



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 6 - NÚMERO 1

DEZEMBRO, 2005

www.endocrino.com

Aos novos Endocrinologistas:



**Um futuro sem receios, as custas de
um passado solidamente construído.**

Passando a Residência a Limpo

Quando fomos convidadas a escrever este editorial enfatizando nossa visão à respeito desta residência em endocrinologia fizemos um *flash-back* sobre estes dois últimos anos e rememoramos toda experiência adquirida neste período.

Nossa memória é curiosa, guardamos, com certeza, o que realmente importa. Está tudo lá: os primeiros contactos com nossos "chefes", as noites de sobreaviso, os ambulatórios intermináveis, as longas discussões sobre casos intrigantes, as brigas e reconciliações, as brincadeiras, as conversas sobre moda e beleza e sobretudo o carinho e os laços de amizade construídos.

Mesmo sabendo que 73% dos endocrinologistas no Brasil atendem planos de saúde e que apenas 2.6% deles estão satisfeitos com sua remuneração e condições de trabalho (dados da SBEM), nossos caros preceptores nos motivaram a exercer a prática clínica de modo ético e humano. Nos ensinaram a não valorizar apenas grandes feitos, evitando assim a exacerbada vaidade. Ao revés, apontaram que pequenos fatos combinados tornam-se os maiores possíveis e que contra tempos não são capazes de ofuscar o brilho de nossas conquistas.

Como todo médico residente aguardamos ansiosos para ingressar no mercado de trabalho. Sabemos que somos mais de 3.500 endocrinologistas no Brasil, mas também estamos cientes que apenas 10% dos pacientes com diabetes são atendidos por endocrinologistas. Provavelmente teremos pela frente inúmeras oportunidades de trabalho. Existem também opções no meio acadêmico, podemos ser mestres, doutores, ministrar aulas em congressos importantes, fazer parte do corpo docente de universidades. Também não podemos esquecer a importância da publicação de artigos, casos raros e casuísticas.

A endocrinologia, assim como outras áreas da medicina está dividida em sub-especialidades, grandes centros, na certa, comportam este tipo de super-especialistas, mas provavelmente os que trabalham em cidades pequenas serão ainda "endocrinologista geral".

Bom, independente de todos estes aspectos, somente agora, elaborando este balanço final é que percebemos o que realmente estamos deixando para trás. Sabe aquela estranha sensação de vazio após uma tarefa cumprida? Ou aquele temor inocente da infância de passar de ano e deixar a querida professora? É difícil explicar, mas chamamos isso de Saudades. Saudades de um presente que já tem sabor de passado misturado ao receio das escolhas do futuro.

Todos estes sentimentos e possibilidades freiam a euforia deste momento de conclusão da residência e nos leva a um estado de melancolia. Sentiremos falta de Ser Residentes, lamentaremos o fato de não estarmos mais no ambiente seguro e protegido de um hospital escola.

O ser humano é feito de mudanças, nunca está pronto. No entanto há mudanças superficiais, que não transformam a estrutura de base. A verdadeira mudança é a interior. Nos sentimos mudadas, confiantes e cheias de expectativas!

Cara Dra Mirna, estamos partindo! Mas temos certeza que estamos deixando um pouco de nós em você e levando muito de você conosco.

Feliz Natal e um Ótimo Ano Novo!

Silviane Pellegrinello e Sheyla Q. Alonso
Residentes de Endocrinologia do HUEC

Editor Chefe

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (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)
Telma L. Skare (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)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Rosana Radominski (UFPR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Silviane Pellegrinello, Sheyla S. Q. Alonso, Caroline F. Luz Martins, Pêrsio Ramon Stobbe, Gabriela Carolina de Mira.

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, Silviane Pellegrinello, Sheyla S. Q. Alonso, Caroline F. Luz Martins, Pêrsio Ramon Stobbe, Gabriela Carolina de Mira, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato



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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Editorial.....457

Relato de Casos

Utilização do Gama Probe e Monitorização Intra-operatória de PTH para Localização de Adenoma de Paratireóide.....459
Vasculite Anca Positiva Induzida pelo Uso de Propiltiuracil.....461

Artigo de Revisão

Transplante de Células Tronco para Tratamento do Diabetes Melito.....463

Artigos Originais

EDUCAÇÃO EM DIABETES: Prevalência de Depressão em Diabéticos Pertencentes ao Estudo Projeto DOCE Comparado a Diabéticos em Tratamento Convencional.....467
Determinantes Antropométricos do Diabetes Mellitus em Mulheres Idosas473
Associação entre Vitiligo e Doenças Autoimunes - Prevalência no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.....477

Capa: Deux Jeunes Filles Lisant

PIERRE AUGUSTE RENOIR Pai do Impressionismo

Fonte: <http://www.allposters.com/>



RELATO DE CASO

UTILIZAÇÃO DO GAMA PROBE E MONITORIZAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA DE PTH PARA LOCALIZAÇÃO DE ADENOMA DE PARATIREÓIDE

EMERSON WANDER SILVA SOARES¹
ÁLVARO BARBOSA CAMPOS²
SILVIANE PELLEGRINELLO³

Descritores: Gama probe, Monitorização Intra-Operatória de PTH, Adenoma de Paratireóide
Key words: Gamma Probe, Intraoperative PTH Monitoring Level, Parathyroid Adenoma

Resumo

O insucesso na exploração cirúrgica de adenomas de paratireóide ocorre mesmo em centros de referência com cirurgiões experientes. Pacientes com cirurgias prévias no pescoço, principalmente tireoidectomias, apresentam aderências e perda dos planos anatômicos que dificultam ainda mais a localização das paratireóides e aumentam o risco de lesão do nervo laríngeo recorrente. A seguir descreve-se um caso de paratireoidectomia minimamente invasiva com o auxílio intra-operatório do Gama probe e dosagem concomitante do PTH em uma paciente já submetida à tireoidectomia total. **Endocrinol.diabetes clin exp 2005; 459-460.**

Abstract

Unsuccessful operation for primary hyperparathyroidism occurs even in referral centers with expert surgeons. Patients who have had previous neck surgery, principally thyroidectomy, have lost of anatomical plans and adherences that make difficult the parathyroid localization and increase the risk of injury to recurrent laryngeal nerve. The following case is describing a minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative gamma probe use plus PTH assay in a patient with prior total thyroidectomy. **Endocrinol.diabetes clin exp 2005; 459-460.**

INTRODUÇÃO

Mesmo serviços de referência, com cirurgias experientes em paratireoidectomia, apresentam falhas em aproximadamente 10% dos tratamentos cirúrgicos do hiperparatireoidismo primário¹. Como a maioria dos serviços não possui cirurgias com larga experiência em cirurgia de paratireóide e devido a freqüente variação anatômica na localização das paratireóides é possível que o insucesso seja ainda maior do que o descrito na literatura. A cirurgia clássica para o hiperparatireoidismo primário consiste na exploração cervical bilateral com a localização das quatro paratireóides e ressecção das que porventura estiverem aumentadas². Na tentativa de facilitar a localização intra-operatória das glândulas paratireóides popularizou-se nos últimos anos a localização pré-operatória. O método preferido é a cintilografia com tecnécio-sestamibi, embora outros métodos de imagem como ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TAC) e ressonância nuclear magnética (RNM) também sejam empregados³. Entretanto, a localização prévia não elimina totalmente dificuldades intra-operatórias na localização da paratireóide, principalmente em situações em que o paciente já foi submetido a cirurgias prévias de pescoço, incluindo tireoidectomias. Nestes casos geralmente as cirurgias são mais demoradas e trabalhosas, com maior risco de lesão do nervo laríngeo recorrente e hipocalcemia⁴. Num esforço para reduzir o tempo operatório, facilitar a localização da

paratireóide e diminuir a morbidade da cirurgia combinou-se a cintilografia pré-operatória com a utilização do gama probe e dosagem de PTH intra-operatório.

O gama probe é um aparelho portátil, pequeno, previamente programado para identificação de radioatividade do tecnécio, de fácil manejo, utilizado no intra-operatório com técnicas de esterilização adequada da sonda que faz a varredura do campo cirúrgico.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Y.P.V., sexo feminino, 63 anos, branca, submetida à tireoidectomia total por bócio multinodular atóxico em junho de 2005. Apresentou como achado anatomopatológico um adenoma de glândula paratireóide no pólo superior direito da tireóide. Na investigação subsequente apresentou Ca⁺⁺ total de 11.4 mg/dl (valor normal de referência: 8.4 a 10.2 mg/dl), PTH de 310 pg/ml (valor normal de referência: 10 a 70 pg/ml) e a cintilografia com Tc99m-sestamibi demonstrou lesão única, captante na região inferior do pescoço a direita da linha média. A paciente não apresentava sintomas de hiperparatireoidismo e a densidade mineral óssea estava dentro dos limites de normalidade. Após recuperação da primeira cirurgia e investigação do hiperparatireoidismo foi indicado nova cirurgia para remoção da segunda paratireóide aumentada e identificada na cintilografia.

No dia da cirurgia, pela manhã, a paciente realizou cintilografia com o radiofármaco tecnécio-99m associado ao sestamibi na dose de 20 mCi. Foram obtidas duas aquisições estáticas (precoce com 10 minutos e tardia 2 horas após a injeção) em incidência anterior, por 10 minutos, usando colimador de alta resolução. Este exame confirmou a captação cervical única (figura 1). À tarde, aproximadamente 2 horas após o término do exame foi realizada a exploração cirúrgica do pescoço.

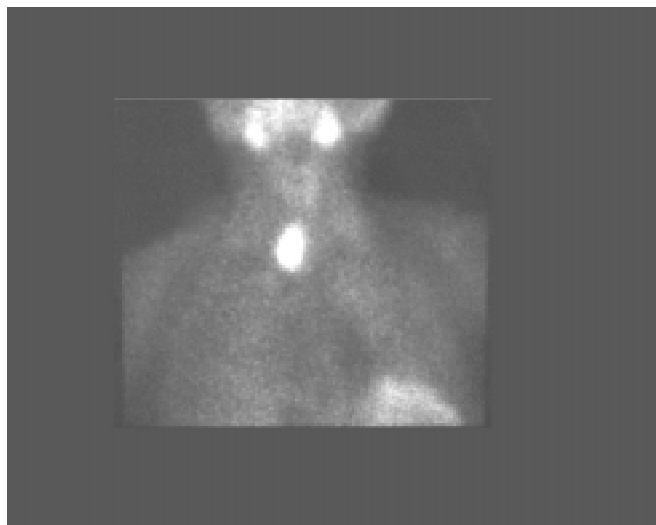


Figura 1

¹Disciplina de Propeidética da Universidade do Oeste do Paraná, Cascavel - Pr

²Serviço de Medicina Nuclear, Cascavel - Pr

³Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: ewss@ig.com.br



Figura 2

O gama probe foi utilizado após a indução anestésica (anestesia geral) e antes da antisepsia para determinar o local de captação do radiofármaco no pescoço (figura 2). Durante o ato cirúrgico a sonda do gama probe foi protegida por capa plástica esterilizada (técnica semelhante à utilizada nas cirurgias por vídeo) e determinou a profundidade exata da lesão. Isto permitiu fácil localização, incisão na pele de 3 centímetros, restringiu a área de dissecação e limitou o tempo cirúrgico em 25 minutos de pele a pele. Após a retirada da paratireóide que estava aumentada de tamanho foi conferida a captação ex-vivo do radiofármaco, conforme demonstrado na figura 3.

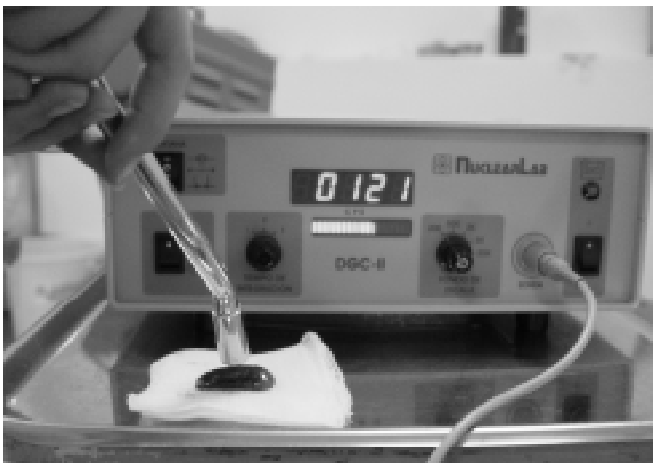


Figura 3

A dosagem intra-operatória do PTH foi realizada 10 minutos após a retirada da paratireóide, através da coleta de 5 ml de sangue venoso periférico. O valor do PTH nesta coleta foi 70 pg/ml.

DISCUSSÃO

A paratireoidectomia minimamente invasiva está indicada nos casos de adenoma isolado de paratireóide. A maioria dos adultos com hiperparatireoidismo primário (85%) apresentam um adenoma benigno único como causa. Os 15% restantes possuem hiperplasia nas quatro paratireóides⁵. Nestes casos a cirurgia minimamente invasiva não se aplica e a cirurgia clássica com exploração cervical bilateral e identificação de todas as paratireóides é a indicada. Daí a importância dos exames de imagem com cintilografia, US, TAC ou RNM para a escolha da técnica cirúrgica correta.

A utilização do gama probe intra-operatório é um recurso que facilita a localização da paratireóide afetada. Nos casos com cintilografia prévia que demonstre a captação cervical isolada de radiofármaco, utiliza-se o tecnécio-99m associado ao sestamibi. A imagem precoce (10 minutos) demonstra as paratireóides ofuscadas pela tireóide que também capta o radiofármaco. Na imagem tardia (2 horas)

apenas as paratireóides retêm o sestamibi e a paratireóide que estiver hiperfuncionante aparece hipercaptante em detrimento das demais⁶. No nosso serviço, a cintilografia é feita no final da manhã e a cirurgia no início da tarde. Isto produz um intervalo não superior a 4 horas e sempre permitiu a captação do radiofármaco pelo gama probe.

É considerada paratireoidectomia minimamente invasiva a que utiliza incisão cervical menor que 4 centímetros, guiada por imagem prévia a cirurgia. O tipo de anestesia (local com sedação endovenosa ou geral), uso de monitorização intra-operatória de PTH e tempo de internação não interferem nesta consideração⁷.

A paciente em questão foi submetida à anestesia geral e permaneceu internada por 1 dia no hospital. Este tem sido nosso procedimento de rotina nestes casos, pois consideramos a forma mais segura de proceder, sem que isto tire as vantagens do método. Mesmo com a pouca manipulação cirúrgica, é recomendável a utilização de dreno laminar que é retirado nas primeiras 12 horas após a cirurgia.

