C.; BENNETT R. G.; HAMEL F. G. **Endocr. Rev.** 1998, 19, 608-24.
52. WHITE JR, CAMPBELL K. Inhaled insulin: And overview. **Clinical Diabetes** 2001; 19: 13-6
53. Disponível em http://www.insulin-news.com/insulin_new_treatments.asp - acesso em 25/05/2006 às 11h30min.
54. LECHUGA-BALLESTEROS D, MILLER DP, ZHANG J. Uber Inhalation von Insulin. **Klin Wochenschr** 1925; 4:71.
55. WHITE S, BENNETT DB, CHEU S, CONLEY PW, GUZEK DB, GRAY S, HOWARD J, MALCOLMSON R, PARKER JM, ROBERTS P, SADRZADEH N, SCHUMACHER JD, SESHADRI S, SLUGGETT GW, STEVENSON CL, HARPER NJ. EXUBERA: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. **Diabetes Technol Ther.** 2005 Dec;7(6):896-906.
56. FDA Consum. 2006 Mar-Apr;40(2):28-9.
57. HEISE T, RAVE K, BOTT S, SHA S, WILLAVIZE SA, CARROLL RS, GRUBER S, LEE JD, HEINEMANN L: Time-action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin (Abstract). **Diabetes** 49 (Suppl. 1):A10, 2000.
58. ODEGARD P, CAPOCCIA K. Inhaled Insulin: Exubera. **Ann Pharmacother.** 2005; 39:843-853.
59. RAVE K, BOTT S, HEINEMANN L, SHA S, BECKER RHA, WILLAVIZE SA, HEISE T. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously-injected insulin lispro and regular human insulin. **Diabetes Care** 2005, 28:1077-1082.
60. HOLLANDER PA, BLONDE L, ROWE R, MEHTAAE, MILBURN JL, HERSHON KS, CHIASSON J-L, LEVIN SR: Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 6-month, randomized, comparative trial. **Diabetes Care** 27:2356-2362, 2004.
61. ROSENSTOCK J, CAPELLERI JC, BOLINDER B, BERBER RA. Patient satisfaction and glycemic control after one year with inhaled insulin (exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. **Diabetes Care** 27: 1318-1323 2004.
62. Disponível em <http://mediwire.sma.org/main/Default.aspx?P=Content&ArticleID=282691> acesso em 28/05/2006 às 23 horas.
63. CEFALU WT, SKYLER JS, KOURIDES IA, LANDSCHULZ WH, BALAGTAS CC, CHENG S, GELFAND RA, Inhaled Insulin Study Group: Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med** 134:203-207, 2001.
64. SKYLER JS, CEFALU WT, KOURIDES IA, LANDSCHULZ WH, BALAGTAS CC, CHENG SL, GELFAND RA: Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. **Lancet** 357:331-335, 2001.
65. CAPELLERI JC, CEFALU WT, ROSENSTOCK J, KOURIDES IA, GERBER RA: Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. **Clin Ther** 24:552-564, 2002.
66. GERBER RA, CAPELLERI JC, KOURIDES IA, GELFAND RA: Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Diabetes Care** 24:1556-1559, 2001.
67. CAPELLERI JC, GERBER RA, KOURIDES IA, GELFAND RA: Development and factor analysis of a questionnaire to measure patient satisfaction with injected and inhaled insulin for type 1 diabetes. **Diabetes Care** 23:1799-1803, 2000.
68. QUATTRIN T, BELANGER A, BOHANNON N, SCHWARTZ S. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care.** 2004;27:2622-2627.
69. CEFALU WT, SKYLER JS, KOURIDES IA, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med.** 2001;134: 203-207
70. FINEBERG S, KAWABATA T, FINCO-KENT D, LIU C, KRASNERA. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. **Endocrinol Metab.** 2005; 90:3287-3294.
71. HIRSCH IB, BODE BW, GARG S, LANE WS, SUSSMANA, HU P, SANTIAGO OM, KOLACZYNSKI JW. FOR THE INSULIN ASPART CSII/MDI Comparison Study Group Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII **Diabetes Care** 2005;28: 533-538.

72. PETER R, LUZIO SD, DUNSEATH G, MILES A, HARE B, BACKX K, PAUVADAY V, OWENS DR. Effects of Exercise on the Absorption of Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes **Diabetes Care** 2005;28: 560-565.
73. ROSENSTOCK J, SCHWARTZ SL, CLARK JR CM, PARK GD, DONLEY DW, EDWARDS MB. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin **Diabetes Care** 2001;24: 631-636.
74. OWENS DR, COATES PA, LUZIO SD, TINBERGEN JP, KURZHALS R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites **Diabetes Care** 2000; 23: 813-819.
75. DAVIES M, STORMS F, SHUTLER S, BIANCHI-BISCAY M, GOMIS R. FOR THE AT.LANTUS STUDY GROUP Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine **Diabetes Care** 2005;28: 1282-1288.
76. HAMANN A, MATTHAEI S, ROSAK C, SILVESTRE L. A Randomized Clinical Trial Comparing Breakfast, Dinner, or Bedtime Administration of Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes **Diabetes Care** 2003;26: 1738-1744.
77. ROSSETTI P, PAMPANELLI S, FANELLI C, PORCELLATI F, COSTA E, TORLONE E, SCIONTI L, BOLLI GB. Intensive Replacement of Basal Insulin in Patients With Type 1 Diabetes Given Rapid-Acting Insulin Analog at Mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime **Diabetes Care** 2003; 26: 1490-1496.
78. Insulin preparations: Drug information **UpToDate** 2006.
79. HERMANSEN K, DAVIES M, DEREZINSKI T, RAVN GM, CLAUSON P, HOME P. ON BEHALF OF THE LEVEMIR TREAT-TO-TARGET STUDY GROUP A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naïve People With Type 2 Diabetes **Diabetes Care** 2006; 29: 1275-1281.
80. HORDERN SV, WRIGHT JE, UMPLEBY AM, SHOJAEI-MORADIE F, AMISS J, RUSSELL-JONES DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. **Diabetologia** 48:420-426, 2005.
81. BARNETT AH, DREYER M, LANGE P, SERDAREVIC-PEHAR M. ON BEHALF OF THE EXUBERA PHASE III STUDY GROUP An Open, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Efficacy and Safety Profile of Inhaled Human Insulin (Exubera) With Metformin as Adjunctive Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Poorly Controlled on a Sulfonyleurea **Diabetes Care** 2006 29: 1282-1287.

Revisão encomendada em fevereiro de 2006

Recebida em 24-04-2006

Revisada em 03-05-2006 e 16-05-2006

Aceita em 31-05-2006

ARTIGO DE REVISÃO

HIPERTENSÃO ARTERIAL ALDOSTERONA DEPENDENTE HIPERALDOSTERONISMO

ELY A BADIA¹
MARINA R. C. BARROS¹
MICHÉLLE C. DINIZ¹
ANA L BERTI-GUIMARÃES¹
MARINA N. MACHADO¹
FLÁVIO S. DE A. PONCE¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²

Descritores: Hiperaldosteronismo Primário, Hiperaldosteronismo Secundário, Hipertensão Secundária, Renina
Keywords: Primary Hyperaldosteronism, Secondary Hyperaldosteronism, Secondary Hypertension, Renin.

Resumo

O hiperaldosteronismo primário ocorre quando há hipersecreção de aldosterona pela adrenal, tendo como principais manifestações clínicas hipertensão arterial, aumento da excreção urinária de potássio, taxas elevadas de secreção de aldosterona, diminuição da atividade plasmática de renina e hipopotassemia. O hiperaldosteronismo secundário ocorre em condições como insuficiência cardíaca ou estenose da artéria renal, com consequente aumento da renina plasmática e da aldosterona. Nesse tipo de hiperaldosteronismo a maioria dos casos cursa com edema e sem hipertensão, relacionados a patologias como síndrome nefrótica, cirrose com ascite e insuficiência cardíaca congestiva. Os pacientes portadores de hiperaldosteronismo primário apresentam um risco aumentado para doenças cardiovasculares, tais como acidente vascular encefálico e fibrilação atrial. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:535-542.**

Abstract

The primary hyperaldosteronism occurs when there is aldosterone hypersecretion by the adrenal gland, and clinical manifestation of arterial hypertension, increase in potassium urinary excretion, elevated aldosterone secretion, diminished renin plasmatic activity and hypokalemia, associated to an adenoma or bilateral adrenal hyperplasia. Secondary hyperaldosteronism occurs in conditions like heart failure or renal artery stenosis, what leads, consequently, to an increase of plasmatic renin and aldosterone. In this type of hyperaldosteronism the most cases courses with edema, without hypertension, related to pathologies like nephrotic syndrome, cirrhotic ascites and congestive heart failure. The patients with primary hyperperaldosteronism have a high risk of cardiovascular diseases, such as stroke and atrial fibrillation. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:535-542.**

INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário ocorre quando há hipersecreção de aldosterona pela adrenal. Pode ser causado por adenoma unilateral (síndrome de Conn), hiperplasia bilateral ou carcinoma (mais raramente). Sua principal manifestação clínica é a hipertensão arterial. Os níveis de potássio encontram-se baixos ou no limite inferior da normalidade e estão associados a fraqueza muscular, fadiga e poliúria noturna; algumas vezes, a polidipsia e intolerância à glicose. Pode cursar com alcalose metabólica pela perda urinária de íons hidrogênio^{1,2,3}. O hiperaldosteronismo secundário ocorre em condições como insuficiência cardíaca ou estenose da artéria renal, com consequente aumento da renina plasmática e da aldosterona. Alguns pacientes, nes-

se caso, apresentam hipertensão, embora a maioria dos casos curse com edema e sem hipertensão, relacionados a patologias como síndrome nefrótica, cirrose com ascite e insuficiência cardíaca congestiva^{3,4,5,6}.

A ALDOSTERONA

A aldosterona é um hormônio produzido na zona glomerulosa do córtex adrenal, primariamente regulada pelo sistema renina-angiotensina. Sua produção é positiva e diretamente ligada ao balanço de potássio^{2,4}. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode liberar a aldosterona numa forma aguda e muito rápida, não exercendo no entanto nenhum controle de retroação sobre a aldosterona^{4,7}. A produção do mineralocorticoide pode ser modulada pela dopamina e pelo Peptídeo Atrial Natriurético⁴. O sistema renina-angiotensina tem sua atividade suprimida pelo volume circulante e reabsorção de sódio. A renina é um hormônio produzido pelo aparelho justaglomerular do rim, que catalisa a transformação do angiotensinogênio em angiotensina I. Esta última, sob a ação da enzima conversora, é transformada em angiotensina II que age via receptor AT2, no córtex adrenal, liberando aldosterona^{2,4,7,8}.

A ação da angiotensina II sobre a aldosterona resulta numa relação de retroação negativa, pelo aumento da reabsorção de sódio, aumento do volume intravascular, com consequente diminuição da atividade de renina e supressão da produção de aldosterona. Este mecanismo fisiológico controla a homeostase do sódio e a manutenção da pressão arterial. A complexa ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) na regulação da pressão arterial é resultante da constrição das células musculares lisas, liberação de noradrenalina pelo sistema simpático periférico, da adrenalina pela medula adrenal, liberação de vasopressina e expansão do volume plasmático^{2,3,4}. A aldosterona liga-se a receptores do tipo 1 em células do túbulo distal aumentando o número de canais de sódio e influenciando na sua abertura o que resulta em reabsorção do sódio. Este mecanismo produz um gradiente negativo no lúmen tubular com excreção de potássio e hidrogênio para manter a neutralidade de membrana². Fig1

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Aspectos Históricos

Em 1955 Jerome Conn descreveu o caso de uma paciente de 34 anos que apresentava quadro clínico de hipertensão severa e hipopotassemia, revertido inteiramente após a remoção cirúrgica de um tumor da supra-renal direita que secretava aldosterona. A nova síndrome clínica – síndrome de Conn ou hiperaldosteronismo primário (HAP) – caracterizava-se por aumento da excreção urinária de po-

¹Disciplina de Clínica Médica – Faculdade Evangélica do Paraná

²Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Faculdade Evangélica do Paraná – FEPAR

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

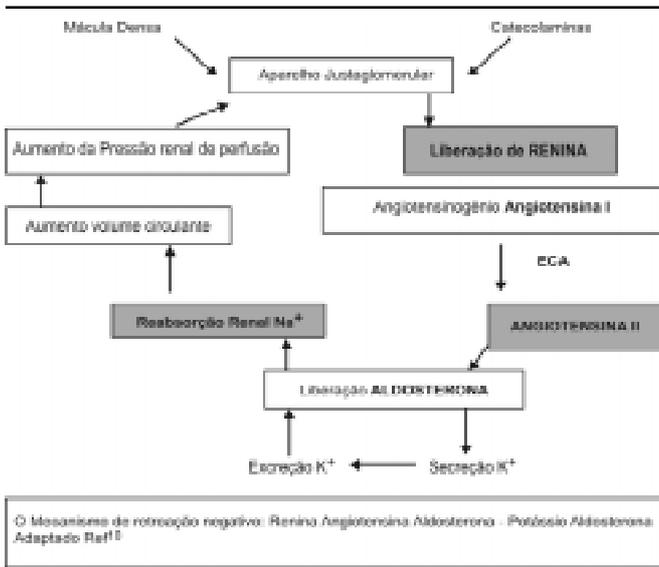


Figura 1

tássio, taxas elevadas de secreção de aldosterona e diminuição da atividade plasmática de renina, além de hipopotassemia e hipertensão arterial^{2,7}.

Descrições subsequentes de casos de HAP mostraram que não só adenomas solitários, mas também a hiperplasia bilateral das supra-renais, causavam as mesmas alterações clínicas e laboratoriais. Outros subtipos de HAP, como formas familiares, hiperplasia adrenal primária e carcinoma adrenocortical, foram publicados entre a década de 1970 e o início dos anos de 1990⁷.

Epidemiologia

A prevalência do hiperaldosteronismo primário é de 0,05-15%, entre os indivíduos hipertensos⁸. A disparidade na porcentagem de prevalência é devido à dificuldade de padronização dos ensaios bioquímicos, aos diferentes desenhos de estudos e as variações nas populações estudadas^{1,2,3,4,7,8,9}. A exceção são as formas totalmente caracterizadas geneticamente, como o hiperaldosteronismo supressível por glicocorticóides, cuja real prevalência pode ser comprovada hoje em dia por rastreamento universal, usando uma única amostra de sangue, método este pouco prático e caro. Nos Estados Unidos calcula-se que cerca de 50 milhões de pessoas sejam hipertensas e que 10% destes sejam portadores de hiperaldosteronismo. Portanto, o rastreamento destes indivíduos é de responsabilidade do clínico que deve lembrar desta patologia frente a um hipertenso adulto jovem. O diagnóstico precoce de uma patologia curável e o tratamento específico evitam a morbidade⁹.

Etiologia

O Hiperaldosteronismo é causado pela hipersecreção de aldosterona pela adrenal, devido a um adenoma ou uma hiperplasia bilateral da adrenal^{1,2,4}.

Manifestações Clínicas

A sintomatologia causada pelo excesso de produção da aldosterona é baseada na ação deste hormônio em nível renal: hipertensão arterial, hipocalemia e alcalose metabólica. Outros sintomas encontrados são: parestesias, tontura, fraqueza muscular, intolerância à glicose pela hipopotassemia, cefaléia, diabetes *insipidus* nefrogênico, arritmia cardíaca e raramente hipernatremia severa e retinopatia hipertensiva^{3,9}. Os sinais de Trusseau e Chevostek podem estar presentes, devido à grave depleção de potássio. O edema é raro, presente somente quando existem condições associadas como insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal¹⁰. A ausência de edema provavelmente se deve a

um “escape” de sódio de forma a atingir um novo estado de equilíbrio.

A ausência do edema: O mecanismo de escape

Mesmo com a aldosterona, inicialmente, induzindo a retenção de sódio e água ocorre em seguida uma diurese espontânea (chamado de escape da aldosterona) que faz com que a excreção retorne ao nível da ingestão e reduz parcialmente o volume do fluido extracelular ao normal^{5,6,9,11}. Esta resposta é induzida pela expansão do volume extracelular. O escape da aldosterona ocorre tipicamente após um ganho de 3kg^{5,9}.

Os mecanismos responsáveis pelo escape não são ainda completamente compreendidos, mas pelo menos 3 fatores são envolvidos: secreção aumentada do peptídeo natriurético atrial (ANP) induzido pela hipervolemia, decréscimo do co-transportador Na-Cl sensível a tiazídico (mediador da reabsorção de sódio no túbulo distal) e a pressão natriurética^{11,12,13,14,15}.

O aumento da secreção do ANP pelo átrio precede a natriurese. O bloqueio de ação do ANP retarda e atenua a natriurese inicial mas não previne as manifestações do fenômeno do escape. Porém faltam dados para afirmar que esse seja o mecanismo de prevenção da retenção progressiva do sódio^{9,13}. A pressão exercida pela natriurese é devido ao aumento da perfusão renal, tem como coadjuvante a hipertensão arterial e aumento da reabsorção de sódio. O aumento da pressão intersticial pode diminuir a reabsorção de sódio na camada medular, porém este mecanismo ainda não é totalmente conhecido^{9,10,11,12}. O decréscimo do número de co-transportadores do Na-Cl sensível aos tiazídicos em toda porção distal tubular parece ser o mecanismo mais importante no escape da ação da aldosterona^{9,14}.

Diagnóstico Clínico

A hipertensão e a hipocalemia são os maiores achados no hiperaldosteronismo^{2,16}. O aumento da pressão é dependente do aumento do volume intravascular, que é eficientemente tratado pela restrição de sódio na dieta^{17,18}. No entanto, a hipervolemia persistente leva a um aumento da resistência vascular sistêmica que ajuda a perpetuar a hipertensão¹⁷.

A hipervolemia ainda é responsável por outro achado característico do hiperaldosteronismo que é a supressão da liberação da renina levando a um nível muito baixo de atividade da renina plasmática^{1,2}. Esta é uma importante arma na diferenciação entre o hiperaldosteronismo primário e secundário^{3,9,10,16,18}.

A pressão sanguínea no hiperaldosteronismo é elevada na grande maioria dos casos. Em alguns estudos a pressão média foi de 184/112 e 161/105mmHg em pacientes com adenoma adrenal e hiperplasia, respectivamente^{9,19}. Mesmo a pressão sendo tão elevada, é rara a ocorrência de hipertensão maligna ou de retinopatia hipertensiva^{20,10}.

Hipocalemia, causada pela perda urinária de potássio, pode ocasionar fraqueza muscular e fadiga, mesmo com potássio sérico normal, em hiperaldosteronismo primário leve. A hipocalemia pode estar presente em paciente com ingestão normal de sódio^{1,19}. A hipersecreção de aldosterona contribui para a perda de potássio ao promover a secreção deste íon na parte cortical do túbulo coletor e por um adequado aporte de sódio e água no túbulo distal ao sítio secretor. Quando existe aumento da ingestão de sódio, a hipocalemia aumenta, porém a expansão de volume não suprime a secreção de aldosterona^{21,48}. Normocalemia pode ocorrer, independente do excesso de mineralocorticóide, devido à redução da perfusão distal pela diminuição do volume efetivo circulante²².

Hipernatremia e alcalose metabólica podem estar

presentes¹⁰. A alcalose metabólica ocorre por um aumento na excreção do hidrogênio urinário mediados pela hipocalcemia e pela ação direta da aldosterona na acidificação distal^{9,10}. O persistente aumento do volume zera o homeostato regulador da liberação do hormônio antidiurético e da sede²³. Como resultado, o paciente com hiperaldosteronismo primário apresenta uma concentração do sódio plasmático entre 143 e 147meq/L^{9,23}.

Uma hipomagnesemia leve devido à excreção urinária aumentada de magnésio, pode ocorrer em pacientes que persistem com o excesso de mineralocorticóide. A parte ascendente da alça de Henle é o sítio primário da reabsorção tubular de magnésio²⁴. A inibição do transporte de sódio neste segmento, durante o escape da aldosterona, pode estar associado ao declínio paralelo da reabsorção do magnésio^{6,24}.

