



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 7 - NÚMERO 1

JANEIRO - 2007

www.endocrino.com

É possível trabalho multidisciplinar!



Em prol da comunidade!

Todo início de ano vem repleto de esperanças de novos acontecimentos, descobertas e por que não mudanças. Entretanto, para que o novo aconteça é necessário que seja precedido de muito trabalho e do engajamento de pessoas que acreditam que podem inovar.

A partir desta filosofia de trabalho surgiu o PREDICTI (**P**revenção do **D**iabetes e **D**oença **C**ardiovascular na **T**erceira **I**dade) um projeto que ousou e batalhou pelo novo, unindo profissionais da educação física e medicina em benefício da pesquisa científica direcionada aos idosos.

Esta parceria teve início em uma simples conversa com o grupo de pesquisas do departamento de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba que tão logo tomou conhecimento dos nossos objetivos, abraçou a idéia.

O projeto iniciou com a avaliação de mais de 400 mulheres idosas de bairros carentes de Curitiba. Após esta fase, realizamos dois projetos de intervenção nos quais 30 mulheres entre 60 e 70 anos praticaram três meses de atividade física controlada e programada para atender às necessidades físicas e funcionais das mesmas (aulas de *step* e dança aeróbica ou aulas de treinamento neuromuscular).

Esta união pode parecer óbvia já que a prática regular de atividade física possui comprovados benefícios relacionados à saúde, podendo atenuar os efeitos de algumas doenças metabólicas como o diabetes, assim como fazer parte do tratamento destas patologias, reduzindo e em alguns casos dispensando o uso de medicamentos. Está bem estabelecido que a prática regular de exercícios físicos, por si só, aumenta a sensibilidade à insulina, melhora a tolerância à glicose, aumenta os níveis de HDL, reduz os níveis de LDL e de triglicérides, auxilia na redução e manutenção da massa corporal e melhora a função cardiovascular. Entretanto, nós sabemos como são raros os trabalhos científicos no Brasil que apliquem o conceito da interdisciplinaridade, somando conhecimentos e experiências práticas de diferentes áreas relacionadas à saúde.

Para alterar este quadro, precisamos tomar a iniciativa e dar o exemplo de que é possível sim, unir forças. Podemos trabalhar juntos por um mesmo ideal: o avanço do alcance das pesquisas científicas em prol da comunidade.

Hoje, o que era apenas uma idéia se concretizou em um trabalho inovador e que tem produzido frutos dos quais esperamos futuramente obter novas sementes que venham alimentar aqueles que também querem ousar e participar do novo.

Desejo um bom ano de muito trabalho e novas experiências para todos!

Sergio Gregorio da Silva, PhD
Professor Adjunto da UFPR
Tatiane Hallage, Msd
Atividade Física e Saúde - UFPR

Editores Chefes

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

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

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 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 e Juarez Borato



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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Sumário

Editorial.....603

Artigo de revisão

Doença crítica: a importância da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-glândulas. A atuação fundamental da adrenal na sobrevivência.....605

Artigos originais

Comparative study between insulin NPH and glargine in diabetics patients with serious events of hypoglycemia.....615

Predictors of elevated Creactive protein levels in elderly women618

Tópicos em Clínica Médica:

Perfil de segurança no uso de metotrexate para tratamento de doenças reumáticas.....623

Exposição ao tabaco em artrite reumatóide.....626

Relatos de casos

Apresentação de caso e revisão da literatura: linfoma primário da tireóide sem tireoidopatia prévia.....630

Apresentação de caso e revisão da literatura: Coma mixedematoso.....635

Capa: Estudo Predicti

Intervenção através do exercício físico. Interação entre Endocrinologia - Educação Física.

Coleta de Material para detecção dos fatores de riscos para a diabetes e doença cardiovascular em mulheres idosas.

ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA CRÍTICA: A IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GLÂNDULAS A ATUAÇÃO FUNDAMENTAL DA ADRENAL NA SOBREVIVÊNCIA

JEANNE DEBORTOLI GAMA*
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA*

Descritores: Insuficiência Adrenal Relativa, Insuficiência Adrenal Primária, Choque Séptico, Doença Crítica, Corticosteróide
Key-words: Relative Adrenal Insufficiency, Primary Adrenal Insufficiency, Septic Shock, Critical Illness, Corticosteroid

Resumo

O efeito de infecção, trauma e cirurgia de grande porte podem resultar em alterações metabólicas sérias no humano. A resposta inicial ao estresse resulta em proteção guiada pela modulação da resposta do sistema auto-imune, pela conservação do metabolismo crítico em órgãos vitais e poupança do metabolismo protéico. A preservação da resposta natural ao insulto é para a medicina de emergência um dos maiores desafios. Na grande maioria das vezes um organismo saudável é capaz de nos primeiros dias responder de maneira eficaz ao estresse. O desafio existe na persistência do insulto e a incapacidade do organismo humano em manter a preservação da resposta principalmente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Este mecanismo de resposta é o mais importante na manutenção da vida em humanos em resposta a um estresse crônico importante. Esta revisão aborda a capacidade e as dificuldades do eixo em manter um metabolismo equilibrado diante de um estresse crônico.

Abstract

The effect of severe trauma, infection and major surgery can result in remarkable metabolic stress in human beings. The vital organs are primarily protected by immune system which leads to critical metabolic conservation by maintaining their proteical structure. A healthy organism is capable to respond effectively to "stress" at first instance. The great challenge is to maintain the hypothalamic-adrenal axis response to injury until it finishes. This organic strategy it's vital to life when dealing to chronic stress. This article reviews the axis ability in keeping a balanced metabolism due to prolonged injury.

INTRODUÇÃO

O cortisol é o mais importante glicocorticóide secretado pela córtex adrenal. É liberado sob influência da corticotropina (ACTH) produzida pela hipófise anterior que por sua vez é liberada pela ação do fator hipotalâmico de liberação de corticotropina (CRF). Ambos os hormônios, hipotalâmico e hipofisário, estão sob influência de um mecanismo de retroação negativo exercido pelo cortisol (Composto S). Cerca de 90% do cortisol circulante é ligado a uma proteína de transporte (corticosteroid-binding protein – CBG), proteína de baixa capacidade de ligação, mas de alta afinidade pelo cortisol^{1,2,3,4}.

Em humanos, concentrações fisiológicas de transcortina podem estar ligadas em até 25µg/dl de cortisol circulante. À medida que esta proteína se torna saturada, o restante do cortisol liga-se à albumina e cerca de 10% dele circula de forma livre.

Uma rápida redução do cortisol total circulante é encontrada quando os níveis de albumina se tornam $\leq 2,5$ g/dl⁴. Graves alterações metabólicas que levam à hipoalbuminemia reduzem o cortisol total e podem elevar o cortisol livre. Em

doentes críticos o *clearance* do cortisol sérico está diminuído, contribuindo para o aumento de sua fração livre; porém esta fração jamais alcança os valores observados em pacientes com Síndrome de Cushing. Esta elevação da fração livre não é suprimida por altas doses de dexametasona, mas responde ao estímulo exógeno com CRF⁵.

É questionada a hipótese de alguma substância ser secretada diante de uma grave injúria e propiciar a dissociação ou inibição da ligação cortisol/proteína de transporte. Neste caso o diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal deveria ser feito mediante dosagem sérica do cortisol livre^{4,6}.

Efeito do estresse

Estresse é um fenômeno físico difícil de ser quantificado. Um bom exemplo é o uso de endotoxinas em animais de experimentação, comprovando-se que a estimulação da produção da enzima óxido nítrico sintase 1 com síntese de óxido nítrico, estimula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal²⁰.

Estresse físico pode ser definido como trauma severo, queimadura, cirurgias de grande porte, hipoglicemia, febre, hipotensão, exercício extenuante e exposição ao frio²¹.

A resposta do eixo é proporcional à magnitude do estresse. Tratamento prévio com glicocorticóide bloqueia a resposta às pequenas injúrias, mas não aos grandes estresses²³.

Cirurgia

É o evento mais potente e comprovado na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A concentração de ACTH aumenta no momento de incisão, na extubação (até 2-4 horas após) e no período de pós-operatório imediato. O cortisol plasmático chega a alcançar níveis de 40 µg/dl^{5,22,23}. A resposta adrenal é mediada pelo nervo vago aferente podendo ser abolida por secção de medula ou anestesia epidural²⁴. Drogas opióides também reduzem a resposta do CRF–ACTH–cortisol inibindo seletivamente secreção de ACTH²³.

Hipoglicemia

Em ratos, a hipoglicemia estimula a secreção de CRF sem ação no ACTH, aumenta catecolaminas e o ADH sendo este último o mais provável responsável pela secreção de ACTH^{25,26}.

Febre

Infecção sistêmica ou administração de pirógeno estimula a secreção de ACTH–cortisol. A exposição dos macrófagos às endotoxinas liberam interleucinas 1 (IL1) e 6 (IL6), ambas estimuladoras do CRF. Já a interleucina 2 (IL2) estimula a secreção de ACTH e TNF- α que por sua vez também é um potente estimulador do ACTH. Outro fator estimulador de ACTH é o *leukemia inhibitory factor*, membro da família da IL6 que age em receptores do tipo Janus Kinase (JAK/STAT) via transdução e ativação da transcrição das proteínas SOCS15, responsáveis pela ativação de interleucina e secreção do ACTH²⁷.

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

Leptina

A leptina age na célula adrenocorticotrófica, inibindo a estimulação via ACTH, de cortisol e dehidroepiandrosterona. Também pode inibir a estimulação do CRF e está aumentada em doentes críticos^{9,28}.

O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GLÂNDULAS NA LUTA PELA MANUTENÇÃO DA VIDA EM DOENTES CRÍTICOS

Todo evento gerador de um estresse orgânico, seja ele agudo ou crônico, desencadeia uma resposta fisiológica afim de manter a homeostase metabólica para manutenção da vida. Os efeitos de um trauma severo, infecção ou cirurgia resultariam em óbito se não existisse um sistema que habilita o corpo humano a sobrepor tais insultos^{5,9}.

O hipotálamo pode ser considerado o centro coordenador do sistema endócrino. Ele remete sinais precisos à glândula pituitária a qual libera hormônios que influenciam a maioria dos sistemas endócrinos no organismo. O eixo hipotálamo-hipófise (HIP-HIP) atua diretamente nas funções das glândulas tireóide, adrenal e gônadas; bem como influencia no crescimento, na produção de leite e no balanço hídrico. Também está envolvido em várias funções importantes não-endócrinas como a regulação da temperatura, atividade autonômica do sistema nervoso e controle do apetite^{29,30,31}.

Eixo somatotrófico

O hormônio do crescimento (Growth Hormone-GH) é secretado pela hipófise anterior, responsável pelo ganho de estatura nos primeiros anos de vida, até o ganho da estatura final e puberdade; período este em que age sincronicamente com esteróides sexuais³².

Na vida adulta, o GH é um hormônio antagônico à insulina, através de sua ação lipolítica no metabolismo das gorduras. No metabolismo de glicose, causa aumento da insulina circulante, em consequência da inibição da captação de glicose, principalmente a nível muscular³³.

Com relação ao metabolismo protéico, é um hormônio denominado construtor, pois é intensamente anabolizante. Em condições de estresse atua como mobilizador de gordura e indutor de insulino-resistência, produzindo um mecanismo secundário de manutenção do anabolismo protéico através da neoglicogênese³⁴. Quando a injúria se cronifica, os níveis de GH estabilizam-se em um limiar menor do que o do indivíduo saudável, ^{35,36}. Os efeitos periféricos e anabolizantes do GH são inibidos e o catabolismo protéico ocorre tentando suprir a energia necessária para fazer frente ao estresse³⁵. Gera-se, portanto uma insuficiência relativa de GH que contribui para a instalação da *wasting syndrome*, relatada em unidade de terapia intensiva. O organismo humano não consegue usar os ácidos graxos como substrato energético com conseqüente perda protéica de massa muscular, fraqueza intensa e dificuldade em responder ao tratamento intensivo. Não se tem consenso sobre o uso do GH em pacientes críticos, sendo que alguns estudos até observaram aumento da mortalidade quando foram usadas grandes doses de GH^{35,34,46}. No entanto, autores têm mostrado uma melhora da pulsatilidade do GH com o uso de análogo do GHRH nestes pacientes^{35,34}.

Eixo tireotrófico

O hipotálamo controla a produção de TSH hipofisário e conseqüente liberação de hormônios tireoideanos T3 e T4 através da produção do fator liberador de tireotrofina (TRH). Perifericamente o pró-hormônio T4 é convertido por deiodinação em T3 o qual exerce sua ação em receptor nuclear. O T3 regula a atividade metabólica celular principalmente de órgãos nobres como o coração, pulmão e sistema nervoso central³⁵. Na fase aguda de uma doença grave, a alteração na liberação dos hormônios tireoideanos (HT) ocorre preco-

cedente, entre 30 a 120 minutos^{35,37}. O T3 total cai pela diminuição de conversão do T4 em T3, com aumento do T3 reverso. É denominada síndrome do T3 baixo por doença não tireoidiana. Durante a doença crônica o T3 permanece baixo, assim como o TSH que perde seu padrão pulsátil³⁵. O T3 é importante para a síntese protéica, sendo sua diminuição implicada na gênese da *wasting syndrome*^{35,37}. Alguns autores já propuseram o uso de T3 ou T4 em doentes crônicos, enquanto outros observaram piora do prognóstico com o tratamento. O que se sabe é que existe uma diminuição de produção destes hormônios como se fosse uma poupança proposital de energia requerida pelos tecidos nos doentes. Portanto, a diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide é de pura sobrevivência³⁵.

Em pacientes aguda ou cronicamente doentes, a medida laboratorial dos HT deve ser considerada. A clínica é a mais importante no diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo; e para alguns autores o encontro de um T4 livre baixo sem doença tireoideana é de mau prognóstico^{35,33}.

A hipótese de hipo ou hipertireoidismo deve ser levantada em todo doente crítico com hipoxemia, taqui ou bradicardias inexplicadas, aumento da sensibilidade a narcótico, doença prévia de tireóide, uso de I131 ou história de cirurgia tireoideana. Interessante lembrar que o TSH encontra-se elevado no período de melhora da doença crítica³⁵.

Eixo adrenal

O papel essencial das glândulas adrenais para sobrevivência foi notado primeiramente por Addison em 1855. Embora a epinefrina tenha sido o primeiro hormônio adrenal a ser isolado, foi a falência em prevenir a morte em animais adrenalectomizados que sugeriu ser o córtex adrenal fundamental para manutenção da vida, principalmente sob injúria severa^{5,38}.

As glândulas adrenais estão localizadas no retroperitônio, encontrando-se sobre a face medial do pólo superior de cada rim. Cada glândula possui uma cápsula e duas camadas: o córtex, de localização periférica e a medula adrenal, de localização central³⁹.

Histologicamente, o córtex adrenal é constituído de três camadas, cada qual possui regulação diferenciada, com seu próprio grupo de enzimas e produzindo classes específicas de esteróides, conforme o esquema a seguir:

- zona glomerular: é a camada mais externa, responsável pela secreção de mineralocorticóides, sendo regulada pelo sistema renina-angiotensina, não obedece ao eixo HIP-HIP
- zona fasciculada: encarregada de realizar a síntese e secreção de glicocorticóide (cortisol)
- zona reticular: é a camada mais interna e produz andrógenos (dehidroepiandrosterona ou DHEA, sulfato de DHEA e a androstenediona), ativada cerca de 2 anos antes da puberdade no período denominado adrenaquia⁵.

O estímulo para produção e liberação do cortisol é feito através da secreção de corticotropina (ou ACTH) e pelo estímulo do hormônio liberador da corticotropina (ou CRH) hipotalâmico sobre a hipófise⁵.

O cortisol é o glicocorticóide predominante secretado pelo córtex adrenal em humanos³⁵. Em indivíduos saudáveis, há uma sincronia entre a dinâmica de secreção dos hormônios cortisol e ACTH. Os episódios secretórios de ACTH têm uma amplitude aumentada após três ou quatro horas de sono, chegando ao máximo na madrugada, declinando no decorrer da manhã e sendo mínima no período da tarde. Como resultado, laboratorialmente temos concentrações de ACTH plasmático e cortisol sérico maiores na manhã ao despertar que caem irregularmente durante o dia gerando o ritmo circadiano discutido abaixo⁹.

Doenças agudas críticas como trauma, queimadura, sepsis, anestesia e grandes cirurgias induzem a um estado

de hipercortisolismo protetor inicialmente, gerador de energia e substratos para órgãos vitais, manutenção da estabilidade hemodinâmica e redução do processo de anabolismo^{35,40}. O aumento do cortisol na primeira fase da doença crítica diminui a resposta inflamatória, funcionando como auto proteção contra uma “super reação” inflamatória^{35,41}. Estes efeitos do cortisol parecem estar aumentados por uma concomitante diminuição das proteínas ligadoras de cortisol (binding protein-BP), levando a um aumento do hormônio livre^{35,42}.

Além dos hormônios hipotalâmicos, o sistema autonômico, as citocinas inflamatórias como as interleucinas^{1,6} e o fator de necrose tumoral α são conhecidos como importantes moduladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal durante doenças críticas. Outro modulador da função do eixo é o fator inibitório da migração de macrófago (MIF), que parece ter efeitos pró e anti-inflamatórios em doenças graves^{5,43,44}. Um estudo experimental de modelo de endotoxemia em humanos concluiu que além das alterações observadas anteriormente, o estímulo à liberação de interleucina-10 contribuiu para a propriedade anti-inflamatória do cortisol^{5,43,44}.

Juntamente com o aumento do cortisol no decorrer do insulto, as catecolaminas também são secretadas. Epinefrina e norepinefrina têm função essencial em resposta ao estresse, mantendo estabilidade hemodinâmica através de um aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e vasoconstrição de alguns leitos vasculares (intestino, pele e musculatura esquelética)⁴⁷.

O CRF estimula a secreção de norepinefrina a nível hipotalâmico através de receptores específicos. Por sua vez a norepinefrina também estimula o CRF através de receptores alfa-adrenérgicos. Ambos são estimulados por receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, sendo inibidos pelo GABA, peptídeos derivados da POMC (proopiomelanocortina) e benzodiazepínicos^{44,46,47}. Outras áreas cerebrais envolvidas na defesa anti-estresse manifestam-se através de via eferente vagal para a região sacra, afim de mediar a resposta do intestino à agressão⁴⁸.

O sistema neuro-endócrino-adrenal dispõe de características específicas conforme o tempo de doença. Em geral, existem duas fases de ação durante o curso de uma doença crítica:^{5,44,45,46,47,48}

- na fase inicial da doença o eixo é primeiramente ativado através do aumento da secreção de CRF e produção de citocinas. Bioquimicamente esta fase é caracterizada pela elevação da concentração do ACTH e cortisol plasmáticos. O hipercortisolismo fornece energia e protege o organismo que se reflete em aumento da neoglicogênese, manutenção do volume intravascular e inibição da reação inflamatória

- já em pacientes com doença crítica prolongada observa-se uma diminuição da concentração plasmática de ACTH, apesar da persistência do estado de hipercortisolismo. Estes achados sugerem que a secreção de cortisol também está sendo regulada por um caminho alternativo além do clássico CRF-ACTH, que incluiriam endotelina, substância P e uma variedade de citocinas^{5,35,3}. Porém a persistência do hipercortisolismo também contribui para complicações vistas em doenças prolongadas como hiperglicemia, miopatia, pobre cicatrização de feridas e alterações psiquiátricas¹⁹.

Em concentrações fisiológicas o cortisol tem uma ação anti-inflamatória permissiva, enquanto que durante uma doença grave e crônica a concentração aumentada significa supressão de sua ação anti-inflamatória. O aumento pode ser apenas no sítio da inflamação devido à clivagem do cortisol ligado à transcortina (CBG) pela enzima elastase secretada pelo neutrófilo. O glicocorticóide pode ser um auto-modulador de seus efeitos inflamatórios a nível tecidual, controlando a suscetibilidade e o número de receptores de citocinas nas células corticóide-dependentes. Por sua vez, as citocinas aumentam a afinidade

do cortisol pelo seu receptor^{60,65,19}. Estes mecanismos são adaptativos e necessários a sobrevivência. O cortisol nas primeiras fases da injúria exerce ação inibitória sobre os macrófagos diminuindo o MIF e inibindo a apoptose celular. Em um recente estudo mostrou-se que a defesa precoce contra uma infecção bacteriana ou viral é iniciada pelos receptores TOLL LIKE (TL), que são responsáveis pelo reconhecimento de receptores responsáveis pela ligação dos agentes microbianos. Este tipo de receptor ainda tem sua ação pouco conhecida⁵.

A cronicidade da doença torna o efeito das citocinas negativo em relação à produção do cortisol e sua ligação com seu receptor, independente do eixo HIP-HIP³⁹. FIG 1. Nesta fase cria-se uma situação de resistência ao glicocorticóide dando ao paciente um prognóstico mais reservado^{5,19,60,65}.

O RITMO CIRCADIANO

A produção do cortisol pela córtex adrenal em humanos saudáveis obedece a um ritmo orientado por um marca-passo endógeno, com duração de 24 horas, denominado circadiano⁷. O tempo deste ritmo secretório é sincronizado pela luz solar e escuridão, ambos reflexo do padrão dormir-despertar com periodicidade de 24,5 a 25 horas.

Interessante notar que indivíduos funcionalmente cegos devido à degeneração retiniana mantêm o ritmo do cortisol dentro da normalidade^{8,9}. O padrão de ritmicidade de produção do cortisol torna-se aparente a partir de 1 ano de idade estabelecendo-se de maneira definitiva aos 3 anos,^{9,10}. Estudos de medidas do cortisol salivar mostraram que algumas crianças já apresentavam sua secreção fisiológica bem estabelecida a partir das primeiras semanas de vida – 12 a 20 semanas ou até 2 a 8 semanas⁹. Em idosos o ritmo sofre um desvio com diminuição de 3 horas devido ao despertar nas primeiras horas da manhã^{11,12}.

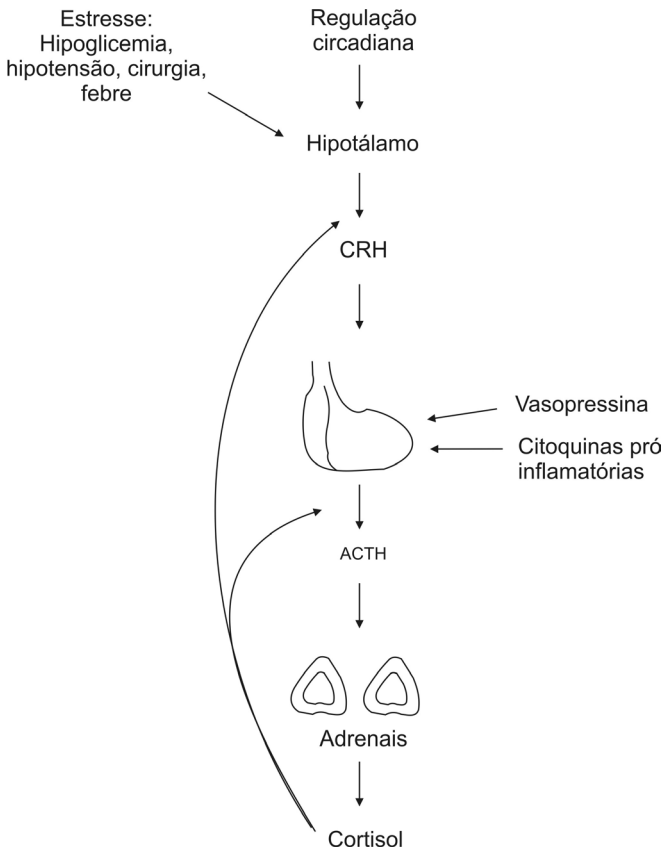
O ACTH começa a ser liberado às 2 horas da manhã, estimulando a secreção máxima do cortisol às 8 horas. Obedecendo ao ritmo, cai pela metade em torno de 16 horas e à meia-noite circula em níveis muito baixos. O padrão do ritmo de secreção do cortisol é resistente a mudanças agudas, não sendo alterado por repouso prolongado no leito, alimentação parenteral, jejum de 12 horas, ou por 2 ou 3 dias de depressão do sono^{9,13}. No entanto o ritmo circadiano pode ser alterado pela obesidade, depressão, álcool e alteração do fuso horário (efeito *jet lag* visto em tripulantes de longas viagens). Portanto, a manutenção do indivíduo em sala muito iluminada ou uma constante ruptura do claro e escuro, como a mudança de fuso horário, alteram a liberação do cortisol levando cerca de 1 a 2 semanas para se normalizar¹⁴. A administração de melatonina dias antes do *jet lag* pode reajustar o ritmo^{14,15}.