A associação da dosagem intra-operatória do PTH confirma a retirada correta da glândula hiperfuncionante quando os valores baixam para níveis de normalidade ou pelo menos 50% em relação aos valores anteriores. Como o PTH tem uma meia vida de 3 a 5 minutos, preconiza-se a coleta periférica de sangue venoso 10 minutos após a retirada da glândula⁸.

A paratireoidectomia minimamente invasiva apresenta o mesmo índice de cura que a cirurgia tradicional quando indicada corretamente⁹. Entretanto apresenta como vantagens o fato de ser uma cirurgia mais simples e de menor duração com menor traumatismo dos tecidos. É mais segura. Exige menor curva de aprendizado pelo cirurgião. Nos casos com tireoidectomia ou outras cirurgias prévias de pescoço, a utilização intra-operatória do gama probe e a dosagem do PTH aumentam ainda mais a segurança e as chances de sucesso do procedimento.

Referências

- GRANT CS; THOMPSON G; FARLEY D; HEERDEN JV. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2005; 140: 472-9.
- CLARK OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3011-4.
- BILEZIKIAN JP; SIVERBERG SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl Med.* 2004; 350: 1746-51.
- SULLIVAN DP; SCHARF SC; KOMISARA. Intraoperative Gamma probe localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope* 2001; 111: 912-7.
- NHI CONFERENCE PANEL. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 593-7.
- ISHIBASHI M; NISHIDA H; HIROMATSU Y; KOJIMA K; TABUCHI E; HAYABUCHI N. Comparison of technetium-99m tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998; 39: 320-4.
- UDELSMAN R; DONOVAN POI; SOKOLL LT. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid exploration. *Ann Surg.* 2000; 232: 331-9.
- NUSSBAUM SR; THOMPSON AR, HUTCHESON KA, GAZ RD; WANG CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 104: 1121-7.
- VAN HEERDEN JA; GRANT CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg.* 1991; 15: 688-92.

Recebido em 16-11-2005

Reviado em 21-11-2005

Aceito em 12-12-2005

RELATO DE CASO

VASCULITE ANCA POSITIVA INDUZIDA PELO USO DE PROPILTURACIL

*RODOLFO C. C. DE OLIVEIRA

*CLAUDINE JULIANA C.C. BURKIEWICZ

*LETÍCIA ESMANHOTTO

Descritores: Anticorpo Anti-citoplasma de neutrófilo, Vasculite, Glomerulonefrite, Doenças da Tireóide
Key Words: Anti Neutrophil Cytoplasm Antibody, Vasculitis, Glomerulonephritis, Thyroid Diseases

Resumo

As vasculites induzidas pelo ANCA (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo) formam um grupo complexo de enfermidades de prognóstico variado. O ANCA pode ser induzido pela presença de medicamentos, principalmente os antitireoidianos, o que pode desencadear o aparecimento clínico de uma vasculite. Descreve-se aqui um caso de glomerulonefrite pauci-imune ANCA positiva grave associada ao uso de propiltiuracil. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 461 - 462.**

Abstract

Anca positive vasculitis is a complex group of diseases with variable prognosis. ANCA (anti neutrophil cytoplasmic antibody) can be induced by several drugs, mainly antithyroid medication, and these can cause clinical evidence of vasculitis. We describe a patient with severe ANCA positive pauci-immune glomerulonephritis associated with propylthiouracil use. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 461 - 462.**

INTRODUÇÃO

O anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) tem sido considerado o marcador sorológico de um largo espectro de vasculites que inclui a Granulomatose de Wegener, Poliangeíte Microscópica, Síndrome de Churg-Strauss e Glomerulonefrite Crescêntica Pauci-imune Primária¹.

Antitireoidianos como o propiltiuracil e metimazol também podem levar a formação de ANCA em alguns pacientes, embora nem todos aqueles que desenvolvem este auto-anticorpo venham manifestar vasculite clinicamente². Os elementos gatilhos são ainda indeterminados tanto para o aparecimento do ANCA como da vasculite clínica nos portadores ANCA positivo^{2,3}.

As vasculites ANCA-positivas (VAPs) induzidas por droga são semelhantes do ponto de vista laboratorial, histopatológico e clínico às formas idiopáticas⁴. Todavia quando induzidas por droga costumam ter melhor prognóstico. Apesar disto, o atraso no reconhecimento desta entidade e conseqüente retardo na retirada do antitireoidiano podem estar associados a um pior prognóstico. Fica evidente aqui a importância da identificação precoce de suas manifestações e do relacionamento etiopatogênico com o medicamento^{3,4}.

O presente trabalho tem por objetivo apresentar um caso de glomerulonefrite crescêntica pauci-imune associada ao uso de propiltiuracil e revisar a literatura em relação as VAP associadas ao uso de propiltiuracil (PTU).

CASO CLÍNICO

Paciente feminina, branca, de 28 anos, foi admitida no HUEC (Hospital Universitário Evangélico de Curitiba) com um quadro de dois meses de evolução de edema em membros inferiores, artralgia e dor lombar bilateral seguidos de febre e hematúria macroscópica. Um ano antes a paciente teve o diagnóstico de hipertireoidismo fazendo uso de PTU desde então.

Ao exame físico apresentava-se hipertensa (PA=150/90), febril (T=38,5°), em anasarca e com um bócio difuso. Não havia rash cutâneo nem alterações à ausculta cardiopulmonar. A análise laboratorial inicial encontra-se resumida na tabela 1.

A investigação mostrou um ultrassom com rins hiperecogênicos, de tamanho e razão córtico-medular normais. A radiografia de tórax revelou aumento discreto da área cardíaca, sem alterações em campos pleuro-pulmonares. Um ecocardiograma apresentou derrame pericárdico discreto com função ventricular (FE = 0,73 e EP = 35%) e sistema valvular normais.

Foi iniciado o uso de propranolol e furosemida. Uma biópsia renal demonstrou glomerulonefrite proliferativa necrosante, pauci-imune, com formação de crescentes em 10 dos 10 glomérulos presentes no material. Pesquisa de ANCA-C foi reagente em título 1/160. Uma pesquisa do FAN foi positiva no título de 1/1280 (padrão salpicado) com presença positiva de anticorpos anti-Sm e anti-Ro. VHS de 85 mm na 1ª hora; proteína C reativa de 24mg/dl.

Iniciou-se terapia com ciclofosfamida endovenosa associada à prednisona na dose de 1mg/kg por via oral e retirada do PTU. Atualmente a paciente encontra-se normotensa e com redução importante do edema, ainda fazendo uso da ciclofosfamida. A função tireoidiana encontra-se normal a despeito da não re-introdução dos medicamentos. Exames laboratoriais de controle podem ser vistos na tabela 1

DISCUSSÃO

O ANCA é um anticorpo dirigido contra antígenos situados dentro dos grânulos primários de neutrófilos e de monócitos¹. Ao ser pesquisado por imunofluorescência, pode demonstrar a presença de dois padrões: o ANCA-c (C= citoplasmático) e o ANCA-p (P= perinuclear). Tal fato se deve à localização dos antígenos contra os quais estes anticorpos se dirigem. O ANCA-c é visto em portadores de anticorpos contra a proteinase-3 e tem um valor preditivo bastante alto para a presença de Granulomatose de Wegener. O ANCA-p corresponde aos anticorpos anti mieloperoxidase (MPO) sendo mais encontrados em poliangeíte microscópica e doença de Churg Strauss¹.

Várias drogas estão associadas ao aparecimento deste auto-anticorpo. Além dos antitireoidianos já citados (propiltiuracil, carbimazol e metimazol), hidralazina, sulfasalazina e minociclina são outros medicamentos aos quais se atribui um ANCA positivo^{5,6}.

A VAP induzida por PTU é mais comum em mulheres e atinge uma população mais jovem do que aquela acometida pela doença idiopática devido à epidemiologia da doença de Graves - que é a indicação mais comum para o uso deste medicamento⁴.

Calcula-se que, após o início do tratamento com PTU, cerca de 4.1% a 25% dos pacientes se tornarão anti-MPO positivo⁶. São descritos casos de aparecimento da vasculite de ANCA positivos de 1 até 84 semanas após início desta droga⁵. O metimazol é menos estudado neste contexto⁷.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Email: rodolfocco@yahoo.com



Nem todos os pacientes que se tornam ANCA positivos irão evoluir com vasculite, havendo os que mesmo com a continuidade do uso da droga apresentarão decréscimo dos títulos de ANCA⁶. Outros, por sua vez, apresentarão persistência deste auto-anticorpo e desenvolverão manifestação clínica em um período que pode ser extremamente variável⁶. Um terceiro grupo, ainda, evoluirá de maneira grave com insuficiência renal terminal, hemorragia pulmonar e até morte^{4,6}.

A etiopatogenia das VAPs com antitireoidianos ainda é controversa. Existe uma semelhança de 44% na sequência de aminoácidos da tireoperoxidase (TPO) e da MPO, o que poderia gerar reação cruzada dos anticorpos pelo mecanismo de mimetismo molecular⁶.

Foi, também, demonstrado que o PTU acumula-se nos neutrófilos, ligando-se à MPO e induzindo a produção de citotoxinas. Estas, por sua vez, causariam apoptose celular com conseqüente deslocamento de antígenos do ANCA para a superfície celular estimulando a formação do anti-

corpo. A presença de vários auto-anticorpos nestes pacientes sugere que apoptose celular pode ser a fonte de antígenos em pacientes com VAP induzidas por PTU gerando ativação policlonal de linfócitos B⁶.

Esta formação múltipla de auto-anticorpos foi notada no caso descrito em que a paciente além do ANCA, tinha FAN positivo com presença de auto-anticorpos anti-Ro e anti-Sm. Esta positividade levou, inclusive, a ser aventado um diagnóstico inicial de lúpus induzido por droga. Entretanto, a ocorrência de lesão renal grave que é incomum no lúpus por drogas, o aparecimento do ANCA-c em títulos altos e, principalmente, um achado de biópsia renal sem depósito de imunoglobulinas à imunofluorescência orientou o diagnóstico correto.

É importante conhecer este efeito colateral dos antitireoidianos. Médicos que se utilizam deste medicamento devem se manter alerta para sinais de vasculites ANCA induzidas, uma vez que a retirada do medicamento muda o prognóstico desta doença potencialmente fatal.

Tabela 1- Exames da paciente descrita na admissão e com 2 meses de seguimento

Exame	Exames de entrada	Exames 2 meses depois
VG	21.9%	42%
Hb	7.2 mg/dl	14.2 mg/dl
VCM	81 fL	89,4 fL
HCM	26.7 pg/cel	30.2 pg/cel
Leucócitos	5.400/mm ³	8.300/mm ³
Bastões	7%	2%
Segmentados	59%	74%
Linfócitos	25%	12%
Eosinófilos	5%	0
Plaquetas	439.000cel/mm ³	339.000 cel/mm ³
Glicemia	109 mg/dl	-
Uréia	128 mg/dl	-
Creatinina	2,61 mg/dl	1,08 mg/dl
Sódio	135 mEq/L	-
Potássio	5,3 mEq/L	-
Cálcio sérico	7,8 mg/dl	-
Fósforo	6,6 mg/dl	-
Albumina	1,9 mg/dl	-
Ferritina	214 ng/ml	-
Triglicerídios	83 mg/dl	-
Colesterol total	102 mg/dl	-
HDL colesterol	26 mg/dl	-
PH Arterial	7,31	-
PCO ₂	29,9	-
HCO ₃	14,8	-
PO ₂	82,5	-
Proteinúria	12 g/24h	2,63g /24h

Referências

- STONE JH. Wegener Granulomatosis. In: Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. **Current Rheumatology; diagnosis and treatment**. 1st Ed. Mc Graw Hill Co. N York, 2004, p.248- 255.
- SCHWAZ M, FONTENOT AP. Drug induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. **Clin Chest Med** 2004; 25: 133-40.
- QUINTON JE, STIEL J, CLIFTON-BLIGH P, WILMSHURST E, MCELDUFFA. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. **Europ J Endocrinol** 2000; 142:587-90.
- BONACI-NIKOLIC B, NIKOLIC MM, ANDREJEVIC S, ZORIC S, BUKILIKA M. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. **Arthritis Research & Therapy** 2005. Capturado em 12 /novembro de 2005 em <http://arthritis-research.com/content/7/5/R1072>
- HARPER L, COCKWELL P, SAVAGE CGS. Case of propylthiuracil induced ANCA associated small vessel vasculitis. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13: 455-8.
- NOH JY, ASARI T, HAMADA N et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-anti neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO=ANCA and clinical manifestations. **Clin endocrinol** 2005;54:651-4.
- GUMÁ M, SALINAS I, REVERTER JL et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves disease patients treated with methimazole. **J Clin Endocrinol & Metab**. 2003;88(5):2141-6.

Recebido em 10-10-2005
Revisado em 24-10-2005
Aceito em 31-10-2005

ARTIGO DE REVISÃO

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO PARA TRATAMENTO DE DIABETE MELITO

PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO¹
JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA²

Descritores: Diabetes Mellito, Células Tronco, Transplante
Key words: Diabetes Mellitus, Stem Cells, Transplantation

Resumo

O diabetes tipo 1 geralmente resulta da destruição auto-imune das ilhotas beta pancreáticas, com consequente deficiência absoluta de insulina e completa dependência de reposição exógena da mesma. A relativa escassez de doadores de pâncreas ou ilhotas pancreáticas tem estimulado a procura por fontes alternativas de células beta para terapia de substituição.

O surgimento de células tronco embrionárias advindas de embriões humanos nos últimos 5 anos tem atraído profundo interesse público e científico devido ao grande potencial de aplicabilidade destas células na medicina regenerativa.

É possível que no futuro estas possam servir como uma fonte ilimitada de células para terapia de transplante em condições que resultem de mal funcionamento ou degeneração celular e que quando manipuladas possam servir como um vetor para carrear e expressar genes em determinados órgãos após o transplante no curso da terapia gênica. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 463 - 466.**

Abstract

Type 1 diabetes generally results from autoimmune destruction of pancreatic islet beta cells, with consequent absolute insulin deficiency and complete dependence on exogenous insulin treatment. The relative paucity of donations for pancreas or islet allograft transplantation has prompted the search for alternative sources for beta cell replacement therapy.