A aldosterona pode, ainda, aumentar a fração de filtração glomerular (FFG) e a pressão de perfusão renal independente da hipertensão sistêmica. Em um estudo, a FFG e o fluxo plasmático efetivo renal diminuíram após cirurgia para retirada de um adenoma adrenal, mas não mudaram após o controle da hipertensão no hiperaldosteronismo, em comparação com pacientes portadores de hipertensão essencial²⁵. O hiperaldosteronismo está associado com disfunção tubular, comprovada pela medida da excreção de β_2 microglobulina que normaliza seis meses pós-cirurgia. Na realidade, este achado, não consegue ser explicado somente pela redução da pressão arterial pós-retirada do tumor, sugerindo outros mecanismos tubulares deletérios da aldosterona independente da hipertensão local e periférica^{6,9,25}.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico de hiperaldosteronismo deve ser suspeitado quando existe hipertensão associada a hipocalcemia persistente, na ausência de edema, em pacientes que não estejam em tratamento com diuréticos espoliadores de potássio^{6,9,10}.

Alguns pacientes com hiperaldosteronismo primário causado por adenoma adrenal e principalmente por hiperplasia adrenal apresentam potássio sérico normal^{1,2,3,6,9,27,28,29,30}. Com o uso da razão entre a aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática como teste de rastreamento, diagnostica-se uma grande maioria de hiperaldosteronismo, em pacientes com normocalcemia^{2,26,30}.

A renina é baixa na grande maioria dos hipertensos, porém a aldosterona ≥ 15 ng/dl, relação aldosterona/renina ≥ 20 conferem uma sensibilidade e especificidade de 90% no diagnóstico de adenoma produtor de aldosterona³¹. Diuréticos espoliadores de potássio devem ser retirados e por 1 ou 2 semanas o paciente deve fazer uso de reposição de potássio. Caso a hipocalcemia persista após a suplementação, devem ser realizados testes com aldosterona sérica e atividade da renina plasmática^{3,9,10,31}.

Um protocolo preciso, é necessário para as medidas de aldosterona (AP) e renina plasmática para a realização da relação A/R. Jejum de 12 horas com coleta às 8 horas da manhã, não é necessária retirada de hipotensores, com exceção da espironolactona e de inibidores da ECA que podem dar resultados falso-positivos. Diuréticos como o triantereno e amiloride, assim como os beta bloqueadores podem ser conservados, desde que se utilize a relação A/R^{9,19,20,21,26}.

Pacientes com hipertensão arterial resistente a terapia convencional e com evidência de excesso de mineralocorticóide (baseado em hipocalcemia espontânea ou diurético induzida), com A/R ou aldosterona plasmática inconclusivas devem ser submetidos a testes diagnósticos⁸. Esta conduta deve ser tomada principalmente diante da falta de

padronização dos testes nos diferentes laboratórios e porque a relação A/R é denominador dependente, isto é dosagem aldosterona-dependente^{9,49}.

Testes Diagnósticos

a) Testes de Supressão da Aldosterona

1. O teste de supressão com solução salina: consiste na infusão de 2,5 litros de solução fisiológica endovenosa durante 2h (ou 4h) com coleta de sangue imediatamente antes e ao final da infusão, para determinação da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis de aldosterona caem para menos que 6 ng/dl (166 pmol/L) em indivíduos normais, enquanto que níveis de aldosterona acima de 10 ng/ml (277 pmol/L) são diagnósticos de HAP^{32,33}. Alguns autores preconizam este teste modificado: Cloreto de sódio 2g (90 meq de sódio), 3 vezes ao dia, durante 3 dias. Deve-se tomar cuidado em paciente com hipertensão grave. A sobrecarga de sódio vai ocasionar hipocalcemia e portanto deve-se repor potássio. Excreção urinária de aldosterona $>14\mu\text{g}/24$ horas é diagnóstico de HAP^{9,18,50}.

2. O teste de supressão com DOCA (acetato de deoxicorticosterona): consiste na administração intramuscular de 10mg de acetato de deoxicorticosterona a cada 12h por três dias consecutivos, colhendo-se urina de 24h no dia anterior e durante o 3º dia de administração da droga, para determinação da excreção urinária de aldosterona. Em indivíduos normais, portadores de hipertensão arterial essencial com renina baixa (HERB), e naqueles com hiperaldosteronismo indeterminado, os níveis de aldosterona reduzem-se para 50-60% do valor basal. Hiperaldosteronismo de qualquer outro tipo apresenta resistência à supressão, com níveis de aldosterona menores do que 10% do valor basal^{32,33,34}.

b) Resposta da Aldosterona ao Teste da Postura

Uma vez que o diagnóstico de hiperaldosteronismo foi estabelecido, a diferenciação entre hiperaldosteronismo idiopático por hiperplasia adrenal bilateral (HAI) e adenoma ou carcinoma produtor de aldosterona (APA) pode ser obtido através de testes diagnósticos. Os adenomas são tumores menores que 2cm que ocorrem com maior frequência no sexo feminino³. Os carcinomas são tumores maiores do que 5cm sem preferência por sexo^{3,9}. A principal diferença entre o APA e o HAI é a resposta da aldosterona às manobras de estímulo pelo SRA (sistema renina-angiotensina). Este teste é considerado isoladamente como o mais sensível e específico para diferenciação entre o APA e o HAI³². Devido a extrema sensibilidade às oscilações dos níveis circulantes de angiotensina (em decorrência do aumento do número e da afinidade de receptores para a angiotensina na membrana das células da zona glomerulosa do córtex adrenal hiperplasiado), o HAI apresenta, habitualmente, elevações exageradas dos níveis de aldosterona plasmática, em resposta ao teste da postura ou à infusão de angiotensina exógena. Já no paciente com APA, a população de células tumorais (adenomatosas ou carcinomatosas) torna-se indiferenciada a ponto de perder a habilidade em responder ao estímulo pela angiotensina, uma vez que apresenta receptores para este secretagogo em número e afinidade bastante reduzidos. Assim, a infusão de angiotensina exógena não produz elevação significativa dos níveis de aldosterona em pacientes com APA. Da mesma maneira, durante o estímulo postural, os níveis plasmáticos de aldosterona frequentemente não se alteram ou, até mesmo, reduzem-se no aldosteronoma, comparativamente ao seu valor basal^{3,9,32,37}. No entanto, em algumas ocasiões o diagnóstico diferencial entre HAI e APA não é tão fácil, pois, existem 2

formas de APA. Aqueles com células predominantemente semelhantes às da camada glomerulosa, e portanto, responsivas a angiotensina, e tumores com células semelhantes às da fasciculada, e portanto não responsivas a angiotensina. A distinção entre APA responsivo a angiotensina e HAI é importante devido as diferentes formas de tratamento, clínico no HAI e cirúrgico no APA^{32,34}.

c) Medida dos Precusores da Aldosterona

A via de síntese da aldosterona na zona glomerulosa caracteriza-se, fundamentalmente, por dois aspectos bioquímicos: 1) não possuir um dos complexos enzimáticos típicos da zona fasciculada, a 17 α -hidroxilase; e 2) pela presença dos sistemas mistos de oxidação, corticosterona metiloxidase (CMO) tipo I e tipo II, sendo este último exclusivo da zona glomerulosa.

Considerando-se que o APA é a patologia mais característica da zona glomerulosa, definida por produção autônoma e exacerbada de aldosterona, não é de estranhar que toda a via de síntese de mineralocorticóide desta zona esteja marcadamente ativada, liberando para a circulação quantidades elevadas de todos os precursores desta via; assim, em adição aos níveis elevados de aldosterona (geralmente na faixa de 40-60ng/dL), encontram-se frequentemente no APA concentrações também elevadas de desoxicorticosterona, corticosterona e principalmente 18-hidroxycorticosterona (18-OHD). Este último tem sido utilizado como "marcador" do excesso mineralocorticóide no APA, em lugar da própria aldosterona³². A hiperplasia adrenal primária apresenta-se habitualmente com níveis pouco elevados de aldosterona (raramente excedendo 20ng/dL) e normais (ou apenas discretamente elevados) de seus precursores^{29,30,32}.

d) Determinação de 18-hidroxycortisol e 18-oxicortisol

Devido ao sistema de irrigação e drenagem venosa da adrenal, e mais especificamente do córtex, todo o sangue carregando a produção esteróide percorre a glândula de sua porção mais externa para o interior, de forma centrípeta. Assim, toda a produção de aldosterona e 18-OHD sintetizado na zona glomerulosa, antes de atingir a circulação geral, é transportada para as camadas mais internas do córtex, ganhando acesso aos sistemas enzimáticos da zona fasciculada. Por estar em concentrações muito elevadas, e por transitar mais demoradamente pela espessa zona fasciculada (bem como pela zona reticulada), 18-OHD e aldosterona podem sofrer 17 α -hidroxilação, produzindo respectivamente, 18 hidroxycortisol (18-OHF) e 18-oxicortisol (18 OXO)³⁴. Esses produtos podem ser determinados no plasma e na urina de 24h e são encontrados em níveis elevados apenas em duas condições especiais: APA e hiperaldosteronismo supressível por dexametasona^{32,34}.

e) Teste Terapêutico com Espironolactona

A espironolactona (SPL) tem sido usada, há mais de 20 anos, como antagonista específica de hormônios mineralocorticóides ao nível do seu receptor periférico. Dessa maneira, administração via oral de SPL a pacientes com HAP, em doses de 100 a 300mg/dia, por períodos maiores do que 2 semanas, é extremamente eficaz na reversão dos sintomas, normalizando a pressão arterial e a concentração plasmática de potássio. Após um período de tempo um pouco maior (geralmente um a dois meses), verifica-se, também, elevação e normalização dos níveis de atividade plasmática da renina. Assim, em pacientes com HAI, a normalização dos níveis de atividade plasmática da renina e de potássio se acompanham, como

seria de se esperar, há uma significativa elevação da excreção urinária de aldosterona.

Portadores de APA, embora tenham também normalizado seus níveis de atividade plasmática da renina e potássio, mantém a aldosterona plasmática e urinária em concentrações altas ou discretamente diminuídas. Pacientes com APA-responsivo à angiotensina (APA-RA) respondem ao tratamento com SPL de maneira semelhante aos HAI^{32,40,43}.

Avaliação Radiológica

A identificação de um adenoma ou, raramente, carcinoma no córtex adrenal de um paciente portador de HAP, no qual a avaliação laboratorial tenha sugerido sua presença, é o ponto mais importante e conclusivo da investigação. Como estes tumores são na sua grande maioria benignos e de diâmetro reduzido (1-3 cm), uma avaliação dirigida e cuidadosa deverá ser realizada, de preferência, com a presença do clínico auxiliando o radiologista³².

A tomografia computadorizada abdominal é o método de escolha, garantindo a detecção de tumores em cerca de 90-95% dos casos³⁵. A ressonância magnética das adrenais é um método alternativo ainda pouco utilizado, mas que até o momento, não se mostrou superior à TAC em termos de sensibilidade^{35,39}. A ultrassonografia das adrenais, embora utilizada por alguns, não apresenta resolução suficiente para detectar tumores tão pequenos³⁵.

Quando o estudo bioquímico se mostra inequívoco em favor de um APA e a avaliação radiológica é negativa ou inconclusiva, deve-se, obrigatoriamente, indicar cateterismo seletivo de veias adrenais com coleta de sangue em separado, para determinação de aldosterona e cortisol de ambos os efluentes adrenais. O encontro de um gradiente lateralizado aumentado de aldosterona (ou, preferencialmente, da relação aldosterona/cortisol) entre as veias adrenais, em comparação com a dosagem em sangue periférico, comprova o diagnóstico de APA. A ausência de gradiente sugere, pela falta de dados positivos, o diagnóstico de hiperplasia adrenal primária^{32,35}.

Tratamento

Cirurgia pode ser curativa em pacientes com adenoma adrenal, mas não é eficiente para casos de hiperplasia adrenal. Nesses casos o tratamento se baseia na restrição de sódio e administração de espironolactona (25-100mg) ou amilorida¹⁰. Pacientes mais idosos, ou aqueles em que a patologia esteve presente por tempo prolongado, podem persistir discreta ou moderadamente hipertensos, necessitando de tratamento medicamentoso continuado³⁷.

O uso de espironolactona (SPL), progestágeno de síntese com propriedade antagonista mineralocorticóide, por período de 2 a 3 meses previamente à cirurgia, tem sido fundamental na reversão da sintomatologia e no preparo clínico do paciente para adrenalectomia³⁶. Além de teste terapêutico com SPL servir de parâmetro adicional para a discriminação entre pacientes com APA e HAI, o sucesso de seu emprego em reverter o quadro de HAP é de importante valor preditivo para o resultado final da cirurgia; pacientes que respondem adequadamente a doses moderadas de SPL, certamente, irão se beneficiar da cirurgia. Aqueles, nos quais o tratamento não resulta em correção adequada dos sintomas, provavelmente, responderão também, de modo insatisfatório à cirurgia³⁶.

Embora a SPL seja a droga de escolha, ela tem os seguintes efeitos colaterais: alterações menstruais com hipermenorragia, diminuição da libido e potência sexual, ginecomastia e mastalgia, e sintomas gastrointestinais. Nessas situações deve-se tentar o uso de outros agentes poupadores de potássio como amilorida e triantereno³⁶.

Na situação especial de hiperplasia congênita de adrenal (HAC), o tratamento evidentemente, se faz pela administração de dexametasona, habitualmente em doses de 0,5 a 1,5mg/dia; algumas vezes, especialmente após longo período de tratamento, o efeito curativo tende a se dissipar, sendo então necessário o uso de SPL e/ou o uso de outras drogas hipotensoras, tais como antagonistas dos canais de cálcio ou eventualmente, inibidores da ECA^{36,37}.

Prognóstico

Paciente com hiperaldosteronismo primário, equiparando a idade, pressão sanguínea e duração da hipertensão, apresentam maiores massas ventriculares quando comparados com outras causas de hipertensão, como hipertensão essencial, feocromocitoma e síndrome de Cushing.

O risco cardiovascular pode ser aumentado. Um estudo comparando retrospectivamente 124 pacientes com hiperaldosteronismo primário com 465 pacientes aparentemente com hipertensão essencial, que foram equiparados à idade, sexo e pressão sanguínea (média 175/107mmHg), mostrou que os pacientes com HAP tinham médias muito maiores de acidente vascular encefálico (12,9 contra 3,4% naqueles com hipertensão essencial), infarto agudo do miocárdio não fatal (4 contra 0,6%) e fibrilação atrial (7,3 contra 0,6%)³⁸. Os valores de complicações cardiovasculares são similares entre pacientes com adenoma ou hiperplasia adrenal^{37,38,39}.

Essas observações são congruentes com observações em modelos animais que mostram que o hiperaldosteronismo impõe efeitos cardiovasculares deletérios independentes da concentração plasmática de potássio. Esses efeitos são mediados em parte por receptores de mineralocorticóides no coração e vasos sanguíneos (incluindo aorta e coronárias)³⁸. Esses efeitos podem ser totalmente abolidos através da administração de antagonistas dos receptores de mineralocorticóides ou por redução da concentração plasmática de aldosterona pela adrenalectomia³⁹. Estudos randomizados e controlados têm demonstrado sobrevida aumentada com o uso de antagonistas de receptores de mineralocorticóides, espironolactona (em pacientes com falência cardíaca avançada) e eplerenone (em paciente com disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio)^{40,41}.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO 1 (HFI) OU SUPRESSÍVEL POR DEXAMETASONA (HASD)

HFI/HASD é um tipo raro de HAP congênito, transmitido por herança autossômica dominante. Os pacientes acometidos, geralmente em uma faixa etária mais jovem (infância e adolescência), apresentam hipertensão típica, mas não tão severa quanto no HAP, acompanhada de hipocalcemia²⁴. Alguns casos estudados podem se apresentar normocalêmicos. Os níveis de aldosterona estão frequentemente elevados e não-responsíveis aos testes de supressão da aldosterona. A ausência de elevação da aldosterona plasmática ao estímulo postural é semelhante à observada em pacientes com adenoma produtor de aldosterona⁴³. Uma característica incomum e distinta do HFI/HASD é a supressibilidade da secreção de aldosterona pela administração de dexametasona ou outro glicocorticóide. Tratamento por mais de 3 semanas com doses orais de dexametasona de 0,5-2mg dia, usualmente resulta na reversão das manifestações de hiperaldosteronismo, sendo a cirurgia raramente necessária. Como em qualquer outro tipo de hiperaldosteronismo primário, o uso de agente poupador de potássio, como amilorida ou triantereno pode ser benéfico e coadjuvante ao tratamento com glicocorticóides^{9,42,43}.

A patogênese do HFI/HASD foi recentemente elucidada. O gene CYP11B1, que codifica a enzima CYP11B1, está

localizado no cromossomo 8q22. Este gene tem um elemento ACTH-responsivo na sua região promotora. O gene responsável pela expressão da aldosterona sintetase, CY11B2, está localizado no mesmo cromossomo. Ambos genes têm alto grau de homologia⁴². Indivíduos com esta doença terão um gene mutante ou quimérico, formado pela combinação dos 2 genes, resultando na expressão anômala da enzima aldosterona sintetase, passando a ser regulada apenas pelo ACTH e não mais pela angiotensina⁴³. Assim, a formação excessiva de aldosterona controlada pelo ACTH, acompanha o ritmo circadiano do cortisol e leva à supressão da renina plasmática, hipertensão e hipocalcemia com corticosteróide⁴³. Conhecido este mecanismo, justifica-se o emprego de dexametasona em pequenas doses para suprimir a secreção de ACTH e conseqüentemente da aldosterona, permitindo a médio prazo, a reversão do quadro clínico^{24,42,43}.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO 2 (HFII)

Nos últimos oito anos têm sido relatados casos de hiperaldosteronismo primário associados ou não ao adenoma adrenal, de incidência familiar. Em um relato sobre 20 famílias não foram encontradas evidências de neoplasia endócrina múltipla tipo I, em uma mesma família haviam casos isolados de adenoma, de hiperplasia adrenal, ou ambas. A faixa etária na época do diagnóstico foi ampla, dos 14 aos 72 anos. As manifestações clínicas não diferiram dos casos de hiperaldosteronismo isolado e os estudos genéticos sugerem, ao contrário da HFI/HASD, uma herança autossômica dominante, não está ainda excluída a transmissão ligada ao cromossomo X⁴². Alguns genes têm sido implicados na etiopatogenia do HFII e a hipótese das mutações ativadoras do gene do receptor da angiotensina I estão sendo pesquisada atualmente^{10,38,42,43}.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO NA GRAVIDEZ

Na gestação a certeza quanto ao diagnóstico etiológico da hipertensão é dificultada pelas limitações prope-dêuticas que as modificações gravidicas impõem⁴⁴. A partir de dosagens seriadas da atividade de renina plasmática, de progesterona e da excreção de aldosterona urinária, observou-se diferenças entre os valores verificados durante a gestação e no puerpério em paciente portadora de adenoma produtor de aldosterona, considerando a possibilidade de que a gestação possa estimular seu crescimento^{40,4,3 44}.

A não ser pela presença de hipocalcemia, a evolução clínica confunde-se com a sobreposição da moléstia hipertensiva específica da gravidez⁴⁴. O quadro clínico apresenta-se com hipertensão arterial de níveis variáveis, em geral severa, acompanhada de fraqueza muscular, náuseas e vômitos que se repetem periodicamente, associadas a hipocalcemia. A identificação do adenoma ocorre através do ultra-som e da tomografia computadorizada⁴⁴. As complicações obstétricas mais frequentes não diferem daquelas classicamente observadas nas síndromes hipertensivas, como o crescimento intra-uterino retardado, a prematuridade e o descolamento prematuro da placenta. Ressalta-se que, do ponto de vista clínico, verifica-se maior risco para a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva e do aneurisma dissecante da aorta^{3,9,44}.

Na vigência de emergência hipertensiva, com a PA diastólica acima de 110 mmHg associada à sintomatologia clínica, os procedimentos terapêuticos não diferem daqueles adotados nos quadros clássicos de hipertensão intercorrentes na doença hipertensiva específica da gestação⁴⁴. Quando se trata de um adenoma unilateral, o tratamento definitivo é cirúrgico, que deve ser realizado após o término da gravidez. Até que se possa tomar a conduta definitiva, o quadro hipertensivo deverá ser controlado através da utilização de hipotensores, além da reposi-

ção dos níveis de potássio. A utilização da espironolactona durante a gestação, ainda que seja a droga de eleição, por ser antagonista da aldosterona, apresenta restrições em vista da possibilidade do desenvolvimento de feminilização em fetos do sexo masculino, ocasionadas pelo seu efeito antiandrogênico^{10, 44}.

HIPERALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO

O hiperaldosteronismo secundário refere-se a uma produção aumentada de aldosterona em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina. A taxa de produção de aldosterona frequentemente é mais elevada em pacientes com hiperaldosteronismo secundário que do que naqueles que apresentam hiperaldosteronismo primário. Em geral, o hiperaldosteronismo secundário ocorre em associação à hipertensão ou com base num distúrbio edematoso subjacente^{3,9}. O hiperaldosteronismo secundário durante a gravidez representa uma resposta fisiológica normal aos aumentos dos níveis circulantes do substrato de renina e atividade de renina plasmática, induzidos pelos estrogênios, bem como às ações anti-aldosterona dos progestágenos⁴⁵.

O hiperaldosteronismo secundário que ocorre nos estados hipertensivos deve-se à superprodução primária de renina (reninismo primário) ou secundária a uma redução do fluxo sanguíneo renal e/ou da pressão de perfusão. A hipersecreção secundária de renina pode ser devido a estenose de uma ou de ambas as artérias renais principais por arteriosclerose ou hiperplasia fibromuscular⁴⁵. A superprodução de renina por ambos os rins também é observada na nefrosclerose arteriolar grave (hipertensão maligna) ou em consequência de vasoconstrição renal profunda (fase acelerada da hipertensão). O hiperaldosteronismo secundário caracteriza-se por alcalose hipocalemica, elevação moderada a intensa da atividade de renina plasmática e aumentos moderados ou acentuados dos níveis de aldosterona^{3,45}.

O hiperaldosteronismo secundário com hipertensão também pode ser causado por raros tumores produtores de renina como os de ovário. Esses pacientes exibem as características bioquímicas da hipertensão vascular renal, porém o defeito primário ocorre na secreção de renina por um tumor de células justaglomerulares. O diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de vascularização renal normal e/ou de uma lesão renal invasiva por técnicas radiográficas e documentação de aumento unilateral na atividade de renina da veia renal^{9,45,46}.

O hiperaldosteronismo secundário está presente em muitas formas de edema. Em geral, a taxa de secreção de aldosterona está aumentada em pacientes com edema devido à cirrose ou a síndrome nefrótica. Na insuficiência cardíaca congestiva, a secreção elevada de aldosterona varia de acordo com a gravidade da insuficiência cardíaca. O estímulo para a liberação de aldosterona nesses distúrbios parece ser a hipovolemia arterial e/ou hipotensão. Os diuréticos tiazídicos e a furosemida muitas vezes exacerbam o hiperaldosteronismo secundário provocando depleção de volume, situação em que a hipopotassemia e, às vezes, a alcalose, podem tornar-se proeminentes^{2,5,45}. O hiperaldosteronismo secundário é tratado com restrição de sódio e correção da causa basal^{10,45}.

SÍNDROME DE BARTTER E SÍNDROME DE GITELMAN

São síndromes de hiperaldosteronismo grave, com alcalose hipocalêmica, elevações moderadas a pronunciadas na atividade de renina, porém sem edema ou hipertensão. Cursam, além da hipocalemia, com hipomagnesemia e hipocalciúria⁵⁰. A síndrome de Bartter pode apresentar-se em idade precoce, raramente com retardo mental ou do crescimento. O defeito primário encontra-se na alteração da reabsorção do sódio na alça de Henle no Bartter e

no túbulo distal no Gitelman^{50,54}.

Os pacientes com síndrome de Gitelman têm mutações em genes codificadores para os co-transportadores de Na-Cl tiazídicos sensitivos^{47,52}. A síndrome de Bartter tem mutações nos co-transportadores de Na-K-2Cl, no canal de potássio luminal e no canal de cloreto basolateral e são conhecidos como síndrome de Bartter tipo I, II, and III, respectivamente^{47,51,52}.

A biópsia renal revela hiperplasia justaglomerular. A patogenia pode envolver um defeito na conservação renal de sódio ou de cloreto e/ou produção aumentada de prostaglandinas um potente vasodilatador (PGE2 e PI). Acredita-se que a perda renal de sódio possa estimular a secreção de renina e a produção de aldosterona. O hiperaldosteronismo causa depleção de potássio, enquanto a hipopotassemia eleva ainda mais a produção de prostaglandinas e a atividade de renina plasmática. Em alguns casos, a hipopotassemia pode ser potencializada por um defeito na conservação renal de potássio^{53,54}. A produção elevada de prostaglandinas provavelmente não é uma anormalidade primária, visto que a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas só reverte o distúrbio temporariamente^{3,9,10,45}.

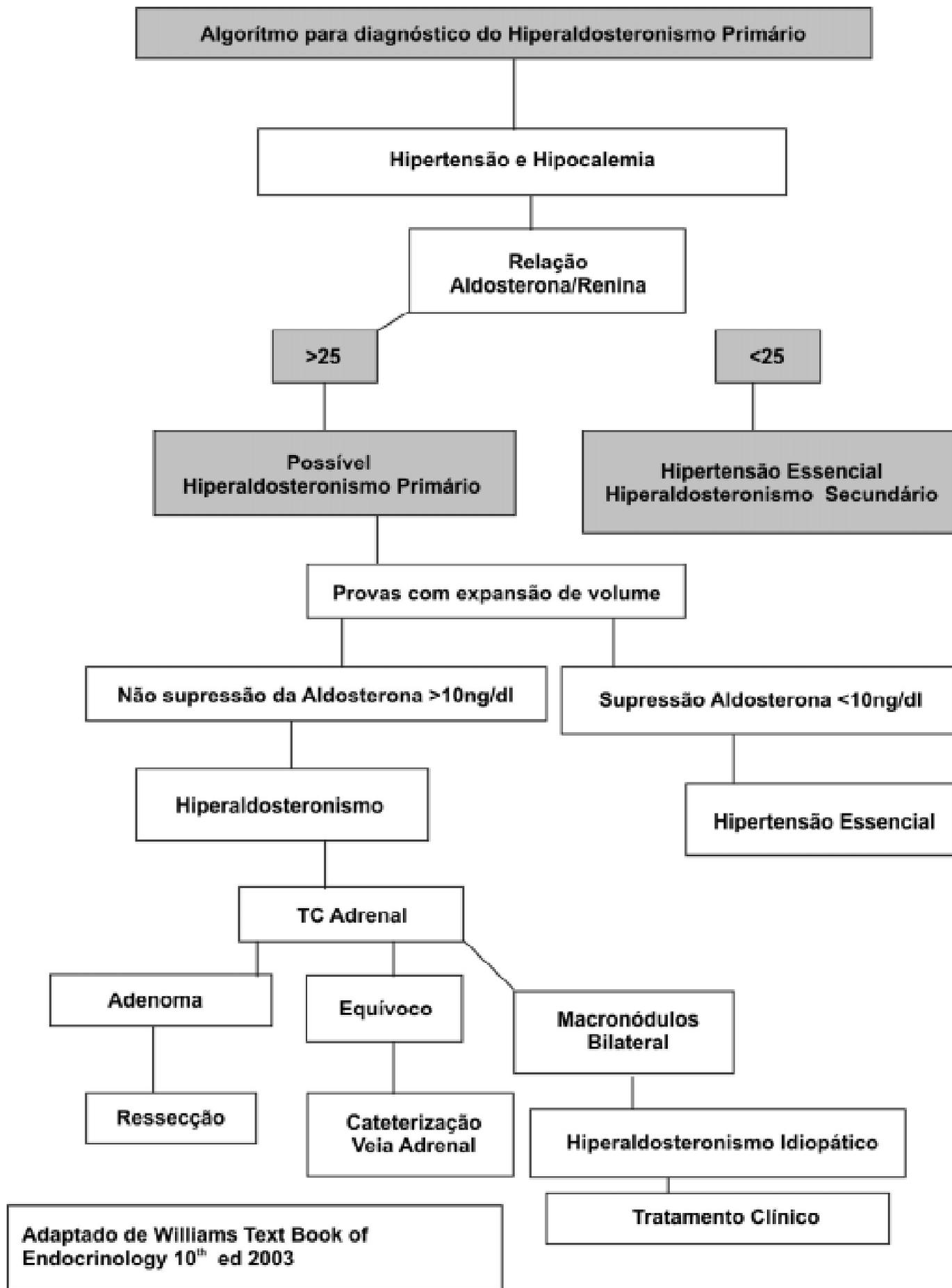
SÍNDROME DE LIDDLE

A síndrome de Liddle é caracterizada por ser um distúrbio de transmissão autossômica dominante com penetrância variável, que promove o aparecimento de mutações nas subunidades beta e gama do canal epitelial de sódio. Estas mutações resultam no incremento da atividade deste canal de sódio, atribuído em grande parte a um aumento no número de canais da superfície celular⁵⁵. Em canais normais, a *clearance* da membrana é dependente da sequência PPPXY na terminação citoplasmática C em ambas as subunidades beta e gama do canal epitelial de sódio. Perda desta sequência na síndrome de Liddle resulta no prolongamento da meia vida dos canais mutantes⁴⁶.

Apesar de pouco compreendido, duas linhas de pesquisa estão atualmente em voga para estudar os mecanismos envolvidos nesta etapa: 1) inibição da endocitose; 2) perda da interação com dois domínios WW contendo as proteínas Nedd4-1 e Nedd4-2, que participam da interação com a sequência PPPXY das subunidades dos canais epiteliais de sódio. Este aumento dos números dos canais epiteliais de sódio é suficiente para produzir hipertensão em humanos.

O quadro clínico característico é de início precoce de hipertensão associada com alcalose hipocalêmica, atividade suprimida da renina plasmática e baixos níveis de aldosterona. Através de uma coletânea de casos e de análises de ligação (*linkage analysis*), os achados de hipertensão precoce foram atribuídos à participação de um segmento do cromossoma 16. Paralelamente, a determinação do gene codificador da subunidade beta do canal epitelial sugere que este gene seja o candidato para a síndrome de Liddle. A análise molecular desta subunidade revelou uma mutação pontual na arginina distal ao domínio transmembrana, transformando-a em um *stop codon*, truncando a proteína em 75 aminoácidos, mas deixando intacto o domínio transmembrana que constitui o poro funcional do canal⁴⁶.

A consequência das mutações, envolve o aumento no balanço de sódio, através de uma excessiva reabsorção de sódio pelo canal epitelial no túbulo renal distal, associado a hipocalemia. Neste sentido, o tratamento com inibidores específicos desses canais, como o triantereno e a amilorida, pode reverter tanto a hipocalemia quanto a hipertensão, o que não acontece com a espironolactona, um inibidor do receptor mineralocorticóide⁴⁷. Têm sido descritos casos isolados de pacientes com a síndrome de Liddle que se submetem ao transplante renal como forma de tratamento^{46,47}.



REFERÊNCIAS

1. BRAVO, EL, TARAZI, RC, DUSTAN, HP, ET AL. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. **Am J Med** 1983; 74:641.
2. BIGLIERI, EG. Spectrum of mineralocorticoid hypertension. **Hypertension** 1991; 17:251.
3. ALEKSANDER EK, DLUHY RG. Aldosterone excess. **Endotext.com** 2006 acessado em maio de 2006
4. GANGULY, A. Primary aldosteronism. **N Engl J Med** 1998; 339:1828.
5. AUGUST, JT, NELSON, DH, THORN, GW. Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. **J Clin Invest** 1958; 37:1549.
6. GONZALEZ-CAMPOY, JM, ROMERO, JC, KNOX, FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: Role of ANF and intrarenal hormone systems. **Kidney Int** 1989; 35:767.
7. LAM, JE, ARTEAGA, EU, LOPEZ, JMM, MICHAUD, PC, RODRIGUEZ, JA, TELLEZ, RT. Hiperaldosteronismo Primário: Diagnóstico, tratamento y hallazgos histopatológicos em 15 casos. **Méd Chile** 114: 624-30, 1987.
8. CONNELL, J. **The Endocrine Society 86th Annual meeting 2004**, Mineralocorticoid Hypertension; 227-231
9. YOUNG W, KAPLAN NM, ROSE BD. Clinical features of the primary hyperaldosteronism **UpToDate** 2006
10. BRAUNWAULD, E, FAUCI, AS, KASPER, DL, HAUSER, SL, LONGO, DL, JAMESON, JL. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998,
11. HALL, JE, GRANGER, JP, SMITH, MJ JR, PREMEN, AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". **Hypertension** 1984; 6:1183.
12. GUYTON, AC, HALL, JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10^a Ed. Ed. Guanabara Koogan 2002
13. YOKOTA, N, BRUNEAU, BG, KUROSKI DE BOLD, ML, DE BOLD, AJ. Atrial natriuretic factor contributes to mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. **J Clin Invest** 1994; 94:1938.
14. WANG, XY, MASILAMANI, S, NIELSEN, J, ET AL. The renal thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as mediator of the aldosterone-escape phenomenon. **J Clin Invest** 2001; 108:215.
15. GUYTON, AC. Blood pressure control Special role of the kidneys and body fluids. **Science** 1991; 252:1813.
16. BIGLIERI, EG, KATER, CE, RAMSEY, DJ. **Endocrine Hypertension Basic and Clinical Endocrinology**. 4th Ed. Appleton: East Norwalk, 1994; pp. 347-69.
17. CLORE, J, SCHOOLWERTH, A, WATLINGTON, CO. When is cortisol a mineralocorticoid? **Kidney Int** 1992; 42:1297.
18. PEDRINELLI, R, BRUSCHI, G, GRAZIADEI, L, ET AL. Dietary sodium change in primary hyperaldosteronism. Atrial natriuretic factor, hormonal, and vascular responses. **Hypertension** 1988; 12:192.
19. BLUMENFELD, JD, SEALEY, JE, SCHLUSSEL, Y, ET AL. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. **Ann Intern Med** 1994; 121:877.
20. ZARIFIS, J, LIP, GYH, LEATHERDALE, B, BEEVERS, G. Malignant hypertension in association with primary aldosteronism. **Blood Press** 1996; 5:250.
21. GEORGE, JM, WRIGHT, L, BELL, NH, BARTTER, FC. The syndrome of primary aldosteronism. **Am J Med** 1970; 48:343.
22. YOUNG, DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. **Am J Physiol** 1988; 255:F811.
23. GREGOIRE, JR. Adjustment of the osmostat in primary aldosteronism. **Mayo Clin Proc** 1994; 69:1108.
24. QUAMME, GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. **Am J Physiol** 1989; 256:F197.
25. RIBSTEIN, J, DU CAILAR, G, FESLER, P, MIMRAN, A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:1320.
26. MULATERO, P, STOWASSER, M, LOH, KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:1045.
27. GORDON, RD. Mineralocorticoid hypertension. **Lancet** 1994; 344:240.
28. STOWASSER, M. Primary Aldosteronism: Rare Bird or Common Cause of Secondary Hypertension?. **Curr Hypertens Rep** 2001; 3:230.
29. FRASER, R, MURRAY, GD, CONNELL, JM. Conn's syndrome: no longer a needle in a haystack?. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998; 49:709.
30. LOH, KC, KOAY, ES, KHAW, MC, ET AL. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:2854.
31. YOUNG, W. Adrenal incidentaloma. 87th Annual meeting of the Endocrine Society 2005; 21-9
32. KATER, CE. Síndromes de Excesso Mineralocorticoide. I-Hiperaldosteronismo Primário. **J Bras Nefrol**, vol 12, nº 1, 1990, pp 11-22.
33. ARTEAGA, E, KLEIN, R, BIGLIERI, EG: Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism, **Am J Med** 79: 722, 1985.
34. GÓMEZ-SANCHEZ, CE, GILL JR, JR, GANGULY, A, HOLLAND, OB, GÓMEZ-SANCHEZ, EP, GRIM, CE. Urinary Excretion of 18-OXO cortisol in glucocorticoid-suppressible aldosteronism, **J Clin Endocrinol Metab** 59: 1022, 1984.
35. WHITE, EA, SCHAMBELAN, M, ROST, CR, BIGLIERI, EG, MOSS, AA, KOROBIKIN, M: use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism, **N Engl J Med** 303: 1503, 1980.
36. BRAVO, EL, FOUAD, FM, TARAZI, RC: Calcium channel blockade with nifedipine in primary aldosteronism, **Hypertension** 8 (suppl 1): 191, 1986.
37. BANKS, WA, KASTIN, AJ, RUIZ, AE, BIGLIERI, EG: Primary adrenal hyperplasia: a new subset of primary hyperaldosteronism, **J Clin Endocrinol Metab** 58: 783, 1984.
38. MILLIEZ, P, GIRERD, X, PLOUIN, PF, ET AL. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. **J Am Coll Cardiol** 2005; 45:1243.
39. YOUNG, WF JR. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. **Endocrinology** 2003; 144:2208.
40. PITT, B, ZANNAD, F, REMME, WJ, ET AL. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **N Engl J Med** 1999; 341:709.
41. PITT, B, REMME, W, ZANNAD, F, NEATON, J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **N Engl J Med** 2003; 348:1309.
42. DLUHY RG, LIFTON RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. **Endocrinol Clin North Am** 1994; 23:285-97.
43. KATER, CE. Hiperaldosteronismo Primário: Novas Tendências. **Rev Bras Hipertens**, 2002, vol 9(2); 165-173.
44. SASS, N, SOMAMA, M, ROCHA, NSC, CAMANO, L. Hiperaldosteronismo Primário na Gravidez. **Femina**, 1995; 23: 683-87.
45. Site: http://portfolio.med.up.pt/mangel/Patologia/hiperaldoesteronismo_secundario.html Acessado em maio de 2006
46. DRAGER, LF, KRIEGER, JE A genética das síndrome hipertensivas endócrinas. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol.48 no.5 São Paulo Oct. 2004
47. BURTON R Bartter's and Gitelman's syndrome **UpToDate** 2006
48. YOUNG, DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. **Am J Physiol** 1988; 255:F811.
49. MONTORI, VM, SCHWARTZ, GL, CHAPMAN, AB, et al. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. **Mayo Clin Proc** 2001; 76:877.
50. HOLLAND, OB, BROWN, H, KUHNERT, L, et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. **Hypertension** 1984; 6:717.
51. STEIN, JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. **Kidney Int** 1985; 28:85.
52. KURTZ, I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. **Kidney Int** 1998; 54:1396.
53. FUJITA, T, ANDO, K, SATO, Y, et al. Independent roles of prostaglandins and the renin-angiotensin system in abnormal vascular reactivity in Bartter's syndrome. **Am J Med** 1982; 73:71.
54. SIMON, DB, NELSON-WILLIAMS, C, BIA, MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter. **Nat Genet** 1996; 12:24.
55. BURTON R Genetic disorders of the renal sodium channel: Liddle's syndrome and pseudohypoaldosteronism. **UpToDate** 2006.

Revisão encomendada em fevereiro de 2006-06-21

Enviada em 10-04-2006

Revisada em 19-04-2006 e 22-04-2006

Aceita em 05-05-2006



RELATO DE CASO

FIBROMIALGIA: Tem ou não Tem... eis a questão!

ANDRÉ RAFAEL SIMIONI*
LUCIANA RIBERO SPINA*
TELMA L SKARE*
KENNY REGINA LEHMANN*

Descritores: Fibromialgia, Hipotireoidismo, Dor crônica.
Key words: Fibromyalgia, Hypothyroidism, Chronic pain

Resumo

Os autores descrevem o caso de uma paciente com fibromialgia para chamar atenção para o fato de que este diagnóstico pode induzir o médico ao erro caso subestime alguns sintomas. Este relato propõe uma discussão acerca do diagnóstico diferencial desta entidade. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;3:543-545.**

Abstract

The authors relate a case of a patient with fibromyalgia and they call the attention to the fact that this diagnosis can lead the doctor into error by underestimating some of the symptoms. This case is reported to discuss about fibromyalgia's differential diagnosis. **Endocrinol diabetes clín exp 2006;3:543-545.**

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma entidade interessante e controversa. O quadro clínico envolve sintomas subjetivos de dor crônica e fadiga, exame físico e exames laboratoriais que não revelam anormalidades, assim como a história de evento perturbador ou traumático desencadeante, dependente da interpretação individual do paciente ou do clínico que o atende^{1,2}. Lorentzen afirma que a fibromialgia não é uma doença, mas o resultado de dificuldades em lidar com vários tipos de estresse ambiental, e que este pode levar a distúrbios do sono, fadiga, baixo nível de atividade física e dor muscular³. Tais sintomas piorariam o estresse, formando-se, desta maneira, um ciclo vicioso³. Além disso, os sintomas referidos pelo paciente podem ser influenciados ou agravados pelo acesso a descrições dos mesmos e até aos chamados critérios diagnósticos em meios de domínio público. *A internet*, por exemplo, oferece atualmente um ponto de cruzamento real e heterogêneo entre o que é de domínio médico e o que os pacientes buscam e acreditam, mesclando pensamentos, crenças e práticas com tecnologia médica⁴. Como se vê, é possível fazer uso inclusive da filosofia para criar hipóteses sobre a gênese e perpetuação da fibromialgia na sociedade.