O relógio determinante do claro e escuro versus cortisol em vertebrados é regulado pela retina e hipotálamo ventral e núcleo supra quiasmático¹⁵. Existe um mecanismo negativo de retroação intracelular de translação e/ou transcrição auto-regulado por uma proteína denominada PER1 (period 1). A transcrição gênica desta proteína é feita pela via retina-hipotálamo através da estimulação do glutamato, aumento do influxo de cálcio, ativação da guanilil ciclase e geração de óxido nítrico¹⁶.

O fator hipotalâmico de liberação da adrenocorticotrofina (CRF) é o mais potente secretagogo de ACTH. Se infundido continuamente, não induz a perda do ritmo, sugerindo que outros fatores fisiológicos ou sinérgicos, como o hormônio anti-diurético (ADH) estejam envolvidos na secreção do ACTH. No entanto na situação de deficiência do ADH, vista em pacientes portadores de diabetes insípido central, a função hipotalamo-hipófise-adrenal mantém sua integridade^{9,13,14,15}.

A luz afeta a secreção de ACTH através de células ganglionares retinianas envolvidas na percepção visual⁸. Alta

intensidade luminosa altera a temperatura corporal e produz modificações no fluxo sanguíneo, alterando os mecanismos de informação neural para a adrenal¹⁷. A inervação adrenal provavelmente é responsável por estas mudanças na sensibilidade da glândula ao ACTH, pois o ritmo se perde após a secção de medula a nível de T7, mas não a nível de L1 em animais de experimentação¹⁸. Em condições de infecção severa, queimadura, estresse crônico ou cirurgias de grande porte o ritmo circadiano é perdido devido à diminuição de retroação negativa do cortisol assim como o estímulo crônico a nível do eixo HIP-HIP exercido pelas citoquinas¹⁹. A partir destas informações, entende-se a mudança do ritmo circadiano em doentes críticos.



Adaptado: Stewart, PM. The Adrenal Cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology, Polonsky, KS (Ed), Saunders, Philadelphia 2002

CLÍNICA DE INSUFICIÊNCIA ADRENAL EM PACIENTE AGUDAMENTE ENFERMO

Em pacientes internados em UTI com enfermidade grave, seus sinais e sintomas podem estar mascarados pela alteração hemodinâmica própria do evento. Portanto, não se deve esperar pela clínica florida de insuficiência adrenal com desidratação, hipotensão, letargia, hiponatremia, hipercalemia e alterações do hemograma. A hipoglicemia é bastante incomum em pacientes graves assim como a eosinofilia; logo, especial atenção deve ser dada a estes eventos. A suspeita de insuficiência adrenal em paciente pigmentado deve ser levantada e a falta deste sinal e sintoma não descarta hipoadrenalismo⁶⁴.

Achados que sugerem insuficiência de corticosteroídes:

Sintomas:

- Fraqueza e fadiga
- Anorexia, náusea, vômito
- Dor abdominal
- Mialgia ou artralgia
- Vertigem postural
- Necessidade por sal
- Cefaléia
- Depressão

Achados no exame físico:

- Aumento da pigmentação
- Hipotensão postural
- Taquicardia
- Febre
- Perda de pêlos
- Vitiligo
- Achados de hipopituitarismo: amenorréia, intolerância ao frio

Problemas clínicos:

- Instabilidade hemodinâmica – hiperdinâmica (comum), hipodinâmica (raro)
- Achados de inflamação sem nenhuma origem óbvia
- Disfunção de múltiplos órgãos
- Hipoglicemia

Achados laboratoriais:

- Hiponatremia
- Hipercalemia
- Hipoglicemia
- Eosinofilia

Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348(8):727-34

Pacientes com risco para desenvolver insuficiência adrenal⁷¹.

Medicação:

- Administração exógena prévia de glicocorticoide (tópico, intra-ocular, inalado, oral)
- Tratamento com corticosteroide em paciente crítico enfermo
- Uso de etomidato em UTI
- Cefalosporina
- Cetoconazol
- Fenitoína

Tumores produtores de ACTH ou cortisol

Sarcoidose

HIV

Hipertireoidismo

Diabetes tipo 1

Vitiligo

Artrite reumatóide

Embranquecimento precoce dos cabelos

Anemia perniciosa

Hipogonadismo

Hipopituitarismo

Drogas como o etomidato, cetoconazol e fenitoína alteram a secreção do cortisol. O etomidato é um anestésico muito usado para entubação em UTI e pode alterar por 48 horas a resposta do cortisol à prova do ACTH^{19,54,55}. A fenitoína e a rifampicina aumentam o metabolismo hepático do cortisol. A medroxiprogesterona e/ou acetato de megestrol têm efeito corticoide símile. Mulheres em uso de anticoncepcionais orais (ACHO) têm aumento do cortisol total devido ao

aumento da transcortina causada pelo estrogênio¹⁹. É comum o diagnóstico de insuficiência adrenal em pacientes adéticos por haver acometimento das adrenais pelo citomegalovírus⁵⁶. Pacientes portadores de alteração hepática, disfunção renal ou hipotireoidismo têm o *clearance* do cortisol diminuído cursando com cortisol total aumentado, porém sua fração livre está normal⁵⁰.

O tratamento com corticosteróide por mais de sete dias suprime o ACTH, independente da dose utilizada e induz atrofia da glândula adrenal que pode persistir por meses após a retirada da droga^{19,50}. A resposta do cortisol ao teste com ACTH pode estar alterada em pacientes com trauma craniano, infarto de hipófise, coagulopatia ou hemorragia adrenal. A inibição do eixo é variável e independe da dose ou do número de dias do tratamento⁴⁹.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL RELATIVA OU FUNCIONAL: INDICAÇÃO PARA OS TESTES DINÂMICOS

Denominamos insuficiência adrenal (IA) funcional ou relativa quando há diminuição da produção de cortisol durante uma doença grave sem alteração estrutural do eixo HIP-HIP-adrenal, porém não existe um consenso determinando clinicamente esta alteração.

Os estudos têm mostrado que uma resposta inadequada do cortisol ao ACTH pode ser o requisito mais importante na definição desta patologia, sendo difícil o diagnóstico de IA apenas com uma dosagem sérica do cortisol total, pois sua secreção é episódica e dependente do estado nutricional do paciente¹⁹. Ainda que haja IA, nos primeiros momentos o eixo HIP-HIP normal consegue manter a secreção de cortisol próximo dos limites normais⁵¹. Portanto, a dosagem sérica do cortisol total pode ajudar, mas não levar ao diagnóstico final. Para tanto, é necessária a realização do teste de estimulação da secreção de cortisol com ACTH sintético, denominado Teste da Cortosina. Quando não é possível a realização deste, a amostra para dosagem do cortisol deve ser colhida em torno das 8 horas da manhã⁵². Existem inúmeras controvérsias a respeito do que é uma resposta alterada ao teste da cortosina (ACTH) e qual dose do ACTH deveria se feita na realização do teste¹⁹.

A insuficiência adrenal absoluta em pacientes críticos é rara, ocorrendo em menos de 30% dos casos e geralmente está associada à doença de Addison prévia ou pós-retirada de glicocorticóide⁶⁷.

AValiação DE INSUFICIÊNCIA ADRENAL EM UTI:

- instabilidade hemodinâmica a despeito de adequada reposição hídrica
- evidência de inflamação sistêmica que não responde ao tratamento empírico

Cortisol basal > 25 µg/dl é considerado normal em paciente com enfermidade crítica e alguns acreditam que seria mais seguro um "cut off" > 37 µg/dl; o diagnóstico de insuficiência adrenal só deveria ser realizado na vigência de um cortisol basal < 15 µg/dl¹⁹. A administração de 2 mg de dexametasona EV ou IM não interfere com a dosagem de cortisol nas primeiras horas do internamento caso não se consiga a dosagem laboratorial^{7,5}.

CORTISOL TOTAL BASAL

Em indivíduos criticamente enfermos os níveis de cortisol são extremamente variáveis. Estudos mostram alta mortalidade em pacientes com baixos ou altos níveis basais, outros não conseguiram determinar relação entre nível de cortisol e prognóstico. A dosagem do cortisol basal é o exame

de acesso mais fácil na grande maioria dos hospitais da rede pública de saúde, devendo ser realizado de preferência pela manhã^{7,5,19}.

Conforme citado anteriormente, a medida do cortisol total sérico é dependente da albumina, portanto a confiabilidade do teste cai quando o paciente está em hipoalbuminemia ($\leq 2,5\text{g/dl}$)^{4,5, 7,19,57}. A fração livre do cortisol permanece normal, sendo esta a medida ideal nesta situação^{19,57}. Porém, esta dosagem é difícil de ser obtida na maioria dos hospitais, podendo então se efetuar o cálculo da fração livre através do método de Coolens: cortisol total/transcortina⁵⁷. A medida da transcortina também não é efetuada em nosso meio, restando a interpretação com cautela da fração total em hipoalbuminêmicos^{4,5}. Os exames laboratoriais no Brasil medem o cortisol total (livre + ligado à proteína) e a sensibilidade e especificidade dos testes diferem entre si pelos kits comercializados. Pacientes graves podem ainda apresentar anticorpos que interferem na medida do cortisol, mostrando as variações vistas em exames laboratoriais de doentes de UTI^{5,57,58}. O ensaio mais específico é o de espectrometria de massa, incommum na maioria dos laboratórios^{57,58}.

Conforme fluxograma a seguir, (algoritmo 1) uma resposta do cortisol basal > 34 µg/dl é considerada normal. Toda resposta entre 15 e 33 deverá ser submetida ao teste do ACTH. Estando a albumina normal, respostas abaixo de 15 µg/dl já devem ser interpretadas como uma provável insuficiência adrenal funcional ou relativa. Dependendo da gravidade e/ou dificuldade para realização do teste do ACTH, o tratamento deverá ser iniciado até a confirmação do diagnóstico^{5,19,57,58}. Durante o estresse fisiológico o cortisol alcança níveis de 40 a 50 µg/dl, portanto valores mais altos podem ser de mau prognóstico devido à resistência ao cortisol pela grande produção de citocinas determinada pela gravidade da doença^{58,19,59,60,61}.

AValiação DA RESERVA ADRENAL ATRAVÉS DO TESTE DE ESTÍMULO COM ACTH

Teste com ACTH sintético em alta dose – 250 µg

A avaliação da reserva adrenal é realizada através da dosagem de cortisol basal e sérico em 30 e 60 minutos pós ACTH. Na maioria dos estudos o tempo dosado é de 60 minutos após alta dose de ACTH (250 µg). O ACTH sintético tem a mesma potência que o endógeno e pode ser realizado em qualquer hora do dia⁶⁸.

Em indivíduos não portadores de enfermidade crítica uma resposta $\geq 18\mu\text{g/dl}$, ou com maior certeza, $\leq 20\mu\text{g/dl}$ afasta o diagnóstico de insuficiência adrenal. Já em paciente com doença grave, um incremento de 9µg/dl ou um pico de resposta entre 20 e 25 µg/dl, afastaria o diagnóstico de insuficiência adrenal relativa (IAR). No entanto, apesar da evidência de normalidade, a incidência de IAR varia neste tipo de paciente de 0 a 60%^{5,69,64}.

Foram propostos três grupos prognósticos que correlacionaram níveis de cortisol com gravidade de doença^{72,7374,19}.

• **Pobre prognóstico:** 82% de mortalidade: cortisol > 34 µg/dl e aumento após ACTH > 9 µg/dl

• **Prognóstico intermediário:** 67% de mortalidade: cortisol > 34 µg/dl e aumento pós ACTH $\leq 9\mu\text{g/dl}$ ou cortisol basal $\leq 34\mu\text{g/dl}$ e aumento $\leq 9\mu\text{g/dl}$. Este grupo de pacientes é identificado como os "responsivos" ao tratamento com glicocorticóide, com desmame mais rápido da ventilação mecânica e diminuição da mortalidade¹⁹

• **Bom prognóstico:** 26% de mortalidade: cortisol basal $\leq 34\mu\text{g/dl}$ e aumento pós ACTH $\geq 9\mu\text{g/dl}$

Recentemente relatou-se que o critério de incremento de 7 a 9 µg/dl no teste, diagnostica 40% de insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos e que estes poderiam ser beneficiados com o tratamento com corticosteróide⁶⁹.

O teste do ACTH é impreciso para insuficiência adrenal secundária ou terciária desconhecida pelo paciente aco-

metido pelo estresse que o levou a apresentação do quadro agudo. Nestes pacientes a dosagem do cortisol livre seria o melhor diagnóstico⁷⁵.

Em pacientes com choque séptico uma resposta ao teste do cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$ é indiscutivelmente de mau prognóstico^{5,74}. Segundo alguns estudos, cortisol pós ACTH $< 23,7 \mu\text{g/dl}$ prediz responsividade ao tratamento com corticosteróide no choque séptico^{76,5}.

Outros estudos mostram que pacientes com hipoalbuminemia apresentam pico menor que $16,5 \mu\text{g/dl}$ (40% deles) enquanto que os que apresentaram albumina próxima dos valores normais apresentaram pico do cortisol ao ACTH $> 20 \mu\text{g/dl}$. Importante lembrar que o pico do cortisol livre no teste em ambos os grupos foi normal.

Existem relatos de respostas diferentes ao ACTH no mesmo paciente, se realizado nos dias 1 e dia 2 da doença. Muitos considerados como portadores de insuficiência adrenal no primeiro dia respondem apropriadamente no dia 2. A possível explicação poderia ser devido à administração mais intensa de fluidos no 1º dia de doença. Outro fator de confusão seria a hipotensão pela contração de volume e estímulo do ADH que aumenta os efeitos CRF no ACTH. Depois da hidratação o volume plasmático não agiria como estímulo para liberação de ACTH, explicando o comportamento do cortisol no teste^{5,77,72}.

Teste com ACTH sintético em baixa dose - 1 μg

Alguns autores discutem o uso de 250 μg de cortrosina, pois nesta dosagem o estímulo seria supra-fisiológico que estimularia a secreção de cortisol mesmo em vigência de disfunção da glândula⁷⁹.

Dois estudos compararam o uso de baixa dose versus a dose padrão. Ambos concluíram que a IA definida por uma resposta $< 18 \mu\text{g/dl}$ foi detectada em 22% com a dose baixa contra 8% da dose padrão. Entre os pacientes críticos que responderam ao tratamento com hidrocortisona, 54% foram detectados pelo teste com 1 μg e 22% pelo teste com alta dose. Todos os enfermos que conseguiram manter a pressão arterial média $> 65\text{mmHg}$ sem o uso de noradrenalina, foram considerados "responsivos". Estes achados sugerem que a IA pode ser diagnosticada pelo uso do ACTH em doses baixas e que foi superior em pressupor a responsividade hemodinâmica ao tratamento com corticosteróide⁵³.

Portanto o uso de uma dose mais baixa daria maior sensibilidade à prova do ACTH.

Apesar dos relatos, não existem critérios para afirmar que o teste com baixa dose de ACTH possa ser usado para diagnóstico de insuficiência adrenal em paciente criticamente enfermo^{78,5,71}.

CORTISOL LIVRE

Nível basal de cortisol livre $\leq 1,8 \mu\text{g/dl}$ é considerado identificador de risco para insuficiência adrenal durante uma doença crítica. A resposta do cortisol livre $\geq 3,1 \mu\text{g/dl}$ ao ACTH é considerada normal. A medida do cortisol livre é difícil e onerosa e caso não seja possível, o cálculo do índice de cortisol livre é um bom critério de avaliação, porém, não são todos os laboratórios capazes de medir a transcortina. Durante a hipoalbuminemia ($< 2,5\text{g/dl}$) um cortisol total basal de $9,5 \mu\text{g/dl}$ corresponderia a $1,8 \mu\text{g/dl}$ do cortisol livre. No teste do ACTH a resposta do cortisol total $\geq 15,5 \mu\text{g/dl}$ seria similar à do cortisol livre $\geq 3,1 \mu\text{g/dl}$. Um estudo recente mostrou que doentes graves têm aumento do cortisol livre de 2 a 20 vezes o valor normal. Pacientes hipoalbuminêmicos com cortisol basal baixo podem ser erroneamente diagnosticados como portadores de IA; a dosagem de cortisol livre normal afasta o diagnóstico.

CORTISOL SALIVAR

A obtenção do material para a medida do cortisol sali-

var, em um tempo de 2 a 3 minutos, reflete com fidelidade os níveis de cortisol livre. Uma mudança do cortisol livre se reflete no cortisol salivar em um intervalo de poucos minutos. Alguns estudos mostraram que em pacientes hipoalbuminêmicos houve correlação entre o cortisol livre e o salivar. O cortisol salivar não é oneroso e não apresenta dificuldade em sua medida laboratorial. Sua obtenção se dificulta apenas, na obtenção de saliva suficiente em pacientes entubados. Apesar disto, não existem ainda relatos comprobatórios de sua eficiência para o diagnóstico de IA em pacientes criticamente enfermos⁸⁰.

OUTROS TESTES PARA AVALIAR A INTEGRIDADE DO EIXO-ADRENAL

Outros testes são usados para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal como o de insulina, metirapona ou CRF. O teste de indução de hipoglicemia pela insulina é considerado padrão ouro na avaliação, HIP-HIP; porém, assim como o da metirapona (desencadeadora de hipotensão severa), têm contra-indicação neste tipo de enfermidade. A prova com CRF não mostrou nenhuma acurácia no diagnóstico de hipoadrenalismo^{5,5375}.

QUANDO A RESPOSTA AO ESTRESSE É MUTÁVEL OU QUANDO O MESMO SE CRONIFICA

Quando o estresse se torna crônico, a secreção de cortisol é proporcional à agressão^{81,82,5}. A maioria dos estudos foram feitos nas primeiras horas da injúria, onde se sabe, ser a secreção do cortisol elevada; existindo uma subsequente diminuição de secreção à medida que a doença se cronifica. Vários fatores são acrescentados à cronicidade como a desnutrição e sua correção pelo uso da nutrição parenteral e a produção de citoquinas que levam ao estado de resistência do cortisol, elevando seus níveis plasmáticos⁵.

O volume plasmático também tem impacto na concentração do cortisol principalmente em pacientes de cirurgia cardíaca submetidos à extra-corpórea⁸³. Nestes pacientes existe uma queda muito rápida do hematócrito e da albumina quando se institui a extra-corpórea. O cortisol total cai e o livre permanece elevado e não se modifica. Todos os valores voltam ao normal no término da extra-corpórea. Portanto, deve-se tomar cuidado ao diagnosticar insuficiência adrenal relativa diante deste tipo de injúria, pois a alteração de volume é um fator contribuinte de erro diagnóstico^{84,5}.

TRATAR OU NÃO A INSUFICIÊNCIA ADRENAL RELATIVA: DISCUTE-SE A QUESTÃO⁷¹!

- Qual é o impacto da enfermidade na função adrenal?
- Pode realmente os níveis de cortisol indicar quem se beneficiaria com o tratamento?
- Que tipo de paciente com choque séptico deveria receber o tratamento com corticosteróide?
- Qual é o efeito do corticóide no prognóstico do choque séptico?
- Qual seria realmente, a dose baixa na terapia, equivalente ao exigido pelo estresse ?

Annane e cols relataram pacientes com choque séptico, catecolamina dependente e resposta anormal ($< 9\mu\text{g/dl}$) do cortisol total à prova do ACTH, risco de mortalidade diminuído com a instituição de uma semana de tratamento com hidrocortisona. Não se sabe se estes achados são peculiares ao choque séptico, ou poderia ser encontrado em pacientes portadores de outras doenças críticas^{19,85,89}.

Uma meta-análise realizada com 5 estudos randomizados publicados a partir de 1989 mostrou aumento da sobrevivên-

cia (relativo benefício 1.23, 95% CI 1.01-1.50) com melhora do choque séptico (relativo benefício 1.71, 95% CI 1.29-2.26) em pacientes que receberam corticóide com base na resposta diminuída do cortisol ao ACTH⁸⁶. Estes resultados entraram em conflito com publicações relatadas antes de 1989 com alto índice de mortalidade em pacientes que receberam hidrocortisona em doses que variaram de 23.973 mg versus 1200 mg! A mortalidade aumentou devido às complicações decorrentes do uso de altíssimas doses de corticóide, principalmente infecção e diabetes.

A partir de 1990 os serviços de terapia intensiva passaram a relatar uma melhora na mortalidade de pacientes em choque séptico que receberam tratamento com glicocorticóide com doses denominadas “baixas” e portanto mais fisiológicas⁸⁷.

Como administrar ?

Hidrocortisona é a forma de reposição do cortisol mais próxima da fisiológica. A prednisona, metilprednisolona e dexametasona ligam-se pouco à CBG quando comparadas com a hidrocortisona, resultando em formas livres mais duráveis e ativas.

A hidrocortisona tem uma meia-vida de ação mais curta e um baixo efeito anti-inflamatório quando comparada com a dexametasona. Possui alto poder de retenção de sódio quando comparada às demais drogas, com exceção da fluorhidrocortisona, um potente mineralocorticóide. A maioria dos estudos relatados usaram a hidrocortisona, porém, sem consenso com relação à dose⁸⁸.

Acredita-se que o tratamento deva ser iniciado imediatamente após o teste com ACTH na dose de 50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas. Esta dose pode ser mantida ou diminuída para 25 mg cada 6 horas durante 7 dias. O tratamento está baseado na resposta do cortisol < 9 µg/dl na prova do ACTH e pela melhora hemodinâmica do paciente antes dependente de drogas vasoativas. O tratamento deve ser descontinuado caso o resultado do cortisol ao ACTH seja > 9 µg/dl, ou pela falta de resposta nos níveis tensionais do enfermo.

A continuação do tratamento dos responsivos à prova ainda não está bem evidenciada. A fluorhidrocortisona é pouco usada devido à intensa atividade mineralocorticóide da hidrocortisona^{89,90}.

Em nosso serviço usamos o algoritmo proposto por Cooper e Stewart **ALG1**

Benefícios de seu uso em pacientes com síndrome da angústia respiratória, traumatismo craniano, choque séptico^{5,91,92,93}.

- Potente atividade anti-inflamatória
- Aumenta a sensibilidade vascular às catecolaminas. No choque séptico é conhecida a dessensibilização aos receptores dopaminérgicos
- Influência positiva e não explicada no “desmame” do respirador

Como explicar o tratamento^{5,91}?

- Não influencia a permanência (em número de dias de internamento) no hospital e nem a mortalidade hospitalar
 - O achado em alguns estudos sobre a melhora de pacientes com resposta > 9 µg/dl à prova
 - A resposta demorada, mas positiva em alguns pacientes muito graves com resistência ao cortisol
- Estas dúvidas ainda não encontraram respostas comprovadas na literatura

Medindo a concentração do cortisol durante a terapia com hidrocortisona: Necessária e possível!

Com o uso de 200 mg de hidrocortisona em bomba de infusão por 24 horas, um estudo relatou níveis muito altos de cortisol total plasmático, cerca de 70 a 100 µg/dl. Estes valores continuaram elevados nos portadores de hipoproteinemia. O uso incorreto desta medicação desencadeia efeitos colaterais muito sérios tais como: hiperglicemia, hipocalemia, miopatia, hipertrigliceridemia, neurotoxicidade e imunossupressão, principalmente se seu uso for prolongado. Pergunta-se, portanto, diante destas evidências: Estamos realmente administrando doses fisiológicas (200-300 mg/24horas) para enfrentar a “quantidade e qualidade” do estresse⁹⁴?