The emergence of embryonic stem cells from human embryos in the past five years has attracted profound public and scientific interest, given the far-reaching potential applications of these cells in regenerative medicine. In the future, it is possible that human embryonic or adult stem cells might serve as an unlimited source of cells for transplantation therapy under conditions that result from cell degeneration or malfunction, and that genetically manipulated these cells might serve as vectors to carry and express genes in target organs following transplantation in the course of gene therapy. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 463 - 466.**

INTRODUÇÃO

O diabetes melito é um distúrbio metabólico associado com deficiência absoluta ou relativa de insulina e que na sua expressão clínica completa é caracterizado por alterações metabólicas, complicações vasculares e neuropáticas¹.

É a doença endócrina mais comum e traz complicações a longo prazo em nível macrovascular e microvascular comprometendo olhos, rins, nervos e vasos sanguíneos. A doença não é homogênea sendo descritas diversas síndromes diferentes².

Um comitê internacional de especialistas no assunto dividem esta síndrome em dois subtipos: diabetes melito tipo 1 e diabetes melito tipo 2.

O diabetes tipo 1 é uma doença crônica, que afeta indivíduos geneticamente predispostos e está relacionada com

a formação de auto-anticorpos que promovem destruição seletiva e irreversível das células beta pancreáticas. Este distúrbio ocorre predominantemente antes dos 30 anos e existe uma predisposição genética identificada por certos antígenos do sistema HLA³.

O diabetes tipo 2 é o mais prevalente e relaciona-se com resistência insulínica, associada principalmente a obesidade visceral e um defeito na secreção compensatória de insulina⁴.

A prevalência do diabetes melito têm aumentado significativamente em todo mundo, em conjunto com a morbidade e mortalidade que acompanham esta doença. Os tratamentos disponíveis atualmente, hipoglicemiantes orais ou reposição de insulina exógena, controlam a doença mas não resultam em cura⁵.

O sucesso recente com o transplante de ilhotas pancreáticas para pacientes diabéticos do tipo 1 levantou a possibilidade de resolução completa para esta doença⁶. Contudo o número restrito de doadores e a necessidade de grande quantidade de ilhotas purificadas de fontes-cadáveres é a principal limitação para o sucesso deste tratamento^{7,8,9,10,11}.

Recentemente terapias celulares, com o uso de células tronco, oferecem uma possibilidade de cura permanente para o diabetes⁵.

As células tronco são células primitivas com capacidade de auto-renovação e de se diferenciarem em células especializadas como tecido neuronal, miocárdico, ósseo e outros. Podem derivar de duas fontes distintas: tecidos adultos ou fetais originam as células tronco adultas e as células tronco embrionárias advêm de embriões no estágio de blastocisto (estágio precoce da formação embrionária antes da implantação uterina)¹².

A técnica de utilizar estas células pluripotentes para gerar grupos de ilhotas pancreáticas que possam ser expandidos *in vitro* e diferenciados em tecido produtor de insulina que seja capaz de alcançar o controle glicêmico é promissora e o objetivo de tantos estudos no tratamento desta endocrinopatia^{13,14}.

A possibilidade de regenerar tecidos em degeneração ou mal funcionamento através de terapia celular resultaria em um instrumento terapêutico efetivo para o tratamento de muitas condições patológicas até então sem perspectiva de resolução¹⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que no Brasil existam 5 milhões de indivíduos portadores de diabetes melito dos quais metade desconhece o diagnóstico. Deste total 90% são diabéticos do tipo 2 ou não dependentes de insulina; 8-9% são do tipo 1 ou dependentes de insulina e 1-2% têm diabetes secundário ou associado a outras síndromes¹.

HISTÓRICO

Na década de 80 houveram os primeiros experimen-

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Hospital e Maternidade Angelina Caron, Serviço de Pós Graduação em Clínica Cirúrgica PUC-PR

E-mail: prica1@pop.com.br, repka@hospitalcaron.com.br



tos com embriões, quando se tornou possível congelá-los. Vários países criaram então legislações para controlar a pesquisa com embriões humanos¹².

Há poucas décadas retirou-se células tronco embrionárias de ratos e há apenas 6 anos esta técnica foi aplicada com sucesso em embriões humanos, advindos de programas de fertilização *in vitro*^{16,17}.

Em 1998 foi demonstrado por Thomson et cols que as células humanas embrionárias eram imortais e pluripotentes, isto é, poderiam formar elementos das três camadas germinativas e a princípio todos os tecidos do corpo humano¹².

BIOLOGIA DAS CÉLULAS TRONCO

As células tronco podem ser encontradas em todos os tecidos ou órgãos adultos que tem a capacidade de auto reparação e regeneração como pele, medula óssea, cordão umbilical, intestino, cérebro, fígado e gordura. Não há problemas éticos envolvidos com sua manipulação, no entanto poucas células estão presentes em tecidos normais e poucos tipos celulares podem ser formados a partir desta fonte. Embriões originam células progenitoras embrionárias que têm a capacidade de formar todas as células do corpo humano, porém questões éticas limitam seu uso¹¹.

A técnica para obtenção de células tronco embrionárias é simples e consiste em retirar o núcleo de uma célula somática do paciente e inseri-lo em um zigoto humano enucleado e permitir que ele se desenvolva até o estágio de blastocisto, que ocorre 5 a 7 dias após a fertilização. A massa celular interna do blastocisto é então usada para gerar uma linhagem de células embrionárias pluripotentes, que podem ser expandidas *in vitro* para produzir bilhões de células necessárias para terapia de transplante^{18,19}.

Estas células podem crescer indefinidamente em cultura num estado primitivo e indiferenciado suprido por um sistema chamado de células alimentadoras que provém fatores ainda desconhecidos que estimulam a autorenovação sem diferenciação²⁰. As células alimentadoras têm origem em embriões de ratos murinos e carregam consigo a preocupação com xenorisco (transferência de organismos interespecies), o que limita esta prática para uso clínico. Este obstáculo pode ser ultrapassado, entretanto, se resultados bem sucedidos preliminares com células alimentadoras de origem humana forem confirmados²¹.

A taxa de crescimento das células embrionárias é relativamente lenta, avanços e manipulações nas condições de cultura poderão encurtar o período de desenvolvimento celular e aumentar o campo na área das pesquisas experimentais²².

As células tronco embrionárias podem formar aproximadamente 200 tipos de células do corpo humano, isto significa, no entanto, que podem formar também tumores, particularmente teratomas que apresentam um parentesco com estas células. Trabalhos experimentais rigorosos com animais são necessários para estabelecer a segurança deste procedimento, uma vez que células indiferenciadas podem contaminar a população de células diferenciadas a serem transplantadas²³.

Para obtenção de células beta pancreáticas faz se necessário manipular as condições de cultura das células embrionárias, induzir mudança no fenótipo da célula através da expressão ectópica de genes para fatores, como PDX-1, um conhecido fator de transcrição que é essencial para o desenvolvimento pancreático, ou expor a célula a fatores de diferenciação *in vitro* ou *in vivo*^{24,25,26,27}.

Estas células diferenciadas devem ativamente sintetizar, estocar e secretar insulina quando necessário e primariamente em resposta a mudanças no ambiente glicêmico. Componentes moleculares que regulam a secreção

de insulina e vesículas contendo insulina são características adicionais que indicam o fenótipo da célula beta²⁰. Também é necessário que se obtenha um vasto número de células produtoras de insulina para obter-se um impacto terapêutico significativo quando se objetiva o transplante²⁰.

Em vista da complexidade de todo o mecanismo que envolve o adequado funcionamento destas células não é incomum que cientistas falhem em produzir células com fenótipos normais²⁸.

Ainda a capacidade proliferativa das células de reposição deve ser estritamente controlada para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia hiperinsulinêmica como resultado de expansão desenfreada da massa de células beta *in vivo*³.

Finalmente as células transplantadas devem evitar a destruição pelo sistema imune do receptor, fato de particular importância nos pacientes diabéticos tipo I cujo sistema imune está primariamente programado para destruir as células beta homólogas. Talvez a solução para este problema seja a geração de células produtoras de insulina que possuam fenótipo de célula beta, mas que sejam imunologicamente distintas das células primárias e assim possam evitar o ataque do sistema imune sem necessidade de imunossupressão^{8,15,22}.

Alternativamente a população de células pluripotentes pode derivar da expansão de células tronco teciduais adultas como pâncreas, fígado ou medula óssea, apesar da plasticidade e potencial de diferenciação limitado neste caso¹³.

Independente de sua origem, o objetivo é a diferenciação destas células em células produtoras de insulina que formarão estruturas semelhantes a ilhotas que serão usadas como substrato para transplante em pacientes diabéticos¹⁰.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Há atualmente um grande número de aplicações clínicas para vários tipos de células tronco obtidas de diferentes fontes; algumas são autólogas, o paciente recebe suas próprias células ou heterólogas, as células tronco advêm de um doador¹².

Alguns exemplos a serem citados são uso de células tronco adultas derivadas de ductos pancreáticos para tratamento de diabetes, células tronco mesenquimais (medula óssea ou gordura) para reparo de cartilagem, células tronco de músculo esquelético para infarto do miocárdio, células tronco de pele para transplante de pele, além das células tronco embrionárias que têm potencial de originar múltiplas linhagens celulares e podem ser isoladas e modificadas geneticamente para terapia de diversas doenças crônicas⁶.

No caso particular do diabete inúmeros estudos apresentam evidências na efetividade da terapia celular para tratamento desta doença.

KODAMA e FAUSTMAN, demonstraram que células tronco do baço podem ser alocadas no pâncreas de diabéticos onde maturam em ilhotas funcionalmente ativas restaurando a normoglicemia²⁹.

Vários autores demonstraram que células secretoras de insulina derivadas de células embrionárias de rato normalizam a glicemia quando transplantadas em animais com diabetes induzida por estreptozocina^{30,31}.

Achados recentes sugerem que células da medula óssea têm a capacidade de se diferenciar em uma variedade de tipos celulares, incluindo células endócrinas do pâncreas e que quando estas células são cultivadas em condições apropriadas são induzidas a se transdiferenciarem em células produtoras de insulina, a formarem agregados arquiteturalmente similares a ilhotas de Langerhans e ex-

pressar genes para insulina (1 e 2), glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático³². Ainda se demonstrou experimentalmente que estas células são capazes de restaurar diabetes em ratos^{26,33}.

Outros autores avaliaram a administração intravenosa de sangue contendo células tronco de cordão umbilical em relação a níveis glicêmicos, sobrevida e insulinite em ratos diabéticos não obesos com diabetes tipo 1 autoimune. Os resultados mostraram que ratos tratados com estas células tiveram uma significativa redução dos níveis glicêmicos, aumento da sobrevida e diminuição pronunciada de insulinite^{34,35}.

BONNER-WEIR et cols, demonstraram que o próprio epitélio do ducto pancreático pode servir como fonte de células pluripotentes progenitores de tecidos acinares ou ilhotas¹⁴.

Células derivadas de embriões, de pâncreas, fígado ou medula óssea adultas podem ser expandidas intensivamente *in vitro* e diferenciadas em estruturas semelhantes a ilhotas com propriedade de produzir insulina e alcançar o controle glicêmico⁵.

O desenvolvimento crescente de tecnologias de cultura *in vitro*, amplificação macromolecular e biologia molecular vem possibilitando a transferência de novo material genético para células pluripotentes direcionando sua diferenciação em células específicas destinadas para terapia de transplante³⁶.

A produção de células substitutas geneticamente modificadas para secretar insulina em resposta a mudanças glicêmicas, a transdiferenciação de células progenitoras não endócrinas em tecido adulto responsivo a glicose e a diferenciação regulada de células tronco para produção de grande número de ilhotas funcionalmente maduras é o grande objetivo a ser alcançado no tratamento do diabetes³⁷.

ASPECTOS ÉTICOS

Apesar de todos os benefícios obtidos com uso de células tronco, há muita polêmica em torno de seu uso³⁸.

Críticos de todo mundo argumentam que o uso de células tronco embrionárias envolvem a destruição de embriões humanos, outros referem que a pesquisa com embriões não seria errada por si só, mas abriria precedentes para práticas desumanizantes como cultivo de embriões, clonagem de bebês entre outras e que mesmo pesquisas que trariam um grande benefício seriam injustificadas se carregassem consigo a violação dos direitos humanos fundamentais^{13,38}.

Há ainda questões morais e religiosas envolvidas com a discussão de que extrair estas células de um blastocisto seria equivalente a retirar órgãos de um bebê para salvar vidas de outras pessoas e que esta prática feriria o respeito a dignidade humana; seria como retirar a vida de um ser humano para salvar a de outros; partindo do conceito religioso de que a vida humana começa no ato da concepção³⁹.

A questão principal parece ser a partir de quando na fertilização se acredita que o zigoto é um ser humano ou apenas biologicamente humano.

Há também uma clara distinção entre pesquisa com células tronco com o propósito de clonagem terapêutica e clonagem reprodutiva, a última é condenada pela maioria e há meios legais impedindo-a em vários países, o que ainda não foi resolvido é a geração de embriões com a finalidade de obter-se fins terapêuticos²².

No Brasil o projeto de Lei de Biossegurança, que libera pesquisa com células-tronco foi aprovado pelo Congresso em 02 de março de 2005. A autorização se refere a uso de células-tronco de embriões obtidos por fertilização *in vitro*. A pesquisa, no entanto, ficará restrita aos embriões

congelados há mais de três anos e precisará de autorização expressa dos pais. No entanto, segue-se sansões por parte do Executivo que está questionando o artigo da Lei de Biossegurança, afirmando que as pesquisas vão contra o artigo 5º da Constituição, que garante o direito à vida. Já a pesquisa com células-tronco adultas obteve aprovação unânime⁴⁰.

Os problemas éticos estão longe de serem solucionados, neste íterim as células tronco adultas têm sido preferidas, porém sua aplicabilidade clínica e potencial de desenvolvimento são infinitamente menores⁴¹.

CONCLUSÃO

Grandes avanços estão sendo feitos na pesquisa com células tronco adultas e embrionárias e a perspectiva de aplicabilidade clínica satisfatória no tratamento de doenças crônicas incuráveis é promissora. Contudo, na prática depara-se com problemas técnicos e éticos que estão longe da solução.

A questão de quando as células embrionárias ou adultas oferecem vantagens particulares como material inicial deve ser resolvida experimentalmente.

O diabetes melito é hoje uma doença curável através de terapia de transplante e as células tronco trouxeram uma nova proposta de geração de células beta na busca de cura para esta doença.