A falta de clareza sobre os processos fisiopatológicos e diagnósticos promovem uma caracterização excessiva desta síndrome, o que pode acontecer até em detrimento de outros diagnósticos, podendo ser causa de iatrogenia.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 41 anos, veio encaminhada pelo Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba ao ambulatório de Reumatologia com queixa de lombalgia. Após questionamento mais detalhado, revelaram-se queixas de dores difusas pelo corpo, inclusive em planta dos pés bilateralmente, de aparecimento após quadrantectomia mamária esquerda, quimioterapia e radioterapia adjuvantes feitas há um ano. Relatou, também, interrupção do sono e muito cansaço durante o dia. Queixou-se de sensação de inchaço em perna esquerda e de aumento

de peso. A paciente negava alterações do hábito intestinal, de textura da pele, cefaléias, intolerância ao frio ou calor assim como perda de cabelo.

Ao exame físico encontrou-se força muscular preservada, assim como a sensibilidade normal. A mobilidade de coluna cervical, tanto no plano sagital quanto coronal, e expansibilidade torácica eram normais; índice de Schoeber 10/16cm. A manobra de Yegerson (para tendinite bicipital) alternou-se positivamente nos dois braços em consultas diferentes e existia dor a palpação de calcâneo bilateral. Não existia edema na perna esquerda. Encontraram-se 16 dos 18 pontos sensíveis, sem desencadeamento de qualquer dor referida.

O hemograma não apresentou alterações. A VHS era de 17 mm na primeira hora e um TSH = 9.32μU/mL e o T4 livre = 0.89ng/dL. Uma cintilografia óssea feita há seis meses e uma mamografia não mostraram alterações.

DISCUSSÃO

Segundo Sociedade Brasileira de Reumatologia, a síndrome da fibromialgia pode ser definida como uma síndrome dolorosa crônica, não inflamatória, de etiologia desconhecida, que se manifesta no sistema músculo-esquelético, podendo apresentar sintomas em outros aparelhos e sistemas⁵.

O desconhecimento do processo fisiopatológico fez com que por muito tempo se considerasse a fibromialgia como uma síndrome de somatização ou como parte da sintomatologia de quadros de depressão maior ou síndrome da fadiga crônica⁶. Todavia, desde a década de 80, o conhecimento sobre a fibromialgia cresceu permitindo a sua caracterização como uma síndrome de dor crônica, real, causada por mecanismo de sensibilização do sistema nervoso central à dor⁵.

Na tentativa de homogeneizar as populações para estudos científicos, o Colégio Americano de Reumatologia, em 1990, publicou critérios de classificação da fibromialgia que estão validados, inclusive, para a população brasileira^{6,7}.

Dentre os critérios, destaca-se a sensibilidade dolorosa em sítios anatômicos pré-estabelecidos, denominados *tender points* ou pontos sensíveis. (Figura 1).

O número de pontos sensíveis relaciona-se com avaliação global da gravidade das manifestações clínicas, fadiga, distúrbio do sono, depressão e ansiedade^{8,9}. Considera-se que o paciente seja portador de fibromialgia quando apresenta dor músculo esquelética generalizada por mais de três meses e possui pelo menos 11 dos 18 pontos sensíveis⁶.

A prevalência de fibromialgia oscila entre 0,66% e 3,9% na população geral, mas é maior entre as mulheres, em torno de 3,4%^{10,14}.

Esta entidade pode ser considerada primária ou secundária, quando se apresenta associada a outras doenças, mas para o diagnóstico ou para a classificação se-

*Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: andresimi@yahoo.com.br

gundos os critérios do *American College of Rheumatology* a distinção entre primária ou secundária deve ser abandonada⁶.

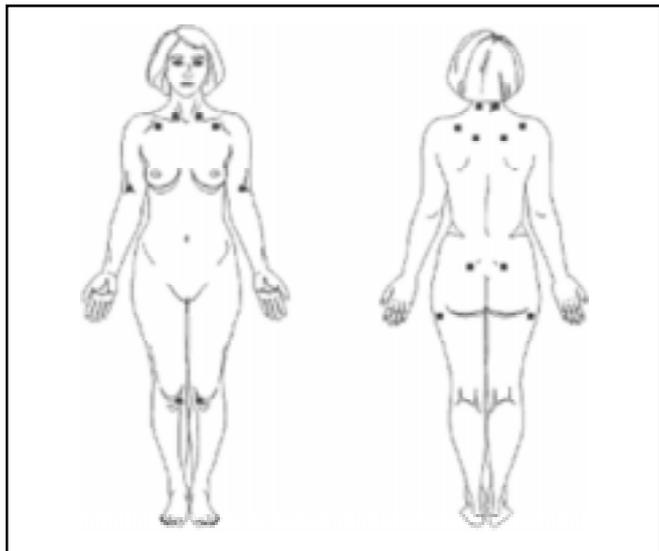


FIGURA 1: Os 18 pontos dolorosos (*tender points*) a serem pesquisados na fibromialgia, os quais se diferenciam dos *trigger points* da síndrome miofacial pelo fato de não desencadear um padrão de dor referida característica. Notar a simetria das regiões afetadas. Figura capturada no site www.fibromialgia.com.br em 29/06/06.

Todavia o diagnóstico da fibromialgia não é tão simples assim, e o bom senso do médico deve estar alerta para sintomas que podem se relacionar com outras doenças.

No caso descrito, a favor de um diagnóstico de fibromialgia temos a epidemiologia de uma mulher de 40 a 60 anos de idade e os seguintes sintomas: dores generalizadas pelo corpo, sem sinovites, identificação de 16 *tender points*, sensação subjetiva de edema em perna direita (não comprovado ao exame físico), fadiga, sono não reparador e história de evento perturbador prévio ao início da dor, o diagnóstico de câncer de mama,

Normalmente, na prática diária, os pacientes com fibromialgia já chegam com vários exames laboratoriais e radiológicos negativos ao consultório¹⁶. Caso ele não tenha sido avaliado previamente, o exame inicial deve incluir hemograma, VHS, função de tireóide e anti-HCV com a finalidade de se excluir principalmente doenças inflamatórias e doenças associadas.

Também é importante estar atento para sinais que apontem para outros diagnósticos, como, por exemplo, no caso descrito, em que existe evidência de hipotireoidismo sub-clínico comprovado sorologicamente, que pode tanto desencadear quanto agravar a dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono, como ser a causa do aumento de peso de nossa paciente. Nossa conduta frente a esta situação foi a administração de levotiroxina com a finalidade de fazer um teste terapêutico.

A lombalgia associada a entesites, principalmente em fáscia plantar, deve levantar a possibilidade de espondiloartropatias soronegativas, entre as quais se incluem espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, artrite psoriática e artropatias das doenças inflamatórias do intestino. Para fazer o diagnóstico diferencial é preciso atentar para as características da dor lombar, ou seja, é necessário saber se ela é do tipo inflamatório, o que apontaria para uma espondiloartropatia soronegativa. As características da dor lombar inflamatória são: começo antes dos 40 anos, início insidioso, duração maior que três meses antes da procura do médico, rigidez matinal e melhora com exercícios¹⁵. Outro modo de diferenciar fibromialgia destas desordens é o

fato da mobilidade espinhal estar normal ao exame físico na fibromialgia, estando ausentes os sinais de sacroileíte ao raios-X¹⁸. O exame físico da paciente em questão revelou mobilidade cervical normal, expansibilidade torácica e índice de Schoeber (10/16) normais.

A maior confusão diagnóstica com fibromialgia deve-se a um grupo de síndromes sobrepostas e também escassamente entendidas, tornando, muitas vezes, a diferenciação extremamente difícil. Dentre estas temos depressão, síndrome do intestino irritável, enxaqueca, síndrome da fadiga crônica (SFC), síndrome miofacial¹⁹. A síndrome miofacial é considerada por muitos como uma forma localizada de fibromialgia, e tem como característica a presença de *trigger points* que se diferenciam dos *tender points* da fibromialgia pelo fato de que a sua compressão faz surgir uma dor referida característica^{20,21}. A paciente não possuía *trigger points*.

Na síndrome da fadiga crônica, caracteristicamente, existe uma infecção viral aguda, seguida de mialgias, fadiga, distúrbios do sono, febrícula, adenopatias e faringite¹⁵. Uma definição foi proposta por um estudo em 1988, baseada em achados clínicos, mas, a maior parte dos pacientes com fibromialgia fecham os critérios diagnósticos para SFC^{22,23,24}.

Com relação às alterações do sono, não se sabe ao certo se são causa ou efeito dos sintomas da síndrome fibromiálgica. Os antidepressivos tricíclicos têm efeitos analgésicos e aumentam a duração do sono não-REM, sendo considerados medicamentos de primeira linha no tratamento desta entidade^{15,25}. Estudos randomizados, demonstraram melhora em 35 a 45% dos pacientes tratados com estes medicamentos^{26,32}.

O manejo da fibromialgia é um grande desafio para o clínico que deve estar atento para o fato desta patologia mimetizar várias outras doenças devendo evitar um diagnóstico feito às pressas o que pode, ao "classificar" o paciente como tal, prejudicar a percepção de outras enfermidades. No entanto, a procura exaustiva de situações associadas pode piorar o estresse do paciente e gerar custos desnecessários. Uma boa anamnese e exame físico podem auxiliar nesta diferenciação.

Referências

- BAL M. READING 'REMBRANDT': Beyond the world-image opposition. Cambridge: **Cambridge University Press**, 1991.
- GOLDENBERG DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. **Rheumatology**. Boston: Mosby, 1998.
- LORENTZEN F. Fibromyalgia: a clinical challenge. **J Intern Med** 1994; 235:199-203.
- HAZEMEIJER AND J. J. RASKER. Fibromyalgia and the therapeutic domain, a philosophical study on the origins of fibromyalgia in a specific social setting. **Rheumatology** 2003; 42: 507 - 515.
- PROVENZA JR, POLLAK DF, MARTINEZ JE, PAIVA ES, HELFENSTEIN M, HEYMANN R, MATOS JMC, SOUZA EJR. **Projeto diretrizes**, 2004. Sociedade Brasileira de Reumatologia.
- WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, BENNETT RM, BOMBARDIER C, GOLDENBERG DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum** 1990; 33:160-72.
- ATALLAH-HAUN MV, FERRAZ MB, POLLAK DF. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. **Rev Bras Reumatol** 1999; 39:221-30.
- WOLFE F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. **Ann Rheum Dis** 1997; 56:268-71.

9. VIDAL NEIRA, LUIS FERNANDO. Síndrome de Fibromialgia: diagnóstico y manejo. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna*, oct./dic. 2003, vol.16, no.4, p.22-30.
10. MAKELA M, HELIOVAARAM. Prevalence of primary fibromyalgia in Finnish population. *BMJ* 1991;303-216.
11. PRESCOTT E, KJOLER M, JACOBSEN S, BULOW P, DANNESKIOLD-SAMSEOE, JORGENSEN FK. Fibromyalgia in adult danish population. A prevalence study. *Scan J Rheumatol* 1993;122:233.
12. JACOBSEN L, LINDGARDE F, MANTHORPE R. The commonest rheumatic complaints of over six weeks duration in a twelve-month period in a defined swedish population. *Scand J Rheumatol* 1989;18:353.
13. FORSHET KO, GRANT J. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992;21:74.
14. WOLFE F, ROSS K, ANDERSON J, RUSSELL IJ, HEBRT L. Prevalence in characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19
15. SKARE, TL. *Reumatologia, Princípios e Práticas*. Ed. Guanabara Koogan, 1999
16. GOLDENBERG, DL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. In: *UpToDate* CDROM, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2005.
17. GOLDENBERG, DL. Differential diagnosis of fibromyalgia. In: *UpToDate* CDROM, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2005.
18. FITZCHARLES, MA, BOULOS, P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:263.
19. AARON, LA, BURKE, MM, BUCHWALD, D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000; 160:221.
20. WOLFE, F, SIMONS, DG, FRICTON, J, et al. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: A preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol* 1992; 19:944.
21. FRICTON, JR. Myofascial pain. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:857.
22. FUKUDA K, STRAUS SE, HICKIE I, et al. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:953.
23. GOLDENBERG, DL, SIMMS, RW, GEIGER, A, KOMAROFF, AL. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum* 1990; 33:381.
24. BUCHWALD, D, GARRITY, D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994; 154:2049.
25. GOLDENBERG, DL. Treatment of Fibromyalgia. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate* CDROM, Waltham, MA, 2005.
26. GOLDENBERG, DL, FELSON, DT, DINERMAN, H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1371.
27. CARETTE, S, MCCAIN, GA, BELL, DA, FAM, AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986; 29:655.
28. BENNETT, RM, GATTER, RA, CAMPBELL, SM, et al. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1535.
29. CARETTE, J, BELL, MJ, REYNOLDS, WJ, HARAOU, B, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37:32.
30. TOFFERI, JK, JACKSON, JL, O'MALLEY, PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:9.
31. ARNOLD, LM, KECK, PE JR, WELGE, JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41:104.
32. O'MALLEY, PG, BALDEN, E, TOMKINS, G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15:659.

Recebido em 02-05-2006

Revisão em 17-05-2006

Aceito em 25-05-2006

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

NOVOS DESAFIOS EM ENDOCRINOLOGIA: TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

ALBERTO ALEXANDRE OBRALI¹
MARILSON HIDEKI SATO¹
MILKA LIE TAKEJIMA¹
ROBERTA QUEIROZ GRAUMAN¹
SARAH HELOUISE PEREIRA DOS SANTOS¹
VIVIAN IWAMOTO¹
GLENE LOPES KUJEW BIAGINI²

Descritores: Osteoporose, PTH, Ibandronato, Ranelato de Estrôncio, Ácido Zolendronico, Denosumab
Key Words: Osteoporosis, PTH, Ibandronate, Strontium Ranelate, Zolendronic Acid, Denosumab

Resumo

A osteoporose é definida como uma doença osteometabólica sistêmica, caracterizada por diminuição da massa óssea. Atinge indivíduos principalmente acima dos 50 anos. A estimativa indica que no ano de 2050 o número de fraturas em idosos irá quadruplicar em decorrência do aumento da expectativa de vida. O maior fator de risco para esta doença é a idade. Atualmente o seu diagnóstico é feito pela densitometria óssea por duplo fóton, entretanto o diagnóstico de certeza só pode ser obtido mediante a biópsia óssea, ou pela existência prévia de fratura de baixo impacto. O tratamento atual da osteoporose está sobre 3 pilares: a diminuição da velocidade de reabsorção óssea (antireabsortivos), a construção de novas unidades ósseas (construtores ósseos) ou em ambos os mecanismos, sempre associados à reposição de Cálcio e Vitamina D. A maioria dos medicamentos disponível para o tratamento da osteoporose é da classe dos antireabsortivos orais, diários ou semanais, do tipo bisfosfonados. Entretanto há outros avanços farmacêuticos como o PTH recombinante (PTH), o ibandronato, o ranelato de estrôncio, o ácido zolendronico e a última novidade o Denosumab, ou anticorpo anti-Rank ligante. Apesar deste último não estar disponível para comércio seus estudos apontam como uma alternativa medicamentosa trimensal e até semestral. Estas novidades no tratamento da osteoporose trouxeram benefício na redução do número de fraturas, no aumento da adesão ao tratamento e na sobrevida destes pacientes, com diminuição dos gastos causados pelas próteses ósseas e internamentos clínicos e cirúrgicos. **Endocrinol diabetes clin exp 2006:3:546-553.**

Abstract

Osteoporosis is usually seen in its primary form, as a multifactorial disease associated with risk factors derived from inheritance, hormonal deficiencies, inadequate activity, and nutritional problems that compound age-related skeletal loss. Osteoporosis is also defined as a systemic bone metabolic illness, characterized by a reduction of bone mass and in its resistance. This disease is found mainly in individuals above the 4th decade and the estimation indicates that in 2050 the number of fractures in the elderly will quadruplicate because of the increasing in life expectancy. Age is the major risk factor. The diagnosis is made throughout a double photon bone densitometry; however only a bone biopsy or a previous low impact fracture assure the diagnosis. The current treatment for osteoporosis is based on 3 pillars: the reduction of bone's resorption, the improvement in bone formation or in both mechanisms, always with Calcium and Vitamin D replace-

ment. Most of the drugs available for the treatment of osteoporosis belongs to the class of the daily/weekly/long acting anti-resorptives, like the new bisphosphonates Ibandronate and Zolendronic Acid. PTH 1,34 and strontium ranelate act both as anti-resorptives as bone constructors. AMG 162 or Denosumab is an antibody anti-rank ligant, mimicking the action of osteoprotegerin by blocking the process of osteoclast maturation, but more studies are necessary to show the safety of this drug. These new options for the treatment of osteoporosis are effective in preventing fractures, in improving treatment adhesion and in reducing the needs of bone procedures beyond clinical and surgical interventions. **Endocrinol diabetes clin exp 2006:3:546-553.**

INTRODUÇÃO

Osteoporose

A osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença osteometabólica sistêmica, caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo^{1,2}.

A epidemiologia desta doença aponta que indivíduos acima dos 50 anos têm mais chance de ter algum tipo de fratura óssea. Desses, 30% são mulheres e 15% homens^{3,4}. A estimativa indica que no ano de 2050 o número de fraturas em idosos irá quadruplicar em decorrência do aumento da expectativa de vida⁵.

É uma doença silenciosa que pode passar muitos anos sem nenhum sintoma⁶. A fratura, quando ocorre, é a primeira manifestação da doença, na maioria dos casos⁶. Em alguns casos o principal sintoma relatado é a dor intensa e aguda, a qual pode ser localizada ou difusa^{4,6}.

O tecido ósseo é formado por células (osteoblastos e osteoclastos), minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas). Os osteoblastos sintetizam e mineralizam a matriz protéica com cristais de hidroxiapatita, enquanto os osteoclastos promovem a reabsorção óssea, mantendo assim uma constante remodelação tecidual. O hormônio da paratireóide (PTH), a 25(OH) vitamina D e a 1,25(OH)₂ vitamina D são os principais reguladores da homeostase do cálcio. Existem dois tipos de osso: trabecular e cortical. O osso trabecular está presente principalmente nas vértebras, crânio, pélvis e porção ultradistal do rádio; já o osso cortical predomina nos ossos longos, colo femoral e rádio distal. O osso trabecular apresenta maior metabolismo, portanto, mais suscetível às alterações da massa óssea num curto período de tempo^{46,47}.

Diagnóstico da Osteoporose

A investigação clínica inicia pela avaliação dos fato-

¹Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná

²Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná – Unidade de Metabolismo Ósseo e Menopausa do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: sarahhpsantos@yahoo.com.br

res de risco do paciente^{1,4,6}. O maior fator de risco é idade avançada, tanto no consenso de osteoporose de 2002 como para a revisão do NOF (National Osteoporosis Foundation) de 2004 e de 2006^{6,7,68}. Outros fatores de risco maiores para os norte-americanos são: sexo feminino, baixa massa óssea, fratura prévia, raça asiática ou caucasiana, história materna de fratura do colo do fêmur e/ou osteoporose, menopausa precoce - antes dos 40 anos - sem tratamento hormonal e uso prévio de corticóide⁶. Os fatores menores são: amenorréia primária ou secundária, hipogonadismo primário ou secundário em homens, perda de peso após os 25 anos ou baixo índice de massa corpórea (IMC < 19 Kg/m²), tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, tratamento com outras drogas que induzem perda de massa óssea (heparina, varfarina, anticonvulsivantes, lítio e metotrexate), imobilização prolongada, dieta pobre em cálcio, doenças que induzem a perda da massa óssea⁶.

Atualmente o diagnóstico é feito tendo como base os valores de quantidade de cálcio por cm² na densitometria óssea por duplo fóton, entretanto a sua interpretação é essencial, pois o diagnóstico de certeza só pode ser obtido mediante a visualização da perda da microarquitetura, através da biópsia óssea, ou da existência prévia de fratura de baixo impacto^{7,6}. O laudo da densitometria nos traz dois valores de desvio padrão: o T-score e o Z-score. O primeiro avalia a densidade mineral óssea do paciente contra um referencial populacional de pessoas jovens e saudáveis aos 30 anos. O último compara a densidade do indivíduo em exame com referenciais ajustados ao sexo, idade e etnia. Em 1994 a OMS propôs critérios baseados nos valores da densitometria (T-score) para o diagnóstico da osteoporose, conforme explicitado abaixo^{7,1}:

- até -1,0 de desvio padrão: normal;
- de -1,1 a -2,5 de desvio padrão: osteopenia;
- abaixo de -2,5 de desvio padrão: osteoporose;
- abaixo de -2,5 de desvio padrão na presença de fratura: osteoporose estabelecida.

