

CAPA

ANUNCIO
glucobay
Bayer

A acromegalia e a institucionalização da caricatura



Fig 1 O polichinelo reproduzido em 1881 por Gruickshank.G¹⁰

Punch é uma forma abreviada de um personagem do teatro de marionetes denominado de **Polichinelo**, conhecido na Itália como **Policianello** ou **Pulcinella** e na França denominado de **Polichinelle**.

O boneco do teatro de marionetes tão conhecido das crianças no início do século passado tem características fisionômicas e corporais que lembram as dos portadores de acromegalia, uma doença caracterizada pelo crescimento exagerado das extremidades decorrentes da hiperprodução do hormônio do crescimento (fig1).

Polichinelo foi uma figura muito conhecida na Itália representada através de máscaras que eram usadas por atores em peças teatrais que satirizavam personagens conhecidos do povo. A **comÈdia della arte** apresentavam fatos reais ridicularizados pelos atores que sempre se apresentavam de máscaras.

A primeira figura mostrada em forma de caricatura de que se tem relato na história foi Maccus, uma espécie de palhaço ou a personificação do indivíduo do campo com aspecto de caipira; logo depois temos a descrição do Bucco, o servo abobalhado, bufão ou o conhecido bobo da corte. Existe um intervalo de cerca de mil anos entre a figura de Maccus do teatro grego e o Pulcinella da Comédia Italiana. No entanto existem duas estátuas em bronze do Maccus grego comprovando a idade do bufão italiano. A origem do personagem, antes dos romanos, ainda é desconhecida, mas existem relatos de uma figura parecida advinda de povos do Oriente, talvez dos hebreus que saíram do Egito, chegaram até a Grécia e quando alcançaram Roma já traziam consigo a influência da arte grega. Pessoas retratadas em artesanato feito de terracota lembram a figura do Polichinelo(fig 2). Um vaso datado do século 4 AC, exibido no Louvre, mostra a figura de um homem, provavelmente escravo, carregando uma cesta até um altar. O homem tem traços indiscutíveis de um acromegálico.



Fig 2 Figura retratada em artesanato de terracota com traços acromegalóides

Entre os séculos 16 e 17 a figura do Polichinelo foi introduzida na Inglaterra com o apoio dado ao teatro pelo rei Charles II. A partir de 1790 o teatro saiu dos salões reais e alcançou o povo popularizando-se na versão de caricaturas e do teatro de marionetes. Com esta mudança as figuras em formas de máscaras dos teatros tomaram a forma de bonecos que tornaram bonita a infância das crianças a partir do século 18 (fig3).



Fig 3. Retrato de uma criança do século 18 com seu Polichinelo

A caricatura

Annibale Carracci, inspirando-se nas figuras caricatas do teatro de marionetes, começou a desenhar amigos ressaltando-lhes os defeitos do corpo e da alma. Denominou esta maneira de retratar de caricatura.

Achava que esta era a forma perfeita de revelar a essência da personalidade, sendo a caricatura mais pura, mais sincera do que um retrato aprimorado. Os atores de teatro sempre usavam máscaras que tentavam demonstrar o que o personagem estava sentindo naquele momento: dor, raiva, amor, medo, tristezas ou alegrias. Os atores da Commedia dell Arte notavam que o sucesso dependia da interpretação da caricatura pelo ator. Um homem feio com um peito protuberante, pés e mãos grandes, nariz adunco, maxilar com prognatismo, projeção da testa e com uma pequena corcunda fazia um enorme sucesso tanto como bufão, ou como vilão. Honoré Damier, um dos primeiros cartunistas conhecidos, tinha especial predileção por homens com estes defeitos e os ressaltava de maneira especial. Na época da Renascença, nas telas, os traços grotescos deram lugar às belas e às gordinhas, às figuras de crianças e anjos.

Ainda hoje jornais e revistas fazem uso de traços acromegalóides para retratar alguém de forma jocosa. Até o Papa João Paulo II não escapou tendo sua caricatura mostrada como um acromegálico no The Observer.

Acromegalia e o Polichinelo

Frische e Klebs foram os primeiros a relatar um caso de acromegalia seguidos de Pierre Marie em 1886 (fig4).

O Dr. Leonard Mark, médico, portador da doença, nesta mesma década foi o primeiro a relatar a semelhança entre o boneco Polichinelo e os traços acromegalóides.

Começou-se a usar frase como "like Punch" ou "Pulcinello chest" para descrever os achados fenotípicos da doença. Acromegalia literalmente significa em grego grandes extremidades.

A arte mimetiza a vida. Talvez exista uma parcela de verdade de que o homem que inspirou a máscara e depois o boneco Polichinelo tenha sido portador de acromegalia. A história de Mr. Punch mostra como o feio, portador de um mal desconhecido, conseguiu iniciar uma carreira cômica no teatro e tornar-se o brinquedo preferido das crianças e por fim foi usado como uma forma de ridicularização. Isto fez do Polichinelo a institucionalização da caricatura.