Referências

1. PRADO F.C., RAMOS J., VALLE J.R. **Medicina Interna**. Atualização terapêutica. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2003 p.391-404.
2. BRAUNWALD E., FAUCIA S., KASPER D.L. HAUSER C.L., LONGO D.L., JAMESON J.L. **Medicina Interna**. Harrison Medicina Interna. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2002 p.2240-2247.
3. BURNS J. CHRISTOPHER, PERSAUD J. SHANTA e JONES M. PETER. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells. **Journal of Endocrinology** 2004; 183: 437-443.
4. TIERNEY L.M., MCPHEE S.J., PAPADAKIS M.A. **Internal Medicine**. Current Medical Diagnosis & Treatment. 41ª edição. United States: McGraw-Hill, 2002 p.1203-1207.
5. HABENER J.F. A perspective on pancreatic stem/progenitor cells. **Pediatric Diabetes** 2004; suppl 2: 29-37.
6. SORIA B., ROCHE E., REIG J.A., MARTIN F. Generation of insulin-producing cells from stem cells. **Novartis Found Symp** 2005; 265: 158-67
7. KANG E.M., ZICKLER P.P., BURNS S. Et al. Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cell regeneration once disease is established. **Exp Hematol** 2005; Jun 33(6): 699-705.
8. JUN H.S., YOON J.W. Approaches for the cure of type 1 diabetes by cellular and gene therapy. **Curr Gene Ther** 2005; Apr 5(2): 249-62.
9. BLYSZCZUK P., WOBUSA.M. Stem cells and pancreatic differentiation *in vitro*. **J Biotechnol** 2004; Sep 30; 113(1-3): 3-13.
10. CALE N. STREET, SIMONETTA SIPIONE, LISA HELMS et al. Stem cell-based approaches to solving the problem of tissue supply for islet transplantation in type 1 diabetes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology** 2004; April: 667-683.
11. SUHEIR ASSADY, GILA MAOR, MICHAL AMIT et al. Insulin Production by Human Embryonic stem cells. **Diabetes** 2001; 50: 1691-97.
12. CHRISTINE MUMMERY. Stem cell research: immortality or healthy old age. **European Journal of Endocrinology** 2004; 151: U7-U12.
13. ROMANO G. Stem cell transplantation therapy: controversy over ethical issues and clinical relevance. **Drug News Perspect** 2004; Dec 17(10):637-45.
14. BONNER-WEIR S., TOSCHI E., INADAA. R. Et al. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. **Pediatr Diabetes** 2004; 5 Suppl 2:16-22.
15. SHUFARO Y., REUBINOFF B.E. Therapeutic applications of embryonic stem cells. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2004; Dec; 18(6):909-27.

16. EVANS M.J., KAUFMAN M.H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. **Nature** 1981; 292:154-156
17. THOMPSON J.A., ITSKOVITZ-ELDOR J., SHAPIRO S.S. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science** 1998; 283:1145-1147.
18. BURNS C.J., MINGER S.L., HALL S. et al. Generating insulin expressing cells from neural stem cells. **Diabetologia** 2003; 46:A174.
19. HWANG W.S., RYU Y.J., PARK E.S. et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. **Science** 2004; 303: 1669-1674.
20. MEHBOOBA. HUSSAIN, NEIL D. THEISE. Stem-cell therapy for diabetes mellitus. **Lancet** 2004; 364:203-05.
21. CHOO A.B., PADMANABHAN J. CHIN A.C. & OH S.K. Expansion of pluripotenthuman embryonic stem cells on human feeders. **Biotechnology Bioengineering** 2004; 88:321-331.
22. IEUAN A. HUGHES. A perspective on stem cells by a clinician. **European Journal of Endocrinology** 2004; 151:U3-U5.
23. FUJIKAWA T., OH S.H., HATCH H.M et al. Teratoma formation leads to failure of treatment for type I diabetes using embryonic stem cell-derived insulin-producing cells. **Am j Pathology** 2005; Jun; 166(6):1781-91.
24. SIPOS F., TIHANYI E., MOLNARB. TULASSAY Z. Isolation and therapeutic use of human stem cells. **Orv Hetil** 2005; Jun; 146(25):1327-33.
25. SEGEV H., FISHMAN B., ZISKINDA. Et al. Differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing clusters. **Stem Cells** 2004; 22:265-74.
26. SUMI S., GU Y., HIURA A., INOUE K. Stem cells and regenerative medicine for diabetes mellitus. **Pancreas** 2004; Oct; 29(3):e85-9.
27. EFRAT S. Generation of surrogate beta cells from tissue stem cells. **Curr Diab Rep** 2004; Aug; 4(4):298-303.
28. PERSAUD S.J. Pancreatic beta cell lines: their roles in beta cell research and diabetes therapy. **Advances in Molecular and Cell Biology** 1999; 29:21-46.
29. KODAMA S., FAUSTMAN D.L. Routes to regenerating islet cells: stem cells and other biological therapies for type 1 diabetes. **Pediatr Diabetes** 2004; 5 Suppl 2:38-44.
30. BEILHACK G.F., LANDA R.R., MASEK M.A. SHIZURU J.A. Prevention of type 1 diabetes with major histocompatibility complex-compatible and nonmarrow ablative hematipoietic stem cell transplants. **Diabetes** 2005; Jun;54(6):1770-9.
31. SHI Y., HOU L., TANG F. et al. Inducing embryonic stem cells to differentiate into pancreatic beta cells by a novel three-step approach with activin A and all-trans retinoic acid. **Stem Cells** 2005; May; 23(5):656-662.
32. OH S.H., MUZZONIGRO T.M., BAE S.H. et al. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. **Lab Invest** 2004; May; 84(5):607-617.
33. BANERJEE M., KUMARA., BHONDE R.R. Reversal of experimental diabetes by multiple bone marrow transplantation. **Biochem Biophys Res Commun** 2005; Mar 4;328(1):318-325.
34. ENDE N., CHEN R., REDDI A.S. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. **Biochem Biophys Res Commun** 2004; Dec;17;325(3):665-669.
35. SHAMBLOTT M. J., CLARK G.O. Cell therapies for type 1 diabetes mellitus. **Expert Opin Biol Ther** 2004; Mar; 4(3):269-277.
36. GALAMB O., MOLNAR B., SIPOS F., TULASSAY Z. Possibilities of investigation and clinical application of adult human stem cells. **Orv Hetil** 2003; Nov 16; 144(46):2263-2270.
37. PECK A.B., RAMIYA V. In vitro generation of surrogate islets from adult stem cells. **Transpl Immunol** 2004; Apr;12 (3-4):259-272.
38. GEORGE P. ROBERT, LEE PATRICK et al. Ethics of Embryonic stem cells. **N Engl J Med** 2004; Oct 351;1687-1690.
39. SANDEL J. MICHAEL, PHIL D. The moral logic of stem-cell research. **N Engl J Med** 2004; July; 351(3):207-209.
40. Citado em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm/lei
41. DE WERT G., MUMMERY C.L. Human embryonic stem cells: research ethics and policy. **Human Reproduction** 2003; 58:324-335.

Recebido em 11/11/2005

Revisado em 14/11/2005

Aceito em 25/11/2005

PREVENÇÃO E EDUCAÇÃO EM DIABETES

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO EM DIABÉTICOS PERTENCENTES AO ESTUDO PROJETO DOCE COMPARADO A DIABÉTICOS EM TRATAMENTO CONVENCIONAL

¹ANA LÚCIA FEDALTO

^{1,2}MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA

^{1,3}ANDRÉ F PICCOLOMINI

¹MARIA AUGUSTA K ZELLA

²CAROLINE FERNANDA LUZ MARTINS

²PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO

^{1,4}WILSON EIK FILHO

²GABRIELA CAROLINA DE MIRA

⁵DENISE TOREJANE

⁵RODRIGO F GHIGGI

Descritores: Depressão, *Diabetes Mellitus*, Controle Estrito

Key words: Depression, *Diabetes Mellitus*, Strict Control

Resumo

Inúmeros estudos têm demonstrado forte associação entre as desordens do humor e doenças crônicas como hipertensão arterial, doenças reumáticas, asma e principalmente *diabetes mellitus* (DM). Este estudo tem por objetivo avaliar a prevalência de depressão em uma população de diabéticos com tratamento estrito e comparar com uma população diabética em tratamento convencional. Participaram do estudo 64 pacientes diabéticos com idade entre 18 a 74 anos divididos em dois grupos: 43 indivíduos recebendo tratamento convencional (CONV) e 21 indivíduos em tratamento estrito pertencentes ao Estudo Projeto DOCE. Os grupos foram submetidos a um questionário contendo a Escala de Beck para avaliação de depressão. Conclui-se que a prevalência de depressão em pacientes com diabetes em acompanhamento estrito é semelhante ao de uma população diabética em tratamento convencional, porém com menor gravidade. *Endocrinol diabetes clin. exp* 2005;1: 467 - 472.

Abstract

Innumerable studies have demonstrated strong association between mood disorders and chronic illnesses as arterial hypertension, rheumatic illnesses, asthma and mainly diabetes mellitus (DM). This study has for objective to evaluate the prevalence of depression in a population of diabetic with strict treatment and comparing with a diabetic population in conventional treatment. Sixty-four diabetic patients with age between 18 and 74 years had participated of the study divided in two groups: 43 individuals receiving conventional treatment (CONV) and 21 individuals in strict treatment pertaining to the DOCE Study Project. The groups had been submitted to a questionnaire contained Beck's scale for depression evaluation. Conclusion is that the prevalence of depression in patients with diabetes in strict accompaniment is similar to the one of a diabetic population in conventional treatment, however with lesser gravity. *Endocrinol diabetes clin. exp* 2005;1: 467 - 472.

INTRODUÇÃO

Cerca de 10 a 40% dos pacientes atendidos em

ambulatório são portadores de sintomas depressivos, no entanto menos que a metade destes são portadores de depressão maior segundo os critérios do DSM-IV (Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed)¹. A prevalência de sintomas depressivos em países ocidentais industrializados é de cerca de 2.3 a 3.2% para homens e de 4.5 a 9.3% em mulheres. O DSM-IV cita dados em que a prevalência de depressão menor na população geral é 2 vezes superior que a depressão maior. Na velhice a prevalência de depressão é maior, associa-se ao declínio funcional, ao maior risco de mortalidade e a altos custos para o Sistema de Saúde Pública⁴. Nos U.S.A o custo estimado do tratamento da depressão na classe trabalhadora chega a 31 bilhões^{1,2}.

Inúmeros estudos têm demonstrado forte associação entre as desordens do humor e doenças crônicas como hipertensão arterial, doenças reumáticas, asma e principalmente *diabetes mellitus* (DM). A Organização Mundial de Saúde estima que os 170 milhões de diabéticos serão triplicados no ano 2030¹. Sabe-se que o bom controle da doença, através da obtenção de hemoglobina glicosilada < 7.0% diminui a prevalência das manifestações crônicas, tanto macro como microangiopáticas³. Entre os pacientes com DM, a susceptibilidade à depressão é duas vezes maior que na população geral. A coexistência de depressão e DM diminui a aderência ao tratamento, altera o controle glicêmico, aumenta o risco de complicações e piora a qualidade de vida^{1,3}. Considerando o tratamento intensivo do DM com acompanhamento por equipe multidisciplinar, conhecimento e educação sobre a doença poderiam contribuir para a melhora do humor e menor incidência de depressão entre os diabéticos^{3,4}.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência de depressão em uma população de diabéticos com tratamento estrito, (Estudo Projeto DOCE) e comparar com uma população diabética em tratamento convencional (CONV)¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do estudo 64 pacientes diabéticos com idade entre 18 a 74 anos. Os 21 indivíduos em tratamento

¹Pesquisadores do Estudo Projeto DOCE - Diabetes Objetivando Controle e Educação

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

³Disciplina de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná - Nutrition Division McGill - Ca

⁴Instituto de Endocrinologia e Diabetes de Maringá

⁵Internato de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná, participantes do Estudo Doce

E-mail: anafedalto@uol.com.br



estrito (DOCE- **D**iabetes **O**bjetivo **C**ontrolado & **E**ducação) tinham idade média de 41 anos. Os 43 indivíduos recebendo tratamento convencional (CONV), idade média de 59.7 anos. Os pacientes do grupo DOCE faziam uso de insulina (4 picadas ao dia), recebiam educação continuada através de reuniões com equipe multidisciplinar e eram avaliados a cada 2 meses por endocrinologista, nutricionista e psicóloga⁶. Estes pacientes fazem parte do Estudo Projeto DOCE que tem como objetivo principal a adesão de pacientes diabéticos ao tratamento através da educação e conhecimento sobre a doença. A dieta é baseada na contagem de carboidratos com flexibilidade para o uso dos açúcares. O tempo de seguimento e controle no DOCE era de 4 anos.

Os 43 diabéticos que compunham o grupo CONV faziam parte de uma população diabética (399 diabéticos) que compareceu a um evento de educação e conhecimento em diabetes onde foram rastreados fatores de risco cardiovasculares. Estes diabéticos recebiam tratamento convencional com 2 picadas associado a uma dieta convencional onde os açúcares são sempre proibidos.

Utilizou-se em ambos os grupos um questionário denominado escala de Beck (BDI – *Beck Depression Inventory*, para rastreamento de depressão⁷. A todos além da aplicação do BDI foi feita a pergunta: **Você acredita que o desencadeamento de seu diabetes foi devido a um fato muito estressante ocorrido de 30 a 60 dias passados?** Os resultados foram analisados estatisticamente por estudo de frequência.

Instrumento usado na detecção de depressão

A ESCALA DE BECK (BDI), é universalmente conhecida como um instrumento para o Inventário de Depressão, um dos primeiros recursos dimensionais, na avaliação de depressão em uma população considerada saudável. O BDI consiste de 21 questões, passíveis de detectar atitudes características e sintomas depressivos. O questionário foi aplicado após uma explicação sucinta de como as perguntas deveriam ser respondidas. O tempo de aplicação do questionário é de cerca de 15 minutos para pessoas com primeiro grau completo. O intervalo de confiança para o teste segundo Groth e Manard para populações portadoras de distúrbios psiquiátricos e para os não portadores é de 0.86 e 0.81 respectivamente^{7,11}. As respostas foram analisadas através de uma pontuação pré definida e o resultado obtido classificou os níveis de depressão com os escores: mínimo, leve, moderado e grave. Para cada pergunta da BDI a resposta é associada a um sintoma depressivo^{7,11}.