Essa classificação é estabelecida para mulheres na pós-menopausa. Até este ano não havia consenso desses critérios em outras situações como em jovens, mulheres pré-menopausa e homens abaixo de 50 anos^{7,1}. A tendência atual é que venhamos a interpretar valores para doença óssea osteoporótica, em homens abaixo de 50 anos e mulheres na pré-menopausa, avaliando o *score* "Z"⁷.

O tratamento da osteoporose na pós-menopausa é indicado para algumas situações clínicas⁷:

- mulheres com fratura traumática e/ou em mulheres com T-score menor ou igual a -2,5);
- mulheres com densidade mineral óssea baixa limítrofe (T-score menor que -1,5) com fatores de risco maiores;
- mulheres que apesar das medidas preventivas (dieta, exercícios e exposição solar) apresentam perda de massa óssea persistente ou fratura traumática;
- em homens, os valores de T-score de menos 2,5 são indicativos de tratamento quando acima de 50 anos.

TRATAMENTOS DA OSTEOPOROSE

Bisfosfonados

Bisfosfonados são análogos estáveis de compostos naturais de pirofosfato. Foi sintetizado pela primeira vez em 1800, mas tem sido usado clinicamente desde 1960⁸. Essa classe de drogas age através da inibição da atividade dos osteoclastos, com conseqüente redução da reabsorção óssea. Ensaios clínicos demonstraram que esses agentes aumentam a densidade mineral óssea vertebral e do fêmur de maneira dose-dependente, além de diminuir o risco de fraturas não-vertebrais de 30 a 50%⁹.

Bisfosfonados são, agora, as principais drogas usadas no tratamento da osteoporose pós-menopausa e representa terapia de primeira linha na maioria dos pacientes¹⁰.

Os estudos recentes mostraram que a espinha dorsal dos bisfosfonados é um contribuinte principal da afinidade de ligação do osso¹¹. Entretanto, a evolução dos radicais químicos nas posições R1 e R2 da estrutura do bisfosfonado tem como resultado um progressivo aumento no potencial antireabsortivo e mudanças na afinidade de ligação¹².

O radical R1 confere a afinidade de ligação adicional, por exemplo, substituindo um átomo do hidrogênio por um grupo hidroxila, aumenta afinidade para hidroxiapatita por aproximadamente duas vezes¹³. Entretanto, as diferenças aparentes nas afinidades de ligação dos bisfosfonados sugerem que o radical R1 não é o único determinante na afinidade de ligação¹².

A introdução de componentes de nitrogênio, tais como nitrogênios primários e terciários ou anéis heterocíclicos na posição R2, aumentou o potencial antireabsortivo dos bisfosfonados por até três vezes do valor do não nitrogenado^{14,15}. Além disso, os estudos recentes mostram que os diferentes grupos do nitrogênio em R2 podem contribuir com as afinidades das ligações^{16,17}. Ligando a hidroxiapatita, os bisfosfonados se acumulam em locais de reabsorção do osso e são seletivamente internalizados pela ativação da reabsorção osteoclástica.

Dentro dos osteoclastos, os bisfosfonados causam muitas mudanças que afetam sua habilidade de reabsorver o osso como: o rompimento do citoesqueleto e a inabilidade de migrar ou de se ligar com o osso. Bisfosfonados podem também induzir a apoptose nos osteoclastos, o que contribui para a atividade antireabsortiva. Os bisfosfonados nitrogenados inibem várias enzimas do ciclo do mevalonato, entretanto, seu maior efeito significativo é a inibição do pirofosfato sintase farnesyl (sintetase de FPP). Os bisfosfonados nitrogenados parecem inibir FPP sintetase, agindo como substrato análogo da carcaça do geranylpyrophosphate (GPP)^{18,19}. Os efeitos inibitórios dos bisfosfonados na FPP sintetase, e conseqüentemente nos osteoclastos, contribuem para o potencial antireabsortivo in vivo, e a duração do efeito.

Os bisfosfonados orais atuais são administrados com relativa freqüência (diário, semanal ou mensal), mas muitos pacientes interrompem esses tratamentos. Conseqüentemente, a administração intermitente com intervalos dose-livres mais longos, por vias oral ou parenteral, é atraativa para os pacientes.

Bisfosfonados podem causar distúrbios gastrointestinais e são contra-indicados em pessoas com anomalias esofágicas, como atraso do esvaziamento esofágico ou naquelas que não podem permanecer de pé ou sentadas de forma ereta por pelo menos 30 minutos após a ingestão do medicamento. Assim, como menos de 1% da dose dos bisfosfonados é absorvida, além de comida ou bebida prejudicarem sua absorção, o medicamento deve ser administrado quando o estômago estiver vazio permanecendo no jejum até 30 minutos após a administração²⁰.

A baixa biodisponibilidade e o baixo potencial dos bisfosfonados necessitam que o paciente esteja em jejum no momento da ingestão do comprimido favorecendo o aparecimento de complicações como gastrite, refluxo gastroesofágico, dispepsia^{14,19,38}.

Alendronato

É um aminobisfosfonado que atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Em nível celular, o alendronato mostra localização preferencial nos locais de reabsorção óssea, espe-

cificamente sobre os osteoclastos. O alendronato não interfere no recrutamento ou na fixação dos osteoclastos, mas inibe a atividade osteoclástica²¹.

É provável que os suplementos de cálcio, antiácidos e outros medicamentos administrados por via oral interferiram na absorção do alendronato; assim, os pacientes devem esperar pelo menos meia hora após ter ingerido alendronato para tomar qualquer outra medicação por via oral. Não está prevista nenhuma outra interação medicamentosa com significado clínico²².

Esse bisfosfonado é aprovado tanto nos Estados Unidos como no Canadá para prevenção (5mg/dia ou 35mg/semana) e tratamento (10mg/dia ou 70mg/semana) da osteoporose pós-menopausa. Foi demonstrado em grandes ensaios clínicos randomizados o aumento da densidade mineral óssea e a redução do risco de fraturas^{23,24,25,26}.

Para mulheres com pós-menopausa precoce, 2 a 4 anos de tratamento com alendronato (5mg ou mais por dia) aumentou entre 1 a 4% a densidade mineral óssea da coluna vertebral e fêmur, enquanto que o placebo diminuiu entre 2 a 4%, em relação a linha de base, no mesmo período; uma diferença estatística significativa entre os grupos^{23,24}.

Em um ensaio de 7 anos, o alendronato esteve associado com o aumento na densidade mineral óssea entre 5 a 10% em relação a linha de base na coluna vertebral e fêmur em mulheres na pós-menopausa que tinham densidade mineral óssea baixa ou osteoporose definida²⁵.

A eficácia do alendronato no decréscimo do risco de fratura ficou demonstrada apenas em mulheres pós-menopausadas com osteoporose, definida como tendo uma fratura vertebral ou um escore T pior que -2,5²².

No "Fracture Intervention Trial"²⁵, 3 anos de terapia com alendronato reduziu significativamente o risco de fratura não vertebral em 27% e uma nova fratura vertebral em 50% em mulheres com osteoporose, mas os efeitos não foram estatisticamente significativos em mulheres sem osteoporose.

Risedronato

O risedronato sódico é um bisfosfonado piridinil que liga a hidroxiapatita ao osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Os estudos pré-clínicos com risedronato demonstraram potente atividade anti-osteoclástica e anti-reabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose dependente²⁷.

Esse bisfosfonado, aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres em pós-menopausa tanto nos Estados Unidos como no Canadá, tem ação anti-reabsortiva. Em estudos clínicos, o risedronato demonstrou a prevenção na perda da densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas^{27,28,29,30}.

Em um estudo com mulheres com pós-menopausa precoce (40 a 60 anos) com massa óssea normal, doses de 5mg/dia por 2 anos produziram significativo aumento na densidade mineral óssea de 5,7% na coluna lombar e 5,4% no fêmur quando comparados com o placebo²⁷. Em mulheres com pós-menopausa tardia (aproximadamente 69 anos), 3 anos de terapia com risedronato aumentaram significativamente a densidade mineral óssea comparada com o placebo na coluna (4,3%) e colo do fêmur (2,8%)²⁸.

Muitos estudos têm relatado diminuição do risco de fraturas com risedronato. Em dois estudos com mulheres menopausadas com osteoporose estabelecida, 1 a 3 anos de tratamento com 5mg/dia de risedronato reduziram significativamente o risco de fraturas vertebrais em relação ao placebo^{28,29}. Após 1 ano de terapia, o risco relativo de fratura

vertebral reduziu em torno de 61-65%. Após 3 anos de terapia, a diminuição do risco de fratura vertebral ainda permaneceu estatisticamente significativa em comparação ao placebo. Em um desses estudos, o risco de fratura não-vertebral foi significativamente reduzido em torno de 39%²⁸.

No "Hip Intervention Program Study Group", o risedronato reduziu significativamente o risco relativo de fratura de fêmur em 40% nas mulheres entre 70 e 79 anos com osteoporose confirmada; mas, não houve diminuição significativa do risco em mulheres com 80 anos ou mais que tinham fatores de risco para queda, mas não tinham osteoporose confirmada pela densitometria óssea³⁰.

Pamidronato

O pamidronato dissódico é um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Liga-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita, inibindo a formação e a dissolução desses cristais "in vitro". A inibição da reabsorção óssea osteoclástica "in vivo" pode, ao menos em parte, ser causada pela ligação do fármaco ao mineral ósseo (matriz óssea). O pamidronato dissódico inibe o acesso de precursores osteoclásticos para o tecido ósseo e sua subsequente transformação em osteoclastos maduros com atividade de reabsorção óssea. Entretanto, o efeito de anti-reabsorção local e direto do bisfosfonado ligado ao osso parece ser o mecanismo de ação predominante "in vitro" e "in vivo"²².

É utilizado no tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica: metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo; hipercalcemia induzida por tumor; doença óssea de Paget. Entretanto não é aprovado para osteoporose²².

Eletrólitos séricos, cálcio e fosfato devem ser monitorados, após o início da terapia com pamidronato. Pacientes que tenham passado por cirurgia de tireóide podem ser particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo relativo²².

Ibandronato

Ibandronato é um bisfosfonado potente que possui um grupo nitrogênio terciário em sua cadeia R2 lateral e um grupo hidroxila em sua cadeia R1 lateral. Junto, esses conferem uma das configurações estruturais mais potentes³¹, com afinidade de ligação forte para a hidroxiapatita³² e um potencial anti-reabsortivo que é aproximadamente 10 vezes maior que o alendronato³¹.

Ibandronato foi submetido a uma avaliação pré-clínica para suportar seu uso em regimes intermitentes com intervalos prolongados entre as doses³¹. "Guidelines Regulatory" requer que a eficácia e a segurança sejam demonstradas em duas espécies de mamíferos³³ e o ibandronato foi investigado em três modelos animais de osteoporose por depleção do estrógeno (ratos, cães, e macacos)³⁴.

O ibandronato tem uma escala larga de dose terapêutica, e suas doses elevadas não têm um efeito prejudicial no osso³⁴. Em um estudo da ação carcinogênica e da toxicologia, no qual foram utilizadas doses elevadas (15mg/kg) diariamente a ratos por 2 anos, ficou demonstrado apenas o aumento da massa óssea e da força óssea³³. A densidade do osso foi aumentada e no osso normal a mineralização não foi inibida, mesmo quando administrado em diversas doses. Sugeriu-se que os bisfosfonados podem impedir fraturas microscópicas naturais no osso saudável³⁵.

Nos estudos de ósteo-integração de implantes de metal, em ratos ooforectomizados, o tratamento com ibandronato resultou na melhora da ósteo-integração³⁶.

A força do osso é determinada por uma combinação de fatores: massa, geometria e a arquitetura do osso, além de suas propriedades materiais. Esses determinantes são importantes para impedir as fraturas osteoporóticas⁴, o que

ocorre com o ibandronato na dose de 1 e 5ig/kg/dia, que fornecem a mesma dose cumulativo que 25 e 125ig/kg cada 25 dias³⁴.

Ibandronato é um bisfosfonado que inverte a perda do osso associada com a depleção de estrogênio³⁴. A força, a massa, e a qualidade do osso são mantidas ou melhoradas nos modelos animais. Resultados equivalentes foram obtidos não obstante se o ibandronato for administrado diariamente ou como um regime intermitente, que fornece uma dose total cumulativa similar³⁷. As doses requeridas para dose intermitente não afetam a estrutura, a mineralização, ou saúde do osso³⁴. Conseqüentemente, as doses clínicas elevadas requeridas para regime tais como uma vez por mês (150mg) são improváveis de afetar adversamente o osso³⁴. Os achados dos estudos com ibandronato suportam o desenvolvimento de regimes de tratamentos com doses uma vez por mês, para manejo clínico da osteoporose pós-menopausa³⁴.

Ácido Zolendrônico

O ácido zolendrônico é um potente bisfosfonado e estudos indicam que ele apresenta eficácia na sua administração endovenosa^{38,39}. Os pacientes tratados por esta via se beneficiam pela ausência dos efeitos colaterais gastrintestinais observados na administração oral de bisfosfonados^{12,14,19,38}.

Doenças como Paget e hipercalemia maligna, já são tratadas com sucesso com ácido zolendrônico endovenoso³⁹. Pacientes com complicações esqueléticas de câncer de mama e mieloma múltiplo também se beneficiam deste tratamento. Na literatura, os estudos já comprovam a eficácia do ácido zolendrônico endovenoso para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, principalmente considerando a prevenção de fraturas^{38,39}. As ações benéficas são observadas nos valores de densidade mineral óssea, marcadores de *turnover* ósseo e biópsia óssea. Elas diferenciam em pequeno grau de acordo com o intervalo e quantidade utilizados. Essas mudanças são semelhantes às mudanças observadas na terapia oral com bisfosfonados^{38,39}.

Reid e colaboradores estudaram administrações trimestrais de ácido zolendrônico em doses de 0,25mg, 0,5mg e 1mg endovenosa e dose anual de 4mg, em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea³⁸. Ao avaliarem a densidade após um ano de tratamento, notaram que apenas o regime de ácido zolendrônico de 0,25mg trimestral não aumentou a densidade mineral óssea em rádio distal, embora obtiveram resultados positivos na densidade em coluna lombar e colo de fêmur distal com todas as diferentes administrações³⁸. Quanto aos resultados de marcadores de reabsorção óssea, houve supressão da reabsorção óssea em todas as formas de tratamento³⁸. Nos regimes trimestrais há maior benefício quando utilizadas doses maiores (1mg). Neste estudo foram descritos os seguintes efeitos colaterais pela administração endovenosa de ácido zolendrônico: dor músculo-esquelética, náuseas, febre, todas de baixa intensidade, principalmente após primeira dose³⁸.

Para eficácia deste tratamento é necessária a indicação de doses eficazes para longos períodos. A terapia endovenosa com ibandronato não foi tão eficaz quanto a terapia com ácido zolendrônico. Anteriormente foi proposto que os bisfosfonados têm ação apenas em superfícies osteoclásticas, por isso era obrigatório o intervalo de três meses entre as injeções, tempo equivalente a uma geração de células ósseas³⁸. Acredita-se que a ação deste medicamento se dê por depósitos em células osteoblásticas e superfícies ósseas que aí permanecem por longos períodos e são posteriormente liberados em pequenas quanti-

dades na circulação. Fato que viabiliza o intervalo anual entre as doses. É certo que a ação deste medicamento não acontece por persistência da droga na circulação, já que após 24 horas de administração os seus níveis plasmáticos são significativamente baixos e 40% da droga já foi excretada³⁸.

Calcitonina

Por ser um peptídeo, não pode ser administrado por via oral, sendo inicialmente administrada por injeção^{40,41}. A via de administração está associada com inúmeros efeitos adversos, que limitam o uso por longo tempo no tratamento da osteoporose. Um spray nasal que permite a passagem de calcitonina pela mucosa nasal causa menos efeitos adversos⁴².

A calcitonina de peixe é mais potente que a forma humana, sendo assim, formas recombinantes de calcitonina de salmão tornaram-se o padrão químico desta droga^{40,41,42}.

Ambas, intranasal ou injetável, são formulações de calcitonina de salmão aprovadas nos Estados Unidos para tratamento, mas não para prevenção da osteoporose pós-menopausa²².

Calcitonina inibe a reabsorção óssea; mas, o aumento do volume ósseo é muito menor do que a observada em outros agentes antireabsorptivos. A terapia com calcitonina produziu efeitos positivos na densidade mineral óssea vertebral, mas no fêmur esses efeitos não ficaram tão claros. Um pequeno estudo com calcitonina intranasal em mulheres pós-menopausadas com osteoporose mostrou aumento significativo na densidade óssea vertebral de 3% em relação à linha de base. Não sendo encontrados resultados semelhantes no fêmur⁴³.

No "Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture (PROOF), estudo randomizado, duplo-cego, com grupo controle placebo usando Calcitonina intranasal, doses de 200UI/dia por 5 anos, reduziram significativamente o risco de nova fratura de coluna em 33% comparado com o placebo em mulheres em pós-menopausa com osteoporose estabelecida⁴⁴. Mas, tanto em 100UI/dia quanto em 400UI/dia não foi observado redução estatisticamente significativa. Após 5 anos, um aumento significativo da densidade mineral óssea comparado com o placebo foi notado apenas na dosagem de 400UI/dia. Não houve efeito significativo na densitometria do fêmur com qualquer dosagem.

Outro achado é de que a calcitonina ameniza as dores compressivas das fraturas de coluna devido à osteoporose⁴⁵.

Como a calcitonina é o agente farmacológico menos potente na terapia da osteoporose, este é deixado como alternativa para mulheres que não podem ou escolhem não usar outros agentes. É recomendado o uso em mulheres que desenvolveram osteoporose pelo menos 5 anos após a menopausa. A eficácia da calcitonina em mulheres com pós-menopausa precoce não ficou comprovada⁴⁰.

Paratormônio - PTH (1,34)

O paratormônio (PTH) é secretado continuamente pela paratireóide. Sua ação resulta numa resposta catabólica do esqueleto, demonstrado pelo modelo de hiperparatireoidismo primário grave. No entanto, se o paratormônio é administrado em dose baixa, de modo intermitente, observa-se uma propriedade anabólica importante, principalmente no osso trabecular⁴⁶. A dose recomendada para adulto é 20 µg de PTH subcutâneo diariamente. Ensaios clínicos demonstraram aumento da DMO na coluna e no quadril e diminuição do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, quando comparado com placebo⁴⁸.

O PTH é um hormônio de 84 aminoácidos cuja fração biologicamente ativa corresponde à seqüência dos

aminoácidos 1-34⁴⁹. O PTH liga-se a seu receptor específico no rim e osso pela fração dos aminoácidos 1-34. O receptor do PTH é denominado *PTH/parathyroid hormone-related protein (PTH/PTHrP) receptor*, pois pode ser ativado tanto pelo PTH quanto por fragmentos do PTHrP contendo os aminoácidos 1-34. A ligação do PTH a seu receptor ativa a adenilciclase e a fosfolipase C- β 1 (PLC- β 1) de maneira independente e separada. Fragmentos de PTH sem os aminoácidos 1-34 na fração N-terminal, hPTH-(3-34), hPTH-(13-34) e hPTH-(8-84), ligam-se ao receptor ativando a PLC- β 1 sem ativar a adenilciclase. Inversamente, fragmentos de PTH truncados na sua porção C-terminal podem ativar a adenilciclase, mas não a PLC- β 1. Assim o PTH (1-34) atua somente via adenilciclase⁵⁰.