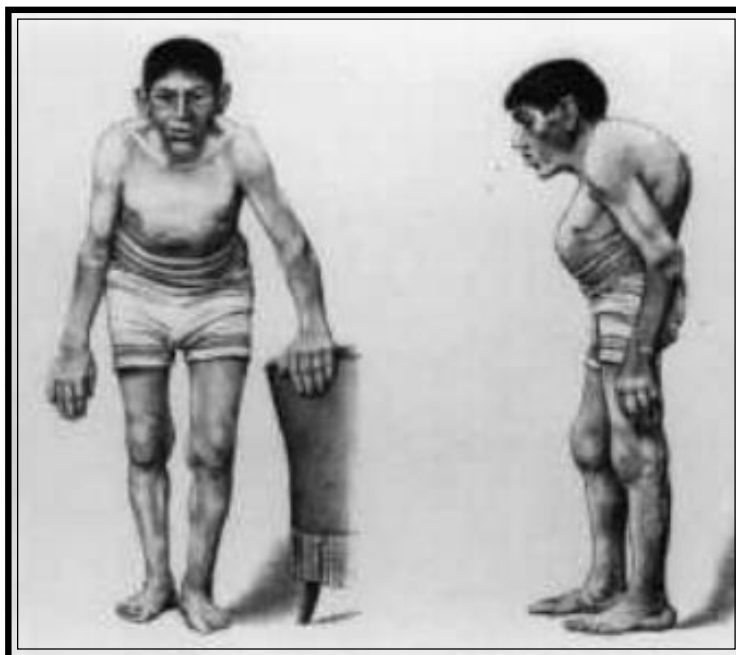


Fig 4. Caso de acromegalia descrito e publicado Fritsche e Klebs³.

Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Figuras

David Bryson BSc(Anatomy) CertEd AIMI RMIP, Programme Leader - Biological Imaging, University of Derby, School of Art and Design, Green Lane, Derby, DE1 1RX. E-mail mailto:%20D.Bryson@derby.ac.uk

Fonte principal

Bryson D. Acromegaly, Mr Punch and caricature. *Journal of Audiovisual Media in Medicine* 1996; 19 (3): 119-122

Referências:

- 1- Marie P. Sur. Deux cas d'acromégalie; hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Rev de Med* 1886; 6: 297-333. Transl London: **New Sydenham Society**, 1891.
- 2- Sternberg M. Acromegaly. London: **New Sydenham Society**, 1899.
- 3- Fritsche, Klebs E. Ein Beitrag zur pathologie des riesenwuchs. Klinische und pathologisch-anatomische untersuchungen. Leipzig: **FCW Vogel**, 1884.
- 4- Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Oxford: **Blackwell Scientific Publications**, 1992.
- 5- *Encyclopaedia Britannica* 1969; 866-7.
- 6- Soques A. Maccus, polinchinêlle et l'acromégalie. **Nouv Iconogr de la Salpêtrière**; 1896, 9: 375-80.
- 7- Gourevitch D Gourevitch M. Terres cuites hellénistiques d'inspiration médicale au musée du louvre. **Presse Méd**; 1963, 71: 2751-2.
- 8- Holländer E. *Plastik und Medizin*. Stuttgart: **Enke**; 1912, 351-4.
- 9- Green P. *A Concise History of Ancient Greece*. London: **Thames & Hudson Ltd**; 1973, 155.
- 10- Cruickshank G. *Punch and Judy*. London: **George Bell & Sons, 6th edn**, 1881.
- 11- Ayres J. *British Folk Art*. London: **Barrie and Jenkins Ltd**; 1977, 56-8.
- 12- Toms K. *Origins of Caricature*. Museum of Newspapers and Caricature. Personal Communication.
- 13- Dumas P. L'acromégalie-gigantisme avant Pierre Marie. **Neurochirurgie**; 1973, 19 (Suppl 2): 13-22.
- 14- Lucie-Smith E. *The Art of Caricature*. London: **Orbis Publishing**, 1981.
- 15- Levine D. Caricature: **Pope John Paul II, The Observer**, 25th April, 1982.
- 16- Armstrong R. The role of caricature in medicine. **J Audiovis Media Med**; 1993, 16: 165-9.
- 17- De Souza-Leite JD. De l'acromégalie. *Maladie de Marie*. Thèse de Paris, 1890. Transl, London: **New Sydenham Society**, 1891.

**Endocrinologia & Diabetes
Clínica e Experimental**

Editor Chefe

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André F Picolomini (UTP)

Edna J.L.Barbosa (FEPAR)

João Carlos Repka (HAC)

Maria Augusta Zella (FEPAR)

Paulo Mathias (UEM)

Salmo Raskin (PUC-PR- FEPAR)

Telma L. Skare (FEPAR)

Wilson Eik Filho (UEM)

Editores convidados

Ailema L. Frank (FEPAR)

Ana Lúcia Fedalto (UTP)

Anelise R Budel (FEPAR)

Carlos Caron (FEPAR)

Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)

Claudio Albino (UEM)

Denis José Nascimento (UFPR)

Gleyne L.K.Biagini (FEPAR)

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)

Luz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)

Marcos Pereira (FEPAR)

Paulo Rossi (FEPAR)

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Stênio L.Camacho (FEPAR)

Tatiana Zacharow (HUEC)

Colaboradores : Residentes de Endocrinologia e
Diabetes

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Cristina Akemi Sugiura

Luciane Saito

Juliana Filus Coelho

Fabrizio Sakabe

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz
(Bibliotecária FEPAR)

Impressão:

G.M. Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616

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: Mirnaluci R. Gama

Sergio Augusto de Lima

Juarez Borato

Juliana Filus Coelho

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.