RECOMENDAÇÕES

- 01) Iniciar tratamento em pacientes com choque séptico logo após ACTH, não sendo necessário esperar o resultado do teste, caso o paciente esteja muito grave. Iniciar 50 a 100 mg de hidrocortisona até resultado, ou melhora hemodinâmica.
- 02) Deve-se ter antes do teste, o cortisol basal.
- 03) Descontinuar o uso de corticóide se a resposta ao ACTH for > 9 µg/dl ou caso não se obtenha resposta hemodinâmica após 48 horas de tratamento. Se a resposta for < 9 µg/dl, continuar tratamento por 7 a 10 dias^{5,19,84,85,71}.

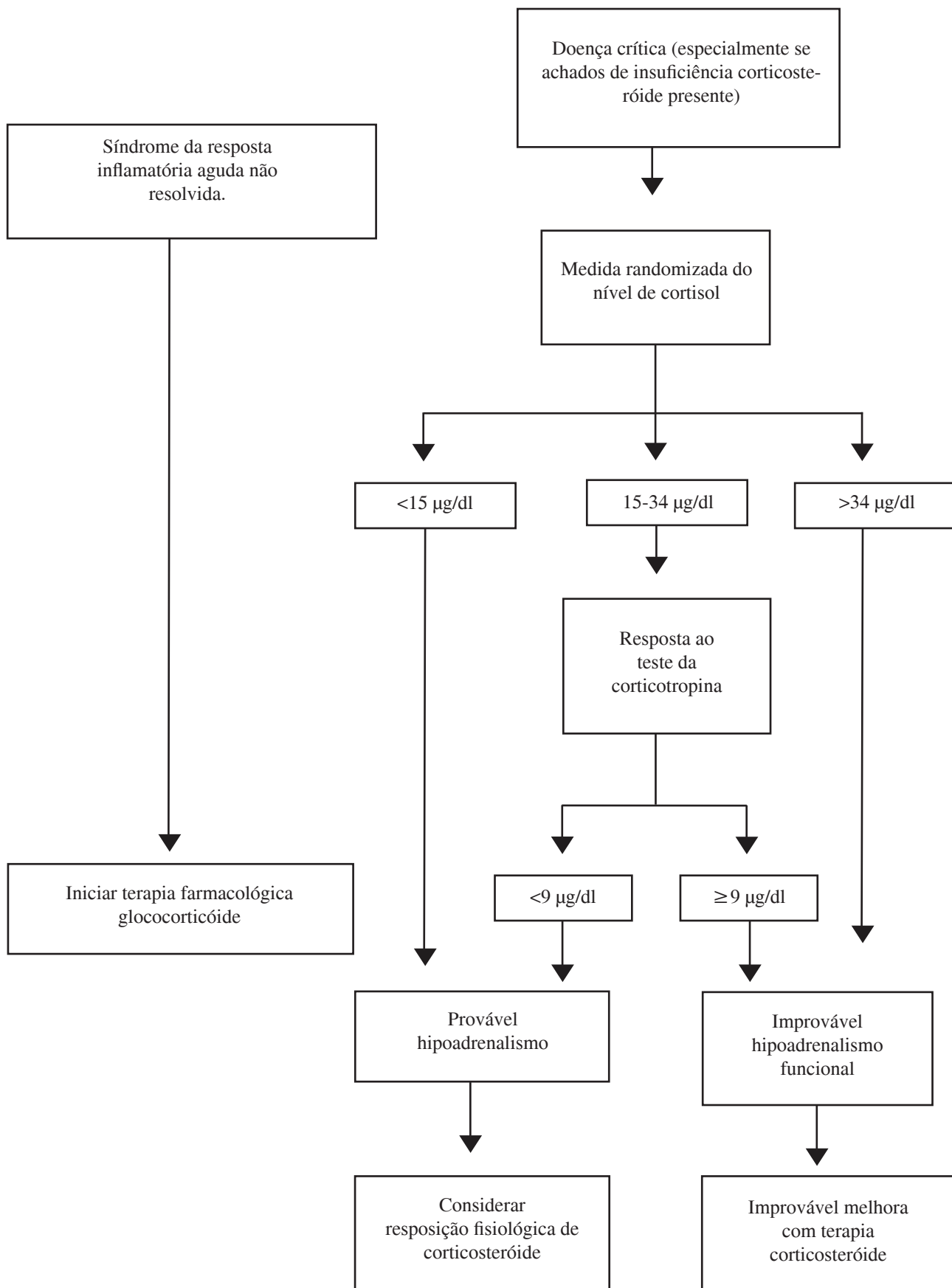
CONCLUSÃO

A resposta normal do cortisol à injúria observada em doentes críticos depende da integridade do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, proteína de transporte, níveis de albumina e de citoquinas. Estudos revelaram um valor de corte nas medidas do cortisol basal e pós ACTH; porém, a medida de cortisol total pode subestimar a atividade do eixo devido a alterações na proteína de transporte ou pela hiperprodução de citoquinas e consequente resistência ao cortisol.

Níveis baixos de cortisol ao ACTH (<9 µg/dl) durante choque séptico são denominados insuficiência relativa adrenal; mas sem consenso sobre diagnóstico e tratamento.

O uso de corticosteróide em choque séptico tem sido preconizado, no entanto sua eficácia e benefício em outras doenças graves agudas ou crônicas ainda não é bem reconhecido.

Algoritmo 1



Investigação da função adrenal em pacientes críticos com base nos níveis de cortisol e resposta ao teste de estimulação da corticotropina. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in actuely ill patients. N Engl J Med 2003;34(8):727-34

Referências

1. BRIEN TG. Human corticosteroid binding globulin. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1981; 14:193-212.
2. KEANE PM, PEARSON J, WALKER WH. Binding characteristics of transcortin in human plasma in normal individuals, pregnancy and liver disease. **J Endocrinol** 1969;43:571-9.
3. MUELLER UW, POTTER JM. Binding of cortisol to human albumin and serum: the effect of protein concentration. **Biochem Pharmacol** 1981;30:727-33.
4. HAMRAHIAN AH, OSENI SO, ARAFAH BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. **N Engl J Med** 2004;350:16.
5. ARAFAH BM. Hypothalamic-pituitary-adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006;8(1):0674.
6. BEISHUIZEN A, THIJLS LG, VERMES I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. **Intensive Care Med** 2001;27:1584-91.
7. SZAFARCZYK A, IXART G, MALAVAL F, et al. Effects of lesions of the suprachiasmatic nuclei and of p-chlorophenylalanine on the circadian rhythms of adrenocorticotrophic hormone and corticosterone in the plasma, and on locomotor activity of rats. **J Endocrinol** 1979; 83:1.
8. BERSON DM, DUNN FA, TAKAO M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. **Science** 2002; 295:1070.
9. NIEMAN LK. ACTH and cortisol secretion in health and disease. **Up to Date**; www.uptodate.com, acessado em 13/10/06
10. FRANKS RC. Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in children. **J Clin Endocrinol Metab** 1967; 27:75.
11. SHERMAN B, WYSHAM C, PFOHL B. Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1985; 61:439.
12. CZEISLER CA, DUMONT M, DUFFY JF, et al. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. **Lancet** 1992; 340:933.
13. KRIEGER DT. Rhythms in CRF, ACTH, and corticosteroids. In: **Endocrine Rhythms**, Raven Press, New York, 1979.
14. OEKERS W. Adrenal Insufficiency. **N Engl J Med**. 2006; 335:1206-08.
15. DUNLAP, JC. Molecular bases for circadian clocks. **Cell** 1999; 96:271.
16. SALAMOTO K, NAGASE T, FUKUI H, et al. Multitissue circadian expression of rat period homolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. **J Biol Chem** 1998; 273:27039.
17. CAMPBELL SS, MURPHY PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. **Science** 1998; 279:396.
18. JONES CT, EDWARDS AV, BLOOM SR. The effect of changes in adrenal blood flow on adrenal cortical responses to adrenocorticotrophin in conscious calves. **J Physiol** 1990; 429:377.
19. COOPER MS, STEWART PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. **N Engl J Med** 2003;348(8):727-34.
20. URIBE RM, LEE S, RIVIER C. Endotoxin stimulates nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus through nitric oxide synthase I: correlation with hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. **Endocrinology** 1999; 140:5971.
21. VAUGHAN GM, BECKER RA, ALLEN JP, et al. Cortisol and corticotropin in burned patients. **J Trauma** 1982; 22:263.
22. UDELSMAN R, NORTON JA, JELENICH SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. **J Clin Endocrinol Metab** 1987; 64:986.
23. RAFF H, NORTON AJ, FLEMMER RJ, FINDLING JW. Inhibition of the adrenocorticotropin response to surgery in humans: Interaction between dexamethasone and fentanyl. **J Clin Endocrinol Metab** 1987; 65:295.
24. BRANDT M, KEHLET H, BINDER C, et al. Effect of epidural analgesia on the glycoregulatory endocrine response to surgery. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1976; 5:107.
25. AL-DANLUJI S. Adrenergic mechanisms in the control of corticotrophin secretion. **J Endocrinol** 1988; 119:5.
26. JEZOVA D, KVETNANSKY R, KOVACS K, et al. Insulin-induced hypoglycemia activates the release of adrenocorticotropin predominantly via central and propranolol insensitive mechanisms. **Endocrinology** 1987; 120:409.
27. BOUSQUET C, SUSINI C, MELMED S. Inhibitory roles for SHP-1 and SOCS-3 following pituitary proopiomelanocortin induction by leukemia inhibitory factor. **J Clin Invest** 1999; 104:1277.
28. LEAL-CERRO A, CONSIDINE RV, PEINO R, et al. Serum immunoreactive leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. **Horm Metab Res** 1996; 28:711.
29. WELT CK. Hypothalamic-pituitary axis. **Up to Date**, www.uptodate.com, acessado em 13/10/06
30. CHROUSOS G. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The hypothalamic-pituitary axis and immune mediated inflammation. **N Engl J Med** 1995; 332:1351.
31. KRIEGER DT. Bra in peptides: What, where, and why? **Science** 1983; 222:975.
32. VAN DEN BERGHE G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. **Front Neuroendocrinol** 2002; 23(4):370-9.
33. VAN DEN BERGHE G, DE ZEGHER F, BAXTER RC, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83(2):309-19.
34. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEELERS F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(4):1311-23.
35. GIBSON SC, HARTMAN DA, SCHENCK JM. The endocrine response to critical illness: Update and implications for Emergency Medicine. **Emerg Med Clin N Am** 2005;23:909-929.
36. VOERMAN HJ, STRACK VAN SCHIJNDEL RJ, DE BOER H, et al. Growth hormone: secretion and administration in catabolic adult patients, with emphasis on the critically ill patient. **Neth J Med** 1992;41(5-6):229-44.
37. WELLBY ML, KENNEDY JA, BARREAU PB, et al. Endocrine and cytokine changes during elective surgery. **J Clin Pathol** 1994;47(11):1049-51
38. BIELDL A. The internal secretory organs: Their physiology and pathology. In: **Foster L, editor. London: Bale and Danielson**; 1912.
39. STEWART PM. The Adrenal Cortex. In: **Williams Textbook of Endocrinology**, Polonsky, KS (Ed), Saunders, Philadelphia 2002
40. MALMBERG K, RYDEN L, EFENDIC S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. **J Am Coll Cardiol** 1995;26(1):57-65.
41. MUCK A, GUYRE PM, HOLBROOK NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. **Endocr Rev** 1984;5(1):25-44.
42. BEISHUIZEN A, THIJLS LG, VERMES I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. **Intensive Care Med** 2001;27(10):1584-91.
43. CALANDRA T, BUCALA R. Macrophage migration inhibitory factor: a counter regulator of glucocorticoid action and critical mediator of septic shock. **J Inflamm** 1996;47:39-51.
44. FINGERLE-ROWSON G, KOCH P, BIKOFF R, LIN X, METZ CN, DHABHAR FS, MEINHARDT A, BUCALA R. Regulation of macrophage migration inhibitory factor expression by glucocorticoids in vivo. **A J Path** 2003;162: 47-56.
45. MILLS IH. Transport and metabolism of steroids. **Br Med Bull** 1962;18:127-33.
46. TAKALA J, ROUKONEN E, WEBSTER NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. **N Engl J Med** 1999;341(11):785-92.
47. TSIGOS C, CHROUSOS GP. 2002 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuro-endocrine factors and stress. **J Psychosomatic Research** 2002;53:865-71.
48. PACAK K, PALKOVITS M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: Implications for stress-related disorders. **Endocrine Reviews** 2001; 22: 502-48.
49. HENCH, PS, SLOCUMB, CH, POLLEY, HF, KENDAL, EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. **J Am Med Assoc** 1950; 144:1327.
50. MARIK PE, GAYOWSKI T, STARZL TE Hepatic Cortisol Research and Adrenal Pathophysiology Study Group. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. **Crit Care Med** 2005; 33:1254-1259.
51. HÄGG, E, ASPLUND, K, LITHNER, F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. **Clin Endocrinol** 1987; 26:221

52. DICKSTEIN, G, SHECHNER, C, NICHOLSON, WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: Effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. **J Clin Endocrinol Metab** 1991; 72:773.
53. MARIK, PE, ZALOGA, GP. Adrenal insufficiency during septic shock. **Crit Care Med** 2003; 31:141.
54. WERK, EE Jr, MACGEE, J, SHOLITON, LJ. Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. **J Clin Invest** 1964; 43:1824.
55. LEKINGHEM IM, WATT I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. **Lancet** 1983; 1:270.
56. MARIK PE, KIMINYO K, ZALOGA GP. Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus. **Crit Care Med** 2002;30:1267-73.
57. COOLENS J, BAELEN HV, HEYNS W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. **J Steroid Biochem.** 1987; 26:197-202.
58. CLARK PM, NEYLON I, RAGGATT PR, SHPPARD MM, STEWARD PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. **Clin Endocrinol.** 1998; 49:287-92.
59. SELBY C. Interference in immunoassays. **Ann Clin Biochem.** 1999; 36:704-21.
60. LAMBERTS SW, BRUINING HA, DE JONG FH. Corticosteroid therapy in severe illness. **N Engl J Med** 1997; 337:1285.
61. NEWSOME HH, ROSE JC. The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. **J Clin Endocrinol Metab**, 1971;33:481.
62. HUME DM, BELL CC, BARTTER F. Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence. **Surgery** 1962;52:174.
63. VADAS P, PRUZANSKI W. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. **Crit Care Med** 1991;19:300.
64. NIEMAN LK. Diagnosis adrenal insufficiency **Up to Date** www.uptodate.com, acessado em 02/10/06
65. BURCHARD K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoïd" state. **J Trauma** 2001;51:800-14.
66. NAITO Y, TAMAI S, SHINGU K. Responses of plasma ACTH, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. **Anesthesiology** 1993;77:426-431.
67. NIEMAN LK. Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency – **Up to Date** www.uptodate.com, acessado em 25/10/06
68. SCHMIDT IL, LAHNER H, MANN K, PETERSENN S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4193.
69. WIDMER IE, PUDER JJ, KONIG C, PARGGER H, ZERKOWSKI RH, GIRARD J, MULLER B. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:4579-4586.
70. MAY ME, CAREY RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. **Am J Med** 1985;79:679.
71. KAUFMAN DA, MANCEBO J. Corticosteroids in septic shock. **Up to Date** www.uptodate.com, acessado em 01/10/06
72. BOUACHOUR G, ROY PM, GUIRAUD MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. **Ann Intern Med** 1995;123:962.
73. SCHEIN RM, SPRUNG CL, MARCIAL E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. **Crit Care Med.**1990;18:259.
74. ROTHWELL PM, UDWADIA ZF, LAWLER PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. **Lancet** 1991;337:582.
75. CUNNINGHAM SK, MOORE A, MCKENNA TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. **Arch Intern Med** 1983; 143:2276
76. PERROT D, BONNETON A, DECHAUD H, MOTIN J, PUGÉAT M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. **Crit Care Med** 1993;21(3):396-401.
77. LOISA P, UUSARO A, RUOKONEN E. A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. **Anesth Analog** 2005;101:1792-8.
78. BEISHUIZEN A, VAN LIJF JH, LEKKERKERKER JF, VERMES I. The low dose (1 microg) ACTH stimulation test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Netherlands J Med** 2000;56(3):91-99
79. MARIK P, ZALOGA G. Prognostic value of cortisol response in septic shock. **JAMA** 2000;284:308.
80. LORLAUX L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. **N Engl J Med** 2004; 350:1601-02.
81. CHROUSOS GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune-mediated inflammation. **N Engl J Med** 1995;332:1351-62.
82. SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. **Nature.** 1936;138:32.
83. TAYLOR KM, BAIN WH, JONES JV, WALKER MS. The effect of hemodilution on plasma levels of cortisol and free cortisol. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Disease.** 1976; 72:57-61.
84. SPAN LFR, HERMUS ARMM, BARTELINK AKM, HOITSMA AJ, GIMBRERE JSF, SMAL AGH, KLOPPENGORG. Adrenocortical function: an indicator of severity disease and survival in chronic critically ill patients. **Intensive care Med** 1992;18:93-96
85. ANNANE D, SEBILLE V, CHARPENTIER C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. **JAMA** 2002; 288:862-871
86. BRITT RC, DEVINE A, SWALLEN KC, et al. Corticosteroid use in the intensive care unit: at what cost? **Arch Surg** 2006;1421:145
87. RUBENFELD GD. When survival is not the same as mortality. **Critical Care Alert** 2003;10:113.
88. SWALLEN KC, et al. Corticosteroid use in the intensive care unit: at what cost?. **Arch Surg** 2006;141:145.
89. ANNANE D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. **Curr Opin Crit Care** 2005;11:449.
90. GONZALEZ H, NARDI O, ANNANE D. Relative Adrenal Failure in the ICU: An Identifiable Problem Requiring Treatment. **Crit Care Clin** 2006; 22:105.
91. HUANG CJ, LIN HC. Association between adrenal insufficiency and Ventilator weaning **Am J Resp Crit Care Med.** 2006;173: 276-280.
92. The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trial Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med.** 2006;354: 1671-84.
93. CRASH Trial Collaborators. 2004. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH TRIAL): randomised placebo-controlled trial. **Lancet.** 2004;364:1321-1328.
94. HO JT, AL-MUSALHI, CHAPMAN MJ, QUACH T, THOMAS PD, BAGELY CJ, LEWIS JG, TORPY DJ. Septic shock and sepsis: A comparison of total and free plasma cortisol levels. **J ClinEndocrinol Metab** 2006; 91:105-114.

Revisão encomendada em 30-10-2006

Revisado em 06-11-2006 e 10-11-2006

Aceita em 20-11-2006

Conflito de interesses: nenhum a declarar

ARTIGO ORIGINAL

COMPARATIVE STUDY BETWEEN INSULIN NPH AND GLARGINE IN DIABETICS PATIENTS WITH SERIOUS EVENTS OF HYPOGLYCEMIA

MIRNALUCI P.R. GAMA¹
STÊNIO L. CAMACHO¹
THÁISA H. JONASSON²
PÉRSIO R. STOBBE²
GABRIELA C. DE MIRA²
CAROLINE F.L. MARTINS²
PRISCILLA R. COUTINHO²

Key words: Diabetes, Hypoglycemia, Glargine Insulin, NPH Insulin, Hemoglobin Glycosylated
Descritores: Diabetes, Hipoglicemia, Insulina Glargina, Insulina NPH, Hemoglobina Glicosilada

Resumo

Terapia insulínica intensiva com regime de múltiplas injeções tem sido recomendada para melhorar o controle metabólico, mas está associada com risco aumentado de hipoglicemia, tanto noturna quanto durante o dia.

O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da insulina Glargina em manter níveis glicêmicos adequados em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, com redução no risco de hipoglicemias severas e com melhora da qualidade de vida.

O mais importante evento observado foi a redução da hipoglicemia em 52,9% e a melhora da qualidade de vida em 100% dos pacientes, quando foi usada a insulina Glargina.

Abstract

Intensive insulin therapy using multiple injection regimens (MIR) has been recommended to improve metabolic control but is associated with increased risk of daytime and nocturnal hypoglycemia.

The aim of this study was to evaluate the impact of insulin Glargine in maintaining glycemic levels in diabetic patients type 1 and 2 under control, reducing the risk of serious hypoglycemia and improving their quality of life (QoL).

The most important event was reduction of hypoglycemia in 52.9% and quality of life improvement in 100% when it was used Glargine insulin.

INTRODUCTION

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and other studies provide conclusive evidence that maintaining tight glycemic control can prevent or delay microvascular complications in individuals with type 1 diabetes^{3,7,9}. In addition, the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) showed that intensive type 2 diabetes treatment can reduce these clinical risks, and a recently reported substudy of the UKPDS confirmed that early addition of insulin to oral therapy can safely keep HbA1c (glycosylated hemoglobin) close to 7% in the first 6 years after diagnosis¹². Up to one third of patients with type 2 diabetes may ultimately require insulin to achieve adequate glycemic control⁶.

Intensive insulin therapy using multiple injection regimens (MIR) has been recommended to improve metabolic control but is associated with increased risk of daytime and nocturnal hypoglycemia¹. Management of type 1 and 2 diabetes mellitus with insulin therapy usually includes an intermediate or long-acting basal component for between-meal and nocturnal glycemic control, together with preprandial bolus injections of a short-acting insulin for control of meal-stimulated increases^{6,9}.

Endogenous insulin secretion is characterized by continuous basal insulin secretion and meal related peaks¹³. Basal bolus insulin therapy aims to mimic physiological insulin secretion and requires both a basal insulin with a stable 24-h serum insulin profile and a premeal administration of fast-acting insulin¹⁴. However, variability in absorption, delays in action, and prolonged insulin activity peaks in traditional insulin preparations, making it difficult to obtain the normoglycemia^{1,2,3,4}.

Conventional intermediate and long-acting human insulin preparations for basal therapy have insulin peaks 4-6h post injection, durations of action < 24h and large variability in absorption⁴. (Figure 1 and Table 1). Regular insulin given premeal has a slower onset and more prolonged action than endogenous insulin secretion. For that, the combination of NPH and Regular insulin results in risk of hypoglycemia between meals and overnight^{15,16}.

Insulin analogs have been genetically engineered to produce more physiological insulin pharmacokinetics⁴. The insulin analog glargine differs from the human insulin peptide by a glycine for asparagine substitution in position A21 and the addition of two arginine residues at the NH₂-terminal of the B-chain⁴. These modifications result in a shift in the isoelectric point from pH 5.4 to 6.7, making insulin glargine less soluble at neutral pH4. Insulin glargine is supplied as a clear solution at acidic pH4. After subcutaneous injection, the acid in the vehicle is neutralized and insulin glargine precipitates, thereby delaying absorption and prolonging its action⁴. Because of that, Glargine insulin results in prolonged insulin absorption and it shows little peak of activity or none, in agreement with other studies^{1,4}. Rates of absorption of insulin glargine at various sites do not differ. Furthermore, there is no evidence that insulin glargine is accumulated after multiple injections¹. **Figure 1.**

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the impact of insulin Glargine in maintaining glycemic levels in diabetic patients type 1 and 2 under control, reducing the risk of serious hypoglycemia and improving their quality of life (QoL).

PATIENTS AND METHODS

Seventeen patients, 9 men and 8 women were evaluated. Eight were type 1, nine type 2, with average age 45.2 years of age, weight of 71.9±20.3kg and time of illness of 11.8 years. The average of units of insulin NPH/day was 33.6±12.2. Insulin NPH was substituted for Glargine in equivalent doses, with exception of those with serious hypoglycemia, in whom insulin doses were reduced. Glycemic levels were corrected

¹Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná

²Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: thaisajonasson@yahoo.com.br

with aspart analogous during the meals, in accordance with lag time and carbohydrate counting. About 52.9% presented 2 to 3 serious episodes of hypoglycemia per month. They were followed by a period of 3 months, with levels of glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), mean of fructosamine (which was dosed every 3 weeks), and average of fast glycemia before and after 3 months of Glargine. Bradley's questionnaire of QoL was applied. Box 1.