O PTH aumenta a excreção renal de fósforo, aumenta a reabsorção renal de cálcio e acelera a conversão da 25-hidroxicoлекаliferol em 1,25-dihidroxicoлекаliferol e assim, indiretamente, aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo⁵⁰. No tecido ósseo, o PTH atua nos osteoblastos promovendo a síntese e secreção de um ativador local de osteoclastos, aumentando a atividade osteoclástica. Essa ação aumenta a reabsorção óssea. Entretanto, há muito tempo, notou-se que o PTH poderia também exercer um efeito anabólico sobre o tecido ósseo, o que aumentaria a massa óssea⁴⁹. No início dos anos 80, Reeve e cols⁵¹ descreveram que pacientes com osteoporose tratados com doses intermitentes de PTH (1-34) via subcutânea apresentavam aumento da massa de osso trabecular. Desde então, inúmeras investigações foram realizadas para avaliar a ação anabólica do PTH (1-34). A injeção de uma dose pequena de PTH nativo ou qualquer fragmento contendo os aminoácidos 1-34 (fragmento N terminal estimulante da adenilciclase) é capaz de estimular o crescimento cortical e aumentar a espessura trabecular, com ação anabólica de maior magnitude que a ação reabsortiva⁵⁰.

A maneira de administração é crucial para a ação anabólica do PTH, já que a infusão contínua da mesma dose do hormônio ou de grandes doses de um de seus fragmentos biologicamente ativos promove o predomínio da ação reabsortiva em relação à ação anabólica^{50,52,53}. O PTH incrementa a massa óssea pelo aumento do número e da atividade dos osteoblastos⁵⁰. O PTH também reduz a apoptose dos osteoblastos⁵⁴. Assim, ocorre a deposição de camadas compactas de osso lamelar por ação dos osteoblastos, o que aumenta a resistência e a conectividade das trabéculas ósseas⁵⁰. Além disso, estudos pré-clínicos demonstraram que o PTH pode promover a reparação de fraturas, pelo aumento da massa óssea e do volume do calo ósseo em 75 e 99%, respectivamente em relação ao controle, como observado 40 dias após fraturas de tíbia em animais⁵⁰.

Recentemente, Neer e cols., em um estudo multicêntrico controlado, seguiram por cerca de 21 meses 1.637 mulheres em pós-menopausa com história prévia de fraturas vertebrais que receberam diariamente 20 μ g ou 40 μ g do fragmento 1-34 do PTH recombinante ou placebo por via subcutânea⁴⁸. O tratamento com 20mcg ou 40 μ g de PTH foi associado com uma redução de novas fraturas vertebrais em respectivamente 65% e 69% e fraturas não vertebrais em 53% e 54 %, quando comparadas ao placebo. Houve um incremento dose-dependente da massa óssea em coluna e fêmur e corpo total, e uma redução da densidade mineral em antebraço apenas com a dose de 40 μ g. Os efeitos colaterais foram leves e menores com a dose de 20 μ g. Esses números superam os obtidos com as drogas anti-reabsortivas até então disponíveis, que atuam reduzindo o *turnover* ósseo. O PTH, ao contrário, aumenta o *turnover*, estimulando tanto a formação quanto a

reabsorção⁴⁸.

O PTH recombinante humano, PTH (1-34) já está disponível em nosso mercado como uma possibilidade terapêutica eficiente para a osteoporose, porém ainda com preços além da média das outras opções terapêuticas⁵⁹. Trabalhos recentes demonstram que existem vias diferentes para a atuação do PTH no osteoblasto e que isso depende da dose, do tempo de exposição e dos fragmentos de PTH utilizados. Seu uso em dose única diária, por via subcutânea, tem demonstrado resultados surpreendentes em termos de ganho de massa óssea e prevenção de fraturas, tendo superado em muito os resultados obtidos com as terapêuticas antireabsortivas; porém com perda de todo o incremento ósseo após a parada da medicação aos 2 anos de uso, período máximo permitido pelo FDA quando de sua liberação nos Estados Unidos⁴⁸.

A tendência atual é a de tentarmos manter o ganho da massa óssea através da construção do osso pelo PTH recombinante humano após 6 meses de uso, seguido do bisfosfonado por 6 meses e, no momento em que este osso pudesse ser estimulado para a formação óssea novamente, após 6 meses sem medicação alguma, reintroduzimos o PTH recombinante humano⁶⁸.

Ranelato de Estrôncio

O Estrôncio foi originalmente detectado nas minas de chumbo próximo de Strontian, Escócia, no final do ano de 1700. Esse elemento está presente na água, alimentos e no esqueleto humano. Embora a absorção seja pobre quando consumido oralmente, áreas de osteogênese ativa tem quantidade maior de estrôncio de 50 a 80 % comparado aos tecidos calcificados em repouso. A excreção é, em grande parte, renal⁶⁰.

A utilização do estrôncio pelos ossos parece ocorrer mais pela substituição iônica em taxas baixas nas superfícies de cristal da matriz do osso, sem afetar a estrutura mineral. Por causa dessa propriedade nos ossos o estrôncio foi usado extensamente nos anos 50 no manejo da osteoporose e mais recentemente, o estrôncio-89 foi usado para dores de doenças malignas dos ossos⁶⁰.

O estrôncio deixou de ser utilizado no tratamento da osteoporose décadas atrás porque foram observados defeitos na mineralização óssea e inibição da síntese de calcitriol, possivelmente devido às dietas deficientes em cálcio e às doses usadas. Esses efeitos prejudiciais do estrôncio na mineralização óssea podem ser devido à redução na absorção intestinal ou à substituição do cálcio pelo estrôncio na apatita, bem como alterações na matriz cartilaginosa^{60,61}.

Recentemente, desenvolveu-se, através desse elemento velho, um composto novo, o ranelato de estrôncio, uma droga composta por dois átomos de estrôncio estáveis (sr 2+) e uma parte orgânica, o ácido raléico⁶¹.

O ranelato de estrôncio é o primeiro agente anti-osteoporótico deste tipo, com uma ação fisiológica no metabolismo ósseo⁶². Age, simultaneamente, no aumento da formação óssea e na diminuição da reabsorção óssea, tendo como resultado o aumento da força óssea. Em análises de parâmetros bioquímicos em animais com osteopenia, demonstrou-se que o ranelato de estrôncio aumentou a atividade da fosfatase alcalina, o que reflete essa maior formação óssea.

Realizaram-se dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo para avaliar as propriedades do ranelato de estrôncio^{63,64}. O estudo de cinco anos, com quase duas mil voluntárias, que eram mulheres acima dos 74 anos, foi chamado de TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) e foi projetado para avaliar a eficácia da droga em reduzir novas fraturas. O estudo Spinal

Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) foi projetado para avaliar a eficácia da droga em reduzir novas fraturas vertebrais, nas mulheres com osteopenia. As 982 pacientes do grupo A receberam, diariamente, 2 gramas de ranelato de estrôncio por 3 anos; enquanto 995 pacientes do grupo B receberam placebo. Todas receberam também suplementos diários de cálcio e vitamina D. Aquelas que receberam a droga tiveram uma redução significativa (36%) no risco relativo de fraturas do fêmur. No estudo SOTI, as 448 voluntárias reduziram o risco de fraturas em 59%. O ranelato ofereceu eficácia precoce e sustentada contra esse tipo de fratura. Na mulher com fratura vertebral pré-existente, o risco de novas fraturas diminuiu em 49% ($p < 0.001$) no primeiro ano e em 41% ($p < 0.001$) em um período de três anos. O ranelato demonstrou reduzir, significativamente, o risco de fratura de fêmur, o tipo mais debilitante de fratura, em 36% ($p = 0.046$), em pacientes de alto risco⁶⁵.

Novas formas de tecnologias e informações irão determinar se os benefícios na qualidade do osso em longo prazo serão eficazes e satisfatórias com esta nova droga. O ranelato de estrôncio já está disponível na forma granulada de suspensão oral com envelopes de 2g para uso diário, com nome comercial de Protos®.

Anticorpo Anti-Rank Ligante

AMG 162 é um anticorpo humano monoclonal que age interferindo no mecanismo de ação do receptor do fator de ativação nuclear kB (RANK), conhecido comercialmente como Denosumab⁶⁶. Este anticorpo é capaz de inibir a osteoclastogênese e a reabsorção óssea feita pelos osteoclastogênese. Seu mecanismo de ação se dá por mimetismo da ação da osteoprotegerina produzidas pelos osteoblastos e responsáveis pelo bloqueio da interação do ligante RANKL e seu receptor RANK em osteoblastos e precursores medulares de osteoclastos^{66,67}.

Estudos comprovam a eficácia do Denosumab em tratamentos de osteoporose, por aumentar a densidade mineral óssea, reduzir a reabsorção óssea e diminuir o *turnover* ósseo. Além disso, o Denosumab melhora a qualidade óssea, agindo tanto nas trabéculas quanto na região cortical. Os melhores resultados são observados na coluna lombar⁶⁶.

Avaliação dos marcadores de reabsorção óssea mostram que a resposta é rápida e potente, além de demonstrar ação reversível, uma vez que os valores aumentam com a interrupção do tratamento^{66,67}.

A administração concomitante com agentes que promovem anabolismo ósseo, como o PTH, também tende a se tornar uma forma de tratamento promissor. Essa associação tanto aumenta a densidade mineral óssea quanto reduz o *turnover* ósseo^{66,67}.

Células dendríticas e linfócitos B e T têm receptores nucleares RANK e por isso podem ser alvos de ação do Denosumab, porém as ocorrências de infecções ou neoplasias nos pacientes em regime de Denosumab não foram significativas, mesmo assim são necessários mais estudos para maior segurança nesse tipo de tratamento⁶⁶.

O Denosumab é administrado em injeções subcutâneas em intervalos trimestrais ou semestrais. As doses mais efetivas são de 30mg, nos intervalos trimestrais e de 60mg nos semestrais. O seu tempo de meia-vida plasmático é longo o que promove uma ação mais rápida na redução dos níveis séricos dos marcadores de reabsorção óssea do que os bisfosfonados, como o alendronato^{66,67}.

Esse tipo de medicação também está sendo utilizado no tratamento de mieloma múltiplo e de metástases ósseas, sendo indicado no tratamento a curto e longo prazo da osteoporose.

CONCLUSÃO

O tratamento atual da osteoporose está sobre 3 pilares: a diminuição da velocidade de reabsorção óssea (anti-reabsortivos), a construção de novas unidades ósseas (construtores ósseos) ou em ambos os mecanismos, sempre associados à reposição de Cálcio e Vitamina D.

A maioria dos medicamentos disponível para o tratamento da osteoporose é da classe dos antireabsortivos orais, diários ou semanais, do tipo bisfosfonados. O PTH, um dos poucos construtores ósseos, tem uma via de administração subcutânea e um preço ainda proibitivo para uso na clínica diária.

O ibandronato, bisfosfonado oral, vem com uma vantagem na administração mensal, embora os estudos originais usaram a dose de 5 mg/dia.

O ranelato de estrôncio possui dupla ação, pois além de ser um antireabsortivo, é um construtor ósseo. Os resultados dos estudos com ranelato são positivos, mas as suas doses são diárias e já disponíveis no Brasil.

Tem-se sugerido um esquema alternado de medicações, com o uso de PTH por um período de 6 meses seguido de bisfosfonado por 6 meses e depois 6 meses de "descanso" ósseo (sem medicação) e após isso reinicia novo ciclo.

Quanto a calcitonina não se observa indicação como tratamento ou prevenção de osteoporose, tem-se utilizado esta droga como analgesia de fraturas vertebrais.

Outra inovação, ainda não disponível no Brasil, é o ácido zolendrônico - um bisfosfonado com eficácia em doses trimestrais e pode ainda tornar-se anual.

O Denosumab, ou anticorpo anti-rank ligante, apesar de não ser disponível para comércio, vem como mais uma alternativa com tratamentos trimestrais e até semestrais.

A evolução do tratamento para a osteoporose trouxe benefícios como a diminuição de fraturas, melhor adesão ao tratamento e aumento da sobrevida destes pacientes, com conseqüente redução com os custos causados pelas próteses ósseas e internamentos clínicos e cirúrgicos.

O grande desafio está em fazer um bom uso dessas poderosas medicações por um período adequado com boa aderência e a um preço acessível.

Referências

1. THE WHO STUDY GROUP. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **Switzerland: World Health Organization**; 1994.
2. ZERBINI, CAF. Osteoporose: uma revisão. **Jovem Médico**. 1998;2:89-94.
3. CAMPOS, LMA; LIPHAUS, LB; SILVA, AAC; PEREIRA, RMR. Osteoporose na infância e na adolescência. **J. Pediatria**. 2003; 79(6):481-8.
4. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. **NIH Consensus Statement**, n.111.2000; 17:1-36.
5. RIGGS, BL; MELTON, LJ. The Worldwide problem of osteoporosis: insight afforded by epidemiology. **Bone**. 1995;17(5 Suppl): S505-11.
6. PINTO, N; et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. **Rev. Bras. Reumatol.**; 42 (6): 343-354, nov/dez. 2002.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA – SB-Dens. Consenso Brasileiro em Densitometria. **Site da Sbdens** de 18/08/2003 a 15/04/2004, set. 2003, acessado em 10/04/2004.
8. FLEISCH, H; RUSSELL, RG; FRANCIS, MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution *in vitro* and bone resorption in tissue culture and *in vivo*. **Science** 1969;165:1262-4.
9. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. **JAMA** 2001;285:785-95.

10. HODGSON, SF; WATTS, NB; BILEZIKIAN, JP; CLARKE, BL; GRAY, TK; HARRIS, DW; et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. **Endocr. Pract.** 2003;9:544-64.
11. RUSSELL, RG; MÜHLBAUER, RC; BISAZ, S; WILLIAMS, DA; FLEISH, H. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats. **Calcif. Tissue Res.** 1970;6: 183-96.
12. NANCOLLAS, GH; TANG, R; PHIPPS, RJ; HENNEMAN, Z; GULDE, S; WU, W; et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. **Bone**, 2005 [Electronic publication ahead of print].
13. BENEDICT, JJ. The physical chemistry of the diphosphonates-its relationship to their medical activity. In: Donarh A, Courvoisier B, editors. Symposium Cemo, Centre D'Etude des Maladies Osteoarticulaires de Geneve (IV), 1-19. 1982. **Diphosphonates and bone Geneva: Editions Medicine et Hygiene**; 1990. p. 7-9.
14. FLEISH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocr. Rev.** 1998;19:80-100.
15. GREEN, JR; MULLER, K; JAEGGI, KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. **J Bone Miner Res** 1994;9:745-51.
16. EBETINO, FH; BARNETT, BL; RUSSELL, RGG. A computational model delineates differences in hydroxyapatite binding affinities of bisphosphonates in clinical use. **J Bone Miner Res** 2005;20(Suppl 1):S259 [Abstract SU306].
17. BELLIDO T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. **J Clin Invest** 1999;104:1363-74.
18. PLOTKIN, LI; AGUIRRE, JI; KOUSTENI, S; MANOLAGAS, SC; BELLIDO, T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. **J Biol Chem** 2005;280:7317-25.
19. EBETINO, FH; ROZÉ, CN; MC KENNA, CE; BARNETT, BL; DUNFORD, J; RUSSELL, RGG; et al. Molecular interaction of nitrogen-containing bisphosphonates within farnesyl diphosphate synthase. **J Organomet Chem** 2005;690: 2679-87.
20. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2005.** Rio de Janeiro: Jornal Brasileiro de Medicina, 2005.
21. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2006.** Rio de Janeiro: Jornal Brasileiro de Medicina, 2006.
22. **Vade - Mécum de Medicamentos Tomo I e II.11ª ed.** São Paulo: Soriak, 2005.
23. MC CLUNG, M; CLEMMESSEN, B; DAIFOTIS, A; et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. **Ann Intern Med** 1998; 128:253-61.
24. RAVN, P; BISTRUP, M; WASNICH, RD; et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss; four-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med** 1999;131:935-42.
25. TONINO, RP; MEUNIER, PJ; EMKEY, R; et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-years treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3109-15.
26. BLACK, DM; THOMPSON, DE; BAUER, DC; et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. Fracture Intervention trial Research Group. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4118-4124.
27. MORTENSEN, L; CHARLES, P; BEKKER, PJ; et al. Risedronate Increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:396-402.
28. HARRIS, ST; WATTS, NB; GENANT, HK; et al. Effects Of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. **JAMA** 1999;282:1344-52.
29. REGINSTER, JY; MINNE, HW; SORESEN, OH; et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. **Osteoporos Int** 2000;11:83-91.
30. MC CLUNG, MR; GEUSENS, P; MILLER, PD; et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture elderly women. Hip Intervention Program Study Group. **N Engl J Med** 2001;344:333-40.
31. BAUSS, F; RUSSELL, RGG. Ibandronate in osteoporosis: pre-clinical data and rationale for intermittent dosing. **Osteoporos Int** 2004;15:423-33.
32. BAUSS, F; WAGNER, M; HOTHORN, LH. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. **J Rheumatol** 2002;29:990-8.
33. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 1994.
34. REID, DM. Once-monthly dosing: An effective step forward. **Bone** 38 (2006) S18-S22.
35. LALLA, S; HOTHORNA, LA; HAAG, N; BADER, R; BAUSS, F. Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. **Osteoporos Int** 1998;8:97-103.
36. MASHIBA, T; HIRANO, T; TURNER, CH; FORWOOD, MR; JOHNSTON, CC; BURR, DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. **J Bone Miner Res** 2000;15:613-20.
37. KURTH, AH; EBERHARDT, C; MÜLLER, S; STEINACKER, M; SCHWARZ, M; BAUSS, F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. **Bone** 2005;37:204-10.
38. RIED, I. R.; et al. Intravenous Zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. **N England J Med**, Vol 346, No. 9 p.653-61.
39. SOUZA, S. C. M.; BORGES, C. T. L.; JORGETTI, V.; PEREIRA, R. M. R. The effect of intravenous zoledronic acid on glucocorticoid-induced multiple vertebral fractures in juvenile systemic lupus erythematosus. **Rev. Hosp. Clin.** v.59 n.5 São Paulo 2004.
40. THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal Of The North American Menopause Society 2002;9:84-101.
41. REPCHINSKY, C. **Compendium of pharmaceuticals and specialties.** 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001:236-7.
42. REPCHINSKY, C. **Compendium of pharmaceuticals and specialties.** 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001:244-5.
43. OVERGAARD, K; HANSEN, MA; JENSEN, SB; CHRISTIANSEN, C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose response study. **BMJ** 1992;305:556-61.
44. CHESNUT, CH III; SILVERMAN, S; ANDRIANO, K; et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF study group. **Am J Med** 2000;109:267-76.
45. PUN, KK; CHAN, LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. **Clin Ther** 1989;11:205-9.
46. VAN DER SLUIS, IM; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, SMPF. Osteoporosis in childhood: bone density in children in health and disease. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2001;14:817-32.
47. CASSIDY, JT. Osteopenia and osteoporosis in children. **Clin Exp Rheumatol.** 1999;17:245-50.
48. NEER, RM; ARNAUD, CD; ZANCHETTA, JR; PRINCE, R; GAICH, GA; REGINSTER, JY; et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Eng J Med.** 2001;344(19):1434-41.
49. MACINTYRE, I. The hormonal regulation of extracellular calcium. **Brit Med Bull** 1986;42:343-52.
50. WHITFIELD, JF; MORLEY, P; WILLICK, GE. The bone-building action of the parathyroid hormone. Implications for the treatment of osteoporosis. **Drug Aging** 1999;15:117-29.