Sum rio

Editorial.....	85
Expediente	88
Contribuição Científica	
Endometriose.....	89
Contribuição Original	
Anticorpos Anti Ilhotas Pancreáticas em Pacientes Diabéticos Submetidos ao Transplante Duplo Rim-Pâncreas.....	95
Artigos Originais	
Terapêutica com Glicocorticóides e Catarata Subcapsular Posterior.....	99
Resultados do Transplante Pancreático em um Centro Paranaense.....	101
Artigo de Revisão	
A Grande Família dos Transportadores da Glicose (GLUTs).....	105
Relato de Caso	
Síndrome de Cushing na Gestaçã.....	111
Tópicos em Nutrição	
Artigo original	
Estudo Preliminar sobre Intolerâncias Alimentares e seus Mecanismos Fisiológicos em Pacientes Obesos Mórvidos Submetidos a Gastroplastia com Derivação intestinal em Y-de-Roux.....	114
Capa:	
Hipotálamo e Glândula Pituitária Adaptado de www.driesen.com/pituitarygland.htm Fundo : Pituiticos - pituitária de carneiro www.teaching.anhb.uwa.edu.au/mb140/Big/Bigold.htm	

CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA ENDOMETRIOSE

ANKE BOEVING¹

JEAN ALEXANDRE F. F. CORREA²

Descritores: endometriose; infertilidade; dor pélvica crônica.

Key-words: endometriosis; infertility; pelvic pain chronic.

Resumo

A endometriose é uma patologia comum, afetando um número significativo de mulheres na idade reprodutiva. Pode ser assintomática ou relacionada a uma variedade de manifestações clínicas, em alguns casos até debilitantes. Apesar de vários estudos clínicos e científicos, persistem controvérsias consideráveis em relação ao tratamento da endometriose. O tratamento atual é direcionado para controle da dor pélvica e restauração da fertilidade. A escolha da terapêutica deve ser baseada na severidade dos sintomas, extensão e localização das lesões, desejo de gestação e idade do paciente. Terapias futuras serão baseadas em uma melhor compreensão da patogênese da endometriose e dos efeitos hormonais na subsistência da doença. Este artigo visa revisar a fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnóstico e abordagens terapêuticas desta patologia tão freqüente, porém, ainda, tão enigmática.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:89-94

Summary

Endometriosis is a common pathology affecting a significant number of women in reproductive age. It can be asymptomatic or related to a variety of clinical manifestations, even debilitating in some cases. In spite of several clinical and scientific studies considerable controversies still prevail in relation to endometriosis treatment. Nowadays, treatment is directed to the controlling of the pelvic pain and the restoration of fertility. The therapeutic choice should be based on the severity of symptoms, location and extension of lesions, the urge of a pregnancy and the age of the patient. Future therapies will be based on a better understanding of the pathogenesis of endometriosis and on the hormonal effects related to process of the disease. This article intends to revise the physiopathology, clinical manifestations, diagnostic methods and therapeutic approaches of this so common but still so enigmatic disease.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:89-94

Introdução

A endometriose é uma doença comum em todo o mundo, porém, ainda, uma das patologias ginecológicas mais enigmáticas da atualidade, apresentando repercussão clínica importante e redução dos níveis de qualidade de vida. Classicamente, define-se como a presença de tecido endometrial (glândulas e estroma) fora da cavidade ou musculatura uterina¹. A presença de tecido endometrial no miométrio define-se como adenomiose, uma patologia distinta e com características próprias.

A endometriose acomete quase que exclusivamente mulheres no período reprodutivo e a idade média para o diagnóstico ocorre entre 25 e 29 anos¹. Estima-se que a endometriose afete mais de cinco milhões de mulheres na idade reprodutiva nos Estados Unidos².

A prevalência da endometriose na população geral é difícil de ser determinada, uma vez que a laparoscopia ou laparotomia são necessárias para confirmação diagnóstica.

Quando submetidas à laparoscopia sabe-se que a endometriose ocorre em 12 a 32% das mulheres na idade reprodutiva apresentando dor pélvica crônica; 21 a 48% das mulheres com queixas de infertilidade e 50% das adolescentes com dor pélvica crônica ou dismenorréia³. A prevalência geral, incluindo mulheres sintomáticas e assintomáticas, é estimada entre 5 a 10 %⁴.

A influência de fatores sócio-econômicos, raça e idade na prevalência da endometriose são controversas³. Dados atuais sugerem uma tendência genética para o desenvolvimento da doença, provavelmente como uma herança poligênica e multifatorial³.

Patogênese

A patogênese da endometriose não é bem compreendida e provavelmente de origem multifatorial. Três teorias quanto à histogênese da doença foram propostas:

1. Teoria da metaplasia celômica: Teoria descrita primariamente por Halban. Segundo ela, acredita-se que a endometriose desenvolva-se através da metaplasia do epitélio celômico do peritônio pélvico, uma vez que as células endometriais e peritoniais têm a mesma origem embriológica. Até o momento, nada foi provado que células peritoniais já diferenciadas possam sofrer qualquer tipo de diferenciação adicional e, ainda, processos metaplásicos tendem a ocorrer com maior incidência nas idades mais avançadas, ao contrário da endometriose que é, virtualmente, limitada à idade reprodutiva^{1,5}.