- 1- Tristeza
- 2- Pessimismo
- 3- Sensação de ter falhado em situações importantes
- 4- Insatisfação
- 5- Culpa
- 6- Medo de punição
- 7- Baixa auto-estima
- 8- Auto-acusação
- 9- Ideação suicida
- 10- Episódios de choro
- 11- Irritabilidade
- 12- Comportamento não social
- 13- Indecisão
- 14- Visão indevida do próprio corpo
- 15- Falta de pontualidade
- 16- Insônia
- 17- Fadiga
- 18- Perda do apetite
- 19- Perda de peso
- 20- Preocupação com doenças
- 21- Baixo nível de energia (Indisposição)

Para cada questão é dada uma pontuação que varia de 0 a três, portanto escore mais alto do teste é de 63 pontos.

Escore BDI para diagnosticar depressão na população estudada foi o seguinte:

05 - 09 Normal

10 - 18 Depressão leve a moderada

19 - 29 Depressão moderada a severa

30 - 63 Depressão severa

Abaixo de 4 - possível negação de depressão, mentira diante das questões. Este é um escore muito raro em indivíduos normais. (Groth-Marnat, 1990)¹¹. Anexo 1

RESULTADOS

No grupo DOCE: IMC médio de 27.9Kg/m², 52% mulheres, 43% casados, 5% fumantes, 70% diabetes do tipo 1. No grupo CONV: IMC médio de 29.3kg/m², 69% mulheres, 56% casados, 12% fumantes, 82% diabetes do tipo 2. Em relação ao fator estressante e surgimento da doença, responderam sim; no DOCE 59% e no CONV 67%. No grupo DOCE foram observados 42% de pacientes com escores classificados como depressivos sendo: 19% com depressão leve com maior número de pontuações (50%) para a pergunta 1; tristeza e para pergunta 4; insatisfação por ser portador de diabetes. 23% moderada além das duas perguntas acima (45% dos pacientes) cerca de 25% deles responderam positivamente à pergunta 17; com queixa importante de fadiga. Nenhum paciente do DOCE foi classificado como portador de depressão grave.

Entre os pacientes do grupo CONV, 56% possuíam escores para depressão sendo: 23% com depressão leve com cerca de 60% das respostas positivas para as perguntas 1, 4, 17 e 11 que correspondem à tristeza, insatisfação, fadiga e irritabilidade, respectivamente. 34% moderada somando-se as respostas anteriores positivas a questão 20 (15%), mostrando preocupação com as complicações do diabetes. 9% depressão grave, com idéias suicidas associadas à doença; destes pacientes, 50% tinham idade maior que 60 anos e moravam sozinhos.

DISCUSSÃO

O *diabetes mellitus* é um significante fator de risco para o desenvolvimento de depressão, porém os mecanismos que explicariam esta associação ainda não estão bem estabelecidos. A depressão por si só, está associada a um risco de morte 1.2 vezes maior do que na população não depressiva⁵. Quando associada ao diabetes o risco sobe para 2.5 vezes maior do que na população diabética não depressiva, dados estes comprovados em estudo feito em uma população de idosos, Mexicano Americanos, portadores de DM tipo 2^{3,4}. Outros autores mostraram aumento da mortalidade por doença cardiovascular em diabéticos portadores de depressão^{9,22,23}. Interroga-se, no entanto, se a depressão interferindo no bem estar e qualidade de vida possa influenciar na aderência e resposta ao tratamento do diabetes¹³. A associação de doença crônica, com privação de prazer à mesa, solidão, obesidade, fumo, idade avançada, baixa escala social e inatividade física e mental são fatores importantes para o desencadeamento da depressão^{10,11,12,22,23}.

Em relação ao peso; o grupo DOCE era portador de sobrepeso, sendo o CONV considerado obeso com um IMC de 29.3 Kg/m² Em relação à escala social cerca de 80% do CONV não tinham primeiro grau completo, contra 20% do DOCE. O CONV também tinha maior número de fumantes. Estes dados podem explicar a maior prevalência de depressão no CONV segundo o NIMH (*National Institute of Mental Health*) e o estudo de ABAS *et al*^{8,9}.

Alguns estudos tentam ligar a depressão ao desenvolvimento do diabetes. É sabido que o estresse induz dis-

túrbios no eixo hipotálamo-adrenal, conhecido como pseudo-Cushing, com aumento da produção de cortisol e ruptura do ritmo circadiano da produção deste hormônio. Este evento levaria a um aumento da deposição de gordura visceral e o desenvolvimento de diabetes no indivíduo geneticamente suscetível^{2,13,14,15,16}. A associação de diabetes, deposição de gordura visceral e depressão; segundo alguns relatos tem uma prevalência maior em determinados grupos étnicos^{20,21}. Mulheres africano-americanas, com depressão, têm maior risco para desenvolver diabetes, independente da deposição central de gordura ou de associação com comorbidades²¹.

Existem relatos da associação de depressão e diabetes tipo 2, mas não em diabetes do tipo 1¹⁷. Neste estudo não foi possível caracterizar no grupo CONV o tipo de diabetes dos pacientes, porém todos eles faziam uso de insulina, o DOCE no entanto tinha pacientes mais jovens que o CONV com uma diferença média de 8.7 anos. Os estudos não relacionam a hiperglicemia com depressão em nenhum tipo de diabetes; e o diabetes tipo 2 sem comorbidade tem o mesmo risco para depressão que indivíduos não diabéticos^{6,8,9,18,19,20}. No presente estudo somente um paciente do DOCE era portador de comorbidade grave obtendo, apesar disso, escore para depressão leve.

A depressão pode também influenciar a distribuição de gordura ou o metabolismo da glicose, via comportamento ou mecanismo psicossocial. O grupo CONV era mais velho, mais obeso e de classe social inferior associada à baixa escolaridade. Alguns estudos têm mostrado indicadores sociais para depressão nas classes mais baixas, independentes da associação com comorbidades como o diabetes²⁰.

O diabetes é uma doença crônica invalidante, onde se faz necessário um perfeito entendimento sobre a sua patologia para a aderência ao tratamento. Dificuldade de obter aderência, principalmente à dieta aumenta o risco de manifestações crônicas que perpetua o ciclo descompensação, culpa, dificuldades para comprar medicações, medo e até vontade de morrer. A depressão também tem influência no sistema auto-imune principalmente em relação à diminuição do recrutamento dos NK-killer. Citoquinas mediadoras de processos inflamatórios poderiam ser produzidas pelo organismo depressivo, aumentando a resistência periférica a insulina^{21,25,28}. É interessante lembrar que alguns anti-depressivos têm efeito cardiotoxicos o que poderia piorar uma cardiopatia macroangiopática pré existente²⁷. Determinados antipsicóticos, muitas vezes usados na prática diária de maneira errônea, têm efeito diabetogênico^{23,27}.

Portanto o diabetes é um terreno fértil para piorar ou instalar a depressão. Este fato, foi encontrado, na pergunta aleatória ao BDI onde foi respondido em ambos os grupos que o desencadeamento do diabetes ocorreu após um evento estressante de grande magnitude. Tanto o DOCE como CONV citaram perda de ente querido ou grandes dificuldades monetárias. Nota-se a preferência em ambos os grupos para a pergunta onde tristeza e insatisfação com o estado de saúde estiveram presente em ambos os grupos. A fadiga é uma queixa freqüente em diabéticos descompensados principalmente para o tipo 2^{29,30}. Isto pode ser explicado pela dificuldade de oxidação da glicose, diminuição do transporte da glicose para dentro da célula muscular, pela alteração nos transportadores de glicose em fibra muscular, os GLUT4, gerado pela insulinoresistência. Sem oxidação de glicose o glicogênio não seria armazenado em nível muscular, além de ter sua síntese diminuída pela inibição da glicogênio *synthase*^{15,18,19}. A fadiga gera incapacidade ao exercício físico, descompensação do diabetes e incapacidade de produção e manutenção do emprego, desta maneira o diabético se acha incapaz piorando ou desenca-

deando o estado depressivo²⁹. O paciente em controle estrito tem maior entendimento e quando cobrado pela equipe multidisciplinar é capaz de responder positivamente ao estresse.

A depressão seria um fator de interferência no controle do diabetes, criando um ciclo vicioso. Suicídio é o maior responsável pela morte de portadores de depressão, principalmente entre os mais jovens, no entanto, neste estudo o pensamento suicida foi relatado em pacientes mais velhos do grupo CONV^{10,12}. Ressalta-se que 100% deles eram fumantes, com baixa escolaridade e que 50% deles moravam sozinhos. Nenhum jovem do DOCE relatou tais atitudes, apresentavam maior escolaridade, não fumam e estão sempre acompanhados por um dos pais ou companheiro(a).

Talbot *et al* sugerem que o indivíduo ao ter conhecimento de ser portador de uma doença crônica, que pode ser associada a complicações graves como cegueira, o medo de terminar a vida ligado a uma máquina de hemodiálise, a incerteza em relação à capacidade de função sexual no sexo masculino, já seriam motivos para o aparecimento de sintomas depressivos. Somados ao medo de incapacidade física estão a privação do prazer de comer e a dependência de medicações como insulina por toda a vida¹⁸. Outro estudo afirma que o peso da doença poderia acarretar depressão apenas nos casos em que não houvesse um adequado suporte social²⁵. Isto não se aplica ao sistema de saúde pública brasileira, sem condições de investimento no suporte psicológico de portadores de patologias graves e crônicas. Outros grupos de pesquisas não encontraram diferenças significativas no humor como resultado de tratamento intensivo^{10,19}. Alguns estudos acharam evidências sugestivas de que flutuações da glicose plasmática poderiam ter consequências afetivas e que o controle metabólico melhora a depressão dos diabéticos, mesmo na ausência de medicamentos anti-depressivos^{19,30}.

O tratamento estrito com medicamentos, educação continuada e acompanhamento por equipe especializada, além de alcançar melhor controle glicêmico, seria uma estratégia de manejo da depressão^{24,25,28}. Espera-se, portanto, que diabéticos em melhor controle tenham menor prevalência de depressão ou depressão menos grave, com menores índices de idéias suicidas como o que demonstrado neste estudo.

CONCLUSÃO

Conclui-se, com o presente estudo, que a prevalência de depressão em pacientes com diabetes em acompanhamento estrito é semelhante ao de uma população diabética em tratamento convencional, porém com menor gravidade.

Referências

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4th ed, Primary Care Version (DSM-IV-PC). American Psychiatric Association Press, Washington, DC 1995
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Diabetes fact sheet, 2004. Available from http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_diabetes.pdf. Accessed: July 2005
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). **Diabetes Care** 2004; S15-S35
4. PENNINX, BW, GURALNIK, JM, FERRUCCI, L, et al. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. **JAMA** 1998; 279:1720
5. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH: The Numbers Count: Mental Disorders in America, 2001. Bethesda, MD, U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2001 (NIH publ. no. 01-4584)

6. HARTMANN JB, DELATORRE A, MARCELINO B Possibilidade de intervenção psicológica e resultados obtidos junto a pacientes diabéticos inseridos no Projeto DOCE – MARINGÁ. **Endocrinol. diabetes clín.exp** 2002; 2: 42-44
7. BECK, AT, WARD, CH, MENDELSON, M, et al. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry** 1961; 4:561.
8. EGEDE L E, NIETERT P J, ZHENG D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. **Diabetes Care** 2005;28:1339-1345.
9. ABAS M, HOTOPIF M, PRINCE M: **Depression** and mortality in a high-risk population: 11-year follow-up of the Medical Research Council Elderly Hypertension Trial. **Br J Psychiatry** 2002; 181:123–128
10. PINCUS, HA, DAVIS, WW, MCQUEEN, LE. "Subthreshold" mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other 'brand names'. **Br J Psychiatry** 1999; 174:288.
11. GROTH-MARNAT G. **The handbook of psychological assessment** (2nd ed.), 1990; John Wiley & Sons, New York.
12. BROWN, C., SCHULBERG, H. C., & MADONIA, M. J., (). Assessing depression in primary care practice with the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression. **Psychological Assessment** 1995; 7 (1), 59-65.
13. BROWN L C, MAJUMDAR S R, NEWMAN S C *et al.* History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. **Diabetes Care** 2005; 28:1063-1067.
14. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES: National Diabetes Statistics Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2003. Bethesda, MD, U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2003 (NIH publ. no. 04–3892)
15. SUSAN A. EVERSON-ROSE, PETER M. MEYER, LYNDIA H. POWELL, DILIP PANDEY, JAVIER I. TORRÉNS, HOWARD M. KRAVITZ, DO, JOYCE T. BROMBERGER, AND KAREN A. MATTHEWS. Depressive Symptoms, Insulin Resistance, and Risk of Diabetes in Women at Midlife **Diabetes Care** 2004;27:2856-2862
16. ROSMOND R: Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to type 2 diabetes? **Med Sci Monit** 2003; 9:35–39
17. LAUREN C. BROWN, SUMIT R. MAJUMDAR, STEPHEN C. NEWMAN, JEFFREY A. JOHNSON History of Depression Increases Risk of Type 2 Diabetes in Younger Adults **Diabetes Care** 2005 28:1063-1067
18. TALBOT F, NOUWEN A. A review the relationship between depression and diabetes in adults. **Diabetes Care.** 2000; 23(10):1556-1562.
19. TOMAS J, JONES G, SCARINCI I *et al.* A Descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illness. **Diabetes Care** 2003; 26(8):2311-2317.
20. ANNE ENGUMARNSTEIN MYKLETUNARE HOLEN, ALVA. DAHL Depression and Diabetes A large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes **Diabetes Care** 2005; 28:1904–1909
21. RANDALL H PAULSEN Depression in adults: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis **UpToDate** 2005.
22. RANDALL T ESPINOZA, JÜRGEN UNÜTZER Diagnosis and management of late-life depression **UpToDate** 2005
23. LIN E H B, KATON W, KORFF M V *et al.* Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. **Diabetes Care** 2004;27(9):2154-2160.
24. ANDERSON R J, FREEDLAND K E, CLOUSE R E *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. **Diabetes care** 2001;24(6):1069-1078
25. ELIZABETH H.B. LIN, WAYNE KATON, MICHAEL VON KORFF, CAROLYN RUTTER, GREG E. SIMON, MALIA OLIVERR, PAUL CIECHANOWSKI, EVETTE J. LUDMAN, TERRY BUSH, BESSIE YOUNG Relationship of Depression and Diabetes Self-Care, Medication Adherence, and Preventive Care **Diabetes Care** 27:2154–2160, 2004
26. NICHOLS G, BROWN J B. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2003; 26(3):744-749.
27. LUSTMAN P J, CLOUSE R E. Section III: Practical considerations in the management of depression in diabetes. **Diabetes Spectrum** 2004;17(3):160-166.
28. U.K. PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. **Diabetes Care.** 1999;22:1125-1136.
29. WEIJMAN I Diabetes, employment and fatigue-related complaints: a comparison between diabetic employees, "healthy" employees, and employees with other chronic diseases.- **J Occup Environ Med** 2004; 46(8): 828-36
30. CIECHANOWSKI PS, KATON WJ, RUSSO JE: **Depression** and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. **Arch Intern Med** 2000; 160:3278–3285