RESULTS

With Glargine, the average unit insulin/day was 29.4±10.6/day (p=0.2). Before Glargine weight was 71.9±20.3kg; fasting glycemia, 11.2±3.2mmol/l; HbA1c, 8.4±0.89%; Fructosamine, 19.7±0.04mmol%. After Glargine weight was 73.2±19.7kg (p=0.4); fasting glycemia, 9.4±1.7mmol/l (p=0.03); HbA1c 7.71±0.66% (p<0.009); Fructosamine, 16.1±0.03mmol% (p=0.01). The most important event was reduction of hypoglycemia in 52.9% and quality of life improvement in 100%.

DISCUSSION

In this research we found decrease in HbA1c levels when insulin NPH was changed by insulin Glargine. This situation is in disagreement with other researches that show decrease in the fasting blood glucose values, but without difference between glycosylated hemoglobin levels. Murphy and cols. showed that had lower mean blood glucose levels in fasting, 2h post-breakfast, prelunch and 2h postlunch, but there was no difference in mean blood glucose levels before or after the evening meal⁴.

This study found weight increase with glargine, but without statistics difference. Raskin and cols showed the opposite: decrease of weight with glargine².

The end-point more important of this research was fewer episodes of hypoglycemia and, consequently, improvement of life quality. This reduction of hypoglycemia episodes was seen in these studies evaluated that showed a decrease of hypoglycemia, especially nocturnal hypoglycemia with glargine. Only one study² didn't show difference between glargine and NPH in relation hypoglycemia. Another study showed that the lower rates of hypoglycemia with Glargine were accompanied by less variability of fasting blood glucose^{8,16}.

None of these studies analyzed fructosamine. In our research, we found a decrease of fructosamine values with glargine. The Quality of Life(QoL) was analysed by Bradley's questionnaire before and after Glargine¹⁹. The fear of hypoglycemia impaired the QoL in 100% of patients. After using Glargine they answered positively all questions of questionnaire. Three months with glargine improved their fear to die by hypoglycemia and 100% of theirs answered positively to the questionnaire^{17,18,19}.

CONCLUSION

Substitution of NPH for Glargine was effective for glicemic control, quality of life improvement and reduction of hypoglycemia in this study.

Box 1 - the ADDQoL. Quality of Life Research¹⁹

- If I did not have diabetes.....would (be)...
- 1...my employment/career opportunities (a great deal better-a great deal worse)
 - 2...my social life (a great deal better-a great deal worse)
 - 3...my family relationships (a great deal better-a great deal worse)
 - 4...my friendships (a great deal better-a great deal worse)
 - 5...my sex life (a great deal better-a great deal worse)
 - 6...my sporting, holiday or leisure opportunities (a great deal better-a great deal worse)

- 7...the ease with which I travel (increased a great deal-decreased a great deal)
- 8...my worries about the future (e.g., health, independence, income) (decreased a great deal-increased a great deal)
- 9...my worries about the future of my family and close friends (e.g., their health, independence, income) (decreased a great deal-increased a great deal)
- 10...my motivation to achieve things (a great deal better-a great deal worse)
- 11...the things I could do physically (increase a great deal-decrease a great deal)
- 12...the extent to which people would fuss too much about me (increase a great deal-decrease a great deal)
- 13...my enjoyment of the food I would eat (a great deal better-a great deal worse)

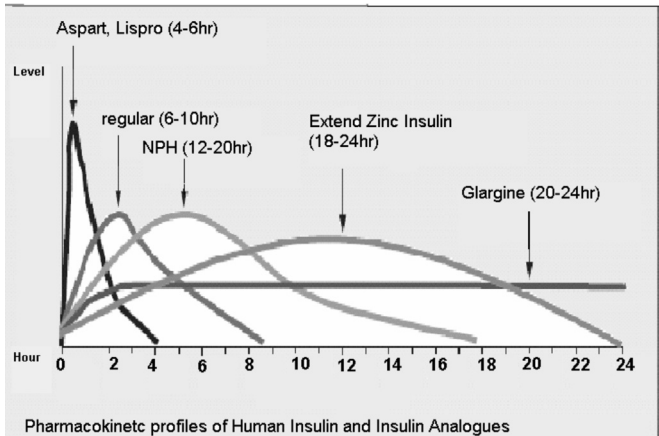


Figure 1: **Approximate Pharmacokinetic Profiles of Human Insulin and Insulin Analogue**

Adapted from reference 5

Insulins	Onset of Action	Peak Action	Effective Duration
Standard			
Regular	30-60min	2-3h	8-10h
NPH	2-4h	4-10h	12-18h
Analogues			
Lispro	5-15min	30-90min	4-6h
Aspart	5-15min	30-90min	4-6h
Glargine	2-4h	None	20-24h

Table1: **Duration of action of Standard Insulins and Insulin Analogues**

Adapted from reference 5

References

1. RATNER, RE; HIRSCH,IB; NEIFING,JL; GARC,SK et al. Less hypoglycemia with insulin Glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2000; 23:639-643.
2. RASKIN,PR; KLAFF,L; BERGENSTAL,R; HALLE,JP; DONLEY,D; MECCA,T. A 16-Week Comparison of the Novel Insulin Analog Insulin Glargine (HOE 901) and NPH Human Insulin Used With Insulin Lispro in Patients With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care** 2000; 23:1666-1671.
3. RIDDLE,MC; ROSENSTOCK,J; GERICH,J. The Treat-to-Target Trial. **Diabetes Care** 2003; 26:3080-3086.
4. MURPHY, NP; KEANE,SM; ONG,KK; ADAMS, MF; EDGE,JA; ACERINI,CL; DUNGER,DB. Randomized Cross-Over Trial of Insulin Glargine Plus Lispro or NPH Insulin Plus Regular Human Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes on Intensive Insulin Regimens. **Diabetes Care** 2003; 26:799-804.
5. HIRSCH,IB. Insulin Analogues. **N Engl J Med** 2005; 352:174-183.
6. GERICH,JE. Novel Insulins: Expanding Options in Diabetes Management. **Am J Med** 2002; 113:308-316.
7. BANARER,S; CRYER,PE. Hypoglycemia in Type 2 diabetes **Med Clin North Am.** 2004; 88:1107-1116.
8. DEWITT,DE; HIRSCH,IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and 2 diabetes Mellitus. **JAMA** 2003; 289:2254-2264.

9. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of Intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993; 329:977-986.
10. KLEIN, R. Hyperglycemia and Microvascular and Macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Care** 1995; 18:258-268.
11. REICHARD, P; NILSSON, B-Y; ROSENQVIST, U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993; 329:304-309.
12. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet** 1998; 352:837-853.
13. EATON RP, ALLEN RC, SCHADE DS, STANDEFER JC. "Normal" insulin secretion: the goal of artificial delivery systems? **Diabetes Care** 6:374-377, 1980
14. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: REPORT OF THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. **Diabetes Care** 20:1183-1197, 1997
15. BEREGSZAZZI M, TUBIANA-RUFI N, BENALI K, NOEL M, BLOCH J, CZEMICHOW P: Nocturnal Hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes: prevalence and risk factors. **J Pediatr** 11:27-33, 1997;
16. PORTER PA, BYRNE G, STICK S, JONES TW: Nocturnal Hypoglycemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes. **Arch Dis Child** 75:120-123, 1996
17. TORRES, HC; HORTALE, VA; SCHALL, VT. Validação dos questionários de conhecimento (DKN-A) e atitude (ATT-19) de Diabetes Mellitus. **Ver. Saúde Pública**, vol. 39 n6, 2005.
18. SZAFRANSKI, JM; WASZKIEWICZ-BIALEK, E; ROSLANIEC, MA. The evaluation of well-being of schizophrenic or depressed with Bradley's questionnaire: a pilot study **Psychiatr. Pol** 31(1):87-96, 1997.
19. BRADLEY, C., TODD, C., GORTON, T., SYMONDS, E., MARTIN, A., & PLOWRIGHT, R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. **Quality of Life Research** 1999; 8, 79-91.

This research was presented in IDF (Internacional Diabetes Federation), Cape Town- South Africa. December 2006. And it wasn't sponsored by any laboratory.

Received for publication 10 december 2006
Accepted in revised form 20 december 2006

ARTIGO ORIGINAL

PREDICTORS OF ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN ELDERLY WOMEN

MARESSA P. KRAUSE¹
TATIANE HALLAGE¹
JEFFER E. SASAKI¹
CRISTIANE P. MICULIS¹
COSME F. BUZZACHERA¹
SERGIO GREGORIO DA SILVA¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²

Key words: Atherosclerosis, Protein C, Reactive, Cardiorespiratory Fitness.
Descritores: Aterosclerose, Proteína C Reativa, Aptidão Córdio-respiratória

Abstract

Objective: the purpose of this study was to investigate the relation between lipid profile, cardiorespiratory fitness (CRF) and C reactive protein (CRP) levels in elderly women older than 60 years.

Methods: A total of 244 elderly women were examined. Cardiorespiratory fitness was assessed using the stationary march test protocol. For the CRP levels the immunoturbidimetric assay with intensification of particles' reaction was used.

Results: From the total sample, 52.9% of women were classified with normal CRP levels (<1.0 mg/dl). The rest of this sample had elevated CRP levels, where 30.3% of these women had moderated and 16.8% had elevated levels of CRP, which could represent an elevation of the risk for cardiovascular disease. Multivariate regression analyze showed that CRF was a strong predictor of the elevation of CRP levels, independently of confounding variables – age, BMI and self-reported diseases. BMI showed an increase of 8% of the risk for elevated CRP level. Cardiorespiratory fitness was inversely related with CRP levels, the quartile 1 had four fold risk (OR 4.31; 95%CI 1.83 - 10.13) for elevated CRP level, whereas quartile 2 had an OR of 2.49 (95% CI 1.06 – 5.83) and quartile 3 had an OR 1.55 (95% CI 0.70-3.44). The greatest risk was found for women with HDL < 40 mg/dL (OR 5.15, p=0.003).

Conclusion: Cardiorespiratory fitness levels are inversely associated with CRP levels in elderly women, independently of age, adiposity, and presence of the diseases. Health benefits associated with elevated CRF levels may have an anti-inflammatory mechanism.

Resumo

Objetivo: o objetivo do presente estudo foi investigar a relação entre o perfil lipídico, os níveis de aptidão córdio-respiratória (ACR) e de proteína C-reativa (PCR) em mulheres idosas acima de 60 anos.

Métodos: Foram examinadas 244 mulheres idosas. A aptidão córdio-respiratória foi acessada através do teste de marcha estacionária em dois minutos. Os níveis de PCR foram mensurados pelo método de imunoturbidimetria com intensificação da reação de partículas.

Resultados: Dentre a amostra total, 52,9% das mulheres foram classificadas com níveis normais de PCR (<1.0 mg/L). O restante da amostra apresentou níveis elevados de PCR sendo que 30,3% foi classificada com níveis moderados (> 1,0 e ≤ 3,0 mg/L) e 16,8% (> 3,0 mg/L) com níveis elevados de PCR (> 3,0 mg/L) que podem elevar o risco para doenças coronarianas. A análise de regressão multivariada demonstrou que a ACR é forte preditora para a elevação dos níveis de PCR, independente das variáveis de confusão – idade, IMC

e doenças auto-relatadas. O IMC demonstrou um aumento de 8% do risco para apresentar elevados níveis de PCR. A aptidão córdio-respiratória foi inversamente associada com os níveis de PCR, o quartil 1 apresentou quatro vezes mais risco (OR 4,31; 95%IC 1,83 -10,13) para elevados níveis de PCR, enquanto o quartil 2 apresentou um OR de 2,49 (95% IC 1,06 – 5,83) e o quartil 3 com um OR de 1,55 (95% IC 0,70-3,44). O maior risco foi encontrado em mulheres com HDL < 40 mg/dL (OR 5.15, p=0.003).

Conclusão: Os níveis de aptidão córdio-respiratória foram inversamente proporcionais aos níveis de PCR em mulheres idosas, independente da idade, adiposidade e presença de doenças. Os benefícios à saúde associados aos elevados níveis de ACR podem ser explicados através do seu mecanismo antiinflamatório.

INTRODUCTION

Atherosclerosis consists of an inflammatory state of the arterial wall. The formation of atherosclerotic plaques is directly correlated to the lipid accumulation, mainly LDL-C, and high blood pressure¹. On the other hand, higher HDL-C levels have been reported as a protective factor for this clinical condition, especially in postmenopausal women².

Other evidences clearly prove an inverse relation between cardiorespiratory fitness (CRF) and the presence of cardiovascular and coronary diseases^{3,4}. Recently, other investigations analyzed similar relationship between CRF with C-reactive protein (CRP) levels^{5,6,7}. These studies examined the anti-inflammatory effect of physical exercise with purpose of facilitate the therapeutic and preventive process related to alterations on CRP levels. Church et al⁵, demonstrated that men with elevated CRF, which had a greater tolerance for exercise (13.6 METs, assessed as work metabolic rate/ resting metabolic rate = 3.5 ml.kg-1.min-1), showed lower levels of CRP, independent of body mass, general and central obesity.

Adipose tissue produces approximately 25% of the systemic IL-6, which is considered responsible for signaling the liver to secrete CRP. Thus, higher levels of body fat are likely to be associated with higher CRP levels^{8,9}. In addition, it is well documented that obesity has an association with CRP levels where reductions in body mass produces a reduction in the CRP levels.

CRP has been largely investigated as part of the procedures to diagnose coronary and cardiovascular disturbs to be considered an inflammatory maker^{10,11,12}. According to Pepys and Hirschfield this protein is not only related to arterial endothelium inflammations, but as well to infections, damaged and necrotic tissues among others¹³.

In chronic inflammatory states, as atherosclerosis, the concentrations of CRP stay constantly high. Therefore, Ridker

¹Sport and Exercise Research Center – Universidade Federal do Paraná - Independent Living for the Elderly Project.

²Division of Endocrinology and Diabetes – Department of Medical Clinic- Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: sergiogregorio@ufpr.br; maressakrause@hotmail.com

proposed that values above 1 mg/L can be interpreted as an elevation of the risk for this condition, especially if the values are above 3 mg/L which indicate an elevated atherosclerotic risk¹⁴.

The factors considered responsible for the increase of CRP levels are well known in general population. However, the relation between lipid profile and CRF with the levels of CRP still need concrete evidences, especially involving specific population such as elderly women. For this reason, the purpose of this study was to investigate the relation between lipid profile, CRF and CRP levels in women older than 60 years.

METHODS

This cross sectional research is characterized as an observational, co-relational and descriptive study.

Design

The present study was conducted in the city of Curitiba – Paraná, Brazil, as part of the Independent Living for the Elderly Project (Sport and Exercise Research Center - Federal University of Paraná). The subjects of this study were elderly women that were participating in leisure-time physical activity groups in the city of Curitiba. Participants were randomly selected from these groups.

Potential subjects were provided with a detailed description of the investigation including benefits and possible risks. Next, subjects signed the informed consent, defining their participation as voluntary. The sample of this study was composed of 244, non-institutionalized, women, aged between 60.0 – 87.5 years (mean 68.9; SD 6.1). Subjects were predominantly white, and belonged to low or middle socio-economic class.

With the objective of avoiding the influence of circadian variations, all the assessments were conducted, between 08:00 and 10:00 am. Furthermore, the participants were instructed not to ingest any food two hours before the tests, as well as to avoid any vigorous physical activity during the day before testing. All assessments were conducted at the Physiology Laboratory of the Exercise and Sport Research Center of Federal University of Paraná. All blood analysis were done by the Division of Endocrinology and Diabetes of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba and the laboratory of Hospital da Polícia do Paraná.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Federal University of Paraná, according to the norms established in the Resolution 196/96 of the National Health Council concerning research involving human subjects.

Measurements

Body mass was assessed using a digital scale (TOLEDO, model 2096 PP), with a precision of 0.1 kg. Subjects were weighed wearing a T-shirt, shorts, and socks. Height was obtained using a wall-mounted stadiometer (SANNY, model STANDARD) with a precision of 0.1 cm. Body Mass Index (BMI, kg/m²) was calculated as body weight (kg) divided by height (m²). Groups of BMI were established according to the cutoff points established by the World Health Organization¹⁵. Subjects with BMI values below 18.5 kg/m² were considered underweight, between 18.5 kg/m² and 24.9 kg/m² normal weight, and greater than 24.9 kg/m² overweight, 30kg/m², obese.

A two minutes stationary march test was administered to assess cardiorespiratory fitness¹⁶. The examiner first measured the right thigh to define the anterior medial site, where a sign should be placed to serve as a referential to the height which the knee should be elevated by the subject. The examiner should use an object as a ruler, which should be held by other examiner at the thigh site, where the subject is expected to touch with each knee every time they are raised. The examiner should only count the repetition when the right knee touches the ruler (i.e. one repetition = after the right and left knee are raise). The subject should stay on an upright position and start raising one knee at a time for two minutes, after the sign of

the examiner, without walking forward or backwards.

The criteria for interruption and/or discontinuation of the test were if the subject accused feeling any of the following symptoms: dyspnea, fatigue, discomfort, chest pain, dizziness, nausea, taquicardia, and altered blood pressure¹⁷.

With the purpose of avoiding inter examiner variations, the evaluations of each anthropometric variable were all done by the same examiner which was previously trained.

For the evaluation of CRP levels the immunoturbidimetric assay with intensification of particles' reaction was used, utilizing a spectrophotometry COBAS MIRA PLUS (Roche Diagnostics), with a caliper and a serum control Biosystem (Bayer®).

To evaluate the triglycerides and total cholesterol levels the enzymatic method was used. The HDL-C was measured by the selective precipitation system of low and very low density lipoproteins (LDL and VLDL), after centrifugation HDL-C was determined by using the enzymatic method. All measures were analyzed in the spectrophotometry COBAS MIRA PLUS (Roche Diagnostics), with caliper and serum control DIASYS. The LABTEST's kit was used for the total cholesterol and triglycerides concentrations, while for the HDL-C the DIASYS' kit was used. LDL cholesterol was calculated according with Friedewald equation [LDL-C = total cholesterol - (HDL-C + triglycerides/5)]. Five subjects were excluded from the sample because they presented a level of triglycerides superior of 400.0 mg/dl which classified them as not eligible for the application of Friedewald equation.

Participants were asked to report family history of cardiovascular disease and smoking status (yes or no). Hypertension was categorized as high blood pressure diagnosed by a physician, or if systolic blood pressure exceeded 140 mmHg, or/and diastolic blood pressure exceeded 85 mmHg. Participants were also asked to report the presence of type II diabetes (yes or no) previously diagnosed by a physician.

The control variables – diseases, were obtained with participants self-report using the following question: "Has your doctor ever told you that you have (i.e. type II diabetes, hypertension)? Hence this variable was categorized as dichotomous (yes/no).

Blood pressure was measured following the American Heart Association recommendations after five minutes of rest (PERLOF et al., 1993)¹⁸.

STATISTICAL ANALYSIS

The Kolmogorov Smirnov test of normality was used to determine if the sample was parametric. Subsequently, mean, standard deviations and relative frequency were calculated for the descriptive values.

Logistic regression analysis was used to verify the relation among independent variables and levels of CRP, which were treated as dichotomous variable (0 = CRP ≤ 1.0 mg/L and, 1 = CRP > 1.0 mg/L). The results indicate an estimated risk (Odds Ratio) and confidence interval 95%, adopting a level of significance lower than 0.05.

Control variables - self-reported diseases (coronary heart disease, cancer, and diabetes – were included in the model as dichotomous variables, with the exception of age and BMI, that were included as continuous variables. The cardiorespiratory variable (2'SM) was treated as categorical, being divided in quartiles, where the first group was designated as referential.

All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0) for Windows.

RESULTS

Characteristics of the sample are presented in **Table 1**. The mean value of BMI indicates that the subjects of the present study are predominantly classified as overweight according to the World Health Organization criteria¹⁵ and the lipid profile is slightly altered¹⁹.

Table 1. Sample characteristics. Minimum-maximum

	Minimum-maximum	Mean (Standard deviation)
Age	60.0-87.5	68.9 (6.1)
Weight	39.0-110.0	67.1 (10.8)
Height	132.0-180.0	154.8 (6.7)
BMI	17.4-44.6	28.0 (4.4)
TG	32.8-541.9	141.0 (75.8)
CT	73.1-390.3	196.8 (50.3)
HDL-C	20.1-87.0	47.1 (12.4)
LDL-C	-6.54-307.3	121.4 (43.3)
SBP	100-186	136.7 (15.9)
DBP	60-110	79.3 (8.8)
CRF (SMT, rep)	0.0-127.0	71.5 (16.8)

Within the self-reported diseases, the most frequent were coronary heart disease, diabetes and cancer which are all distributed along CRP levels (Table 2).

Table 2. Relative frequency (perceptual values) of self-reported diseases, according with CPR categories.

	≤ 1.0 mg/l	>1.0 and ≤3.0 mg/l	3.0 mg/l
Coronary Heart Disease	17.2	21.3	16.2
Diabetes	16.2	12.5	13.2
Cancer	3.5	3.7	1.5

Descriptive values of CRP are presented in Table 3, where 52.9% of women were classified with normal CRP levels (<1.0 mg/dl). The rest of this sample had elevated CRP levels, where 30.3% of these women had moderated and 16.8% had elevated

levels of CRP, which could represent an elevation of the risk for cardiovascular disease.

Table 3. C-Reactive Protein descriptive values.

CRP	≤1.0 mg/l	>1.0 and ≤3.0 mg/l	>3.0 mg/l
Relative frequency	52.9%	30.3%	16.8%
Minimum - Maximum Mean (standard deviation)	*	1.2 – 3.0	3.1 – 14.2
	*	2.2 (0.5)	4.8 (2.2)

* It's not possible to analyze mean in this group due to the method used to determine the CPR levels.

Relative frequency of CRP levels within different CRF quartiles are presented in Table 4, indicating that the greater the CRF levels the lower the prevalence of elevated CRP levels.

Table 4. Relative frequency (perceptual values) by C-Reactive Protein levels and Cardiorespiratory fitness groups.

CRF	CRP > 1.0 e ≤ 3.0		
	≤ 1.0 mg/l	mg/l	> 3.0 mg/l
≤ 58 (rep)	16.7%	29.2%	33.3%
≥ 58 and ≤ 70 (rep)	19.0%	29.2%	20.5%
≥ 70 and ≤ 75 (rep)	29.4%	25.0%	33.3%
≥ 75 (rep)	34.9%	16.7%	12.8%

The univariate analyze, adjusted by age, BMI and self-reported diseases, shown that only HDL-C and CRF are significantly related with CRP levels (Table 5). According with HDL-C only the inferior group showed OR 4.52 (p=0.004), while for CRF all quartiles showed association with CRP levels.

Table 5. Univariate analyze to predict CRP levels.

		Univariate Analyze*		
		OR	IC 95%	p
HDL	≥ 65.0	1.0	-	-
	≥ 40 and < 65	1.39	0.54 – 3.54	0.486
	< 40.0	4.52	1.63 – 12.54	0.004
LDL	< 100.0	1.0	-	-
	≥ 100.0 and < 130.0	1.06	0.50 – 2.24	0.868
	≥130.0 and < 160.0	0.93	0.44 – 1.94	0.850
	≥ 160.0	1.55	0.75 – 3.23	0.235
TG	< 150.0	1.0	-	-
	≥150.0 and < 200.0	0.83	0.42 – 1.63	0.590
	≥ 200.0	0.93	0.44 – 1.95	0.861
CT	< 180.0	1.0	-	-
	≥ 180.0 and < 200.0	0.70	0.34 – 1.44	0.334
	≥ 200.0 and < 240.0	0.95	0.48 – 1.89	0.895
	≥ 240.0	0.25	0.60 – 2.60	0.543
CRF (2'SM, rep)	≥ 75	1.0	-	-
	≥ 70 and ≤ 75	1.86	0.87 – 3.99	0.109
	≥ 58 and ≤ 70	2.83	1.25 – 6.38	0.012
	≥ 58	4.19	1.82 – 9.65	<0.001
BP	<120/80	1.00	-	-
	≥120/80 and <140/90	0.67	0.19 – 2.39	0.546
	≥140/90 and <160/100	0.74	0.14 – 3.93	0.729
	≥160/100	0.30	0.04 – 2.13	0.231
LDL and BP	LDL<100 and BP<120/80	1.00	-	-
	LDL≥100 and <130 and BP≥120/80	0.78	0.09 – 6.88	0.830
	LDL≥130 and <160 and BP≥120/80	1.14	0.11 – 11.26	0.906
	≥160,0 and BP≥120/80	2.02	0.21 – 18.80	0.533

*adjusted by age, BMI, coronary disease, cancer, diabetes.