2. Teoria do implante de células endometriais: Teoria clássica, sugerida por John Sampson em 1921. Sugere-se que células endometriais são transplantadas para um sítio ectópico por variados mecanismos: via vascular, linfática, iatrogênica ou, principalmente, por fluxo retrógrado.

Implante direto: Esta teoria do transplante de células explica os casos de endometriose que ocorrem em episiotomias e cicatrizes de cirurgias cesarianas.

Fluxo retrógrado: A menstruação retrógrada parece ter um papel fundamental no desenvolvimento da endometriose. Evidências epidemiológicas suportam o papel do refluxo menstrual no desenvolvimento da endometriose: alterações anatômicas da pelve que propiciam o refluxo menstrual podem elevar as chances de desenvolvimento de endometriose; menstruações espontâneas, regulares e por tempo prolongado também se relacionam com maior incidência de endometriose¹. Além disso, é uma doença encontrada quase que exclusivamente em mulheres na idade reprodutiva e que menstruem.

Múltiplos estudos evidenciam o fato de que as células endometriais são viáveis e capazes de implantação na cavidade peritoneal e nas trompas⁶. Demonstrou-se também que estas células, quando implantadas em sítios ectópicos, transformam-se histologicamente em lesões semelhantes às endometrióticas⁵.

Apesar disso, o transplante de células não explica por

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

E-mail: endocrinohuec@ig.com.br

que a endometriose desenvolve-se em apenas 5 a 10% das mulheres, enquanto o fluxo retrógrado é demonstrado em 76 a 90%.⁷ Desta forma, acredita-se que o desenvolvimento de endometriose deva estar relacionado com a quantidade e frequência de tecido transplantado e com a capacidade do sistema imune em reconhecer e eliminar estas células.³

Alteração da imunidade celular e humoral: Demonstrou-se que mulheres com endometriose apresentam deficiência na imunidade celular, podendo estar relacionada com a inabilidade em reconhecer a presença de tecido endometrial em sítios ectópicos. Além disso, há uma maior concentração de leucócitos e macrófagos na cavidade peritoneal e no endométrio ectópico. Estas células, por sua vez, secretam citocinas e fatores de crescimento no líquido peritoneal, os quais podem ser responsáveis pela proliferação do implante e recrutamento vascular.⁸

3. Teoria da indução: Caracteriza-se por uma combinação das duas teorias descritas previamente. Baseia-se no fato de que substâncias, atualmente desconhecidas, são liberadas pelos implantes ectópicos induzindo a diferenciação do mesênquima adjacente em tecido endometriótico.¹

Muito mais do que uma única teoria explicando a etiologia da endometriose é provável que múltiplos fatores associados contribuam para sua formação. O fluxo retrógrado e o transplante de células endometriais em sítios ectópicos parecem ser necessários para a ativação da transformação metaplásica do epitélio celômico. Em pacientes com disfunção imune, predisposição genética ou com exposição prévia a toxinas ambientais, a depuração do tecido ectópico pode estar alterada, permitindo a implantação e o crescimento das lesões.^{9,10}

Localização Anatômica

Os locais mais comuns de ocorrência da endometriose, em ordem decrescente de frequência, são: ovários, fundo de saco anterior e posterior, ligamento largo posterior, ligamento útero-sacro, útero, trompas de falópio, cólon sigmóide, apêndice e ligamento redondo.⁹ Outros locais menos comumente envolvidos incluem a vagina, cérvix uterina, septo retrovaginal, ceco, íleo, canal inguinal, cicatrizes abdominais ou perineais, ureteres, bexiga e umbigo. Casos excepcionais foram descritos nas mamas, pâncreas, fígado, vesícula, rins, uretra, extremidades, vértebras, ossos, nervos periféricos, pulmões, diafragma e sistema nervoso central.³ Implantes em sítios múltiplos também são comuns.³

Patologia

A aparência e o tamanho dos implantes endometrióticos são altamente variáveis.³ Faz-se o diagnóstico histológico de endometriose quando se identificam dois dos três aspectos mencionados a seguir: glândulas endometriais, estroma, pigmentos de hemossiderina.¹⁰

Os focos ectópicos de endométrio estão quase que invariavelmente sob a influência dos hormônios sexuais e, portanto, sofrem hemorragia periódica. Isto dá origem a nódulos de aspecto vermelho-azulado e amarelo-acastanhado nas superfícies serosas ou logo abaixo, no local do comprometimento.¹⁰ O endométrio ectópico também pode apresentar-se como vesículas claras, não pigmentadas, placas esbranquiçadas ou lesões petequiais. Estes implantes variam de poucos milímetros a 2 cm de diâmetro e podem ser superficiais ou invasivos.¹ Em até 6% dos casos, as lesões peritoneais podem ser microscópicas.

Na doença extensa, a hemorragia determina um processo inflamatório crônico evoluindo com aderências fibrosas entre as trompas, os ovários e outras estruturas, além

de obliteração do fundo de saco de Douglas.¹⁰

Endometriose nos ovários pode apresentar-se como implantes superficiais ou como massas pélvicas com grandes espaços císticos, contendo debris hemorrágicos (endometriomas).¹⁰ Raramente, pode ocorrer o desenvolvimento de um carcinoma ovariano associado a endometriose ovariana ou extra-ovariana, porém, o diagnóstico diferencial entre endometriomas e carcinoma ovariano deve sempre ser realizado.¹¹

Classificação

Vários sistemas de classificação, baseados na localização anatômica e na severidade da doença, foram propostos para o estadiamento da endometriose. O sistema mais amplamente utilizado foi introduzido pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) em 1979 e revisado em 1996.¹² Este sistema, baseado em achados laparoscópicos, classifica as lesões de acordo com o tamanho, profundidade, localização e presença de aderências. A utilidade deste sistema baseia-se no planejamento da abordagem cirúrgica e não se correlaciona com os sintomas ou com o grau de infertilidade.