Recebido em 03-11 2005

Revisado em 11-11-2005

Aceito em 25-11-2005

Escala de Beck

NOME: _____
 ESTADO CIVIL: _____ IDADE: _____ SEXO: _____
 OCUPAÇÃO: _____ ESCOLARIDADE: _____ FUMO: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0,1,2,ou 3) próximo a afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, inclusive hoje**. Se várias afirmações num grupo parecem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

- 1)**
 0 não me sinto triste.
 1 Eu me sinto triste.
 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
- 2)**
 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2 Acho que nada tenho a esperar.
 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- 3)**
 0 Não me sinto um fracasso.
 1 Acho que fracassei mais que uma pessoa comum.
 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
- 4)**
 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2 Não encontro um prazer real em tudo como antes.
 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- 5)**
 0 Não me sinto especialmente culpado.
 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3 Eu me sinto sempre culpado.
- 6)**
 0 Não Acho que esteja sendo punido.
 1 Acho que posso ser punido.
 2 Creio que vou ser punido.
 3 Acho que estou sendo punido.
- 7)**
 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 2 Estou enojado de mim.
 3 Eu me odeio.
- 8)**
 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9)**
 0 Não tenho quaisquer idéia de me matar.
 1 Tenho idéia de me matar mas não as executaria.
 2 Gostaria de me matar.
 3 eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10)**
 0 Não choro mais que o habitual.
 1 choro agora mais do que costumava.
 2 Agora choro o tempo todo.
 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.
- 11)**
 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
 1 Fico mais aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo.
 3 Não me irrita mais com coisas que costumava me irritar.
- 12)**
 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
 2 Perdi maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
- 13)**
 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
- 14)**
 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
 3 Acredito que pareço feio.
- 15)**
 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

16)

- 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
- 1 Não durmo tão bem como costumava.
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17)

- 0 Não fico mais cansado que o habitual.
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

19)

- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.
 - 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.
 - 2 Perdi mais do que 5 quilos.
 - 3 Perdi mais do que 7 quilos.
- Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos:
() sim () não

20)

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposições do estômago ou constipação.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer coisa.

21)

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Subtotal da pagina 2:.....

Subtotal da página1:.....

Escore Total :.....

ARTIGO ORIGINAL

DETERMINANTES ANTROPOMÉTRICOS DO *DIABETES MELLITUS* EM MULHERES IDOSAS

*MARESSA PRISCILA KRAUSE
*TATIANE HALLAGE
*COSME FRANKLIM BUZZACHERA
*SILVIANE BINI PULNER
*SERGIO GREGÓRIO DA SILVA

Descritores: Variáveis Antropométricas, Circunferência Abdominal, Diabetes Mellitus, Mulheres Idosas
Key words: Anthropometric Variables, Waist Circumference, Diabetes Mellitus, Elderly Women

Resumo

Objetivo: Determinar possíveis preditores antropométricos do diabetes em mulheres idosas.

Metodologia: A amostra foi constituída de 1064 mulheres, com idade superior a 60 anos (69,5±6,1). As variáveis antropométricas foram mensuradas conforme procedimentos propostos por Lohman et al (1988). A análise estatística utilizada determinou os valores descritivos (média e desvio-padrão), ANOVA, *post-hoc* Tukey e análise de regressão logística.

Resultados: As variáveis antropométricas massa corporal, estatura, circunferências de braço e coxa medial e dobra cutânea abdominal e supra-iliaca declinaram das faixas etárias mais jovens para as mais idosas.

A análise de regressão multivariada determinou um risco aumentado para todos os quartis da circunferência de cintura onde as mulheres que possuem valores acima de 94 cm apresentariam um risco de 5,25 maior para adquirir o diabetes. Esse risco é 3,5 com circunferência de cintura superior a 87 e de 2,4 com circunferência de cintura superior a 80 cm.

Conclusão: Sugere-se a utilização da circunferência de cintura em meios clínicos e/ou estudos epidemiológicos como um preditor de risco para diabetes em mulheres idosas.

Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1:473 - 476.

Abstract

Objective: To determine possible anthropometric predictors of diabetes in elderly women.

Methods: The sample consisted of 1064 women, with age higher than 60 years (69.5±6.1 years). Anthropometric variables were measured according to Lohman et al (1988). Statistical analysis was applied to determine descriptive values (mean and standard deviation) using ANOVA, Tukey *post hoc* and logistical regression analysis.

Results: Body mass, height, arm and medial thigh circumferences and abdominal and supra iliac skinfolds values decreased from the youngest to the oldest women. Multivariate regression analysis determined an increasing risk to all quartiles of waist circumference where women who have values higher than 94 cm could present a risk of 5.25 to have diabetes. This risk is 3.5 when waist circumference is higher than 87 cm and 2.4 when higher than 80 cm.

Conclusion: The use of waist circumference in clinical procedures and/or epidemiological studies as a diabetes risk predictor in elderly women is suitable. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 473 - 476.**

INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 tem sido descrito como uma patologia de proporções epidêmicas no mundo inteiro principal-

mente nos Estados Unidos e nos países em desenvolvimento¹. A doença tem sido vista como uma grande causa de morbidade e mortalidade prematuras, e está entre as 7 principais causas de morte na maioria dos países, além de ter um enorme impacto sócio-econômico em seus sistemas de saúde pública².

O aumento da gordura corporal predispõe o indivíduo a diversas doenças³. A gordura quando acumulada na região abdominal pode estar associada a distúrbios metabólicos que consequentemente podem aumentar a resistência insulínica, ocasionando o quadro clínico de Síndrome Metabólica e/ou Diabetes tipo 2^{3,4,5,6}. O acúmulo de gordura visceral está associado a produção *in loco* de fatores inflamatórios denominados citocinas, que aumentam a resistência periférica a insulina predispondo a instalação de doenças cardiovasculares^{1,3,4}. A insulino-resistência aumenta com a idade e o envelhecimento está associado ao aumento de peso e perda de massa muscular⁴. Estudos mostram que a sensibilidade à insulina declina pela metade em pacientes com idade maior ou igual a 70 anos^{3,4}. Indivíduos idosos são considerados mais vulneráveis a doenças metabólicas crônicas como o *diabetes mellitus* do que indivíduos jovens, devido ao processo fisiológico do envelhecimento estar associado as agressões do meio ambiente tais como; a dieta hipercalórica e o sedentarismo^{6,7,8}.

No Brasil, Olinto et al procuraram determinar quais os possíveis preditores de *diabetes mellitus* em uma ampla amostra de mulheres. Esses autores verificaram que a idade e determinadas variáveis antropométricas estão associadas à ocorrência desta doença⁹.

A média da proporção de indivíduos diabéticos na população idosa feminina brasileira, acima de 60 anos, se apresenta em torno de 9,9%, representando a sexta causa de morbidades nesta faixa etária, independentemente do sexo^{9,10}. Além disso, as doenças endócrinas se constituem como a quarta causa de mortalidade na população feminina brasileira, sendo o diabetes a doença mais preocupante devido a amaurose por retinopatia ao alto índice de morbidade por amputação de membros inferiores e alta mortalidade por doença cardiovascular^{4,5,10}.

Sendo assim, este estudo possui o objetivo de verificar como variáveis antropométricas podem predizer esse quadro clínico em mulheres com idade acima de 60 anos.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado no período compreendido entre março e setembro de 2005, na cidade de Curitiba – Paraná, sendo parte integrante do projeto Terceira Idade Independente (Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte – Universidade Federal do Paraná). Os sujeitos do estudo são idosos participantes de grupos comunitários. Dentre os grupos existentes, foram sorteados grupos cons-

* Universidade Federal do Paraná – Departamento de Educação Física – Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte - Projeto Terceira Idade Independente.
E-mail: maressakrause@yahoo.com.br



tantes em cadastros fornecidos por diversas instituições que promovem várias atividades para idosos na cidade de Curitiba, Paraná.

Amostra

Participaram deste estudo 1064 indivíduos do sexo feminino, não-institucionalizados, com idade superior a 60 anos. Para a análise descritiva das variáveis investigadas, a amostra foi dividida em cinco faixas etárias: 60–64 anos (n=294); 65–69 anos (n=306); 70–74 anos (n=247); 75–79 anos (n=148) e > 80 anos (n=69).

Após detalhado esclarecimento sobre os propósitos dessa investigação, procedimentos utilizados, benefícios e possíveis riscos atrelados, os sujeitos participantes assinaram o termo de consentimento, condicionando sua participação de modo voluntário. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, conforme as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Procedimentos

Com o objetivo de evitar a influência de variações circadianas, todas as avaliações foram realizadas num mesmo período do dia, entre 08:00 e 10:00 horas. Além disso, os participantes foram instruídos a não realizar atividade física vigorosa no dia anterior, como também a não ingerir alimento por um período de duas horas antecedentes ao seu início. As avaliações foram realizadas no Laboratório de Fisiologia do Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte da Universidade Federal do Paraná.

Variáveis Antropométricas

As variáveis antropométricas foram obtidas conforme procedimentos propostos por Lohman et al¹¹. Como instrumento de medida para a determinação da massa corporal foi utilizado balança digital TOLEDO, modelo 2096 PP (precisão de 0,1 quilogramas), enquanto que para a estatura foi utilizado estadiômetro SANNY, modelo STANDARD (precisão de 0,1 centímetros), o qual encontrava-se fixado à parede. Para avaliar as circunferências corporais foi utilizada fita antropométrica inelástica. As dobras cutâneas foram mensuradas com o instrumento plicômetro, marca Lange, com aproximação de 0,5 mm. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido pelo quociente massa corporal/estatura, onde o valor foi expresso em quilogramas por metro quadrado².

Análise Estatística

Para a determinação dos valores descritivos foram aplicadas medidas de tendência central e variabilidade (média e desvio-padrão). ANOVA *one-way* foi utilizada com o objetivo de verificar se haviam diferenças significativas entre os grupos investigados, e posteriormente, para a detecção da localização de tais diferenças, foi empregada a análise *post hoc* Tukey. A análise de regressão logística, ajustada pela idade, foi utilizada para determinar o Odds Ratio – OR. Para a devida análise do modelo, as variáveis antropométricas foram divididas em quartis.

A análise dos dados do presente estudo foi realizada utilizando-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 13.0) for Windows.

RESULTADOS

Os resultados descritivos das variáveis antropométricas são apresentados na tabela 1, sendo massa corporal (MC, kg), estatura (Est, cm), índice de massa corporal (IMC, kg/m²), circunferência de cintura (CC, cm), circunfe-

rência de quadril (CQ, cm), circunferência de braço relaxado (CBç, cm), circunferência de coxa medial (CCx, cm), dobra cutânea abdominal (DCA, mm) e dobra cutânea supra-iliaca (DCSi, mm).

Tabela 1. Valores médios e desvio-padrão das variáveis antropométricas, divididos por faixas etárias.

Faixa Etária	60 – 64 (n=294)	65 – 69 (n=306)	70 – 74 (n=247)	75 – 79 (n=148)	80 (n=69)
MC (kg)	70,1±13,1	69,0±12,1	67,5±11,5	66,4±11,1*	64,4±12,5**†
Est (cm)	155,9±6,2	154,9±6,7	154,3±5,8*	151,8±5,2*	152,8±6,2**
IMC (kg/m ²)	29,8±4,9	29,8±4,7	29,3±4,5	28,1±4,5	27,5±4,7
CC (cm)	87,1±10,9	87,3±10,3	87,1±10,1	86,9±9,9	86,3±10,9
CQ (cm)	101,4±9,5	101,0±9,7	100,6±9,5	100,1±8,7	99,4±9,7
CBç (cm)	29,7±3,5	29,2±3,4	28,4±3,4**†	28,2±3,7**†	27,4±3,7**†
CCx (cm)	48,6±5,8	47,6±6,0	47,2±7,0	46,2±6,8**	44,8±5,7**‡
DCA (mm)	41,5±10,0	40,3±11,3	39,2±11,2	37,7±10,9*	34,6±12,4**†
DCSi (mm)	37,5±10,0	35,3±9,9	33,2±10,9**	30,9±11,0**†	28,2±11,4**†

* diferente da faixa etária 60–64 anos, p < 0,05;

† diferente da faixa etária 65–69 anos, p < 0,05;

‡ diferente da faixa etária 70–74 anos, p < 0,05;

O IMC, CC e CQ não se alteram de maneira significativa com o avanço da idade. A MC e a Est declinaram 8,1% e 1,9%, respectivamente, quando comparada a primeira faixa etária para a última faixa.

Em relação às demais medidas, as circunferências dos segmentos corporais, CBç e CCx, revelaram reduções similares, em média 7,7%. Os indivíduos mais idosos, inseridos na última faixa etária, demonstraram uma diminuição em torno de 24,8% na variável DCSi, e 16,6% na DCA, quando comparados aos sujeitos mais jovens, sugerindo que os indivíduos com idade superior a 80 anos, apresentariam menores valores de tecido adiposo nesta região.

A tabela 2 demonstra o percentual de indivíduos diabéticos em cada faixa etária.

Tabela 2. Valores relativos da prevalência do Diabetes.

Faixa Etária	60 – 64	65 – 69	70 – 74	75 – 79	> 80
Diabetes	16,7%	15,6%	18,1%	11,5%	17,4%

A proporção de mulheres diabéticas não demonstra alterações relevantes com o avanço da idade. Nota-se que a maior prevalência, nesta amostra, se encontra na faixa etária intermediária (70 – 74 anos). Subsequentemente, na próxima faixa etária, ocorreu a menor prevalência deste quadro clínico, se elevando, novamente na última faixa etária.

A relação entre variáveis deste estudo e o diabetes foi avaliada através da análise de regressão, indicando o risco – Odds Ratio e Intervalo de confiança (IC 95%). Primeiramente realizou a análise univariada a fim de detectar quais variáveis poderiam prever o diabetes. Posteriormente, foi conduzida a análise multivariada com os fatores que atingiram um nível de significância menor que 0,05. Os resultados são apresentados na tabela 3.