51. REEVE, J; MEUNIER, PJ; PARSONS, JA; et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involuntional osteoporosis: a multicentre trial. **Br Med J** 1980;280:1340-4.
52. TAM, CS; HEERSCHKE, JNM; MURRAY, TM; PARSONS, JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. **Endocrinology** 1982;110:506-12.
53. HORWITZ, M; STEWART, A; GREESPAN, SL. Editorial: Sequential parathyroid hormone/alendronate therapy for osteoporosis robbing Peter to pay Paul? **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2127-8.
54. FINKELSTEIN, JS; HAYES, A; HUNZELMAN, JL; WYLAND, JJ; LEE, H; NEER, RM. The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. **N. Engl. J Med** 2003; 349:1216-26.
55. SELYE, H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. **Endocrinology** 1932;16:547.
56. KALU, DN; PENNOCK, J; DOYLE, FH; FOSTER, GV. Effect of parathyroid hormone on metaphyseal bone in the rat. **J Endocrinol** 1970;48:VI.
57. DIETRICH, TW; CANALIS, EM; MAINA, DM; RAISZ, LG. Hormonal control of bone collagen synthesis *in vitro*: effects of parathyroid hormone and calcitonin. **Endocrinology** 1976;98:943-9.
58. REEVE, J; TREGGAR, GW; PARSONS, JA. Preliminary trial of low doses of human parathyroid 1-34 peptide in treatment of osteoporosis. **Calcif Tissue Res** 1976;21(Suppl):469-77.
59. PLIAM, NB; NYIREDY, KO; ARNAUD, CD. Parathyroid hormone receptors in avian bone cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 1982;79:2061-93.
60. FULEIHAN, GE. Strontium Ranelate-A Novel Therapy for Osteoporosis or a Permutation of the same? **N. Engl. J. Med.** 2004; jan, 350:355
61. www1.capes.gov.br/estudos/dados/2004/42002010/008/2004_008_42002010023P9_ProjPesq.pdf, acessado em 22/05/2006
62. www.bonde.com.br/folha/folhad.php?id=22878&dt=20060130, acessado em 22/05/2006
63. MEUNIER, PJ; ROUX, C; SEEMAN, E; ORTOLANI, S; BARDUSKI, JE; SPECTOR, T; CANNATA, J; BALOGH, A; LEMMEL, E; NIELSEN, SP; RIZZOLI, R; GENANT, H; REGISNTER, J. The effects of strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. **N. Engl. J. Med.** 2004; jan, 350:355
64. www.sobrao.com.br/Boletim_15pdf, acessado em 22/05/2006
65. www.endocrino.org.br/folhasbem/09/materias/materia_17.htm-3k, acessado em 22/05/2006
66. MC CLUNG, M.R.; LEWIECKI, E.M.; COHEN, S.B.; BOLOGNESE, M.A.; WOODSON, G.C.; MOFFETT, A.H.; PEACOCK, M.; MILLER, P.D.; LEDERMAN, S.N.; CHESNUT, C.H.; LAIN, D.; KIVITZ, A.J.; HOLLOWAY, D.L.; ZHANG, C.; PETERSON, M.C.; BEKKER, P.J.. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. **N. England. J. Med.**: 354 (8) 821-31, fev 2006
67. WHYTE, M.P. The Long and the Short of Bone Therapy. **N. England. J. Med.**: 354 (8) 860-3, fev 2006.
68. Bilezikian JP, Rubin MR. Combination/sequential therapies for anabolic and antiresorptive skeletal agents for osteoporosis. **Curr Osteoporos Rep.** 2006 Mar;4(1):5-13.

Recebido em 02- 05- 2006

Revisado em 10-05-2006 e 19-05-2006

Aceito em 29- 05- 2006

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

MINI REVISÃO

HEPATITE C E DIABETES

EDUARDO DOUBRAWA *

Descritores: Hepatite C, Diabetes Mellitus, Doença Hepática
Key words: Hepatitis C, Diabetes Mellitus, Liver disease

Resumo

Esta revisão de literatura, tem a intenção de relatar os aspectos referentes à associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e o desenvolvimento de *diabetes mellitus* (DM). Existem relatos de uma forte associação epidemiológica entre a infecção pelo HCV e *diabetes mellitus* do tipo 2. Diversos mecanismos parecem estar envolvidos neste processo. Trabalhos realizados mostram a resistência insulínica, a disfunção de células beta pancreáticas, altos níveis de TNF-alfa e a terapia com interferon-alfa como mecanismos potenciais. Estudos também mostram um aumento da incidência de DM em pacientes HCV positivos após transplante hepático e renal. Por fim, há evidências de associação entre DM e o desenvolvimento de hepatocarcinoma em pacientes HCV positivos. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:554-557.**

Abstract

In this article, we reviewed the association between HCV infection and diabetes mellitus. There is a strong epidemiologic association between HCV infection and type 2 diabetes mellitus. Several mechanisms are implicated in this process. Several studies consider the insulin resistance, beta pancreatic cells dysfunction, high levels of TNF-alfa and the therapy with interferon-alfa as potential mechanisms. Studies also related an increase in the incidence of DM in HCV patients after renal or liver transplantation. Finally, there are evidences of an association between DM and the development of hepatocarcinoma in HCV positive patients. **Endocrinol diabetes clin exp 2006;3:554-557.**

INTRODUÇÃO

Cerca de um terço dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) desenvolvem *diabetes mellitus* tipo 2 (DM). Esta prevalência é muito maior do que a observada na população geral e nos pacientes com outras doenças hepáticas, como a infecção pelo vírus da hepatite B, doença hepática alcoólica ou cirrose biliar primária¹. Baseando-se nestes dados, esta mini revisão abordará aspectos referentes à associação entre hepatite C e *diabetes mellitus*.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Hepatite C

A incidência da infecção pelo vírus da Hepatite C chega a 30.000 novos casos ao ano nos Estados Unidos. Estudos mostram uma prevalência de cerca de 4 milhões de norte-americanos infectados, sendo que cerca de 2,7 milhões dentre esses apresentam doença persistente^{1,2}. A principal manifestação clínica da infecção pelo HCV é a cirrose hepática. A doença crônica hepática associada ao HCV é responsável por

cerca de 8 a 10 mil mortes ao ano nos EUA, e também por cerca de 25% dos transplantes hepáticos realizados².

No Brasil, estima-se uma incidência de cerca de 7 mil novos casos ao ano e no Paraná, cerca de 500 novos casos³.

Diabetes Mellitus

O *diabetes mellitus* é uma doença metabólica poligênica, multifatorial, caracterizada por hiperglicemia crônica causada por defeitos na secreção, ação da insulina, ou ambos^{1,4}. No Brasil, estima-se que 7,6% da população é portadora de *diabetes mellitus*. A taxa de mortalidade específica por diabetes no Brasil é de cerca de 20 óbitos para cada grupo de 100.000 habitantes³.

Associação entre diabetes e hepatite C

Vários estudos têm demonstrado uma prevalência mais elevada de diabetes do tipo 2 em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C em comparação com outras doenças hepáticas, como por exemplo a hepatite B e doença hepática colestativa². Um deles, demonstrou ocorrência de 19,5% de diabetes em pacientes com hepatite C crônica, contra 8,37% em pacientes com hepatite B crônica ($p < 0,01$)^{2,6}. Thuvhulath *et al* encontraram uma taxa de diabetes de 19,6% nos indivíduos HCV positivos, contra 11,5% nos controles⁴. Outro relato encontrou um aumento de três vezes na prevalência de anormalidades no metabolismo da glicose em pacientes HCV positivos com hepatite crônica, comparado a indivíduos HCV negativos (32 vs 12%; $p = 0,0003$)⁵. Isto sugere uma associação, não somente com a cirrose hepática, mas com a infecção pelo HCV especificamente⁷.

Segundo Mehta, a infecção pré-existente pelo vírus da hepatite C pode aumentar o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 em pacientes com fatores de risco reconhecidos para diabetes; história familiar, sedentarismo, obesidade visceral⁸. Quanto à idade, encontrou-se uma associação maior entre HCV e DM nos pacientes entre 35 a 49 anos de idade (OR 3,3; 95% IC 1,4-8,0)⁹. Em relação à raça, pode-se dizer que há uma maior prevalência de diabetes em indivíduos negros infectados pelo vírus da hepatite C (33,3% vs. 13,2%, $p < 0,03$)⁴.

Petit *et al*, mostraram resultados indicadores de que idade avançada, obesos, presença de fibrose hepática severa e história familiar de diabetes são fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de diabetes¹⁰.

Enfim, a associação entre diabetes e hepatite C foi observada consistentemente em diversas populações diferentes e esta associação parece ser mais forte entre os pacientes com doença hepática mais severa².

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

*Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail : omedica@onda.com.br

Quadro 1 - POSSÍVEIS CAUSAS DO DM EM PACIENTES PORTADORES DE HCV

- 1- **Insulinorresistência**
 - a- Alteração na sinalização da insulina
 - b- Insulinorresistência associada à esteatose
- 2- **Sobrecarga de Ferro**
 - a- Aumento do estresse oxidativo (?)
 - b- Pacientes com HCV têm ferritina elevada
- 3- **Terapia com Interferon alfa para hepatite C**
 - a- Alteração autoimune
 - b- Insulinorresistência
- 4- **Fibrose progressiva**
- 5- **Diminuição da secreção de insulina por efeito direto do vírus na célula beta**

Adaptado MUGO M et al ref 7

Resistência insulínica

Diversos mecanismos têm sido sugeridos, o mais importante deles parece ser a resistência insulínica⁷.

A cirrose hepática parece ser o evento mais importante no desenvolvimento da resistência insulínica, no entanto, o diabetes é cada vez mais freqüente, em indivíduos não portadores de cirrose hepática sugerindo interferência de outros fatores além da lesão hepática^{2,5,10}.

Estudos demonstram que a resistência insulínica em pacientes infectados pelo HCV não diabéticos, está relacionada ao grau de fibrose hepática, que ocorre mesmo em estágios iniciais da infecção pelo HCV¹⁰. Zein *et al* encontraram uma prevalência maior de DM e insulinorresistência em pacientes HCV positivos com doença histológica avançada em comparação com pacientes com alterações histológicas leves ($p=0,008$)¹¹. Sugere-se que proteínas codificadas pelo HCV poderiam alterar a sinalização intracelular da insulina explicando a diminuição da sensibilidade insulínica e a ocorrência de desregulação glicêmica, mesmo antes do estágio cirrótico¹². A resistência insulínica portanto, seria desencadeada em decorrência do efeito direto do vírus da hepatite C nas vias intracelulares de sinalização da insulina assim como também estaria relacionada a esteatose hepática. A insulina ao ligar-se à unidade tirosinoquinase de seu receptor fosforila seus substratos de receptores sendo o de maior importância o IRS1 que serve de ancoradouro para moléculas sinalizadoras com domínios SH2, SH3 envolvidas no metabolismo da glicose, lipídios, crescimento e diferenciação celular. Uma dessas proteínas é a fosfatidilinositol 3 quinase (PI3) responsável pela sinalização da insulina para o metabolismo da glicose, via AKT (proteína quinase A). Em indivíduos infectados com o HCV a atividade da insulina via IRS1 estaria diminuída com prejuízo de sua sinalização intracelular. Não foi comprovado no entanto alteração da insulina via MAPKinase (mitogen activated protein kinase) responsável pelo crescimento celular^{5,6,7,8,31}. O acúmulo intracelular de gordura é também uma causa conhecida de resistência insulínica⁷. Um terceiro fator poderia contribuir para o hiperinsulinismo encontrado em portadores de HCV: a diminuição da degradação da insulina em nível hepático levando ao aumento, falsamente positivo, do HOMA resistência (*Homeostasis Model Assessment*), uma das medidas, na prática clínica da insulinorresistência. No entanto isto também acontece em outros tipos de hepatopatias HCV negativas e sem aumento da frequência de DM, portanto esta não parece ser a explicação mais plausível para a insulinorresistência nesta patologia^{7,10,12}.

A esteatose hepática atualmente está entre os fatores participantes do síndrome metabólico. Um estudo recente mostrou que o acúmulo de ácido graxo intra-hepático leva a ativação da fosforilação da via serinoquinase do IRS1 causando alteração da sinalização intracelular da insuli-

na^{7,31}. O excesso de ácido graxo poliinsaturado, todos os da família n3, leva ao bloqueio da ativação de enzimas chaves na glicólise e lipogênese^{7,33}. Uma vez estabelecida a hiperglicemia, esta aumenta a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) podendo este achado explicar a associação entre severidade da lesão hepática e diabetes^{7,34}.

TNF-alfa

Níveis elevados de TNF-alfa estão também associados ao desenvolvimento de resistência insulínica⁷. Sabe-se que o TNF-alfa interfere nas vias de sinalização intracelular da insulina^{13,30}. Vários estudos têm relatado aumento sérico do TNF-alfa, de seus receptores de superfície celular (sTNFR 1 e sTNFR 2) e suas relações como o HOMA IR; sugerindo ser o TNF alfa o provável desencadeante do DM tipo 2 em pacientes HCV positivos^{2,7,14}. O TNF-alfa diminui a fosforilação do IRS1 em treonina aumentando a fosforilação via serina o que induz a insulinorresistência.

No entanto esta alteração no receptor da insulina não consegue explicar a associação com DM, pois outras hepatopatias também cursam com o TNF-alfa elevado sem desencadeamento do DM^{7,13,14}. Sugere-se, por outro lado que a resposta imunológica excessiva via TNF-alfa pode ser um dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DM nesse grupo de pacientes¹⁴. A ativação do TNF-alfa leva a uma resposta autoimune mediada pelos linfócitos Th2 que secretam interferon gama, citoquina importante que é capaz de ativar o TNF-alfa e seus receptores^{14,35}. Esta ativação e a quantidade de TNF-alfa e seus receptores circulantes seriam proporcionais ao dano hepático^{7,35}.

Disfunção de células Beta

Masini et al mostrou que o HCV pode infectar células beta pancreáticas de humanos. A presença de infecção pelo HCV em células beta pancreáticas está associada com alterações morfológicas celulares e com disfunção das células das ilhotas. Atualmente comprovou-se que a secreção de insulina está íntegra e pelo contrário até aumentada nos primeiros estágios da infecção comprovado pelo HOMA beta (avaliação de secreção da célula beta) e pelo teste do glucagon mostrando com isto de que não há diminuição da secreção da insulina^{7,30}. Relatou-se também, que os defeitos funcionais da secreção da insulina de doadores HCV positivos podem contribuir para o desenvolvimento de diabetes em indivíduos receptores predispostos¹⁵.

Outros estudos mostram que o vírus da hepatite C tem homologia com auto antígenos da ilhota pancreática o que poderia levar a uma reação de auto imunidade contra a célula beta^{15,30}. Piquer et al sugerem que a auto-imunidade contra células beta não está associada com a infecção pelo vírus C. Em seu trabalho demonstrou que não há um aumento de anticorpos contra células beta após a terapia com interferon em pacientes infectados pelo HCV¹⁶.

Relação com o genótipo do HCV

Um trabalho analisou a incidência de diabetes tipo 2 em pacientes com hepatite C, hepatite B, e genótipo do HCV. A incidência de diabetes em pacientes com hepatite C crônica foi de 32,79%, mais alta do que os pacientes com hepatite B, que foi de 9,84% e no grupo controle (8,39%). A taxa de infecção nos pacientes portadores de hepatite C foi maior naqueles com genótipo HCV 1b (40,59%). Também detectou-se que os níveis séricos de ALT e bilirrubinas eram maiores nos pacientes com hepatite C e diabetes¹⁷.

Sobrecarga de ferro

Associação significativa entre níveis séricos elevados de ferritina e novos diagnósticos de DM2 têm sido de-

monstrada. Um aumento dos estoques de ferro é um achado comum em mais de 40% dos pacientes com infecção pelo HCV⁷.

Por outro lado, um trabalho demonstrou que o diabetes, estava relacionado a níveis elevados da concentração sérica da ferritina e que sendo esta é uma proteína reagente de fase aguda, pró-oxidante relacionava-se mais com o grau de insulinoresistência e hiperglicemia do que com a infecção pelo HCV. Este fato sugere o envolvimento do estresse oxidativo na gênese da doença gordurosa hepática não alcoólica e da esteatohepatite^{7,32}. A sobrecarga de ferro hepática interfere na ação da insulina em inibir a neoglicogênese hepática³⁵. Assim, a presença de diabetes deve ser levada em conta quando é feita avaliação do metabolismo do ferro em pacientes infectados pelo HCV^{18,35}.

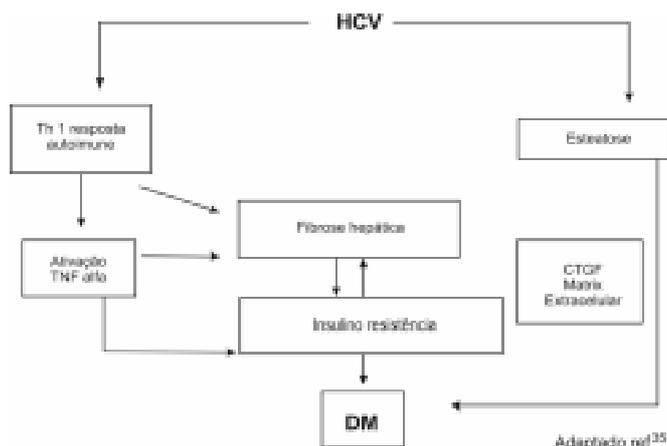
Terapia com Interferon alfa

É sabido que a terapia com interferon alfa contribui para o desenvolvimento de diabetes. O interferon alfa parece estar envolvido com destruição auto-imune de células beta, resistência insulínica e intolerância à glicose⁷. Em 2001 houve relato de 2 casos de início abrupto de diabetes tipo 1 em pacientes que foram submetidos à terapia com interferon alfa para o tratamento da infecção pelo vírus C. Concluiu-se que o diabetes tipo 1 pode ser considerado uma complicação potencial da terapia com interferon^{7,19,20}.

Um outro trabalho sugere que auto-anticorpos contra células das ilhotas e auto-anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico deveriam ser investigados antes e durante a terapia com interferon com o intuito de identificar os indivíduos sujeitos ao alto risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1²¹.

Betterle et al não encontrou uma freqüência aumentada de doenças auto-imunes clínicas ou latentes em pacientes com hepatite C crônica. Entretanto, seu estudo sugeriu que o *screening* para auto-anticorpos (em particular, contra tireóide e pâncreas) antes e durante a terapia com interferon alfa pode ser útil na avaliação dos pacientes com risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes²². Fig1

Figura 1 - Mecanismo da ativação do sistema autoimune pelo HCV



Aterogênese, Diabetes Mellitus e HCV

Infecção por *Chlamydia pneumoniae* ou *Helicobacter pylori* e *Citomegalus* virus têm sido envolvidas no mecanismo de desenvolvimento da aterosclerose. O diabetes também é um fator de risco independente para aterosclerose. Estudos têm mostrado espessamento de carótida precoce em paciente portador de HCV e diabetes. Citoquinas como a Interleucina 6 parece ser responsável pelo dano endotelial, associada a fatores de risco conhecidos como a hipertensão e o fumo. Parece haver uma associação do DM e do HCV no desenvolvimento da aterosclerose, mas no entanto não foi comprovado interferência direta do vírus na

placa aterosclerótica^{7,35}.

ASSOCIAÇÃO COM TRANSPLANTE RENAL E HEPÁTICO

Os estudos são controversos quanto ao aumento da incidência de *diabetes mellitus* após transplante renal em pacientes HCV positivos⁷.

A taxa de incidência de diabetes mellitus após transplante hepático é maior entre os pacientes com infecção pelo vírus C. O diabetes após transplante parece estar associado com infecção direta pelo vírus, desordens autoimunes e o regime imunossupressor, principalmente pelo tacrolimus. A ativação do TNF-alfa pode ser a junção entre diabetes e a infecção pelo HCV²³. Um trabalho realizado mostrou um aumento de 62% na resistência insulínica em pacientes com infecção pelo HCV após transplante ortotópico de fígado.²⁴ Um trabalho demonstrou que o DM pós-transplante renal estava presente em 22,3% dos pacientes HCV positivos, contra 6,5% dos pacientes HCV negativos (p<0,001)^{25,26}.

Abbot et al demonstrou que o diabetes pós-transplante pode contribuir substancialmente para o aumento do risco de óbito associado a rins de receptores HCV positivo²⁷. Fabrizi et al encontraram evidências preliminares que sugerem que a terapia anti-viral, antes do transplante renal, e regimes imunossupressores atuais podem diminuir a ocorrência de diabetes em pacientes infectados pelo vírus C²⁸.

ASSOCIAÇÃO COM HEPATOCARCINOMA

O DM do tipo 2 tem sido implicado como fator contribuinte para o aumento do risco de hepatocarcinoma. Vários mecanismos biológicos têm sido postulados^{7,35}. Fig 2.

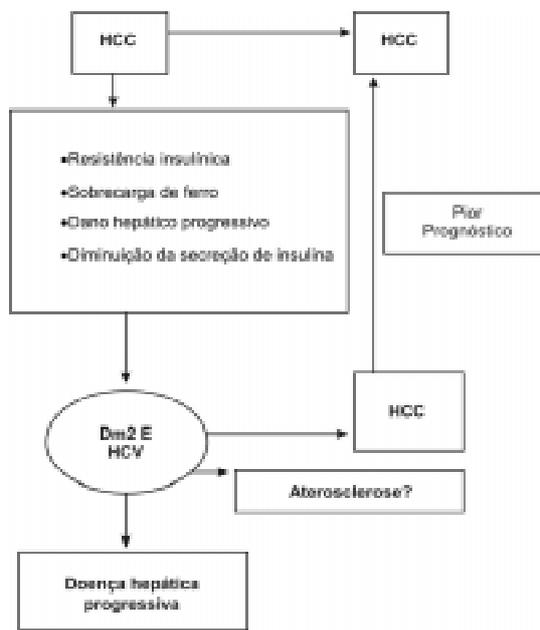


Figura 2 - Mecanismos envolvidos nas interações potenciais entre HCV (infecção pelo vírus C), DM (diabetes mellitus), e hepatocarcinoma (HCC). Adaptado de Mugo, Maryann *The Endocrinologist*, 2006; 16: 41 48

Tazawa et al acompanharam uma amostra de 279 pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C por um período de cerca de 5 anos. Destes 13 pacientes desenvolveram hepatocarcinoma. Como fatores de risco isolados foram encontrados após análises multivariadas, a idade e o *diabetes mellitus*. Concluiu-se que o *diabetes mellitus* pode estar associado com a hepatocarcinogênese em pacientes com doença crônica pelo vírus C^{7,29}.