Multivariate regression analyze showed that CRF was a strong predictor of elevation of CRP levels, independently of confounding variables – age, BMI and self-reported diseases. However, adiposity was associated with CRP levels where each increase of BMI's unit increased the risk for elevated CRP

levels by 8%. The group with lower CRF showed four folds increase of the risk for elevation of CRP levels ($p < 0.001$), when compared with the group of elevated CRF. Although the greatest risk (OR 5.15, $p = 0.003$) was found for the inferior group of HDL (Table 6).

Table 6. Multivariate regression analyze.

		Multivariate Analyze		
		OR	IC	p
Age		1.01	0.96 – 1.06	0.505
BMI		1.08	1.01 – 1.16	0.016
Coronary		0.99	0.47 – 2.08	0.988
Cancer		0.40	0.06 – 2.51	0.334
Diabetes		0.45	0.20 – 1.01	0.05 5
HDL -C	≥ 65	1.00	-	-
	≥ 40 and < 65	1.64	0.59 – 4.52	0.337
	< 40,0	5.15	1.73 – 15.35	0.003
CRF (TME, rep)	< 75	1.00	-	-
	≥ 70 and ≤ 75	1.55	0.70 – 3.44	0.273
	≥ 58 and ≤ 70	2.49	1.06 – 5.83	0.035
	≤ 58	4.31	1.83 – 10.13	<0.001

DISCUSSION

According with the characteristics of the sample, it can be considered apparently healthy, despite of 47.1% of the women showed moderate to high risk for CVD based on the CRP classification proposed by Ridker¹⁴, BMI's mean value that classified the sample in the overweight category¹⁵, and the lipid profile which was slightly altered¹⁹.

Within the lipid profile, HDL-C level was the main variable that showed lower values based on the national recommendations for adults¹⁹. The HDL-C level was a predictor for elevated CRP levels, which are associated with risk for coronary diseases. However, this association was observed only on the extreme groups of HDL-C, where the HDL-C <40.0 mg/dL group had an odds ratio of 5.15 when compared with the HDL-C >65.0 mg/dL group.

Similarly, this inverse relation between HDL-C and atherosclerosis risk was observed in other studies, especially in individuals older than 50 years^{20,21}.

The anti-atherogenic or atheroprotective effect is observed when each 1 mg/dL of HDL-C increases can reduce the coronary disease risk by 2-3%^{20,22,23}. In addition, an increase of one HDL-C standard deviation, reduces the probability of new cardiovascular events by 15% ($p = 0.015$) in men²⁴.

As reported in other studies, cardiorespiratory fitness (CRF) also has a protective effect against coronary and cardiovascular diseases^{4,5,6,25}. Since CRF can be briefly defined as the individual's ability to perform aerobic exercise, meaning the ability of skeletal muscle to utilize oxygen during long duration activities, it is considered an important correlate of several clinically relevant diseases, such as atherosclerosis^{26,27}.

It is believed that poor CRF can be derived from atherosclerotic changes affecting the peripheral vasculature or centrally perturbing the heart and coronary arteries. These pathological changes will influence the occurrence of elevated C-Reactive Protein (CRP) levels²⁵.

CRP is a sensitive circulating inflammatory marker and considered a strong predictor of CVD even when there is only a slight elevation of CRP levels²⁸. Levels of CRP are closely related to CRF levels. Currently active individuals tend to have lower CRP levels independent of past exercise history. CRP and CRF levels are very sensitive to regular physical ac-

tivity, thus, if a sedentary person engages in regular physical activity, CRP levels can be reduced even after a short period of practice such as two months²⁹.

This relation was reported in other studies, LaMonte et al. examined a tri-ethnic group of healthy women (55 years, SD 11 y) using a graded exercise test to access CRF levels, and found that CRP concentrations were higher in women which were classified as low fit (4.3 mg/L) when compared with those classified as high fit (2.3 mg/L)⁶.

Similar to LaMonte et al., Church et al. used maximal exercise tolerance test in men, expressed as metabolic equivalent, to find that subjects in the first and second lowest quintile of CRF fitness showed the greatest differences in CRP while higher fitness was associated with lower reductions in CRP levels. The lowest risk of having high CRP values was found in the highest fitness category (OR 0.17, 95%CI 0.08 to 0.37; $p = 0.001$)^{5,6}.

In another cross-sectional study which included 892 subjects (50, SD 10y), Aronson et al reported that CRP levels decreased with increasing quartiles of fitness and a strong inverse trend for CRP levels across this quartiles was present in both men and women ($p < 0.0001$)⁴.

More recently Kuo and coworkers investigated this same relation in 1,438 subjects from the NHANES (1999-2002), where men from the 2 and 3 quartiles of CRP concentrations tended to have lower estimated VO₂max compared to male subjects in quartile 1 (regression coefficient for quartile 2, -1.54 ml/kg/min, $p = 0.105$; regression coefficient for quartile 3, -1.46 ml/kg/min, $p = 0.130$)²⁵. In contrast, men in the highest quartile of CRP levels had a significantly lower estimated VO₂max compared to those in quartile 1 (regression coefficient for quartile 4, -2.64 ml/kg/min, $p = 0.009$). Similarly to men, women had an inverse relation between fitness levels and CRP concentrations, where women from the highest quartile of CRP concentrations had a lower estimated VO₂max compared to those in the lowest quartile (regression coefficient for quartile 4, -2.40 ml/kg/min, $p = 0.023$).

In agreement to those studies, the main finding of the present study was that lower values of CRF were more prevalent in the highest CRP risk category, indicating an inverse relationship between them. These results are confirmed on the

regression analyze where an increase of the risk for elevate CRP levels is observed as the values of CRF across the groups decreases. This risk increases four folds (OR 4.31, $p < 0.001$) when the highest CRF value (≥ 75 rep) is compared with the lowest value (≤ 58 rep).

LIMITATIONS

The limitations of this study was not to use a high sensitivity CRP assay, which does not detect values under 0.71 mg/L, and this may underestimate the strength of the association of CRP with fitness. Cardiorespiratory fitness was determined using a submaximal test which could sub or super estimate the CRF levels. However, the two minutes stationary march test is indicate to measure the CRF in individuals that shouldn't be exposed to a maximal exercise test, due to the risk associated with maximal effort¹⁶. Considering that this study is cross-sectional it is not possible to provide evidence for causality of our results.

CONCLUSION

According with the findings of the present study, cardiorespiratory fitness levels are inversely associated with C-reactive protein levels in these elderly women, independently of age, adiposity and presence of disease. Higher cardiorespiratory fitness may decrease the risk of cardiovascular events by an anti-inflammatory action produced by regular exercise practice. These findings emphasize the importance of the maintenance of a high cardiorespiratory fitness levels in elderly women, through regular exercise practice, as part of a comprehensive approach to reducing cardiovascular disease risk. Further studies are needed to investigate the underlying mechanisms.

References

- BOYLE, EM, et al. Atherosclerosis. **Ann Thorac Surg** 1997; 64: S47-S56.
- PAFFENBARGER, RS; HYDE, RT; HSIEH, CC, WING, AL. Physical activity, other lifestyle patterns, cardiovascular diseases and longevity. **Acta Med Scand Suppl** 1986; 711:85-91.
- LAKKA, Timo A.; LAKKA, Hanna-Maaria; RANKINEN, Tuomo; et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. **Eur Heart J**. 2005; 26:2018-2025.
- ARONSON, Doron; AHMAD, Muhammad S.; AVIZOHAR, Ophir; et al. C-reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. **Atherosclerosis** 2004a; 176:173-179.
- CHURCH, T. S.; BARLOW, C. E.; Earnest, C. P.; et al. Associations Between Cardiorespiratory Fitness and C-Reactive Protein in Men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2002; 22:1869-1876.
- LAMONTE, Michael J.; DURSTINE, Larry; YANOWITZ, Frank; et al. Cardiorespiratory Fitness and C-Reactive Protein Among a Tri-Ethnic Sample of Women. **Circulation** 2002 ; 106 :403-406.
- ARONSON, Doron; SELLA, Ron; AHMAD, Muhammad S.; et al. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol** 2004b; 44: 2003-2007.
- MOHAMED-ALI, V; GOODRICK, S; RAWESH, A et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82: 4196-4200.
- VISSER, M; BOUTER, LM; MCQUILLAN, GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA** 1999; 282: 2131-2135.
- SAITO, Mayumi; ISHIMITSU, Toshihiko; MINAMI, Junichi; et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis** 2003; 167:73-79.
- ANAND, Sonia S.; RAHAK, Fahad; YI, Quilong; et al. C-Reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multiethnic Population. **Arteriosclerosis and Thrombosis Vascular Biology** 2004; 21:1509-1515.
- SCHULZE, Matthias B.; RIMM, Eric B.; LI, Tricia; et al. C-Reactive Protein and Incident Cardiovascular Events Among Men With Diabetes. **Diabetes Care** 2004; 27:889-894.
- PEPYS, Mark B and HIRSCHFELD, Gideon M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest** 2003; 111:1805-1802.
- RIDKER, Paul M. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. **Circulation** 2003; 107:363-369.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. **World Health Organ Tech Rep Ser** 2000; 894: 1-253.
- RIKLI, R.E.; JONES, C.J. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. **Journal of Aging and Physical Activity** 1999; 7: 129-161.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, **8 Ed, Lippincott Williams & Wilkins**, 2006.
- PERLOFF D, GRIM C, FLACK J, FROHLICH ED, HILL M, Mcdonald M, Morgenstern BZ. Special Report: Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. **American Heart Association** 1992; 88: 2460-2470.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) **JAMA** 2001; 285:2486-2497.
- NAMBI V, BALLANTYNE CM. Fat, Fit, and leading the charge. The evaluation of measuring high-density lipoprotein subpopulations. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005; 25: 2013-2015.
- LESSA I, CONCEIÇÃO JL, SOUZA ML, OLIVEIRA V, CARNEIRO J, MELO J, PINHEIRO J, MEIRELES F, NETTO J, REIS F, GOUVÊA R, COUTO M, SOUZA S, OLIVEIRA MR. Prevalência de dislipidemias em adultos da demanda laboratorial de Salvador, Brasil. **Arq Bras Cardiol** 1997; 69 (6): 395-400.
- BERGLUND L. Lipoprotein Metabolism. A well-tried tool to characterize dyslipidemic mechanisms. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26: 1201-1203.
- GORDON DJ, PROBSTFIELD JL, GARRISON RJ, NEATON JD, CASTELLI WP, KNOKE JD, JACOBS DR JR, BANGDIWALA S, TYROLER HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. **Circulation** 1989; 79: 8-15.
- RUBINS, HB; ROBINS, SJ; COLLINS, D et al. For the veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. **N Engl J Med** 1999; 341: 410-418.
- KUO, Hsu-Ku; YEN, Chung-Jen; Chen, Jen-Hau, et al. Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: Data from National Health and Nutrition Survey 1999-2002. **International Journal of Cardiology** 2007; 114:28-33.
- LAKKA, TA; VENALAINEN, JM; RAURAMAA, R; SALONEN, R; TUOMILEHTO, J; SALONEN, JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. **New England Journal of Medicine** 1994; 330:1549-1554.
- KURL, S; LAUKKANEN, JA; RAURAMAA, R; LAKKA, TA; SIVENIUS, J; SALONEN, JT. Cardiorespiratory fitness and the risk of stroke in men. **Archives International of Medicine** 2003; 163:1682-1688.
- RIDKER, PM. High-sensitivity C-reactive protein: potencial adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation** 2001; 103:1813-1818.
- OKITA, Koichi; NISHIJIMA, Hirotaka; MURAKAMI, Takeshi, et al. Can exercise training with wheigeit loss lower serum C-reactive protein levels? **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2004; 24:1868-1873.

Received in 29-11-2006

Accept in 01-12-2006

Acknowledgments:

The authors would like to thank Dr. Maureen Isfer, from Hospital da Polícia do Paraná and to Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Polícia do Paraná.

Financial Support:

All blood chemistry analyses were sponsored by: Farmácia das Sete Estudo Projeto DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação) Laboratórios Novartis

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

PERFIL DE SEGURANÇA NO USO DE METOTREXATE PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMÁTICAS

*ANA CAROLINA SCHÖNROCK

*MARÍLIA B SILVA

*TELMA L SKARE

Descritores: Artrite Reumatóide, Metotrexate, Disfunção Hepática, Pneumonite Intersticial

Keywords: Arthritis Rheumatoid, Methotrexate, Hepatic Dysfunction, Lung Disease Interstitial

Resumo

Objetivo: Verificar o grau de prevalência de efeitos colaterais em usuários de metotrexate (MTX) para artrite reumatóide e lupus.

Material e métodos: Foram revisados os prontuários de 49 usuários de MTX para alterações de provas de função hepática, ocorrência de citopenias e de pneumonites intersticiais. Foram coletados dados como tempo de uso, dose semanal de metotrexate, doença de base e que indicou a medicação e associação com outros modificadores de doença.

Resultado: Cerca de 12% dos pacientes desenvolveram efeitos colaterais requerendo a retirada da droga. O efeito colateral mais comum foi alteração de transaminases. Estas alterações não dependeram de dose semanal usada ($p=0,54$ para SGOT e $p=0,95$ para SGPT), nem do tempo de uso (SGOT com $p=0,59$ e SGPT com $p=0,40$), mas foram mais comuns em usuários de associação com sulfassalazina ($p=0,0029$). Pneumonite intersticial foi vista em 4,08% dos casos sendo todos os pacientes com esta complicação portadores de artrite reumatóide. Citopenia apareceu em somente 1 paciente.

Conclusão: O uso de MTX demonstrou ser seguro em pacientes com doenças reumáticas.

Abstract

Objective: To verify the prevalence of collateral side effects in rheumatoid arthritis and lupus MTX treated patients.

Material and methods: We reviewed 49 charts of MTX users for hepatic dysfunction, cytopenias and interstitial pneumonitis occurrence. Data from treatment duration, weekly used doses, associations with other disease modifying agents and disease that indicated the treatment were also collected.

Results: It was found that there were side effects that precluded further drug use in 12% of patients. The commonest was raised transaminases. This side effect wasn't associated with weekly MTX dose ($p=0.54$ for SGOT and $p=0.95$ for SGPT), neither with treatment time (SGOT with $p=0.59$ and SGPT with $p=0.40$). A relationship of raised transaminases and use of associated sulfasalazine was found ($p=0.0029$). Interstitial pneumonitis was seen in 4.08% of patients being all of them rheumatoid arthritis patients. Cytopenia appeared in just one patient.

Conclusion: The MTX use was found to be safe in rheumatic diseases patients.

INTRODUÇÃO

O metotrexate (MTX) é prescrito na reumatologia para tratamento de várias entidades inflamatórias e auto-imunes. Esta droga é considerada o elemento padrão-ouro no tratamento da artrite reumatóide do adulto além de ser usada em casos de lesões cutâneas, artrites e serosites do lupus eritematoso sistêmico, nas manifestações articulares das es-

pondiloartropatias soronegativas e da artrite reumatóide juvenil e nas miosites¹.

O MTX é um antagonista do ácido fólico que interfere com a síntese da timidina e, conseqüentemente, com a síntese do DNA. Desta maneira, promove a morte de células que se proliferam muito rápido. Isto o torna, também, uma droga imunodepressora, só que este efeito é sutil no caso de seu uso em artrite reumatóide, uma vez que a dosagem utilizada para tratamento desta patologia é bem baixa². Todavia, acredita-se que seu efeito em artrite reumatóide não se deva às suas propriedades antiproliferativas e, sim, aos seus efeitos inibidores em mediadores da inflamação e de inibição de trânsito de leucócitos. Esta última propriedade aparece porque esta droga promove a liberação de adenosina que é uma substância sabidamente inibidora da migração dos leucócitos².

O uso deste medicamento é cerceado pelos seus efeitos colaterais os quais são vistos principalmente em fígado (risco de fibrose hepática), pulmão (pneumonite intersticial), sangue (pancitopenia), úlceras orais entre outros. (Tabela 1).

• Hepatotoxicidade	• Citopenias
• Intolerância gastrointestinal	• Estomatites
• Pneumonite	• Infecções
• Teratogênese	• Oligospermia
• Alopecia	• Nodulose acelerada
• Cefaléia	• Rash cutâneo

Desta maneira, todo paciente em uso deste medicamento deve ser vigiado cuidadosamente para prevenir tais efeitos colaterais. Hemograma, estudo da função hepática e radiografias de tórax devem ser realizados periodicamente; o uso em pacientes com função renal prejudicada ou em usuários de álcool deve ser abolido, assim como uma triagem prévia para infecções por vírus B e C da hepatite deve ser realizada². O uso concomitante de ácido fólico ajuda a prevenir seus efeitos colaterais sem interferência com a sua atividade farmacológica^{3,4}.

Entretanto, muitas reações adversas ocorrem a despeito de todos os cuidados para evitá-las. No sentido de conhecer a prevalência de tais alterações em nosso meio foi realizado o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários de pacientes com artrite reumatóide (AR) e lupus eritematoso sistêmico (LES) em uso de metotrexate que compareceram ao ambulatório de Reumatologia do HUEC nos anos de 2003 a 2005. Foram coletados dados referentes à idade e sexo do paciente, tempo de uso, dose do medicamento, alterações de transaminases, ocorrência de pneumonite intersticial e alterações de hemo-

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

grama. O serviço de Reumatologia do HUEC adota o uso de MTX semanal em doses de 7,5 a 25 mg/semana, sempre acompanhado de uso diário de ácido fólico e tem como rotina a realização de provas de função hepática e hemograma completo a cada 6-8 semanas. Radiografias de tórax são realizadas nos casos em que o paciente apresenta queixas de dispnéia, tosse seca persistente ou aparecimento de estertores à ausculta pulmonar. Pesquisa de hepatites B e C são feitas antes da introdução do medicamento assim como todo paciente é advertido para manter abstenção de álcool.

De todos os resultados constantes nos prontuários foram anotados os maiores valores de SGOT e SGPT assim como o número de vezes em que estas enzimas tiveram níveis anormais. No que se refere ao hemograma foram considerados os menores valores de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência, execução dos testes de Fisher e qui-quadrado e correlação de Spearmann com auxílio do software Graph Pad Prism, sendo adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram estudados 49 pacientes usuários de metotrexate em pulso semanal com doenças reumáticas: destes 5 eram homens e 44 mulheres, 7 tinham LES e 42 tinham AR.

A idade dos pacientes variou entre 16 e 81 anos com média de 49,9 anos \pm 13,9 anos.

O tempo de uso do medicamento variou entre 1 e 140 meses com média de 39,02 \pm 27,93 meses. A dose utilizada variou entre 7,5 a 22,5 mg/semana com média de 14,4 \pm 5,006 mg/semana.

Nestes 49 pacientes existiam 35 casos de terapia combinada de MTX com cloroquina, 6 casos de associação de MTX com sulfassalazina e 4 casos de associação de MTX com leflunomide. Em cerca de 7 pacientes foi feita a terapia tripla de MTX, cloroquina e sulfassalazina e/ou leflunomide. Esta combinação continha leflunomide em 4 casos e sulfassalazina em outros 4 casos.

Destes, 6 pacientes (12,2%) tiveram que remover a droga por efeitos colaterais; um por náuseas e vômitos com apenas um mês de uso, dois por alterações de função hepática, dois por pneumonites e um por leucopenia.

Estudo das alterações de transaminases:

Os valores máximos de SGOT oscilaram entre 11UI e 119 UI com média de 37,5 \pm 16,84; os valores máximos de SGPT ficaram entre 9 e 150 UI com média de 43,25 \pm 27,38 UI.

Cerca de 2 pacientes tiveram 3 dosagens alteradas, 7 tiveram duas dosagens alteradas e 9 pacientes tiveram apenas uma dosagem alterada. Destes, só 1 paciente necessitou retirada do medicamento por alterações mantidas de provas de função hepática. Os demais retornaram ao normal apesar da continuidade do medicamento.

Estudando-se a correlação entre valores de SGOT e dosagem de MTX observou-se que não existe correlação entre dose e valor desta enzima ($p=0,54$). Também não se encontrou correlação entre dose de MTX e valores de SGPT ($p=0,95$). A correlação de alterações enzimáticas com tempo de uso de MTX não foi significativo para a SGOT ($p=0,59$) nem SGPT ($p=0,40$).

Estudando-se a possível associação entre ocorrência de hepatotoxicidade com uso de drogas concomitantes, verificamos que esta não acontece com associação de MTX e cloroquina ($p=0,70$), leflunomide (0,56) e terapia tripla (0,10%). Todavia a associação com sulfassalazina foi positiva ($p=0,0029$). O estudo da hepatotoxicidade na terapia tripla conforme o tipo de associação usada (se com sulfassalazina

ou com leflunomide) não foi possível pelo pequeno número de casos da amostra.

Estudo de pneumonite e alterações de hemograma:

Em dois pacientes houve aparecimento de pneumonite traduzida por achados de imagens (RX e tomografia computadorizada) ou seja em 4,08% dos casos. Os dois pacientes eram de AR. Apenas um paciente com LES suspendeu o medicamento por causa de leucopenia. Em nenhum caso foi observado anemia e/ou plaquetopenia. Nenhum paciente apresentou volume corpuscular médio acima de 100 μ l.

DISCUSSÃO

Apesar da excelente resposta de muitas doenças reumáticas ao MTX, o seu uso é sempre cerceado pelo medo de seus efeitos colaterais. A hepatotoxicidade é, sem dúvida, um dos efeitos colaterais mais temidos. Até algum tempo atrás era recomendada a biópsia hepática de rotina em pacientes submetidos a uma dose cumulativa alta (em torno de 1,5 a 6 gramas conforme o autor) o que, com o uso mais freqüente e melhor conhecimento do comportamento destes efeitos colaterais acabou caindo em desuso^{5,6}. Todavia é fundamental que determinados cuidados sejam tomados com o uso do medicamento, tais como:

a) Evitar o seu uso em pacientes que usam álcool, diabéticos e obesos com possibilidade de esteatose hepática;
b) Realizar uma triagem de rotina para hepatite B e C evitando este medicamento nos infectados;

c) Evitar o uso deste medicamento em pacientes com insuficiência renal. O rim é a sua principal via de excreção^{7,8};

Outros cuidados, no sentido de prevenir outras formas de efeitos colaterais, não só a hepatotoxicidade, são:

(a) Abolir o uso concomitante de trimetopim-sulfametoxazol (que é, também uma droga antifólica)¹

(b) Associar uso concomitante de ácido fólico⁴

Um paciente em uso de MTX deve ser acompanhado periodicamente com hemograma completo e provas de função hepática. Segundo o Colégio Americano de Reumatologia as provas de função hepática devem ser feitas a cada 4-8 semanas. Se um paciente apresentar elevação de transaminases em 6 de 12 determinações anuais ou em 5 de 9 determinações anuais (dependendo do intervalo de acompanhamento escolhido) a droga deverá ser suspensa ou o paciente deverá ser submetido à biópsia de fígado⁹.

Já a ocorrência de citopenias está diretamente ligada à atividade antifólica deste medicamento e tende a reverter com uso de ácido fólico.

O aparecimento de pneumonites parece ser muito mais comum em pacientes que têm artrite reumatóide. Como a própria artrite reumatóide pode causar este quadro clínico especula-se se isto seria um fator predisponente para ocorrência desta complicação¹⁰.