Estágio I: Doença mínima, apresentando implantes isolados.

Estágio II: Endometriose leve, caracterizada por implantes superficiais menores que 5cm em agregados ou disseminados no peritônio e ovários.

Estágio III: Endometriose moderada, com múltiplos implantes, superficiais e invasivos. Podem ser evidenciadas aderências peritubais e periovarianas.

Estágio IV: Endometriose severa, caracterizada por múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo extensos endometriomas ovarianos. Aderências densas geralmente estão presentes.

Manifestações Clínicas

A endometriose está associada a uma variedade de sintomas e sinais clínicos, apesar de, em muitos pacientes, ser assintomática.¹ A história e o exame físico podem sugerir fortemente a presença de endometriose, porém nenhum achado clínico é patognomônico.¹

A tríade clássica caracteriza-se pela presença de dismenorréia, dispareunia e infertilidade. Outros sintomas incluem dor lombar que se agrava no período menstrual, desconforto retal, e dor pélvica crônica e inespecífica.⁵ Este diagnóstico deve ser considerado em todas as mulheres com idade reprodutiva apresentando dor pélvica crônica ou história de infertilidade.¹³

Vários tipos e apresentações de dor pélvica estão associados à endometriose e, geralmente, são responsivas ao tratamento clínico. Investigações recentes demonstram que lesões de implantação profunda estão mais associadas à ocorrência de dor pélvica.¹⁴

Quando a endometriose é capaz de causar alterações anatômicas da pelve ou obstrução da trompa de falópio, o resultado, freqüentemente, é a infertilidade. A grande questão é se implantes peritoneais isolados, incapazes de causar distorções estruturais, podem estar relacionados à ocorrência de infertilidade primária. A maioria dos estudos relacionada ao tema foram incapazes de provar qualquer correlação neste sentido.¹

O estadiamento da endometriose não apresenta correlação clínica, provavelmente porque os sintomas estão mais relacionados com uma reação inflamatória peritoneal, localizada, do que com o volume dos implantes endometrióticos.³

Os achados físicos em mulheres com endometriose são variáveis e dependem da localização e do tamanho das lesões. Geralmente, o exame clínico é normal, porém, deve ser realizado um exame pélvico e retal completos¹⁵. Os achados clínicos mais comumente encontrados incluem: sensibilidade dolorosa à palpação do fundo de saco posterior e dos ligamentos úterosacros; nódulos palpáveis no fundo de saco, ligamentos úterosacros ou septo retro-vaginal; dor à mobilização uterina; massa anexiais palpáveis ou útero fixamente retrovertido³. Manifestações cutâneas podem estar presentes com lesões perineais, vaginais, inguinais ou em cicatrizes cirúrgicas¹.

Exames Complementares

Exames laboratoriais não apresentam um papel essencial no diagnóstico da endometriose. A dosagem de CA-125 não é sensível o suficiente para o *screening* da endometriose, porém, pode correlacionar-se com o grau de lesão e com a resposta ao tratamento. O papel de outras proteínas séricas e anticorpos, como a proteína 14 placentária ou anticorpos contra tecido endometrial, estão em investigação³. Recentemente, demonstrou-se uma associação entre níveis séricos elevados de leptina e endometriose, porém, estudos não suportam seu uso como instrumento diagnóstico¹⁶.

O papel da ultra-sonografia limita-se à detecção de massa ou cisto ovariano, uma vez que, sua sensibilidade na identificação de implantes endometrióticos peritonais é de apenas 11%¹, dando-se preferência a ultra-sonografia transvaginal ou transretal.

Alguns estudos sugerem que a ressonância magnética é superior aos outros métodos de imagem para diagnóstico de endometriose em pacientes com massas anexiais¹. Apresenta uma sensibilidade de 90% e especificidade de 98% para detecção de endometriomas¹. Atualmente, o principal papel da RNM baseia-se na detecção pré-operatória de lesões encobertas por aderências pélvicas e na monitorização da resposta à terapêutica clínica, uma vez que o diagnóstico esteja estabelecido¹.

O exame "gold-standard" para diagnóstico e estadiamento da endometriose é a avaliação laparoscópica. Devido à ampla variedade na apresentação das lesões endometrióticas, a sensibilidade deste método depende da experiência e da habilidade do cirurgião em reconhecer a doença. Biópsia e estudo histológico de áreas suspeitas podem auxiliar para definição diagnóstica³.

Tratamento

O manejo atual da endometriose é desafiante e envolve uma série de terapêuticas clínicas, cirúrgicas, ou uma combinação de ambas.

O tratamento clínico direciona-se a responsividade do tecido endometrial ectópico ao estrogênio, objetivando produzir um estado de pseudogestação, pseudomenopausa ou anovulação crônica. Inicialmente, este tratamento consistia no uso de anticoncepcionais orais, andrógenos como o danazol ou acetato de medroxiprogesterona. Na década de 80, o desenvolvimento dos agonistas do GnRH revolucionaram o manejo da endometriose¹⁷ (tabela1).