CONCLUSÃO

Tanto a infecção pelo vírus C quanto o desenvolvi-

mento de *diabetes mellitus* são situações de grande preocupação na prática clínica. Existe uma forte associação epidemiológica entre essas duas doenças, podendo-se concluir que testes de triagem para anormalidades do metabolismo da glicose em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C devem ser considerados.

Referências

- BAHTIYAR G; SHIN JJ; AYTAMAN A; SOWERS JR; MCFARLANE SI. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep*. 2004; 4(3): 194-8.
- SHRUTI H. MEHTA, STEFFANIE A. STRATHDEE, AND DAVID L. THOMAS. Association between Hepatitis C Virus Infection and Diabetes Mellitus. *Epidemiol Rev* Vol. 23, No. 2, 2001.
- DATASUS. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
- THULUVATH PJ; JOHN PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(2):438-41.
- LECUBE A; HERNÁNDEZ C; GENESCA J; ESTEBAN JI; JARDÍ R; SIMÓ R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27(5):1171-5.
- YANG SQ; CHEN HS; JIANG D; WEI L; JI LN; WANG Y. Relationship between chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Zue Za Zhi* 2003; 17 (1);46-9.
- MUGO M; MATTAR R; KURUKULASURIYA R; SOWERS JR. Association of hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. *The Endocrinologist* Vol 16, No. 1,2006.
- MEHTA SH; BRANCATI FL; STRATHDEE SA; PANKOW JS; NETSKI D; CORESH J; SZKLO M; THOMAS DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003;38(1);50-6
- WANG CS; WANG ST; YAO WJ; CHANG TT; CHOU P. Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status. *Am J Epidemiol*. 2003; 158(12):1154-60.
- PETIT JM; BOUR JB; GALLAND-JOS C; MINELLO A; VERGES B; GUIGUET M; BRUN JM; HILLON P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001; 35(2):279-83.
- ZEIN CO; LEVY C; BASU A; ZEIN NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(1); 48-55.
- RATZIU V; HEURTIER A; BONYHAY L; POYNARD T; GIRAL P. Review article: an unexpected virus-host interaction—the hepatitis C virus-diabetes link. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:56-60.
- KNOBLER H; SCHATTNER A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM*, 2005;98(1);1-6.
- KNOBLER H; ZHORNICKY T; SANDLER A; HARAN N; ASHUR Y; SCHATTNER A. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(12):2751-6.
- MASINI M; CAMPANI D; BOGGI U; MENICAGLI M; FUNELN; POLLERA M. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care*, vol 28, No 4, 2005
- PIQUER S; HERNÁNDEZ C; ENRIQUEZ J; ROSS A; ESTEBAN JI; GENESCA J; BONIFACIO E; PUIG-DOMINGO M; SIMÓ R. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med*, 2001; 137(1):38-42.
- ZHAO P; WANG JB; JIAO J. Investigation on the incidence of diabetes in chronic hepatitis C patients and their HCV genotypes. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Zue Za Zhi*, 2006;14(2);86-8.
- LECUBE A; HERNÁNDEZ C; GENESCA J; ESTEBAN JI; JARDÍ R; GARCÍA L; SIMÓ R. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*, 2004;27(11):2669-75.
- RECASENS M; AGUILERA E; AMPURDANÉS S; SÁNCHEZ TAPIAS JM; SIMÓ O; CASAMITJANA R; CONGET I. Abrupt onset of diabetes during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Diabet Med*. 2001; 18(9):764-7.
- TAHRANI A; BOWLER L; SINGH P; COATES P. Resolution of diabetes in type 2 diabetic patient treated with IFN-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006;18(3); 291-3.
- FABRIS P; FLOREANI A; TOSITTI G; VERGANI D; DE LALLA F; BETTERLE C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18(6):549-58.
- DELLERLE C; FABRIS P; ZANCHETTAR; PEDINI B; TOSITTI; BOSI E; LALLA F. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alfa therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* vol. 23: 1177-1181, 2000.
- YUN MA; WEN-WEI YAN. Chronic hepatitis C virus infection and post-liver transplantation diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2005;11(39):6085-6089.
- DELGADO-BORREGO A; CASSON D; SCHOENFELD D; SOMSOUK M; TERELLA A; JORDAN SH; BHAN A; BAID S; COSIMI AB; PASCUAL M; CHUNG RT. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation*.2004;77(5):703-10.
- LÓPEZ HIDALGO R; GENTIL MA; ACOSTA D; ESCOBAR MJ; SÁNCHEZ IBÁÑEZ R; ASTORGA R. Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients. *Nefrologia*, 2004; 24(6):572-8.
- GENTIL MA; LUNA E; RODRIGUEZ-ALGARRA G; OSUNA A; GONZÁLEZ-MOLINA M; MAZUECOS A; CUBERO JJ; DEL CASTILLO D. Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(5):887-91.
- ABBOTT KC; LENTINE KL; BUCCI JR; AGODOA LY; KOFF JM; HOLTZMULLER KC; SCHNITZLER MA. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3166-74.
- FABRIZI F; LAMPERTICO P; LUNGHI G; MANGANO S; AUCELLA F; MARTIN P. Review article: hepatitis C virus infection and type-2 diabetes mellitus in renal diseases and transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(6):623-32.
- TAZAWA J; MAEDA M; NAKAGAWA M; OHBAYASHI H; KUSANO F; YAMANE M; SAKAI Y; SUZUKI K. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(4):710-5.
- ALBERT LECUBE, CRISTINA HERNANDEZ, JOAN GENESCA, RAFAEL SIMO Proinflammatory Cytokines, Insulin Resistance, and Insulin Secretion in Chronic Hepatitis C patients *Diabetes Care* 2006;29:1096–1101
- WHITE MF, KAHN CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem*.1994;269:1– 4.
- PETERSON KF, BEFROY D, DUFOUR S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role of insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140 –1142.
- HUI JM, SUD A, FARRELL GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125:1695–1704.
- PARADIS V, PERLEMUTER G, BONVOUST F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001;34:738 –774.
- ALBERT LECUBE, CRISTINA HERNANDEZ, JOAN GENESCA, RAFAEL SIMO Glucose Abnormalities in Patients with Hepatitis C Virus Infection Epidemiology and pathogenesis *Diabetes Care* 2006; 29: 1140- 1148.

Recebido em 06-04-2006

Revisado em 20-04-2006

Aceito em 27-04-2006

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM ARTRITE REUMATÓIDE

MARINA FURLAN*
RAFAELLA GAYA ROSA*
RENATA STOEBERL*
MARILIA B SILVA*
THELMA L SKARE*

Descritores: Artrite Reumatóide, Tireóide, Síndrome de Sjögren
Key words: Arthritis Rheumatoid, Thyroid and Sjögren's Syndrome

Resumo

A disfunção tireoidiana é encontrada com frequência em pacientes com collagenoses.

Objetivo: Estudar a prevalência do hipotireoidismo em pacientes com Artrite Reumatóide (AR) e sua influência no decurso desta patologia reumatológica.

Método: Foram revisados os prontuários de 123 pacientes de AR para idade, sexo, tempo de diagnóstico, fator reumatóide (FR), fator antinuclear (FAN), Síndrome de Sjögren secundária, nódulos reumatóides, alterações oculares (esclerite/afinamento corneano), índice funcional, HAQ (*health assesment questionnaire*) e função tireoidiana.

Resultados: Dos 123 pacientes, 109 eram mulheres e 14 homens, com média de idade de 43,4±13,5 anos e tempo de diagnóstico entre 6 e 447 meses. Destes 99 (80,4%) tinham função tireoidiana normal, 21 (17,07%) hipotireoidismo e 3 (2,43%) hipertireoidismo. Nos pacientes com AR e hipotireóides, 76,1% e 21,5% tinham FR e FAN positivos respectivamente; nos pacientes sem alteração da função tireoidiana, 71,7% eram FR positivo e 21,2% eram FAN positivo. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, quando comparados quanto à frequência de Sjögren secundário, nódulos reumatóides, alterações oculares, HAQ, índice funcional.

Conclusão: A prevalência de disfunção da tireóide em AR foi de 19,5% sendo bem mais comum o hipotireoidismo. O aparecimento da disfunção tireoidiana não influenciou em nenhuma das características clínicas ou sorológicas da AR. *Endocrinol diabetes clin exp 2006:3:558-561.*

Abstract

Thyroid dysfunction is very frequent in patients with systemic vascular diseases.

Objective: To study the prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis patients (RA) and its influence in the course of this rheumatic disease.

Methods: We studied 123 rheumatoid arthritis patients' charts for age, disease duration, rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA), secondary Sjögren's syndrome, rheumatoid nodules, eye involvement (scleritis and corneal melting), functional index and HAQ (*health assesment questionnaire*), and thyroid function.

Results: Of these 123 patients 109 were women and 14 were men with mean age of 43,4 ± 13,5 and disease duration from 6 to 447 months. In this population, 99 (80,45%) had normal thyroid function, 21 (17,07%) had hypothyroidism and 3 (2,43%) had hyperthyroidism. In the patients with RA and hypothyroidism, 76,1% and 21,5% had positive RF and ANA; in patients without thyroid dysfunction, 71,7% and 21,2% were RF and ANA positive. We could not find significant differences in the frequency of secondary

Sjögren, rheumatoid nodules, eye involvement, HAQ or functional index.

Conclusions: The prevalence of thyroid dysfunction in RA patients was of 19,5% with hypothyroidism being the most common finding. Thyroid dysfunction didn't change clinical or serological characteristics of RA. *Endocrinol diabetes clin exp 2006:3:558-558.*

INTRODUÇÃO:

A associação entre doenças de auto-imunidade num mesmo indivíduo é uma observação comum e tal fato tem sido atribuído à presença de um terreno genético facilitador¹. A ocorrência de doenças tireoidianas como Graves ou tireoidite de Hashimoto em pacientes com doenças reumáticas como artrite reumatóide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma dessas associações bem descritas², a qual deve ser buscada ativamente dada à superposição de manifestações clínicas das doenças reumáticas com as da tireóide. Tanto as primeiras quanto as segundas podem cursar com artralguas, mialgias, fadiga e distúrbios do sono. O tratamento, entretanto, é diferente e deve ser individualizado se alguém se propõe a manejar adequadamente estas enfermidades.

O presente estudo foi feito no intuito de verificar a prevalência de alterações tireoidianas nos pacientes locais com AR e analisar se pacientes com AR e com disfunção tireoidiana diferem clinicamente, epidemiologicamente ou sorologicamente daqueles com AR eutireoidianos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS:

Foram revisados os prontuários de 123 pacientes com AR, do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com pelo menos 4 critérios do *American College of Rheumatology* para esta patologia. Nenhum dos pacientes estudados tinha sofrido tireoidectomia ou estava em uso de amiodarona.

Foram avaliados os seguintes dados: idade e sexo do paciente, função de tireóide (pela dosagem de T3, T4 e TSH), tempo de doença, presença de nódulos reumatóides, presença de fator reumatóide (teste do látex) e do fator antinuclear (FAN), presença de Síndrome de Sjögren secundária, ocorrência de envolvimento ocular (esclerites e/ou afinamento da esclera), qualidade de vida medida pelo *Health Assesment Questionnaire*³ (tabela 1) e Índice Global Funcional para Artrite Reumatóide⁴ (tabela 2).

Para diagnóstico de Síndrome de Sjögren foram usados os critérios Europeus⁵ (tabela 3).

Para estudo estatístico foram feitas tabelas de frequência e de contingência. Para dados nominais usou-se o teste de Fisher e do qui-quadrado para cálculo de associação; para variáveis contínuas usou-se o teste de Mann Whitney. Significância adotada de 5%.

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

TABELA 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

TABELA 2- ÍNDICE FUNCIONAL GLOBAL DO PACIENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

CLASSE 1	Completamente capaz de realizar suas atividades diárias
CLASSE 2	Capaz de atividades de auto-cuidado e trabalho. Evita atividades de lazer.
CLASSE 3	Capaz de auto-cuidado mas não realiza trabalho e atividades de lazer
CLASSE 4	Incapaz de cuidar de si mesmo

TABELA 3 -CRITÉRIOS EUROPEUS PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE SJÖGREN

<ul style="list-style-type: none"> • sintomas oculares (por, pelo menos, 3 meses); • sintomas orais (por, pelo menos, 3 meses); • evidência de queratoconjuntivite seca (pelos testes de Schirmer, Rosa Bengala e/ou tempo de ruptura lacrimal); • sialoadenite focal (biópsia de glândula salivar menor); • evidência instrumental de envolvimento de glândula salivar (medida do fluxo salivar não estimulado, sialografia e cintilografia de parótida); • auto-anticorpos (FAN, FR, anti-Ro, anti-La).
--

RESULTADOS:

Dos 123 pacientes estudados, 109 eram mulheres e 14 homens, com idade de diagnóstico entre 18 e 81 anos (média de 43.4±13.52 anos) e tempo de doença entre 6 e 447 meses (média de 110.2± 95.08 meses).

Dos pacientes estudados, 99 (80,4%) tinham função tireoidiana normal; 21 (17,07%) tinham hipotireoidismo e 3 (2,43%) tinham hipertireoidismo. Gráfico 1

O estudo comparativo das características clínicas e sorológicas entre os grupos com hipotireoidismo e com função tireoidiana normal encontra-se resumido na tabela abaixo:

A população com AR e hipertireoidismo não foi estudada dada a baixa frequência deste achado.

DISCUSSÃO:

O aparecimento de doenças auto-imunes da tireóide

no curso de uma doença auto-imune que não afeta um órgão específico como o LES, a AR e a Síndrome de Sjögren é fato reconhecido². Interroga-se quais os fatores que influem nesta associação. Tais doenças são mais comuns em mulheres e tendem a aparecer no pós parto, sendo, portanto, a influência hormonal, um elemento a ser analisado^{6,7}. Todavia, não só os pacientes com estas doenças têm mais tireoidites de Hashimoto e Doença de Graves mas, também, os seus parentes de primeiro grau, mostrando que esta associação sofre influência de algum tipo de predisposição genética⁸. A agregação dos genes determinantes dos HLA B-8, DR3 ou DR4 em *linkage desequilibrium* é um dos componentes genéticos melhor estudado neste contexto¹.

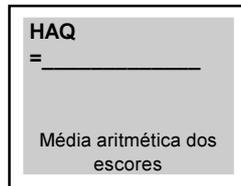
Das doenças reumáticas auto-imunes mais ligadas à ocorrência da disfunção tireoidiana encontra-se a síndrome de Sjögren primária, cuja prevalência é estimada em

TABELA-4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E SOROLÓGICAS DOS PACIENTES COM AR E FUNÇÃO TIREOIDIANA NORMAL OU HIPOTIREOIDISMO

	AR e hipoiteroideos 21 pacientes	AR e tireóide normal 99 pacientes	P
Idade	27 a 71 média 46.6±12,4	18 a 81 média 43.1± 13.6	
Tempo de diagnóstico	6-291 meses media 81.1± 74.32 meses	15-447 meses média 110.0± 91.92 meses	0.169
Sexo	90.4% mulheres	87.8 % mulheres	
Látex	6 (76.1 %) positivos	71 (71,7%) positivos	0.676
FAN	21,05% positivos	21,22% positivos	
SS secundário	10% positivos	26,6% positivos	0.434
Nódulos	2 (9,52%)	10 (10,1%)	
Olho (esclerite/afinamento corneano)	6,6%	5,19%	0.580
HAQ	0.12 a 2.62 média 1.192SD±0.7119	0-2,62 média 0,991SD±0.7185	
Steinbrock	6 pacientes classe 1 4 pacientes classe 2	38 pacientes classe 1, 17 pacientes classe 2, 9 pacientes classe 3, 1 paciente classe 4	0,544

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



até 36%⁹. No LES esta prevalência tem sido encontrada em 5,7% ¹⁰. Na artrite reumatóide juvenil a frequência de doença tireoidiana é de 44,4% quando analisada pela presença de auto anticorpos com disfunção da glândula em até 14,8%¹¹.

Um achado bastante interessante foi descrito por Ruggieri et cols que constatou que, em doenças reumáticas como síndrome de Sjögren primária e artrite reumatóide, a prevalência de auto-anticorpos de tireóide era encontrada em maior porcentagem do que na própria doença tireoidiana¹².

Ao se fazer o estudo presente especulou-se se a ocorrência de doença tireoidiana seria maior nos pacientes de AR que também têm Síndrome de Sjögren secundária. Isto não aconteceu, mostrando que, pelo menos neste parâmetro, existe diferença de comportamento entre as formas primárias e secundárias da Síndrome de Sjögren.

Uma outra pergunta colocada ao se fazer este estudo era em relação aos auto-anticorpos, principalmente o FAN. Sabe-se que a doença tireoidiana por si só tem uma maior frequência deste anticorpo. Os pacientes com AR e doença tireoidiana teriam uma maior prevalência deste anticorpo? A resposta dada por este estudo é de que não.

Por último é interessante notar que a gravidade da AR, medida pela classe funcional global e pelo HAQ ou mesmo pela presença de nódulos reumatóides e ocorrência de esclerite não se correlaciona com a ocorrência de doença tireoidiana.

Resumindo, pode se dizer que:

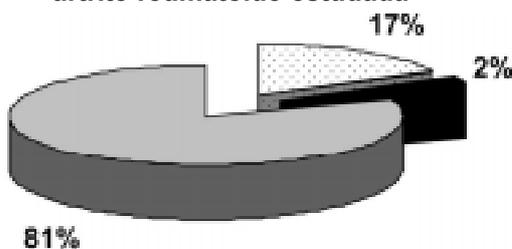
1- A prevalência encontrada de disfunção de tireóide na população local de AR é de 19,5% com predomínio de hipofunção (em 17,07%).

2- A ocorrência de hipotireoidismo não se correlacionou com gravidade da doença, soropositividade ou presença de FAN. Devido à baixa prevalência de hipertireoidismo, este não pode ser adequadamente estudado.

3- Pacientes com Síndrome de Sjögren secundária à AR têm a mesma prevalência de disfunção da tireóide que os portadores de AR sem Sjögren.

Seria interessante completar este estudo com a pesquisa de auto anticorpos tireoidianos nesta população.

Prevalência de disfunção tireoidiana na população de artrite reumatóide estudada



■ hipotireoidismo ■ hipertireoidismo □ função normal

Referências

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. Autoimmunity and autoimmune disease. In Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds) **Immunology**, 5th Ed, Mosby, London 1998, p.367:77.
2. Chan ATY, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic erythematosus lupus and rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2001;40:353-4.

3. 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.
4. Klippel J, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In Klippel J, Dieppe PA (Eds) **Rheumatology.** 2nd Ed, vol.2, Mosby London 1998,A1- A11.
5. Goules A, Masourii S, Tzioufas AG et al. Clinically significant and biopsy documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. **Medicine** 2000; 79(4):241-249.
6. Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jorgensen Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. **Eur J Endocrinol.** 2006 Jan;154(1):21-8.
7. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. **J Gend Specif Med.** 2002;5: 28-37.
8. Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D e Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjögren's syndrome. **Br J Rheumatol** 1993;32:36-40.
9. Ramos-Casals M, Garcia-carrasco M, Cervera R et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. **Medicine (Baltimore)** 2000;79:103-8.
10. Pyne D, Eisenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 2002;61:70-2.
11. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. **Adv Exp Med Biol** 1999;455:55-60.
12. Ruggeri RM, Galletti M, Mandolino MG et al. Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively frequent in these disease. **J Endocrinol Invest** 2002, 25:447-54
13. Tecktonidou MG, Anaplioutou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. **Ann Rheum Dis** 2004; 63:1159-61.

Recebido em 27-04-2006

Revisado em 01-05-2006

Aceito em 08-05-2006

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO
MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

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