O presente estudo mostra que, com os devidos cuidados, o uso de MTX em doses baixas para tratamento de doenças reumáticas é muito bem tolerado. Só 12% dos usuários desenvolveram efeitos colaterais que levaram à suspensão do medicamento. A alteração mais comum foi aumento de transaminases, o que não dependeu nem do tempo de uso nem da dose utilizada. Pneumonite foi vista em apenas 4% dos pacientes (os quais tinham AR) e leucopenia foi vista em 2% (ou seja, em 1 paciente e este tinha LES o que pode ter sido confundido com a manifestação da própria doença). Megaloblastose não foi observada.

CONCLUSÃO

A associação de hepatotoxicidade com usuários de terapia tripla associada a sulfassalazina alerta para o fato de que, quando esta combinação é usada o acompanhamento das provas de função hepática deve ser mais cuidadoso.

References

1. FURST DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheu-matic diseases **J Rheumatol** 1997; 36:1196-204.
2. IMBODEM JB. Methotrexate. In Imboden J, Hellmann Db, Stone JH. **Current rheumatology diagnosis and treatment**. Mc Graw Hill, New York, 2004, p.428-30.
3. STROBER BE, MENOM K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. **J Am Acad Dermatol** 2005; 53(4):652-9.
4. HORNING N, ELLINGGSEN T, STEENGAARD-PEDERSEN K, POULSEN JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. **J Rheumatol**. 2004;31(12):2374-81.
5. HASSAN, W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Con-flict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. **Ann Rheum Dis** 1996; 55 (5):273-5.
6. HARDIN, JG JR Rheumatoid arthritis Therapy: the slow acting agents. **Hosp Pract** 1989 Jun 15;24(6):163-8, 170, 173-8.
7. PAVY S, COSNTANTIN A, PHAM T, GOSSES L, MAILLEFERT JF, CATA-GRUELA, COMBE B, FLIPO RM, GOUPILLE P, LE LOET X, MARIETTE X, PUECHEL X, SCHAEYERBEKE T, SIBILA J, TEBIB J, WENDLING D, DOU-GADOS M. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. **Joint Bone Spine** 2006; 73(4):388-95.
8. ARNOLD M, SCHRIEBER L, BROOKS P Immunosuppressive drugs and corticos-teroids in the treatment of rheumatoid arthritis. **Drugs**. 1988; 36(3):340-63.
9. KREMER JM, ALARCON GS, LIGHTFOOT RW, WILLKENS RF, FURST DE, WILLIAMS HJ, DENT PB, WEINBLATT ME. Methotrexate for rheumatoid arthri-tis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. **Arthritis Rheum** 1994; 37(3):316-28 .
- 10.SARAVANAN V, KELLY CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2004;43:143-7.

Recebido em 13-11-2006

Revisado em 16-11-2006

Aceito em 24-11-2006

Conflito de interesses:nenhum a declarar

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

EXPOSIÇÃO AO TABACO EM ARTRITE REUMATOIDE

“ I don't know what rheumatoid factor is or where it comes from but I do know that it is a nasty thing in one's blood “

J.H. Kellgren

ANA PAULA BECKHAUSER¹
JOSIANE C. MARCHIORO²
JULIANA G. FARIA²
FILIPPO P. VAIRO³
MARILIA B. SILVA¹
THELMA L. SKARE¹

Descritores: Tabaco, Artrite Reumatóide, Fator Reumatóide.

Key words: Tobacco, Arthritis Rheumatoid, Rheumatoid Factor.

Resumo

Justificativa: O fumo pode desencadear a produção do fator reumatóide e tem sido considerado um fator de risco para artrite reumatóide.

Objetivos: Verificar se existe variabilidade clínica e sorológica em indivíduos com AR soropositiva e soronegativa que sejam fumantes e não fumantes.

Material e métodos: Foram estudados 193 pacientes com AR com diagnóstico aos 42,8±14,2 anos e com duração média de doença de 109,8±104,3 meses para características clínicas, demográficas e sorológicas. Usou-se o cálculo dos testes de Fisher, qui-quadrado e Mann-Whitney. Significância de 5%.

Resultados: Não se encontrou diferenças entre fumantes e não fumantes quanto a idade de diagnóstico (p=0,10), síndrome de Sjogren secundária (p=0,5), aparecimento de esclerite (p=0,64); lesões endocárdicas (p=0,3), pleurites (p=1,0), pericardites (p=1,0) e nódulos reumatóides (p=0,13). Existia uma associação positiva entre fumo e presença do FR (p=0,02) e uma associação negativa com a presença do FAN (p=0,03).

Conclusões: Demonstrou-se uma maior positividade de fator reumatóide em fumantes com AR, o qual está associado com ocorrência de uma doença mais erosiva.

Abstract:

Background: Smoking is associated with rheumatoid factor production and has been considered a risk factor for rheumatoid arthritis (RA).

Objective: To verify if there is clinical and serological differences between patients with rheumatoid arthritis that smokes or not.

Methods: One hundred ninety three RA patients with diagnosis made at 42,8 ± 14,2 years of age and with 109,8±104,3 months of disease duration were studied for clinical, demographic and serological characteristics. Fisher, qui-square and Mann Whitney tests were used for statistical analysis with significance of 5%.

Results: It was not found differences between RA smokers and RA non smokers for age of diagnosis (p=0,10), secondary Sjogren's syndrome (p=0,5), scleritis (p=0,64), endocardial lesions (p=0,3), pleuritis (p=1,0), pericarditis (p=1,0), rheumatoid nodules (p=0,13). There was a positive association between tobacco exposure and presence of rheumatoid factor (p=0,02) and a negative association with presence of antinuclear antibodies (p=0,03).

Conclusions: It was found greater positivity of rheumatoid factor in smokers with RA which is associated with erosive disease.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença relativamente comum que chega a afetar 0,6% da população brasileira a qual se vê atingida por uma doença de evolução cíclica e de

severidade variável¹. Trata-se de doença de impacto muito alto na qualidade de vida dos indivíduos estando, metade desta população impossibilitada de exercer suas atividades laborativas em 10 anos, e, 90% dela após 30 anos de AR². Além disto, segundo Pincus e cols, a sobrevida destes pacientes encontra-se diminuída em até 10 anos quando comparada com a da população sem AR³.

Se alguém se propõe a combater efetivamente uma enfermidade, o conhecimento dos fenômenos causais é de suma importância no sentido de direcionar o armamentário terapêutico disponível. E isto é um grande problema em termos de tratamento da AR. Os fenômenos que a originam são ignorados. O que se conhece são pequenas peças de um quebra cabeças que até o momento não se encaixaram completamente. Sabe-se, por exemplo, que em um terreno predisposto geneticamente, fatores ambientais iniciam o processo⁴. Infecções virais como as por Epstein Bar são alguns dos fatores ambientais mais estudados neste contexto⁵. Sabe-se, também, que determinados poluentes aéreos têm sido implicados, talvez não diretamente na causa do processo, mas na modulação de sua gravidade. Partículas de sílica, que são reconhecidamente imunogênicas, ao causarem pneumoconiose em um paciente com AR, atraem para o pulmão os nódulos reumatóides, ocasionando a chamada Síndrome de Caplan⁶.

O fumo é um poluente que tem sido bastante estudado em doenças auto-imunes, e que merece muita atenção por ser um dos fatores ambientais com alto potencial de modificação. Autores finlandeses, notaram que homens fumantes têm uma maior prevalência de fator reumatóide no soro, o que é um prelúdio para o desenvolvimento da AR; outros autores verificaram que pacientes fumantes com AR têm uma doença mais destrutiva^{7,8}. Todavia, como todos estes fatores são influenciáveis pelo terreno genético, tendem a variar conforme a população estudada.

Este trabalho foi feito com o objetivo de verificar se indivíduos com AR e expostos ao fumo, em nosso meio, têm doença com espectro diferente daqueles que nunca fumaram.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo no qual foram estudados os prontuários de 193 pacientes portadores de pelo menos 4 critérios do ACR para classificação da AR, acompanhados pelo Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com diagnóstico feito entre 18 e 81 anos (média de 42,86 ± 14,26 anos e com duração de doença entre 6 e 699 meses (média de 109,8±104,3). Destes 29 eram homens e 164 eram mulheres.

Inicialmente os pacientes foram divididos em grupos de expostos ao fumo (fumantes atuais e ex-fumantes) e não expostos sendo comparados do ponto de vista clínico e sorológico. Num segundo momento, estes mesmos pacientes fo-

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

² Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

³Faculdade Evangélica de Curitiba

E-mail: tskare@onda.com.br

ram estratificados de acordo com o sexo e de acordo com presença de fator reumatóide em expostos alguma vez ao fumo (atuais e ex-fumantes) e pacientes que nunca fumaram sendo, também, comparados do ponto de vista clínico e sorológico. Os dados clínicos avaliados foram: idade de diagnóstico da AR, presença de síndrome de Sjögren secundária, ocorrência de esclerites, lesões de endocárdio, serosites (pleurites e pericardites), nódulos reumatóides, índice funcional de Steinbrock e valor do HAQ (Health Assessment Questionnaire). O índice funcional de Steinbrock, que é medido em valores de 1 a 4, analisa a repercussão da doença sobre a independência funcional do indivíduo e tende a ser um parâmetro que mostra, as repercussões da doença de uma maneira mais crônica. O valor 1 reflete uma vida normal enquanto o valor 4 é dado a um paciente que é incapaz de cuidar de si mesmo. Já o HAQ é uma medida de qualidade de vida que varia de 0 a 3 e que reflete, de maneira momentânea, o estado funcional do paciente. Este escore é passível de modificação através de um melhor controle do processo inflamatório. Para diagnóstico de síndrome de Sjögren secundária foram usados os Critérios

Diagnósticos Europeus para Síndrome de Sjögren. Além disto foram analisadas as necessidades de uso de corticoide (mg/dia) e de metotrexate (mg/semana) para controle da atividade da doença. Os parâmetros sorológicos analisados foram presença do látex e fator antinuclear.

Para estudo estatístico foram feitas tabelas de frequência e contingência com uso dos testes de Fisher e de qui-quadrado para cálculos de associação entre variáveis nominais e de Mann Whitney para comparação entre variáveis contínuas. Significância adotada de 5%.

RESULTADOS

Dos 197 pacientes analisados, 48 (ou 24,4%) eram soronegativos (látex negativo) e 149 (75,6%) eram soropositivos. Destes 87 (44,1%) haviam sido expostos ao fumo e 106 (53,6%) não. Nesta população existiam 166 (84,2%) mulheres e 31 (15,8%) homens.

Os dados obtidos na primeira seqüência de análise, ou seja, da divisão entre pacientes expostos ao fumo e não expostos ao fumo, encontram-se resumidos na tabela 1.

Variável estudada	Expostos ao fumo	Não expostos ao fumo	p		
Idade média de diagnóstico	44,49 ± 13,16 anos	40,72 ± 16,06 anos	p=0,10		
Tempo de diagnóstico	96,14 ± 90,7 meses	121,6 ± 113,5	p=0,77		
Proporção homens / mulheres	14/71	17/95	P=0,06		
Látex	73,5%	59,4%	p=0,02(*)		
Fator antinuclear	11,49%	22,6%	p=0,03 (*)		
Sjogren secundário	25,7%	26,78%	p=0,50		
Esclerite	1,7%	3,4%	p=0,64		
Endocárdio	20%	13,2%	p=0,30		
Doença pleural	1,16%	0,94%	p=1,0		
Pericardite	1,6%	1,47	p=1,0		
Nódulos	14,28%	6,4%	p=0,139		
Índice de Steinbrock	classe 4-	0	classe 4-	1,7%	p=0,46
	classe 3-	9,8%	classe 3-	13,7%	
	classe 2-	35,2%	classe 2-	25,8%	
	classe 1-	54,9%	classe 1-	58,6%	
HAQ	0 até 1	54,9%	0 até 1	46%	p=0,62
	>1 até 2	33,3%	>1 até 2	41,6%	
	> 2	11,7%	> 2	11,6%	
Uso de MTX (dose média- mg/semana)	14,5 mg ± 4,6mg	15,3 mg ± 5,21mg	p=0,47		
Uso de corticoide (dose média - mg/dia)	9,39mg ± 6,36mg	9,30mg ± 4,01mg	p=0,45		

Ao se analisar a população feminina e a masculina de maneira separada encontraram-se os dados vistos na tabela 2:

Variável	Fumantes atuais	Não fumantes atuais	p	
Idade média de diagnóstico	41,4 ± 12,7 anos	40,08 ± 17,8 anos	P=0,67	
Látex positivo	60%	63,3%	p= 1,0	
Fator antinuclear	14,2%	0	p=0,53	
Sjogren secundário	9%	0	p=1,0	
Esclerite	0	16,6%	p=0,35	
Endocárdio	20%	0	p=1,0	
Nódulos	12,5%	15,3%	p=1,0	
Índice de Steinbrock	classe 4-	0	0	p=0,06
	classe 3-	0	42,8%	
	classe 2-	18,2%	28,5%	
	classe 1	81,8%	28,5%	
HAQ	0 até 1	22,2%	33,3%	p=0,88
	>1 até 2	66,6%	66,6%	
	> 2	11,1%	0	

Os dados obtidos em relação à população feminina encontram-se na tabela 3.

Tabela 3- Comparação de dados clínicos e sorológicos entre pacientes femininos com AR expostos ou não ao fumo				
Variável		Expostos ao fumo	Não expostos ao fumo	p
Idade média de diagnóstico		41,4 ± 12,7 anos	40,08± 17,8 anos	P=0.67
Látex positivo		88%	62,2%	p= 0.009 (*)
Fator antinuclear		13,3%	30%	p=0.02 (*)
Sjogren secundário		24,2%	28%	p=0.70
Esclerite		2,7%	4,47%	p=0,64
Endocárdio		20%	13,8%	p=0.37
Nódulos		12,5%	15,3%	p=0.10
Índice de Steinbrock	classe 4-	0	0	p=0,36
	classe 3-	0	42,8%	
	classe 2-	18,2%	28,6%	
	classe 1-	81,8%	28,6%	
HAQ	0 até 1	22,2%	33,3%	p=0,72
	>1 até 2	66,6%	66,6%	
	> 2	11,1%	0	

Os dados obtidos a respeito de exposição ao fumo em pacientes soropositivos estão na tabela 4.

Tabela 4: Análise de pacientes com fator reumatóide e positivos de acordo com exposição ou não ao fumo			
Variável	Fumantes atuais	Não fumantes atuais	p
Nódulos reumatoides	11,4%	8,16%	0,75
Sjögren secundario	21,8%	42,8%	0,08
Esclerite	0	7,8%	0,09
Lesão de endocárdio	18,3%	18,9%	0,98
Fator antinuclear	15,7%	31,8%	0,05 (*)

Quando a população soronegativa foi estudada obtiveram-se os dados abaixo:

Tabela 4: Análise de pacientes com fator reumatóide negativo de acordo com exposição ou não ao fumo			
Variável	Fumantes atuais	Não fumantes atuais	p
Nódulos reumatoides	15,7%	20,8%	0,22
Sjögren secundario	18,1%	6,6%	0,55
Esclerite	7,6%	0	0,34
Lesão de endocárdio	20%	0	0,09
Fator antinuclear	5,5%	20,6%	0,22

DISCUSSÃO

O fator reumatóide (FR) é um anticorpo dirigido contra a fração Fc de uma imunoglobulina G e considerado um dos auto-anticorpos marcadores da AR⁹. Este auto-anticorpo pode aparecer na população hígida, parte da qual irá desenvolver, mais tarde, doença clínica^{10,11}. Segundo PUENTE e cols, a presença do FR em alguém saudável, constitui-se em um risco para que esta pessoa venha a desenvolver a doença¹². Isto parece acontecer, principalmente, se este teste permanecer persistentemente positivo com o decorrer do tempo¹³.

Até alguns anos atrás, o FR foi considerado um epifenômeno na AR, uma vez que a célula tida como responsável pela orquestração do processo fisiopatológico nesta doença é o linfócito T CD4 positivo. Seu papel era o de simples marcador de uma doença mais agressiva. Entretanto, estudos re-

centes feitos com terapia biológica dirigida contra linfócitos B, tais como anticorpos monoclonais anti CD-20 (rituximabe) têm demonstrado um grande sucesso, o que não seria plausível se a célula B não desempenhasse um papel ativo na fisiopatologia desta doença. Tal fato levou muitos pesquisadores a repensarem o papel do FR atribuindo-lhe um papel mais ativo na gênese da AR^{14,15}.

O hábito de fumar parece estar ligado a uma maior prevalência de fator reumatóide tanto em pessoas normais como em portadores de AR. Os dados obtidos no presente estudo confirmam o fato de que pacientes com AR que fumam têm uma maior prevalência de fator reumatóide quando comparados com a população de AR que não fuma mostrando que, em nossa população, esta diferença se faz notar em pacientes do sexo feminino.

Segundo SAAG e cols., o ato de fumar está associa-

do com a ocorrência de leucocitose e fumantes pesados têm anormalidades em seus linfócitos T¹⁶. Isto poderia predispor a anormalidades imunológicas. Já Koethe e cols observaram que neutrófilos de sangue periférico de fumantes ativos e passivos ao serem expostos a agentes ativadores respondem de uma maneira muito mais exuberante do que os de não fumantes causando não só um processo inflamatório maior, como também, mais prolongado¹⁷. Isto acontece porque os neutrófilos de indivíduos expostos ao fumo sofrem uma sensibilização ao serem expostos a alguns de seus derivados como o CSC (*cigarette smoke condensated*) estando preparados para, num segundo encontro com agentes ativadores, responder de maneira mais abundante. Desta maneira imagina-se que a retirada do fumo e do componente que promove a sensibilização neutrofilica ocasione uma regressão desta tendência amplificadora da inflamação. Todavia, isto nem sempre acontece. O CSC, por exemplo, promove a formação de anticorpos neutralizadores, que, por sua vez levam à formação de anticorpos anti idiotípicos que, de alguma maneira, "repetem" a configuração do antígeno. Com a remoção do antígeno, os anticorpos anti idiotípicos tomam o seu lugar mantendo o processo em atividade¹⁷. Em AR, o efeito deletério do cigarro é mantido em até 10 anos após a sua retirada^{18,19}.

Um dado interessante observado no presente estudo foi a associação reversa do fator antinuclear com o hábito de fumar observado em pessoas com fator reumatóide positivo e do sexo feminino. Não se encontrou explicação para esta constatação embora seja fato conhecido que pacientes com Síndrome de Sjögren primária que fumam têm uma menor prevalência de anticorpos do tipo Anti Ro-SS-A e anti La-SS-B²⁰.

CONCLUSÃO

É possível afirmar que, em nossa população com AR, o hábito de fumar correlacionou-se com maior positividade de fator reumatóide, o qual, por sua vez, está associado a uma doença mais erosiva. O combate a este hábito entre os pacientes com AR faz parte, portanto, das medidas terapêuticas a serem adotadas.

Referências

1. ABDEL-NASSER AM, RASKER J, VALKENBURG HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. **Sem Arthritis Rheum** 1997; 27:123-140.
2. POPE RM. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and early recognition. **Am J Med** 1996;100(S-2A):3S-9S.
3. PINCUS T, CALLAHAN LE. The "side effects" of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. **Br J Rheumatol** 1993; 32 (S-1):28-37.
4. OLSSON AR. Comorbidity and lifestyles, reproductive factors and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2001;60:934-9
5. CATALANO MA, CARSON DA, SLOVIN SF, RICHMAN DD, VAUGHAN JH. Antibodies to Epstein-Barr virus determined antigens in normal subjects and in patients with seropositive rheumatoid arthritis. **Proc Natl Acad Sci USA** 1979,76:5825-28.
6. HARRIS JR E. Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelley et al. **Textbook of Rheumatology**, 5th Ed. W.B.Saunders Co, Philadelphia. 898:932, 1997.
7. TUOMI T, HELIÖVARA M, PALOSUO T, AHO K. Smoking, lung function and rheumatoid factors. **Ann Rheum Dis**, 49(10):753-756,1990.
8. SAAG KG, CERHAN JR, KOLLURI S, OHASHI K. HUNNINGHAKE GW, SCHWARTZ DA.- Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity, **Ann Rheum Dis**, 56:463-369, 1997.
9. FIRESTEIN G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In Kelley et al. **Textbook of Rheumatology**, 5th Ed., W.B.Saunders Co, Philadelphia, 851:897, 1997.
10. MAC GREGOR A, SILMAN AJ. - Rheumatoid factors as predictors of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 18 (9):1280-1281, 1991.
11. AHO K, HELIÖVAARA M, MAATELA J, TUOMI T, POLOSUO T.- Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. **J Rheumatology**, 18(9):12821284, 1991.
12. DEL PUENTE A, KNOWLER WC, PETTITT DJ, BENNETT PH. - The incidence of rheumatoid arthritis is predict by rheumatoid factor in a longitudinal populational study. **Arthritis & Rheum** 31(10): 1239-1244, 1988.
13. WALKER DJ, POUND JD, GRIFFITHS ID, POWELL J. - Rheumatoid factor tests in the diagnosis and prediction of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 45:684-690, 1986.
14. EDWARDS JCW, SCZEPANSKI L, SZECHINSKI J, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A, EMERY P, CLOSE DR, STEVENS RM, SHAW T. Efficacy of B cell-target therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. **New Engl J Med** 2004;350: 2572-81.
15. TSOKOS GC. B cells, be gone- B cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. **New Engl J Med** 2004;350: 2546-8.
16. SAAG KG, CERHAN JR, KOLLURI S, OHASHI K. HUNNINGHAKE GW, SCHWARTZ DA.- Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity, **Ann Rheum Dis**, 56:463-369, 1997.
17. KOETHE SM, KUHNMUENCH JR, BECKER CG. Neutrophil priming by cigarette smoke condensate and tobacco anti-idiotypic antibody. **Am J Pathol** 2000;157:1135-43.
18. CRISWELL LA, MERLINO LA, CERHAM JR, MIKULS TR, MUDANO AS, BURMA M, FOLSON AR, SAAG K. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women : results from de Iowa Womens's Heath Study. **Am J Med** 2002,112:465-71.
19. MANFREDSDOTTIR VF, VIKINGSDDOTTIR T, GEIRSSON AJ, KJARTANSSON O, HEIMISDOTTIR M, SIDURDOTTIR SL, VALDIMARSSON H, VIKINGSSON A. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2006, 45:734-40.
20. MANTHORPE R, BENINI C, JACOBSSON L, KIRTAVA Z, LARSSON A, LIEDHOLM R, NYHAGEN C, TABERY H, THEANDER E. Lower frequency of focal lip sialadenitis in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti -SSB/LA antibodies in Sjogren's syndrome? **Ann Rheum Dis** 2000; 59:54-60.

Recebido em 13-11-2006

Revisado em 16-11-2006

Aceito em 24-11-2006

Conflito de interesses:nenhum a declarar

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

LINFOMA PRIMÁRIO DA TIREÓIDE SEM TIREOIDOPATIA PRÉVIA

RICARDO RIBEIRO GAMA*

Descritores: Linfoma de Tireóide, Linfoma Extra-Nodal, Tumor de Tireóide
Key-words: Thyroid Lymphoma, Extra-Nodal Lymphoma, Thyroid Tumor

Resumo

O autor descreve um caso de volumoso linfoma não - Hodgkin difuso de grandes células B, primário da glândula tireóide, em paciente do sexo masculino, de crescimento rápido, não havendo história prévia de tireoidite ou hipotireoidismo. É feita uma revisão da literatura enfatizando os achados clínicos, a elucidação diagnóstica, os subtipos histológicos e o tratamento desta rara patologia.

Abstract

The author describes a case of a patient with a huge anterior thyroid mass that rapidly appeared in a 57 year-old man, without previous history of thyroiditis nor hypothyroidism. The pathological result showed primary non-Hodgkin's diffuse large B cell lymphoma of the thyroid gland. The author reviews the clinical aspects, the histological subtypes, the diagnosis and the treatment of this rare disease.