A cirurgia não é mais terapêutica de primeira linha⁵, e está indicada em pacientes que não respondem ao tratamento clínico ou que apresentem achados sugestivos de doença extensa como endometriomas⁵, endometriose retrovaginal ou infiltração profunda¹⁸.

Atualmente, existe pouca evidência quanto ao impacto do tratamento clínico ou cirúrgico no manejo da endometriose em mulheres assintomáticas, com achado

incidental. Discute-se o potencial da terapêutica em retardar a progressão da doença¹⁹.

Para mulheres com queixas de dor pélvica, evidenciou-se maior efetividade na resolução dos sintomas com a ablação laparoscópica a laser, no momento do diagnóstico, em comparação com o tratamento expectante²⁰. Estudos demonstram que a terapêutica clínica, com danazol ou agonistas do GnRH, está associada a uma maior recorrência dos sintomas após descontinuidade do tratamento¹⁹. Alguns serviços recomendam uma combinação do tratamento clínico e cirúrgico, com o objetivo de diminuir o tamanho das lesões pré-operatórias ou retardar a recorrência da doença no pós-operatório.

Não há evidências atuais que o tratamento farmacológico seja capaz de restaurar a fertilidade em mulheres com endometriose. Nestes casos, a terapêutica cirúrgica está relacionada a uma maior efetividade na ocorrência de gestações. Recomenda-se associar estimulantes da ovulação ou inseminação intra-uterina a fim de promover uma resposta mais eficaz.

Tratamento clínico

Anti-inflamatórios: Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são drogas comumente usadas para alívio da dor pélvica relacionada com a endometriose. Estas drogas inibem a produção de prostaglandinas provenientes dos implantes endometrióticos²¹.

Indica-se como terapêutica inicial em pacientes com dor pélvica, sem diagnóstico definido. Caso não ocorra alívio da dor, recomenda-se investigação adicional²¹.

Danazol: Andrógeno sintético, derivado da 17 a etiltestosterona⁵. O efeito do danazol resulta em anovulação por inibição da secreção de gonadotropinas hipofisárias, além de causar inibição direta do crescimento dos implantes endometrióticos, inibição de múltiplas enzimas ovarianas relacionadas com a esteroidogênese e elevação das concentrações de testosterona livre¹.

Vários estudos demonstraram que 84-92% dos pacientes apresentaram alívio da dor, efeito este que pode persistir por até seis meses após interrupção da terapêutica²². Com o uso da medicação, os implantes tendem a regredir de tamanho.

Os efeitos adversos androgênicos (acne, edema, hirsutismo, ganho de peso, dislipidemia) e hipostrogênicos (cefaléia, rubor facial, sudorese e vaginite atrofica) podem limitar seu uso.

A duração do tratamento deve ser de seis a nove meses, dependendo da extensão da doença¹³. Mais de 50% dos pacientes apresentam recorrência dos sintomas 4-12 semanas após a descontinuação da terapia⁵.

Um estudo recente demonstrou que o uso de um anel vaginal de danazol é capaz de promover alívio sintomático, com menor incidência de efeitos colaterais⁵.

Anticoncepcionais Orais: Os anticoncepcionais orais induzem decidualização e subsequente atrofia do tecido endometrial. Para a maioria das pacientes com doença leve isto resulta em alívio da dor e retardo na progressão da doença⁵.

O tratamento pode ser contínuo ou cíclico. Não há evidências de que uma terapêutica seja superior à outra, porém, a indução de amenorréia causada pela administração contínua é uma vantagem para as pacientes que apresentam dismenorréia²¹.

Os efeitos adversos geralmente são leves e bem tolerados, incluindo ganho de peso, sangramento uterino anormal, hipertensão arterial, entre outros. Não há evidências de que um tipo de anticoncepcional apresente maior eficácia

que outro no tratamento da endometriose²¹. Estudos demonstram que o tratamento com anticoncepcionais cíclicos foi estatisticamente menos eficaz que os agonistas do GnRH para alívio da dismenorréia e igualmente eficaz para tratamento da dispárea e da dor pélvica²¹. Caso não haja resposta terapêutica com uso de anticoncepcionais orais associado a anti-inflamatórios, em um período de três meses, outras abordagens terapêuticas devem ser consideradas⁵.

Progestágenos: Os agentes progestágenos têm ação semelhante aos anticoncepcionais orais, inibindo a secreção de gonadotrofinas hipofisárias, de hormônios ovarianos e promovendo decidualização e atrofia endometriótica²³.

O alívio total da dor pélvica ocorre em torno de 80% dos pacientes com endometriose moderada a severa⁵. A efetividade dos progestágenos em reduzir e eliminar implantes endometrióticos e a taxa de recorrência após o término da terapêutica não foi bem estabelecido²³.

Os efeitos colaterais incluem ganho de peso, sangramento uterino anormal, náuseas, retenção hídrica e depressão.

A duração do tratamento deve ser de seis meses²³, porém, se eficazes, podem ser usados por longos períodos¹³.

O grau de alívio sintomático com o uso de altas doses de medroxiprogesterona é comparável ao efeito do danazol e melhor que placebo¹. Dado seu baixo custo e eficácia semelhante a outras drogas, alguns serviços recomendam o uso de anticoncepcionais orais ou progestágenos como terapia inicial no tratamento da endometriose¹³.