As variáveis IMC e CC apresentaram um aumento do risco para diabetes em todos os quartis quando comparados ao quartil inferior, com ponto de corte em 25,7 kg/m² para o IMC e 69 cm para a CC, na análise univariada. Entretanto, as variáveis DCA e DCSi, elevaram o risco apenas ao comparar o quartil superior ao inferior, tendo como ponto de corte para a DCA de 47 mm e 31 mm, e para a DCSi de 42 mm e 25 mm, respectivamente para o quartil superior e inferior.

Contudo, o modelo final demonstrou a CC como forte preditor para diabetes, onde as mulheres que possuem valores acima de 94 cm apresentariam um aumentado ris-

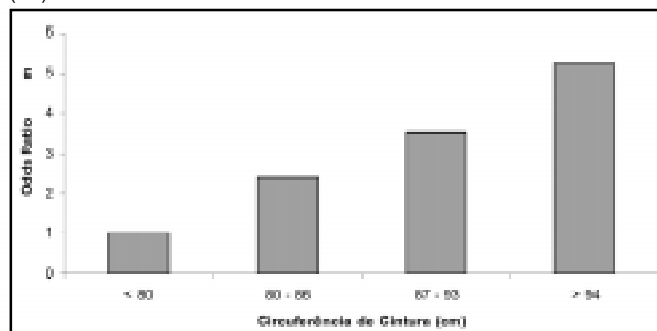
Tabela 3 - Regressão Logística para Diabetes

		Univariada		Multivariada	
		Odds Ratio	IC 95%	Odds Ratio	IC 95%
IMC	Quartil 4	2,74	1,63 – 4,39	NS	***
	Quartil 3	2,37	1,40 – 4,01	NS	***
	Quartil 2	1,75	1,01 – 3,04	NS	***
CC	Quartil 4	4,60	2,63 – 8,03	5,25	2,37 – 11,63
	Quartil 3	3,29	1,85 – 5,86	3,50	1,66 – 7,38
	Quartil 2	1,75	1,29 – 4,12	2,41	1,22 – 4,76
CQ		NS	***	***	***
CHq		NS	***	***	***
CCx		NS	***	***	***
DCA	Quartil 4	2,42	1,46 – 4,01	NS	***
	Quartil 3	NS	***	NS	***
	Quartil 2	NS	***	NS	***
DCSi	Quartil 4	2,15	1,30 – 3,56	NS	***
	Quartil 3	NS	***	NS	***
	Quartil 2	NS	***	NS	***

NS – não significativo

co de 5,25 (quartil superior). O risco ainda seria elevado (OR = 3,5) no quartil subsequente, com ponto de corte entre 87 a 93,9 cm. Por fim, os indivíduos com circunferência de cintura entre 80 a 86,9 cm obteriam um OR = 2,4 ao compará-las com o quartil inferior, o qual apresentou o valor máximo de 79,9 cm desta medida (Gráfico 1).

Gráfico 1. Odds Ratio para Diabetes de acordo com a Circunferência de Cintura (cm).



DISCUSSÃO

O diabetes tipo 2 pode ser definido com uma alteração do metabolismo da glicose (talvez também do lipídios) de início insidioso (10 a 20 anos), que cursa com determinantes do Síndrome Metabólico e está associado a maior incidência de morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares^{1,2,3,4,5,6,7}.

Os indivíduos com idade mais avançada, entre 60-69 anos, possuem um risco relativo maior para diabetes que os indivíduos mais jovens⁹. Contudo, os resultados deste estudo demonstram que a proporção de indivíduos idosos acometidos por esta doença não se eleva de maneira significativa (tabela 2). Este fato poderia ser explicado devido ao diagnóstico clínico de *diabetes mellitus* do tipo II ocorrer principalmente entre os 40 – 50 anos e de que as alterações macroangiopáticas dos grandes vasos já ocorrerem 10 a 20 anos antes na fase atualmente denominada pré-diabetes^{4,8}. Estas alterações são silenciosas, no entanto, podem ser detectadas precocemente pelo aumento de peso, principalmente devido ao acúmulo de gordura intra-abdominal, importante predisponente para eventos cardiológicos^{1,3,12,13}.

O diagnóstico precoce do diabetes pode influenciar definitivamente no tratamento e conseqüentemente, a qualidade de vida desses indivíduos^{3,14}. A medição de cintura, na prática clínica, possui diversos aspectos benéficos caracterizando-se como uma metodologia de baixo custo operacional e fácil aplicabilidade, sendo inclusive já amplamente

utilizada em estudos epidemiológicos, como auxílio no diagnóstico precoce desta doença^{12,13,14}.

A análise da regressão logística univariada demonstrou que o IMC, CC, DCA e DCSi podem prever o diabetes (tabela 3). Em estudo envolvendo a população idosa, Wannamethee et al demonstraram que tanto o IMC quanto a CC foram associados com inúmeras anormalidades metabólicas¹⁵. Entretanto, a utilização do IMC em estudos envolvendo idosos ainda é considerada uma questão de controvérsia^{12,13,16}. Com o avanço da idade, a elevação na gordura corporal, principalmente a abdominal é observada concomitantemente a redução na massa muscular^{12,17,18}. Essas alterações na composição corporal podem não ser detectadas pela utilização única do IMC. Desse modo, a utilização associada com a CC tem sido proposta por instituições ligadas à saúde pública^{19,20}. Apesar de considerável correlação com o IMC ($r = 0,88$), a CC tem sido usada como um bom indicador de fatores de risco para doenças cardiovasculares associadas à síndrome plurimetabólica e ao diabetes tipo 2^{4,21}.

A secreção aumentada ou diminuída de diversas moléculas – como a adiponectina, leptina, resistina e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) pelo tecido adiposo visceral, poderia ser um dos mecanismos explicativos da maior patogênese da gordura situada na região central^{4,5,22}. No presente estudo, somente a circunferência de cintura permaneceu como um forte preditor de diabetes na população idosa. Esse resultado apresenta similaridades ao estudo de Snijder et al, o qual verificou que a CC esteve associado ao diabetes em diversos grupos etários, inclusive acima de 60 anos²³.

CONCLUSÃO

A análise de regressão logística multivariada apresentou a medição de cintura como forte preditora de diabetes, independente das demais variáveis antropométricas, indicando que o acúmulo de gordura na região abdominal pode elevar em até cinco vezes o risco de adquirir este quadro clínico. Contudo, são necessários mais estudos, afim de que se comprove a eficácia desta medida antropométrica.

Desse modo, sugere-se a utilização nos meios clínicos da circunferência de cintura, pois esta variável demonstrou ser uma forte preditora de diabetes em mulheres com idade superior a 60 anos.

Referências

- ALBERTI, KG, ZIMMET, PZ FOR THE WHO CONSULTATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539.
- GENUTH, S, ALBERTI, KG, BENNETT, P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160.
- EXPERT PANEL: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD, **National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services**, 1998.
- RALPHA, DEFRONZO, LAWRENCE J. MANDARINO Pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus Chapter 9 - *Endotext.com* 2003, acessado em dezembro de 2005.
- REXRODE, KM; CAREY, VJ; HENNEKENS, CH; WALTERS, EE; COLDITZ, GA; STAMPFER, MJ; et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
- NASRI, F. *Diabetes Mellitus no Idoso*. In Freitas E.V. et al. **Traçado de Geriatria e Gerontologia**. Guanabara Koogan, 2002; 496-501.

7. BOYKO, EJ; LEONETTI, DL; BERGSTROM, RW; NEWELL-MORRIS, L; FUJIMOTO, WY; Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese Americans. **Diabetes Care** 1995; 18: 174-81.
8. FERRANINI, E. Insulin and blood pressure: connected on a circumference? **Hypertension** 2005; 45: 347-348.
9. OLINTO, MTA; NACUL, LC; GIGANTE, DP; COSTA, JSD; MENEZES, AMB; MACEDO S. Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population based-study. **Public Health Nutr** 2003; 7: 629-635.
10. CAMARANO, AA. Envelhecimento da população brasileira: uma contribuição demográfica. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)**; 2002. (Texto para discussão, 858)
11. LOHMAN, TG; ROCHE, AF; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual** Abridged Edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.
12. PRENTICE, AM; JEBB AS. Beyond body mass index. **Obes Rev** 2001; 2: 141-147.
13. ZAMBONI, M; MAZZALLI, G; ZOICO, E; HARRIS, TB; MEIGS, JB; DI FRANCESCO, V; et al. Health Consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. **Int J Obes** 2005, 29: 1011-1029.
14. WANG, J. Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. **Am J Clin Nutr** 2003; 78: 902-903.
15. WANNAMETHEE, SG; SHAPER, AG; MORRIS, RW; WHINCUP, PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. **Am J Clin Nutr** 2005, 81: 1313-1321.
16. ROSSNER, S. Obesity in the elderly – a future matter of concern? **Obes Rev** 2001; 2: 183-188.
17. BEMBEN, MG; MASSEY, BH; BEMBEN, DA; BOILEAU, RA; MISONER, JE. Age-related patterns in body composition for men aged 20-79 yr. **Med Sci Sports Exerc** 1995; 27: 264-269.
18. HUGHES, AV; ROUBENOFF, R; WOOD, M; FRONTERA, WR; EVANS, WJ; FIATARONE SINGH, MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. **Am J Clin Nutr** 2004; 80: 475-482.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser** 2000; 894: 1-253.
20. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. **Obes Res** 1998; 6: S51-S210.
21. IWAO, S; IWAO, N; MULLER, DC; ELHI, D; SHIMOKATA, H; ANDRES, R. Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? **Obes Res** 2001; 9: 685-695.
22. SHARMA, AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. **Int J Obes** 2002; 26: S5-S7.
23. SNIJDER, MB; ZIMMET, PZ; VISSER, M; DEKKER, JM; SEIDELL, JC, SHAW, JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumference with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. **In J Obes** 2004; 402-409.

Recebido em 08-11-2005

Revisado em 16-11-2005

Aceito em 30-11-2005

ARTIGO ORIGINAL

ASSOCIAÇÃO ENTRE VITILIGO E DOENÇAS AUTOIMUNES - PREVALÊNCIA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA

ANELISE ROSKAMP BUDEL¹
ANA MARIA GORI GOMES³
ANA CECÍLIA SILVA GONÇALVES³
JULIANA MERHEB JORDÃO³
ANA CAROLINA OSSOWSKI
THELMA LARocca SKARE²

Descritores: Vitiligo, Auto-imunidade, Tireoidite de Hashimoto.
Key words: Vitiligo, Auto immunity, Hashimoto Thyreoiditis

Resumo

Objetivo: analisar os portadores de vitiligo acompanhados no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba quanto à prevalência de doenças autoimunes.

Materiais e Métodos: realizou-se estudo retrospectivo no qual foram analisados os prontuários de 93 pacientes com diagnóstico de vitiligo. A partir dos dados obtidos foi preenchido protocolo no qual constavam: dados pessoais, história de doença auto-imune associada e a idade de seu diagnóstico, testes laboratoriais (TSH, T4 livre, FAN e glicemia de jejum), história familiar de vitiligo e de doenças autoimunes. Os resultados foram analisados estatisticamente por estudo de frequência.

Resultados: Nesta população 65.59% eram mulheres, a média de idade ao diagnóstico de vitiligo era de 23.1±18.05; 7.52% dos pacientes apresentavam história familiar de vitiligo e 12.90% dos indivíduos apresentavam alguma patologia auto-imune. A doença auto-imune mais prevalente era a tireoidite de Hashimoto (n=5), seguida do lúpus eritematoso sistêmico (n=3). Dos pacientes com doença auto-imune, 3 apresentavam história familiar auto-imunidade. Relacionando-se a idade de aparecimento do vitiligo com a idade do diagnóstico da doença auto-imune, em 25% esta precedeu o vitiligo; em 8,33% foi simultâneo; em 50% foi posterior; em 2 não existia o dado disponível.

Conclusão: Devido à pequena amostra de pacientes acometidos por doença auto-imune, recomendamos que seja realizado um estudo prospectivo em que exames de laboratório sejam coletados de forma sistemática para obtenção de diagnóstico precoce e avaliação da real associação entre o vitiligo e essas patologias. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1:477- 479.**

Abstract

Background and objective: To analyze the prevalence of auto-immune disease (AID) in vitiligo's bearers followed by the Department of Dermatology of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Material and methods: A retrospective study has been realized in which 93 charts of patients with the diagnosis of vitiligo were analyzed. By the obtained data a protocol which contained the patient's personal data, history of associated AID, age of diagnosis, laboratory tests (TSH, T4 free, FAN and fast glycem), family history of vitiligo and of autoimmune diseases was filled.

Results: 65.59% of the patients were women and the age prevalence of all patients was 23.1± 18.05; 7.52% had family

history of vitiligo; 12.90% of the individuals had some autoimmune pathology. The most prevalent autoimmune disease was Hashimoto thyroiditis (n=5), followed by systemic lupus erythematosus (n=3). Among the patients, 3 had family history of autoimmune disease. Studying the age of the appearance of vitiligo with the age of the diagnosis of the auto-immune disease, in 25% of the cases AID preceded the vitiligo; in 8.33% it was simultaneous; in 50% was posterior and in 2 cases there was no available data.

Conclusion: Due to the small number of patients with autoimmune disease, we recommend that a prospective study should be performed so that laboratory tests could be collected in a systematic way to obtain the early diagnosis and the evaluation of the real association between vitiligo and these pathologies. **Endocrinol diabetes clin. exp 2005;1: 477 - 479.**

INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma desordem cutânea presente em cerca de 1 a 2% da população, sem predileção para sexo ou raça^{1,4,7}. O pico de incidência da doença ocorre entre 10 e 30 anos^{4,8}. Apesar de conhecida estar relacionada com mecanismos genéticos, neuro-imunológicos e autodestrutivos, sua etiopatologia ainda é desconhecida^{3,9}.

Clinicamente aparece como máculas hipocrômicas que evoluem para acrômicas, com aspecto marfinico, bem delimitados, de tamanho variado e com borda hiperemiada^{1,5,6,10}. O acometimento ocorre geralmente no dorso da mão, face, maléolos, punhos, umbigo, face ântero-lateral das pernas, axilas, dedos, genitália e pescoço^{1,5,8,10}.