INTRODUÇÃO

O linfoma primário da glândula tireóide é uma doença rara, representando apenas 1-5% das neoplasias malignas desta glândula e em torno de 2% dos linfomas extra-nodais^{1,2}. Em 10% dos pacientes, o envolvimento da glândula tireóide é secundário à linfoma disseminado². Diversos subtipos histológicos já foram descritos na literatura mundial, os quais apresentam características clínicas e prognósticas distintas. O mais comum é o linfoma não - Hodgkin difuso de grandes células B^{1,2,3} (geralmente de alto grau).

A glândula tireóide não contém tecido linfóide em sua estrutura. A presença de infiltrado linfocitário na mesma, faz parte do curso clínico de algumas entidades patológicas que afetam a glândula como a tireoidite linfocítica crônica ou tireoidite de Hashimoto. Histologicamente, este infiltrado linfocítico guarda uma semelhança com o linfoma MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), sendo bem conhecida a evolução da tireoidite de Hashimoto para este linfoma até 30 anos depois de diagnosticada a doença auto-imune, em 40-80% dos casos^{1,2}. Metade dos pacientes com linfoma de tireóide têm história de tireoidite de Hashimoto. Muitas vezes, o patologista têm dificuldade de distinguir entre uma evolução da tireoidite linfocítica ou uma transformação da mesma em linfoma MALT. Este linfoma permanece localizado por um longo período de tempo (evolução lenta), o que leva a boa parte dos mesmos a serem diagnosticados nos estádios clínicos precoces I_E (doença confinada à tireóide) e II_E (presença de envolvimento nodal regional)². Geralmente, é de bom prognóstico, mas pode, em decorrência de alterações genéticas, transformar-se em linfoma mais agressivo como o difuso de grandes células B, o qual apresenta muitas vezes prognóstico desfavorável¹.

Este artigo tem por objetivo relatar um caso incomum de um paciente do sexo masculino, sem tireoidopatia prévia,

com volumoso e rápido aumento da glândula tireóide, causando sérios sintomas compressivos locais, cuja biópsia revelou ser linfoma difuso de grandes células B. É apresentado uma revisão da literatura desta complexa, rara e heterogênea neoplasia.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente S. S, sexo masculino, 57 anos, relata aparecimento há seis semanas de massa volumosa em região cervical anterior, de crescimento rápido, causando clínica de ortopnéia e disfagia. Nega doença tireoidiana prévia (até o presente nunca teve o diagnóstico de patologia de tireóide) ou outras doenças crônicas. Tabagista. Ao exame físico, presença de volumosa tumoração cervical anterior, compatível com aumento de volume difuso da glândula tireóide, a qual apresentava-se com consistência firme e de mobilidade reduzida. Ausência de linfadenopatia cervical ou supraclavicular palpável. Ausência de linfadenopatia axilar ou inguinal. Ausência de mixedema, pele e fâneros normais. Exame do tórax, abdômen e extremidades dentro da normalidade.

Exames de laboratório: TSH de 32.5 mU/L; T4 livre 0.75 ng/dl; T3 de 193 ng/dl. Hemograma, coagulograma e creatinina normais. Anticorpo antiperoxidase negativo. Eletrocardiograma e raio X de tórax normais. Ultrassonografia de região cervical evidenciou aumento difuso da glândula tireóide, sem nodulações visíveis. Laringoscopia mostrou grande desvio à esquerda da laringe, provocado por massa extrínseca a esta, ocasionando severo estreitamento da luz glótica.

Em decorrência da clínica de compressão das estruturas cervicais, o paciente foi prontamente internado e submetido à biópsia cirúrgica da glândula tireóide, sob anestesia local, já que um dos diagnósticos diferenciais, no caso em questão, seria de linfoma. O laudo anátomo-patológico foi sugestivo de doença linfoproliferativa, recomendando-se imunohistoquímica do produto de biópsia. Iniciou-se prednisona 40mg/dia e levotiroxina 75mcg/dia. Durante o internamento, após o início da administração da corticoterapia, o paciente teve uma certa diminuição do volume da massa, com uma pequena melhora dos sintomas compressivos locais. Para correto estadiamento, foram realizadas tomografias de tórax e abdominal, a qual estavam normais.

O estudo imunohistoquímico confirmou linfoma não-Hodgkin, difuso, de grandes células B, CD20 (+). O paciente foi estadiado como sendo I_E. Foi iniciado então quimioterapia, com o clássico esquema CHOP - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona. Após dois ciclos de CHOP, o paciente já havia apresentado excelente resposta com, aproximadamente, 50% de diminuição da massa tumoral e alívio dos sintomas compressivos locais. No momento, terminou seis ciclos de CHOP, com ótima resposta e normalização do TSH com uso de levotiroxina 75mcg/dia. Encontra-se realizando tratamento radioterápico da glândula tireóide e das cadeias cervicais de drenagem.

*Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)
E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br



Fig 01: Paciente com volumosa massa cervical anterior

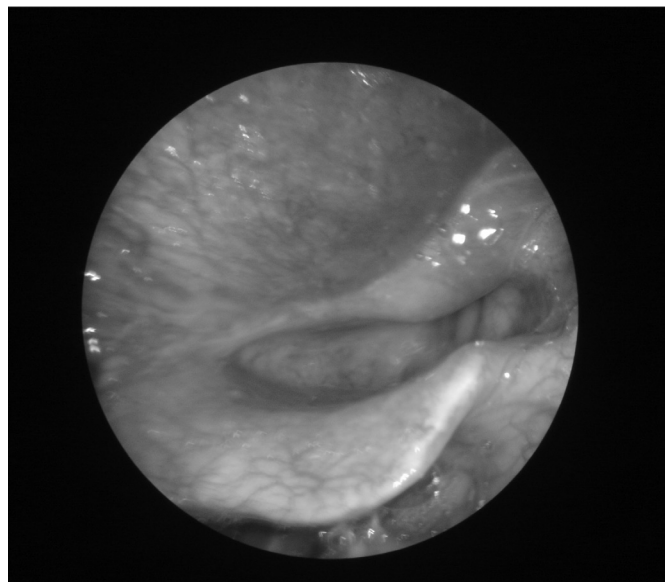


Fig 02: Laringoscopia com importante desvio à esquerda da laringe e estreitamento da luz glótica

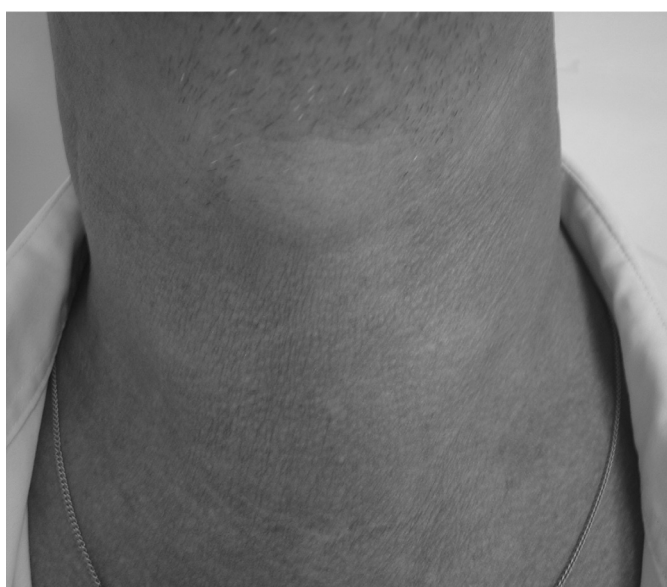


Fig 03: Diminuição tumoral clínica após seis ciclos de CHOP

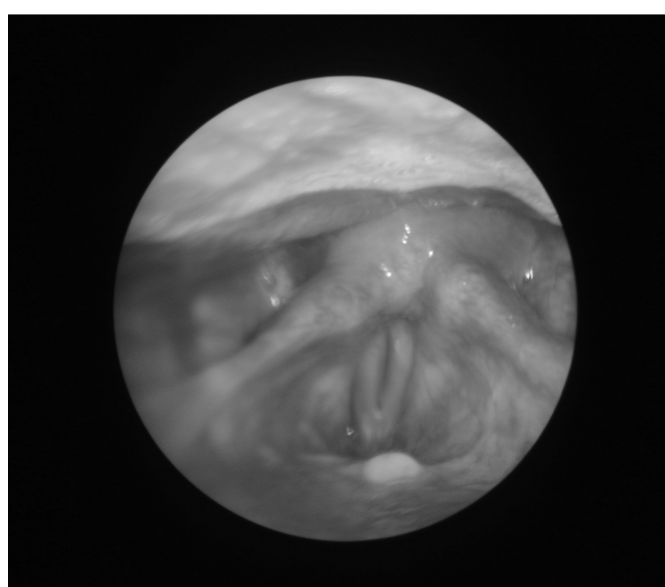


Fig 04: Laringoscopia após término da quimioterapia mostrando ausência completa de compressão tumoral local



Fig 05: Tomografia evidenciando persistência de doença tireoidiana difusa após seis ciclos de CHOP

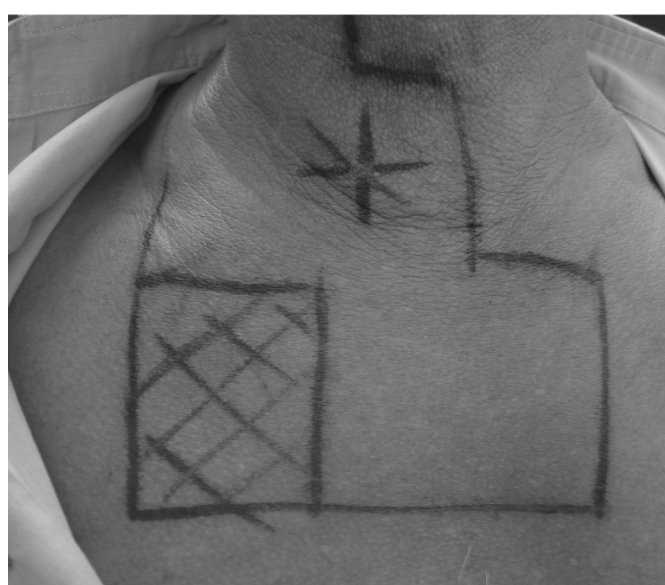


Fig 06: Planejamento dos campos de radioterapia, baseado na tomografia, incluindo cadeias cervicais de drenagem e mediastino

DISCUSSÃO

Os linfomas de tireóide ocorrem preferencialmente em mulheres entre 50 e 80 anos, com pico de incidência na sexta década de vida^{1,2,3,4}. Acometem 1 ou 2 indivíduos em um grupo de 100000³ pessoas. Apresentam-se clinicamente como uma massa em região cervical anterior, de crescimento rápido, que dependendo do volume pode levar a sintomas compressivos locais como dissonia, dispnéia ou disfagia, em até 30% dos casos^{1,2,3,4}. No exame físico, a glândula apresenta-se volumosa, de consistência firme, unilateralmente ou bilateralmente acometida³, mas geralmente com crescimento difuso do tecido envolvido. Paralisia de cordas vocais pode ocorrer e linfadenopatia regional é um achado comum⁴. O envolvimento de órgãos à distância é incomum. Massa mediastinal é de prognóstico desfavorável⁴. A grande maioria dos pacientes não se apresentam com sintomas sistêmicos associados, tais como: febre, sudorese ou perda de peso. É comum achado prévio de tireoidite auto imune com histórico de hipotireoidismo². A maioria dos linfomas de tireóide são provenientes de uma glândula com tireoidite de Hashimoto, a qual em decorrência de uma estimulação antigênica crônica induz proliferação linfóide reativa⁴, levando ao desenvolvimento de linfoma MALT, o qual pode se transformar em linfomas mais agressivos em decorrência de mutações genéticas acumuladas^{1,2}.

Diversos subtipos histológicos já foram descritos na literatura, os quais apresentam diferenças clínicas e prognósticas. *Thieblemont* e *cols*¹ publicaram uma casuística de 26 pacientes com linfoma de tireóide com os seguintes subtipos: linfoma MALT, linfoma difuso de grandes células B (LDGC), linfoma folicular, linfoma de *Burkitt*, linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e linfoma de Hodgkin. A maioria dos pacientes com linfoma da tireóide – 60% a 80% – apresentam LDGC como subtipo histológico mais frequente^{1,2}, o qual, normalmente, apresenta um caráter mais agressivo, o que é corroborado pela maioria dos autores na literatura mundial¹.

Thieblemont e *cols*¹ relataram que dentre os pacientes com LDGC existiam duas variantes: a do LDGC que emergia de um linfoma MALT e a do LDGC que não emergia de um linfoma MALT. No primeiro, o patologista encontrava duas lesões distintas: LDGC com linfoma de zona marginal, que é caracterizado pela presença de pequenas e médias células centrocíticas, com componente plasmocitóide e centros reativos germinais com lesão linfoepitelial (MALT)¹². A maioria dos pacientes em questão, apresentavam história de doença tireoidiana prévia e caráter evolutivo menos agressivo da doença. Naqueles apenas com LDGC, sem linfoma de zona marginal, não havia relato de tireoidopatia prévia, e metade deles já apresentavam doença disseminada ao diagnóstico, mostrando um caráter evolutivo mais agressivo da doença.

Pacientes com linfoma MALT da tireóide, perfazem cerca de 30% dos pacientes com linfoma de tireóide¹³, geralmente representados por mulheres, com história prévia de tireoidite de Hashimoto. Altos níveis de anticorpos antitireóide são encontrados e a doença apresenta um curso clínico mais indolente que a do LDGC. A presença de altos níveis de anticorpos, sugere que a estimulação antigênica é essencial para o desenvolvimento do linfoma MALT. À nível molecular, é relatado perda da expressão de bcl-2 e inativação do p53 em neoplasias de alto grau^{14,15}.

Os outros subtipos histológicos são raros como: o linfoma folicular (1 a 6% dos linfomas da tireóide), o linfoma linfocítico de pequenas células, com poucos casos relatados na literatura mundial e o linfoma de Hodgkin cujo diagnóstico é feito através da presença das células de *Reed-Sternberg* no tecido tireoidiano biopsiado. O linfoma de *Burkitt* da tireóide é raríssimo e geralmente associado com translocação cromossômica.

Cerca de 60% dos pacientes com linfoma da tireóide, segundo literatura mundial, apresentam história de tireoidite, geralmente associada com hipotireoidismo clínico ou subclínico⁴. Contrário ao usual, o paciente deste relato não apresentava história de tireoidopatia ou tratamento prévio para hipotireoidismo ou clínica de hipotireoidismo, o qual foi detectado apenas pelos exames laboratoriais (elevação do TSH, pequena diminuição do T4 livre e T3 normal). O hipotireoidismo foi interpretado no momento do diagnóstico, corroborado pela ausência de anticorpos anti-peroxidase e anti-receptor de TSH, como decorrente da grande infiltração de células tumorais. Massas volumosas em região cervical, de crescimento rápido, ocasionam grave sintomatologia compressiva local. O paciente apresentava ortopnéia e disfagia, e uma massa “gigantesca” de consistência tão firme, que se pensou inicialmente em carcinoma anaplásico de tireóide.

O diagnóstico de linfoma de tireóide é difícil, pois se não for pelo crescimento rápido de uma massa tireoidiana em paciente com tireoidite, nenhum outro achado laboratorial, clínico ou de imagem é sugestivo de doença linfoproliferativa primária da tireóide. Clinicamente, o principal diagnóstico diferencial deve ser feito com carcinoma anaplásico da tireóide². O exame citopatológico, também traz dúvidas quanto à diferenciação entre o processo evolutivo de uma tireoidite auto-imune e áreas de transformação maligna da mesma.

Níveis elevados de anticorpos são vistos em pacientes com tireoidite linfocítica associada aos linfomas MALT ou nestes associados com LDGC. Altos níveis de desidrogenase láctica (LDH) ou de beta 2 – microglobulina estão associados com linfomas agressivos e disseminados.

O principal armamentário diagnóstico, é através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia, biópsia cirúrgica da tireóide ou tireoidectomia. Um estudo mostrou que o diagnóstico por PAAF é correto em 70-80% dos casos. No entanto, a diferenciação entre tireoidite de Hashimoto e linfomas de baixo grau, podem apresentar 22% de diagnóstico inconclusivo à PAAF⁷. *Kossev* e *cols*⁶ relataram que PAAF é um importante armamentário no diagnóstico das doenças da tireóide nas mãos de um experiente citopatologista, porém a biópsia de tireóide é essencial para o diagnóstico histopatológico e *gold standard* quando se suspeita de linfoma. Outros relatam que tanto a PAAF, se associada com modernas técnicas de imunofenotipagem^{1,3}, quanto a biópsia cirúrgica, fornecem material para adequado diagnóstico conclusivo. O estudo imunohistoquímico (como dosagem de CD20, que quando positivo indica proliferação da linhagem de células B), é considerado essencial para avaliação de subtipo histológico e conclusão histopatológica definitiva¹. A PAAF ou a biópsia podem fornecer material possibilitam para realização de citometria de fluxo a fim de caracterizar aneuploidia do DNA, e possibilitam, através da reação em cadeia da polimerase - PCR, o estudo dos rearranjos das cadeias pesadas de imunoglobulina, com a identificação de determinadas populações clonais de linfócitos^{1,2}. Em nosso meio, técnicas modernas e caras de PAAF associada com imunofenotipagem são muitas vezes inacessíveis e se acaba optando por biópsia convencional da glândula que pode ser realizada de forma simples, rápida e barata. Parece consenso, que a tireoidectomia com intenção diagnóstica, é desnecessária, já que uma pequena biópsia sob anestesia local é suficiente para elucidação diagnóstica e tireoidectomia em lesões muito volumosas pode ser perigosa, pelo risco de injúria a nervos, paratireóides, laringe, esôfago, traquéia ou grandes vasos, com extirpação desnecessária dos mesmos, já que o tratamento, na maioria das vezes, é quimioterápico e radioterápico com resultados semelhantes se não melhores que os da cirurgia. O papel da cirurgia é válido nos quadros de extrema compressão da via aérea, quando a tentativa de extirpação da massa ou de obtenção de via aérea definitiva e segura é mandatória².

Métodos diagnósticos por imagem podem contribuir para o diagnóstico de linfoma. Ultrassonografia e tomografia axial computadorizada (TAC), são os mais empregados, inclusive com o objetivo de orientar punções⁴. Em pacientes com carcinoma anaplásico, existe calcificação, necrose e heterogeneidade tumoral, auxiliando no diagnóstico diferencial. A TAC é comumente utilizada para avaliar o envolvimento da tireóide e de estruturas adjacentes, principalmente quando se planeja uma intervenção cirúrgica para ressecção da massa⁷. Tomografia por emissão de pósitrons (PET), parece auxiliar pouco no diagnóstico de linfoma já que tanto tireoidite de Hashimoto quanto linfoma são captantes em igual intensidade ao exame. Linfomas MALT parecem fornecer resultados falso - negativos ao PET¹⁶.

É essencial o acurado estadiamento do linfoma de tireóide, para que se possa estabelecer os melhores tratamento e prognóstico². Estudos mostram que pacientes devidamente estadiados têm sobrevida em 5 anos até 70% maior quando comparados a pacientes não estadiados⁴. Metade dos pacientes apresentam metástases ganglionares cervicais ou supra-claviculares ao diagnóstico. Rx de tórax ou tomografia do tórax e do abdômen são exames necessários para correto estadiamento^{1,2}. A punção biópsia de medula óssea é discutida e não é realizada de rotina em todos os serviços². Os locais mais frequentemente acometidos por metástases à distância são: trato gastrointestinal (também pode estar envolvido com lesões sincrônicas ou metacrônicas em linfomas MALT), pulmões, medula óssea, fígado, pâncreas e rins¹⁷. 50% dos pacientes são estadiado I_E ao diagnóstico, 45% são II_E e 5% são III_E e IV. O estadiamento dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin extra-nodais que se segue é a de Ann Arbor¹⁸:

Estádio I (I_E): envolvimento de um único sítio ou órgão extra-nodal

Estádio II (II_E): envolvimento de órgão extra-nodal e sua cadeia regional de drenagem

Estádio III (III_E): envolvimento de órgão extra-nodal e cadeias linfáticas de ambos os lados do diafragma

Estádio IV: doença difusa ou disseminada com envolvimento de órgãos extranodais, com ou sem envolvimento ganglionar

A escolha do tratamento dos linfomas de tireóide depende do subtipo histológico e do estadiamento. O papel da cirurgia é meramente diagnóstico (biópsias) ou paliativo (nos quadros obstrutivos), já que o tratamento quimioterápico e radioterápico parecem ser superiores e menos mórbidos nos tumores volumosos³. Para o tipo histológico mais comum, o linfoma difuso de grandes células B, subtipo do paciente do caso em questão, o tratamento padrão é baseado em poliquimioterapia contendo antraciclina, com esquemas tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou CHOP-like. Para os linfomas localizados, a associação quimioterápica e radioterápica é rotineiramente empregada. Mesmo nos casos localizados, o emprego da quimioterapia é essencial, já que 30% dos linfomas iniciais evoluirão com metástases à distância⁵. *Doria e cols*⁵ em uma revisão de 211 pacientes com linfoma não-Hodgkin da tireóide, restrito a mesma, revelaram que os índices de recorrência local e de metástases à distância foram reduzidos quando se associou quimioterapia à radioterapia, se comparado ao emprego isolado da radioterapia. *Matsuzuka e cols*⁹ reportaram sobrevida de 100% em 8 anos para pacientes submetidos à radioterapia e seis ciclos de CHOP, e de 75% em 8 anos para pacientes submetidos à radioterapia e dois ciclos de CHOP. Dois ensaios clínicos randomizados pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e pelo *Southwest Oncology Group* (SWOG) reportaram superioridade da terapia combinada em relação ao tratamento quimioterápico isolado, em pacientes estádios I e II, quanto à sobrevida livre de progressão e à sobrevida global^{10,11}. Atualmente, vem se estudando a adição de anticorpo monoclonal

como o rituximab ao tratamento quimioterápico.

Para os linfomas MALT localizados, pode-se optar por tireoidectomia total ou radioterapia, ambos com resultados semelhantes quanto à sobrevida. Para os linfomas MALT disseminados, a adição quimioterápica com droga única ou múltipla é mandatória.

O prognóstico em 5 anos, independente do estágio clínico, varia entre 35% e 79%, com a maioria das mortes ocorrendo nos primeiros três anos após o diagnóstico. Nos estádios iniciais, a sobrevida mediana em 5 anos é de 75-85%⁴. Quando a doença se estende além da tireóide, a sobrevida mediana em 5 anos é de 35-40% e, quando disseminada, a taxa cai para 5%⁸. Segundo o *International Prognostic Index*, uma menor sobrevida é vista para pacientes com mais de 60 anos, com aumento de LDH, ECOG 2-4, estádios III e IV e mais de um sítio extra-nodal comprometido, em pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B⁴.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que o linfoma primário de tireóide é uma doença rara, que acomete principalmente mulheres com história prévia de tireoidite linfocítica crônica, sendo o linfoma difuso de grandes células B o subtipo mais comum, o qual apresenta crescimento rápido e prognóstico mais desfavorável que o linfoma – MALT. O tratamento do linfoma de tireóide é principalmente quimioterápico e radioterápico, com boas respostas nos estádios clínicos iniciais. O tratamento cirúrgico fica reservado para os linfomas-MALT localizados ou nos casos de extrema compressão das estruturas cervicais locais, quando a tentativa de extirpação da massa ou de obtenção de via aérea definitiva e segura é obrigatória.