Gestrinona: É um esteróide anti-progestacional. Promove um declínio na concentração de receptores de estrógeno e progesterona, reduz a concentração de esteróide plasmático em 50% e diminui a concentração de proteínas ligadoras de hormônios sexuais²¹. Apresenta efeitos colaterais androgênicos e anti-estrogênicos²¹.

Agonistas dos Hormônios Liberadores de Gonadotrofinas: Ligam-se aos receptores pituitários, promovendo uma inibição na secreção das gonadotropinas hipofisárias e, desta forma, suprimindo a produção estrogênica ovariana⁵.

Os análogos do GnRH estão indicados no alívio sintomático da dor pélvica e na redução do tamanho dos implantes endometrióticos²³. Antes do início da terapêutica, outras causas de dor pélvica devem ser excluídas com uma avaliação clínica completa²³.

Um estudo demonstrou a eficácia do uso de agonistas do GnRH (leuprolide) como terapêutica empírica em mulheres com suspeita de endometriose, com uma redução da dor pélvica em torno 80%, mesmo nos casos em que a doença não foi confirmada laparoscopicamente²⁴.

Inicialmente, os agonistas do GnRH promovem uma fase estimulatória e podem estar associados a um aumento da dor pélvica e diminuição da qualidade de vida, durante o primeiro mês de tratamento²⁵.

Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados a um estado hipoestrogênico e incluem fogachos, secura vaginal, insônia, diminuição da libido, depressão, cefaléia, entre outros²³. Além disso, o tratamento com agonistas do GnRH está altamente relacionado com perda de massa óssea, e, sua recuperação após término da terapêutica, em alguns casos, é incompleta²³.

Com a finalidade de minimizar os efeitos colaterais, recomenda-se alguma modificação no regime terapêutica, como a diminuição das doses de agonistas do GnRH ou a associação de estrógenos, progestágenos, bifosfonados, PTH ou calcitonina²⁶. Vários estudos demonstraram que a terapia hormonal adjuvante aos agonistas do GnRH é capaz

de promover uma diminuição dos sintomas de hipostrogenismo e proteger contra a osteoporose, sem influir em sua efetividade terapêutica²⁶.

A duração do tratamento deve ser de seis meses; não há evidências de benefício ou segurança no seu uso por tempo maior que doze meses²³.

De uma forma geral, o tratamento com agonistas de GnRH é comparável ou melhor que a terapêutica com danazol, em todos os estágios da doença²⁷, promovendo um alívio sintomático em mais de 90% dos pacientes¹³.

A recorrência de dor pélvica geralmente é maior nos casos de doença severa⁵, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes após 6 meses e 50% após 1 ano do término da terapêutica¹⁵.

Outras opções terapêuticas: Muitas drogas e hormônios estão sendo usados e testados para o tratamento e terapêutica adjuvante da endometriose, incluindo o tamoxifeno, raloxifeno, clomifeno e mifepristona²¹. A pentoxifilina, um imunomodulador, provou eficácia em estudos animais, porém, sem correlação em humanos²¹.

Terapias futuras provavelmente estarão direcionadas para os antagonistas de GnRH, moduladores seletivos dos receptores estrogênicos, antagonistas dos receptores de progesterona e inibidores da aromatase.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da endometriose está indicado nos casos em que os sintomas são severos e incapacitantes, na presença de doença avançada, ou na falha da resposta à terapêutica clínica. Dá-se preferência ao tratamento cirúrgico quando há distorção anatômica dos órgãos pélvicos, na presença de cistos endometrióticos ou de obstrução do trato digestivo ou urinário²³. É o tratamento de escolha nos casos de infertilidade com endometriose avançada¹³.

Classifica-se a cirurgia como definitiva ou conservadora. A cirurgia definitiva envolve histerectomia, associada ou não à remoção das trompas e ovários.

Alguns estudos demonstram uma taxa significativamente menor de recorrência dos sintomas com o tratamento cirúrgico em comparação ao tratamento clínico. A cirurgia conservadora está associada a uma taxa de recorrência em torno de 19% em cinco anos¹³, já a cirurgia definitiva com ooforectomia bilateral apresenta recorrência menor que 10% em dez anos¹³. Para fins de comparação, estima-se que a recorrência com o tratamento clínico seja em torno de 53% em cinco anos¹³.

Cirurgia Conservadora: Tem como principal objetivo a remoção das lesões endometrióticas com restauração da anatomia pélvica²¹. Atualmente, é um procedimento laparoscópico e oferece a vantagem da aplicação terapêutica no momento do diagnóstico, evitando a progressão da doença. Envolve a excisão, fulguração e vaporização a laser dos implantes, além de liberação das aderências associadas²³.

A laparotomia tem seu papel nos casos de aderências extensas ou doença invasiva localizada próxima a estruturas como as artérias uterinas, o ureter, a bexiga e o cólon⁶.

Desvantagens potenciais do tratamento cirúrgico incluem dano inadvertido a estruturas adjacentes, risco de infecções e formação de novas aderências pélvicas.

O alívio dos sintomas ocorre em 80 a 90% dos pacientes submetidos à ablação/ressecção cirúrgica²³.