Diversas teorias já foram formuladas na tentativa de se explicar o processo de etiopatogenia desta doença. A mais aceita é a auto-imune que se baseia na simples associação desta dermatose com outras doenças de auto-imunidade como *diabetes mellitus* tipo I, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, alopecia *areata*, anemia perniciosa e candidíase mucocutânea crônica^{2,5,6,9,11,15}. As demais teorias justificam o processo por destruição dos melanócitos, disfunção genética e neural^{15,16}.

A evidência mais convincente de que o vitiligo é uma doença auto-imune é a de que anticorpos que reagem contra antígenos de superfície dos melanócitos estão presentes na circulação de quase todos os indivíduos com a doença^{12,15}.

OBJETIVO

Analisar os portadores de vitiligo acompanhados no

¹Disciplina de Dermatologia da Faculdade Evangélica do Paraná

²Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná

³Internato 5º ano de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

E-mail: juzaomj@hotmail.com



Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba quanto à prevalência de outras doenças auto-imunes.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, no período de março a junho de 2005. Foram revisados os prontuários de 93 pacientes com diagnóstico pré-estabelecido de vitiligo. A partir dos dados obtidos foi preenchido protocolo no qual constavam: dados pessoais (nome, sexo e idade de diagnóstico do vitiligo), história de doença auto-imune associada e a idade de seu diagnóstico, testes laboratoriais (TSH, T4 livre, FAN e glicemia de jejum), história familiar de vitiligo e de doenças auto-imunes.

Os resultados foram analisados estatisticamente por estudo de frequência.

RESULTADOS

Dos 93 pacientes analisados, 65.59% (n=61) eram mulheres e 35.11% homens (n=32). A idade de diagnóstico de vitiligo variou de 2 a 75 anos, sendo a média de 23.1±18.05. Apenas 7.52% (n=7) dos pacientes apresentavam história familiar de vitiligo. Quanto à pesquisa de doenças auto-imunes nos pacientes, mostrou-se que 12.90% (n=12) dos indivíduos apresentavam alguma patologia desta origem. Dentre estas a mais prevalente foi tireoidite de Hashimoto, observada em 5 pacientes, seguida do lúpus eritematoso sistêmico incidente em 3 indivíduos (Tabela 1). Em 2 pacientes existiam outras três doenças auto-imunes associadas além do vitiligo. Um apresentava tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alopecia areata; outro, além das duas primeiras, dermatomiosite.

Tabela 1- PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTO-IMUNES NA POPULAÇÃO PORTADORA DE VITILIGO ESTUDADA COMPARADA COM A LITERATURA VIGENTE.

Doença	Prevalência de doenças auto-imunes na população estudada (n=93)	Prevalência das doenças auto-imunes de acordo com a literatura
Hashimoto	5,37% (n=5)	31,25%
Lupus	3,22% (n=3)	18,75%
Alopecia areata	2,15% (n=2)	12,5%
Graves	2,15% (n=2)	12,5%
Halus nevus	2,15% (n=2)	12,5%
DM tipo 1	1,07% (n=1)	6,25%
Dermatomiosite	1,07% (n=1)	6,25%

n= número na amostra estudada

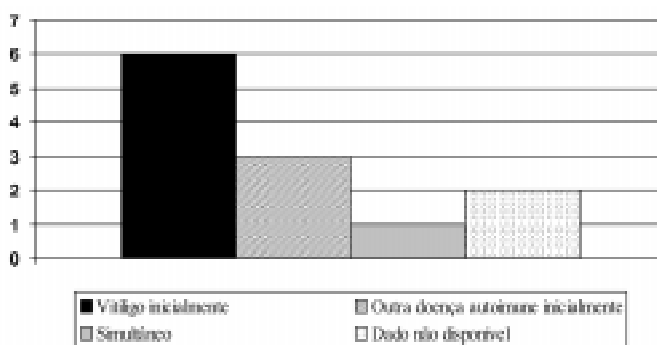
De toda a amostra, 3 pacientes (3.22%) apresentavam história familiar de doença auto-imune. Em todos os casos as patologias foram semelhantes às do paciente.

Relacionando-se a idade de aparecimento do vitiligo com a idade de diagnóstico da doença auto-imune observaram-se os seguintes resultados: em 25% (n=3) a doença precedeu o vitiligo; em 8.33% (n=1) os diagnósticos foram simultâneos; em 50% (n=6) a doença auto-imune foi evidenciada após o vitiligo; em 16.66% (n=2) não existia o dado disponível (Gráfico 1)

O exame de TSH foi realizado em 47 pacientes. Todos aqueles que apresentaram exame alterado tinham tireoideopatia, sendo 5 com tireoidite de Hashimoto e 1 com doença de Graves.

A glicemia de jejum foi avaliada em 42 pacientes. Destes, 3 (7.1%) apresentaram exame compatível com diabetes, sendo 2 com diabetes mellitus tipo 2 e 1 com diabetes mellitus tipo 1.

Gráfico1 - RELAÇÃO TEMPORAL DE APARECIMENTO DAS DOENÇAS AUTO-IMUNES E O DIAGNÓSTICO DO VITILIGO



A pesquisa do FAN foi executada em 19 pacientes pelo método de imunofluorescência indireta. Destes, 3 (15.78%) tinham exame positivo. 100% dos indivíduos com exame alterado tinham doença auto-imune associada, sendo 2 (66.6%) portadores de LES (um deles em forma de doença mista com dermatomiosite) e 1 de alopecia areata.

DISCUSSÃO

O vitiligo é um tipo específico de leucodermia caracterizada por despigmentação da epiderme⁸. Acomete 1% da população e, segundo dados da literatura não tem predileção por raça ou sexo^{8,17,18}. Estudos feitos por STEINER e cols., FERNANDES e cols. não observaram diferenças entre os sexos, fato este que contraria o resultados deste estudo no qual as mulheres prevaleceram^{18,19}. Tal fato talvez possa apenas ser um reflexo de diferenças culturais, uma vez que o vitiligo tem repercussões cosméticas as quais são preocupações predominantes no sexo feminino.

No que diz respeito à média de idade em relação ao diagnóstico do vitiligo, nosso estudo não mostrou diferença significativa com relação à literatura. A Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Médicas (SBIPM) refere que o início da doença ocorre mais comumente entre 10 e 30 anos de idade, com média de 20 anos⁸.

Com relação ao comprometimento familiar dos portadores desta patologia, alguns estudos evidenciaram uma incidência de 30%, já HANDA e col. notaram este dado em apenas 11.5% dos seus pacientes^{10,20,21}. No presente estudo, esta relação apareceu em menor frequência (7.52%). O relato da ocorrência de vitiligo em gêmeos sugere que em alguns pacientes há uma herança genética causada por defeito de expressão dos melanócitos. Alguns HLAs anormais têm sido relacionados com vitiligo, incluindo associação com DR 4, B13, BW35 e A 30¹⁵.

Assim como acontece em quase todas as doenças de auto-imunidade, o vitiligo se associa a outras enfermidades de mesma origem. Estas incluem doenças auto-imunes da tireóide, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo1), anemia perniciosa, doença de Addison e síndromes poliendócrinas auto-imune entre outras⁸. Relatam-se associações significativas com alopecia areata, doença de Addison, hiper ou hipotireoidismo e anemia perniciosa¹⁷.

A SBIPM aponta a tireoidite auto-imune como sendo a co-morbidade mais incidente nestes indivíduos (30%), atingindo níveis muito superiores ao da população geral (1%)⁸. Nesta amostra a tireoidite de Hashimoto também representou a patologia auto-imune mais frequente, porém com menor prevalência (5.37%) quando comparada à literatura vigente. Quanto à associação com Graves, apenas 2 pacientes a apresentaram. Note-se que, no presente estudo não foi feita pesquisa de auto-anticorpos para tireóide nos indivíduos assintomáticos, detectando-se apenas os casos com disfunção tireoidiana.

No que se refere a este aspecto específico, ou seja,

da associação de vitiligo com doenças auto-imunes da tireóide, existem interessantes análises genéticas realizadas em pacientes mexicanos nos quais encontrou-se aumento da frequência de homozigose para HLA DR4 naqueles com ambas as doenças quando comparado aos com vitiligo somente e/ou saudáveis²². Notou-se também, neste mesmo estudo, redução da frequência de HLA DRB1*08 em pacientes com vitiligo e doença da tireóide quando comparada aos saudáveis. Este alelo não está significativamente reduzido nos pacientes com vitiligo sem doença da tireóide comparado aos saudáveis, demonstrando o gene para HLA DRB1*08 parece influir de maneira decisiva na associação a doença glandular²².

Já a associação com *alopecia areata* varia nos diferentes estudos de 0.4%²³ a 16%; a presente amostragem mostrou 2.15%⁸.

O *halus nevus* é outra doença cutânea auto-imune descrita em associação com o vitiligo²⁴. Anticorpos anti-melanócitos - detectados por imunofluorescência, têm sido encontrados em ambas as situações, sugerindo uma semelhança etiopatogênica muito próxima entre as duas entidades²⁴. *Halus nevus* foi evidenciado em 2 dos nossos pacientes.

Dados sobre associação de vitiligo com doenças auto-imunes na família, não foram encontrados na literatura. Dentre os pacientes analisados na presente amostra aqueles que apresentavam história familiar positiva para patologias auto-imunes desenvolveram a mesma doença em associação com o vitiligo. Este achado é interessante e merece maiores estudos uma vez que, aponta para o fato de que, pela simples anamnese familiar, pode-se obter uma orientação relativamente segura quanto à pesquisa de patologias auto-imunes associadas.

No que se refere à relação temporal entre outras doenças de auto-imunidade e o vitiligo, os resultados do presente estudo indicam que, na maior parte dos casos (50%), a doença auto-imune desenvolveu-se posteriormente ao diagnóstico da dermatose. Isso indica que o mecanismo auto-imune responsável pelo desenvolvimento das lesões no vitiligo possa ser um "gatilho" para o surgimento dos demais anticorpos contra outros tecidos. Entretanto, independentemente da possibilidade de relação etiopatogênica este achado é um alerta ao dermatologista que, por ser o primeiro a avaliar o paciente, tem a responsabilidade de procurar as demais auto-imunidades.

CONCLUSÃO

Devido à pequena amostra de pacientes acometidos por doença auto-imune neste estudo, recomendamos que seja realizado um estudo prospectivo em que exames de laboratório sejam coletados de forma sistemática para obtenção de diagnóstico precoce e avaliação da real associação entre o vitiligo e essas patologias. Um destaque especial deve ser dado a história familiar de doenças auto-imunes associadas, uma vez que, pelos dados preliminares aqui observados, este pode ser um achado de aplicações práticas imediatas.

Referências

1. SAMPAIO SAP, RIVITTI EA. Alterações morfológicas cutâneas epidermo-dérmicas: discromias. In: SAMPAIO SAP, RIVITTI EA (Eds) **Dermatologia**. 1st ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998: 267-83.
2. GRIMES PE, SEVALL JS, VODJANI A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. **J Am Acad Dermatol** 1996; 35:21-6.
3. BECHELLI L, CURBAN G. Vitiligo. In BECHELLI L, CURBAN G. (Eds) **Compêndio de Dermatologia**. 6th ed. São Paulo: Atheneu, 1998:500.
4. NORDLUND JJ, HALDER RM, GRIMES P. Management of vitiligo. **Dermatol Clin** 1993; 11(1):27-33.
5. KIM NY, PANDY G. Pigmentary diseases. **Med Clin North Am** 1998; 82(5):1200-02.
6. KORANE RV, SACHDEVA KG. Vitiligo. **Int J Dermatol** 1998; 27(10): 676-80.
7. HAN SK, LEE HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. **J Am Acad Dermatol** 1996; 35:671-4.
8. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFORMAÇÕES DE PATOLOGIAS MÉDICAS: Atualização em **Vitiligo Dermatonews**. 2002, nº1: 03-17. (Cited 2004 June22); Available from: URL: <http://www.dermatonews.org.br/>
9. KOGA M. VITILIGO: a new classification and therapy. **Br J Dermatol** 1997; 97: 255-61.
10. SAMPAIO SAP, RIVITTI EA Alterações morfológicas cutâneas epidermo-dérmicas: discromias. In: SAMPAIO SAP, RIVITTI EA (Eds) **Dermatologia**. 2nd ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000; 270-73.
11. KOGA M, TANGO T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. **Br J Dermatol** 1987; 118:223-28.
12. BETTERLE A, CARETTO A, DE ZIO B et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only antibodies) in patients with vitiligo. **Dermatologica** 1985; 171:419-23.
13. GRIMES PE, GHONEUM M, STOCKTONT, et al. T cells profiles in vitiligo. **J Am Acad Dermatol**. 1986; 14:196-201.
14. BACCI MAS, ROJAS REM. Avaliação em pacientes com vitiligo tratados com extrato hidroalcoólico de placenta humana a 50%. **An Bras Dermatol** 2000; 75(1): 21-9.
15. BYSTRYN, JC. Imune mechanisms in vitiligo. **Clin Dermatol** 1997;15:853-861.
16. MOSHER DB. Hipomelanoses and hipermelanoses. **Vitiligo**. In: Freeberg IM, Eisen A, Wolf K. et al, eds. 5st ed. New York. Mc Graw- Hill, 1999:949-60.
17. AZULAY, RD. Discromias. In: **Dermatologia**. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004; 57-59.
18. FERNANDES NC et al. Vitiligo na infância: análise terapêutica de 95 casos. **Anais Bras de Dermatol** 2001; 76(5):575-581.
19. STEINER D, STEINER T, DIAS MCCPO. Análise da sorologia para citomegalovírus em pacientes com vitiligo. **Anais Bras de Dermatol** 2002; 77(4):411-15
20. CASTANET J, ORTONNE JP. Patophysiology of vitiligo. **Clin Dermatol**. 1997; 15:845-51.
21. HANDA S, KAUR I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. **J Dermatol** 1999; 26(10):653-7.
22. OROZCO-TOPETE R, et al. HLA-DRB1 *04 is associated with the genetic susceptibility to develop vitiligo in Mexican patients with autoimmune thyroid disease. **J Am Acad Dermatol**. 2005 Jan; 52(1): 182-3
23. AI J, LEONHARDT JM, HEYMANN WR. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. **J Am Acad Dermatol** 2003; 48(5):641-59.
24. SOUZA FILHO LGC, et al. Estudo comparativo entre vitiligo, nevo halo e lúpus eritematoso vitiligóide por meio de métodos imunológicos, histológicos e imuno-histoquímicos. **An Bras Dermatol** 2005; 80(2):143-8

Recebido em 26-10-2005

Revisado em 14-11-2005

Aceito em 21-11-2005

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- 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 inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Butenwoths, 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**.