Referências

- 1- THIEBLEMONT C, MAYER A, DUMONTET C, BARBIER Y, CALLET-BAUCHU E, FELMAN P, BERGER F, DUCOTTET X, MARTIN C, SALLES G, ORGIAZZI J, COIFFIER B. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:105-111.
- 2- WIRTZFELD DA, WINSTON JS, HICKS Jr WL, LOREE TR. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4): 338-341.
- 3- SIPPEL RS, GAUGER PG, ANGELOS P, THOMPSON NW, MACK E, CHEN H. Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (9):907-911.
- 4- AZAMBUJA E, AZEVEDO SJ, MOREIRA R, CASTRO RCL. Linfoma não-Hodgkin em tireóide: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48(3).
- 5- DORIA R, JEKEL J, COOPER D. Thyroid lymphoma: the case for combined modality therapy. *Cancer* 1994; 73:200-206.
- 6- KOSSEV P, LIVOLSI V. Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999; 9:1273-1280.
- 7- ANSELL SM, GRANT CS, HABERMANN TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26:316-323.
- 8- HAMBURGER JI, MILLER JM, KINI SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Int Med* 1983; 99:685-693.
- 9- MATSUZUKA F, MIYAUCHI A, KATAYAMA S, NARABAYASHI I, IKEDA H, KUMA K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphomas: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 3:93-99.
- 10- MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR, ADELSTEIN DJ, SPIER CM, GROGAN TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26.
- 11- GLICK JH, KIM K, EARLE J, O'CONNELL MJ. An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:A1221.
- 12- WOLF BC, SHEAHAN K, DECOSTE D, et al. Immunohistochemical analysis of small cell tumors of the thyroid gland: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Hum Pathol* 1992; 23:1252.

- 13-BURKE, JS. Are there site-specific differences among the MALT lymphomas--morphologic, clinical?. **Am J Clin Pathol** 1999; 111: S133.
- 14-ASHTON-KEY M, BIDDOLPH SC, STEIN H, et al. Heterogeneity of bcl-2 expression in MALT lymphoma. **Histopathology** 1995; 26:75.
- 15-DU M, PENG H, SINGH N, et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **Blood** 1995; 86:4587.
- 16-MIKOSCH P, WURTZ FG, GALLOWITSCH HJ, et al. F-18-FDG-PET in a patient with Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma recurrence of the thyroid. **Wien Med Wochenschr** 2003; 153:89.
- 17-EVANS TR, MANSI JL, BEVAN DH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid with bone marrow infiltration at presentation. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 1995; 7:54.
- 18-AJCC **Cancer Staging Handbook** / American Joint Committee on Cancer, sexta edição, 2002, editora Springer.

Recebido em 02-12-2006

Revisado em 07-12-2006

Aceito em 12-12-2006

Conflito de interesses: nenhum a declarar

APRESENTAÇÃO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

COMA MIXEDEMATOSO

JULIANA GOMES FARIA¹
PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO²

Descritores: Hipotireoidismo, Coma, Mixedema
Key words: Hypothyroidism, Coma, Myxedema

Resumo

Neste artigo é relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, obesa, sem antecedentes de doenças prévias ou uso de medicamentos, que foi admitida em unidade de terapia intensiva, com história de hipoatividade progressiva evoluindo para coma com insuficiência respiratória, bradicardia, hipotermia e edema generalizado. Na suspeita de coma mixedematoso foram solicitadas dosagens de hormônios tireoidianos e iniciada terapia com levotiroxina. Embora seja uma doença rara o caso demonstra a importância da suspeita clínica, diagnóstico e tratamento precoces.

Abstract

In this article we describe a case report of a female patient, with obesity, and without previous illnesses or medicine taking, who was admitted in an intensive care unit with history of progressive letargy developing coma with insufficiency respiratory, bradicardia, hypothermia, and generalized edema. Suspecting of myxedema coma, thyroid hormones were evaluated and levotiroxine therapy initiated. Although it is an uncommon illness the case demonstrates the importance of the clinical suspicion, diagnostic and early treatment in order to obtain satisfactory results.

INTRODUÇÃO

O coma mixedematoso representa o extremo mais grave do hipotireoidismo, ocorrendo em pacientes com doença severa e de longa data. A sua primeira descrição data de 1879. Até 1996 haviam sido descritos 200 casos na literatura, sendo que 80 % dos casos ocorre em mulheres, especialmente acima dos 60 anos, e 90% dos casos ocorre nos meses de inverno. É uma emergência médica, com alta mortalidade, devendo ter pronto diagnóstico e tratamento. A mortalidade está associada ao atraso no diagnóstico que deve ser suspeitado na presença da tríade clássica: (a) alteração do estado mental, não necessariamente coma; (b) termorregulação deficiente; (c) presença de um fator precipitante¹.

Apesar do termo coma ser adotado para descrever a doença, a maioria dos pacientes não se apresentam comatosos. Quase todos vão apresentar um fator precipitante, sendo que o mais importante é infecção (pneumonia, infecção urinária). Outros fatores são: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, medicações depressoras do sistema nervoso central, traumas, cirurgias e hipotireoidismo não tratado².

O coma mixedematoso pode ocorrer em qualquer tipo de hipotireoidismo, particularmente tireoide crônica autoimune, mas também após cirurgia de tireóide, ablação com iodo e ainda há casos relatados de pacientes com hipotireoidismo induzido por lítio e amiodarona³.

A doença autoimune constitui segundo alguns autores a causa principal desta patologia pelo curso insidioso comparado com as outras causas de instalação abrupta⁴.

Deve-se ficar atento para antecedentes de doença tireoidiana ou descontinuação inapropriada de terapia com hormônios tireoidianos⁵.

Em raros casos, menos de 5%, o coma mixedematoso pode ser desencadeado por doença hipotalâmica ou hipofisária⁶. Os achados do exame físico constituem^{1,2,3,5}.

Alterações neuropsiquiátricas

Depressão respiratória e narcos,

Ascite, derrame pleural e derrame pericárdico

Bradicardia, hipertensão diastólica (precoce) e hipotensão (tardia)

Retardo na fase de relaxamento do reflexo profundo

Pele seca, fria

Alopécia, pelos ralos e finos

Manifestações gastrointestinais

Hipotermia, face mixedematosa, edema periorbitário, macroglossia e edema generalizado.

O tratamento deve ser precoce e iniciado na suspeita do diagnóstico, mesmo antes do resultado dos exames laboratoriais. A história clínica é importante para que esta conduta seja tomada, principalmente se há relato de tireoidectomia e ablação com I₁₃₁^{3,5}.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente feminina de 83 anos trazida ao pronto socorro pela família com queixa de sonolência e hipoatividade com piora progressiva há uma semana. Nas últimas 24 horas houve diminuição do nível de consciência, evoluindo com torpor e insuficiência respiratória.

História pregressa de cirurgia em colo de útero há 30 anos, obesidade sem tratamento ou acompanhamento. Nega outras patologias, ou uso de qualquer medicamento. Nega história familiar de patologias crônicas e tabagismo. Vivía com a filha, exercia as atividades do dia a dia com pequena necessidade de ajuda. Não tinha acompanhamento médico frequente.

A paciente foi admitida em unidade de terapia intensiva, comatosa, em Glasgow 3, PA 60/40, FC: 36, Temperatura 35°C, cianótica, pulso carotídeo presente. Bulhas cardíacas rítmicas e bradicárdicas, abdome globoso, flácido, edema periférico significativo. Ausência de pulsos arteriais periféricos.

Iniciadas manobras de reanimação com intubação orotraqueal, ventilação mecânica (VM), infusão de cristalóides endovenosos, coleta de amostras de sangue e medidas gerais de suporte.

Após 4 horas de reanimação PA: 100/70, FC: 48, Sat O2: 95% em VM com FiO2 de 80%.

Exames laboratoriais revelaram: HT 35, Hb 11,7, VCM 106, HCM 31, leucócitos 16.800, bastões 9%, plaquetas 56.000. Na:129mEq/l, K:5,0mEq/l, glicose:113mg/dl, uréia 53 mg/dl, creatinina 1,5mg/dl; albumina 3,5mg/dl; ácido fólico e B12 normais.

Rx Tórax discreto aumento de área cardíaca com infiltrado em bases bilateral.

TAC de crânio sem alterações isquêmicas ou hemorrágicas.

Solicitou-se dosagem de hormônios tireoidianos pois segundo relato de familiar a paciente há muitos anos atrás havia apresentado alterações em exames de rotina.

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: juligfaria@pop.com.br, prica1@pop.com.br

Na suspeita de coma mixedematoso foi iniciado reposição de levotiroxina 400 mcg via sonda nasogástrica em dose de ataque, hidrocortisona 50mg endovenoso a cada 6 horas e antibioticoterapia com cefalosporina de 3ª geração endovenosa para suspeita de pneumonia associada.

Resultados dos hormônios tireoidianos obtidos TSH: 56µU/ml e T4 livre 0,07µU/ml.

Evolução satisfatória foi alcançada já nos primeiros dias com melhora do nível de consciência possibilitando desmame da VM e extubação no terceiro dia de internamento, embora ainda dependente de oxigênio em máscara 5l/min para boa perfusão. Permaneceu recebendo levotiroxina 100 ucg ao dia, hidrocortisona EV e antibioticoterapia.

Resultados de hemoculturas e urocultura foram negativos.

Exames de controle no quinto dia de internamento: Rx com consolidação em base direita, ecocardiografia mostrou hipertrofia VE aumento de átrio esquerdo, insuficiência aórtica moderada e insuficiência mitral moderada. Hemograma HT 30, Hb 10,1; VCM 103, leucócitos 13.700, bastões 10%, plaquetas 90.000. Na 126mEq/l, K 3,0mEq/l, TSH 15 µU/ml e T4 livre: 0,45µU/ml.

Neste momento a paciente apresentava-se com Glasgow 12 e dependente de O2.

No sexto dia necessitou transfusão sanguínea 3U de hemáceas (HT 28).

No oitavo dia de internamento na UTI paciente encontra-se consciente, Glasgow 14, corada, hidratada, afebril. Respiração espontânea, Sat 98% com O2 sob névoa 5l/min. Estável hemodinamicamente, PA 130/70mmHg, FC 60bpm, FR 20, T 36oC, ausculta pulmonar com roncocal bilateral, BCR sopro diastólico foco aórtico. Melhora do edema periférico. Exames de controle: HT 33 Hb 11, VCM 99, leucócitos 11.300, bastões 3%, Na: 136mEq/l, K 3,6mEq/l, glicose 120mg/dl, T4 livre: 0,59, TSH: 19. Recebe alta para enfermaria para continuidade do tratamento.



Figura 1. fascies mixedematosa



Figura 2. Mixedema em membros inferiores

DISCUSSÃO:

No hipotireoidismo severo a função de vários órgãos e sistemas, além de várias vias metabólicas está diminuída⁴.

A história clínica relata letargia progressiva, perda da capacidade de memória, disfunção cognitiva, depressão e até psicose⁷.

Além da alteração do estado mental é característico a presença de hipotermia, ainda hipotensão, hiponatremia, hipoglicemia, hipoventilação e bradicardia estão freqüentemente presentes.

O coma mixedematoso decorre de 3 processos fisiopatológicos principais:

- 1- Retenção de CO₂ e hipoxia
- 2- Hipotermia
- 3- Desequilíbrio hidroeletrólítico

A depressão respiratória que caracteriza o coma mixedematoso resulta da diminuição da resposta ventilatória à hipercapnia, e à hipoxia com conseqüente acidose respiratória⁸. Ainda o comprometimento da musculatura respiratória, macroglossia e obesidade podem exacerbar a hipoventilação^{9,10}. A depressão respiratória leva à hipoventilação alveolar com resultante hipoxemia, carbonarcose e coma^{11,12}.

Ventilação mecânica assistida é necessária na maioria dos pacientes e pode haver dificuldades técnicas na intubação orotraqueal por edema de nasofaringe e laringe que acompanham o mixedema. Como a recuperação é lenta mesmo após a administração de hormônios tireoidianos a ventilação é requerida por um período prolongado¹³.

A hipotermia resulta da diminuição da termogênese que acompanha a diminuição do metabolismo. A baixa temperatura corporal pode não ser reconhecida pela dificuldade técnica de termômetros automáticos registrarem baixas temperaturas. É uma pista-chave para o diagnóstico do coma induzido por hipotireoidismo, e há relatos de correlação entre o grau de hipotermia e taxa de mortalidade, sendo o prognóstico pior naqueles com temperatura abaixo de 33°C¹⁴.

O paciente deve ser mantido em ambiente aquecido pois o aquecimento ativo do corpo pode induzir à vasodilatação com conseqüente colapso vascular¹⁵.

O tratamento com hormônios tireoidianos em pacientes com mixedema corrige a hipotermia e melhora significativamente a resposta ventilatória à hipoxia, levando alguns autores a inferir que a incapacidade do paciente em responder à hipoxia ou hipercapnia pode ser devida a hipotermia¹⁵.

Praticamente metade dos pacientes com coma mixedematoso vão apresentar hiponatremia, que pode ser severa e contribuir para alteração do sensório. Esta condição resulta de alteração na excreção de água livre por um excesso de ADH bem como alteração da regulação renal com diminuição da taxa de filtração glomerular¹⁶.

Os achados cardiovasculares típicos no mixedema incluem:

Anormalidades eletrocardiográficas inespecíficas

Cardiomegalia

Bradycardia e redução da contratilidade cardíaca

Redução da fração de ejeção que ocorre como resultado da diminuição da contratilidade cardíaca, mas insuficiência cardíaca congestiva é rara¹⁷.

Hipotensão pode estar presente devido ao volume intravascular diminuído, colapso cardiovascular e choque podem ocorrer no curso tardio da doença. O choque em geral é refratário a terapia vasopressora e responde à reposição de hormônios tireoidianos⁵.

Hipoglicemia pode ser causada pelo próprio hipotireoidismo ou decorrer de insuficiência adrenal concomitante, devido à doença autoimune adrenal. O mecanismo principal é a diminuição da gliconeogênese, além de jejum e infecções associadas⁴.

O diagnóstico de coma mixedematoso é inicialmente baseado na história clínica, achados de exame físico e exclusão de outras causas de coma. Deve-se solicitar amostras séricas de TSH, T4 livre e cortisol⁴.

Se houver forte suspeita de coma mixedematoso o tratamento com hormônios tireoidianos deve ser iniciado imediatamente enquanto se aguarda os resultados das medidas dos hormônios tireoidianos.

A maioria dos pacientes apresentam-se com altos níveis de TSH e baixos valores de T4 livre. Na presença de TSH normal ou baixo com T4 livre baixo o hipotireoidismo pode ser de origem central, secundário a doença hipotalâmica ou hipofisária. O tratamento deve ser instituído de maneira precoce e agressiva. A mortalidade atual é de 30-40% sendo o grupo de idosos e pacientes com complicações cardíacas os de maior risco¹⁸.

As bases do tratamento consistem em administração de hormônios tireoidianos, medidas de suporte e tratamento de condições coexistentes como infecções. Até que seja possível exclusão de insuficiência adrenal, a reposição de glicocorticóides em doses de estresse deve ser realizada.

As medidas de suporte são extremamente importantes e podem fazer a diferença entre a sobrevivência e a morte. Admissão em unidade de terapia intensiva, suporte ventilatório se necessário e administração criteriosa de fluidos intravenosos incluindo eletrólitos e glicose, correção da hipotermia e tratamento da infecção de base são essenciais⁴.

Ventilação mecânica é necessária tipicamente por 24-48hs, mas alguns pacientes necessitarão de suporte ventilatório por períodos prolongados¹³. Monitorização frequente dos gases arteriais é necessária e o paciente só deverá ser extubado após retomada completa da consciência¹⁹.

Terapia com glicocorticóide está indicada naqueles com suspeita de doença hipotalâmica ou hipofisária em que pode coexistir deficiência de corticotropina e TSH. Ainda insuficiência adrenal primária pode ocorrer naqueles com doença de Hashimoto devido a um processo de autoimunidade (Síndrome de Schmidt)⁵.

A melhor forma de reposição de levotiroxina no coma mixedematoso é controversa pela escassez de estudos e ensaios clínicos comparando a eficácia de diferentes tratamentos. Há consenso que deve ser iniciado de maneira precoce e as doses iniciais recomendadas são de 300-400µg de levotiroxina, seguidos por 50-100µg diário, com a dose exata sendo dependente do peso e idade do paciente. As indicações clínicas de melhora são elevação da temperatura corporal com concomitante retorno da função cerebral e respiratória¹⁸.

Alguns autores advogam a reposição de T3 (triiodotironina) pela maior atividade biológica e início de ação mais rápido que o T4. Ainda há que se considerar que a conversão de T4 em T3 está lentificada pelo hipotireoidismo e pela condição sistêmica do paciente, porém altas doses de T3 em alguns

estudos se correlacionaram com maior mortalidade²⁰.

Há uma preferência pela via endovenosa pela maior disponibilidade e absorção imediata da droga.

A maior preocupação na administração de grandes doses de hormônio tireoidiano concentra-se nos riscos de complicações cardiovasculares como infarto do miocárdio e arritmia. Assim deve-se administrar doses menores em idosos e pacientes sob risco de complicações cardíacas²¹.

Ainda há a opção de administrar-se os dois hormônios, T4 em uma dose de 200-300µg na dose de ataque seguido por 50µg/dia. O T3 é administrado simultaneamente numa dose menor de 5-20µg., seguido por 2,5-10µg/dia a cada 8 horas até estabilização clínica do paciente²².

No caso da paciente relatada pela não disponibilidade de levotiroxina endovenosa no nosso meio, o tratamento foi realizado com doses orais de levotiroxina administradas por sonda nasogástrica. Apesar da menor disponibilidade e absorção lentificada da droga obteve-se resposta clínica satisfatória. A paciente recebeu doses de glicocorticóides por 72 hs até exclusão de insuficiência adrenal por meio de medida de cortisol sérico. A melhora clínica foi acompanhada da melhora laboratorial dos níveis de T4 livre, com melhora da função respiratória no terceiro dia de internamento e restabelecimento das funções gerais até o oitavo dia de internamento.

Referências

1. GRAF H., ZANINELLI D.T. Coma mixedematoso. In **VILAR L. Endocrinologia Clínica**. Guanabara koogan, 3ª edição 2006; 344-347.
2. BRANDÃO R.A., BRAUER L. Emergências relacionadas à tireóide. In MARTINS H.S. et al **Emergências Clínicas baseadas em Evidências**. Atheneu 2005; 604-607.
3. MAZONSON P.D., WILLIAMS M.L. et al. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. **Am J Med** 1984; 77: 751-754.
4. ROSS D.S. Myxedema coma in **Up To Date** 2006
5. WARTOFSKY L. Mydema Coma. **Endocrinol Metab Clin N Am** 2006; 687-698.
6. CULLEN M.J., MAYNE P.D., SLINNEY I. Myxoedema coma. **Ir J Med Sci** 1979; 148: 201-206.
7. SANDERS V.: Neurologic manifestations of myxedema. **N Engl J Med** 1962; 266: 547-551.
8. ZWILLICH C.W., PIERSON D.J., HOFELDT F.D., et al: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. **N Engl J Med** 1975; 292: 662-665.
9. MARTINEZ F.J., BERMUDEZ-GOMEZ M., CELLI B.R.: Hypothyroidism: a reversible cause of diaphragmatic dysfunction. **Chest** 1989; 96:1059-1063.
10. MASSUMI R.A., WINNACKER J.L.: Severe depression of the respiratory center in myxedema. **Am J Med** 1964; 36: 876-882.
11. LADENSON P.W., GOLDENHEIM P.D., RIDGWAY E.C.: Prediction of reversal of blunted respiratory responsiveness in patients with hypothyroidism. **Am J Med** 1988; 84: 877-883.
12. DOMM B.B., VASSALLO C.L.: Myxedema coma with respiratory failure. **Am Rev Respir Dis** 1973; 107:842-845.
13. YAMAMOTO T. Delayed respiratory failure during the treatment of myxedema coma. **Endocrinol Jpn** 1984; 31: 769-775.
14. REINHARDT W., MANN K. Incidence, clinical picture, and treatment of hypothyroid coma: results of a survey. **Med Klin** 1997; 92:521-524.
15. GREENSPAN F.S. Coma mixedematoso. In **GREENSPAN F.S et al Endocrinologia Básica e Clínica**. Guanabara Koogan, 5ª edição 2000; 170-172.
16. FLIERS E., WIERSINGA W.M.: Myxedema coma. **Rev Endocr Metabol Disord** 2003; 4: 137-141.

- 17.SCHENCK J.B., RIZVI A.A., LIN T.: Severe primary hypothyroidism manifesting with torsades de pointes. **Am J Med Sci** 2006; 331: 154-156.
- 18.YAMAMOTO T. FUKUYAMA J., FUJIYOASHI A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. **Thyroid** 1999; 9: 1167.
- 19.MATHES D.D.: Treatment of myxedema coma for emergency surgery. **Anesth Analg** 1997; 85: 30-36.
- 20.HYLANDER B., ROSENQVIST U. Treatment of myxedema coma – factors associated with fatal outcome. **Acta Endocrinol** 1985; 108: 65-67.
- 21.RODRIGUES I., FLUITERS E. et al. Factors associated with mortality of patients with myxedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. **J Endocrinol** 2004; 180: 347-349.
- 22.WARTOFSKY L. Myxedema coma. In: BRAVERMAN LE, UTIGER R.D.**The Thyroid**. Lippincott-Raven, 1996; 871.

Recebido em 08-11-2006

Revisado em 13-11-2006

Aceito em 28-11-2006

Conflito de interesses:nenhum a declarar

CARTA AO LEITOR

Caros amigos,

Finalmente foi criada a nossa Seção Paraná da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)!

Há muito tempo merecíamos ter uma representatividade na Diabetologia brasileira e estamos orgulhosos do Dr. Edgard Niclewicz, ter tomado esta decisão.

Não somos um grupo isolado que ousou fundar a SBD-PR, mas sim diabetologistas interessados na prevenção e no controle do diabetes em nosso país. Necessitamos, portanto, do trabalho e da união de todos os colegas para sermos atuantes.

Para a palestra inaugural teremos o Professor Bernardo Léo, um ÍCONE da diabetologia brasileira.

Contamos com a participação de todos!

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Diretora Cultural SBD-PR

Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Faculdade Evangélica do Paraná
Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

CARTA AO LEITOR

Curitiba, 24 de fevereiro de 2007

Prezados colegas,

Em reunião realizada hoje pela manhã, com a presença de seis membros da diretoria, foram decididos os temas das reuniões científicas mensais, que serão realizadas para os sócios da SBD-PR, durante o ano de 2007. Como a AMB está em reformas, as duas ou três primeiras reuniões serão realizadas em local a ser programado. A programação ficou assim determinada:

31 de março de 2007 - Conferencista : Professor Bernardo Léo Wajchenberg
Horário: 9 às 11 horas
Local: a ser programado
Patrocínio: Laboratório MSD

28 de abril de 2007 - 9 às 9:30 horas: *Fisiopatologia do diabetes tipo 2* - Edgard Niclewicz
9:30 às 10 horas: *Fisiopatologia do diabetes tipo 1* - Mauro Sharf Pinto
10 às 11 horas: Convidamos para uma discussão conjunta – “*Tira dúvidas em armadilhas do dia – a - dia com o diabético*” Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama - Rosa Maria de Abreu Vargas
Local: a ser programado
Patrocínio: a ser programado

19 de maio de 2007 - 9 às 10 horas: *O que há de atual no tratamento farmacológico do DM tipo2. Podemos utilizá-lo na nossa realidade?* Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama
10 às 11 horas: *Como, quem e quando investigar o paciente diabético cardiologicamente assintomático?*
José Rocha Faria Neto
Local: AMP
Patrocínio: a ser programado

Junho - Congresso Paulista: Antonio Roberto Chacra
Congresso: *American Diabetes Association - Chicago*

28 de julho de 2007 - 9 às 10 horas: *Diabetes na criança e adolescência* - Mauro Sharf Pinto
10 às 11 horas: *O olho diabético - Novos Conceitos* - Naoye Shiokawa
Local: AMP
Patrocínio: a ser programado

A programação do segundo semestre virá logo em seguida.
Espero que tenha sido do agrado de todos!

Atenciosamente,

Edgard Niclewicz

Professor de Endocrinologia da UFPR

Presidente do CDC : HNSG

Presidente da SBD - PR

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

04 Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em folhas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

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

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *In*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.

Exemplo de citação de trabalho publicado livro:

SKARE, T.L. **Reumatologia**: Princípios e Práticas Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262

Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963 ;330-332

Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

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

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