Cirurgia Definitiva: Está indicada nos pacientes com doença severa e que não desejam novas gestações, quando sintomas incapacitantes persistem mesmo com terapêutica clínica e cirurgia conservadora, ou quando associado a

patologias pélvicas que requerem histerectomia²³. Quando possível, os ovários devem ser conservados em pacientes jovens, a fim de evitar a necessidade de reposição hormonal²³.

Apresenta uma taxa de alívio sintomático maior que 90%¹. Quando os ovários são preservados, a taxa de recorrência da doença é de 7%. Nos casos de doença avançada, mais de 1/3 dos pacientes apresentarão recorrência dos sintomas, caso a ooforectomia não seja realizada.

Ressecção nervosa: O tratamento cirúrgico da dor associada à endometriose envolve a interrupção das vias de condução da dor, com ressecção do nervo uterossacro ou neurectomia pressacral. Dois estudos demonstraram que a neurectomia pré-sacral, associada à cirurgia conservadora, é capaz de reduzir significativamente os sintomas de dismenorréia, sem efeito sobre outros tipos de dor²⁸.

Indica-se apenas em casos selecionados, como pacientes com dismenorréia incapacitante e severa, doença recorrente ou sintomas não responsivos ao tratamento inicial²³.

Associação de Tratamento Clínico e Cirúrgico

A supressão hormonal, clinicamente induzida, pode ser empregada antes do procedimento cirúrgico com o objetivo de diminuir o tamanho dos implantes endometrióticos, reduzindo a extensão da ressecção cirúrgica. Esta associação, porém, não prolonga o alívio da dor e não altera as taxas de recorrência dos sintomas ou de fertilidade²³.

Nos casos em que a remoção cirúrgica completa dos implantes não é possível, a terapêutica clínica está indicada, no pós-operatório, para tratamento da doença residual²³.

Três estudos randomizados avaliaram a eficácia do tratamento clínico pós-operatório em promover alívio adicional da dor pélvica em mulheres com endometriose. De uma forma geral, benefícios foram demonstrados com o uso de danazol, acetato de medroxiprogesterona e agonistas de GnRH21 (figura 2).

A combinação de tratamento clínico e cirúrgico não se relaciona com uma alteração na taxa de fertilidade¹.

Tratamento da Infertilidade

A ocorrência de endometriose está associada a uma maior taxa de infertilidade, porém, ela não impede completamente a concepção²⁹. Os mecanismos associados à redução da fecundidade nos pacientes com endometriose envolvem a distorção da anatomia pélvica por aderências ou endometriomas e a produção de substâncias (prostanóides, citocinas, fatores de crescimento) que são hostis à ovulação, fecundação e implantação. Porém, caso a gestação ocorra, há regressão ou resolução completa dos sintomas²⁹ (figura 2).

A maioria das medicações usadas para tratamento da dor relacionada a endometriose também foi aplicada para tratamento da infertilidade. Estudos comparando o uso destas drogas com placebo demonstram claramente que nenhuma delas resulta em uma maior taxa de fertilidade²¹. Desta forma acredita-se que não haja papel para terapêuticas clínicas no tratamento da infertilidade associada à endometriose.

O tratamento atual da infertilidade associada à endometriose, envolve o manejo expectante, cirurgia e técnicas de reprodução assistida.

É consenso que mulheres com doença severa ou moderada que desejam engravidar se beneficiam do tratamento cirúrgico, apresentando taxas de gestações pós-operatórias variando em torno de 39-50%²¹. Em contraste, para pacientes com doença leve, recomenda-se apenas tratamento expectante ou ablação laparoscópica das lesões, uma vez

que a associação destes casos com redução da fecundidade não está bem estabelecida²¹.

Técnicas de reprodução assistida aplicadas em pacientes com endometriose, associado a abordagem cirúrgica, melhoram as taxas de fecundidade, apesar dos resultados não serem tão bons quanto em mulheres que não apresentam endometriose²⁹. Acredita-se que a fertilização in vitro seja a melhor escolha para pacientes com doença severa²¹.

Conclusão

A endometriose é uma doença progressiva afetando 5-10% das mulheres na idade reprodutiva. Está relacionada a uma série de manifestações clínicas e o diagnóstico definitivo pode ser feito apenas através de uma avaliação laparoscópica. A terapêutica clínica, baseada na supressão hormonal, está associada a um alívio sintomático da dor pélvica, porém, as altas taxas de recorrência dos sintomas após a interrupção do tratamento e sua incapacidade na restauração da fertilidade limitam sua eficácia. O tratamento cirúrgico, por sua vez, relaciona-se a uma elevação nas taxas de fecundidade, com menores taxas de recorrência dos sintomas a longo prazo.

Atualmente, ainda existem muitos hiatos na compreensão da fisiopatologia da endometriose. Há necessidade de uma investigação básica a fim de elucidar os mecanismos fisiológicos pelos quais os "debris" endometriais são eliminados da cavidade peritoneal em mulheres saudáveis e como o endométrio ectópico é capaz de implantar-se no peritônio. Uma vez que os mecanismos de implantação estejam estabelecidos, uma investigação adicional do papel dos hormônios sexuais, fatores de crescimento e oncogenes no crescimento e manutenção do tecido endometrial ectópico será capaz de estabelecer as bases para compreensão da fisiopatologia da doença. Esta investigação básica deve ser complementada com estudos direcionados ao diagnóstico e tratamento da endometriose.

Droga	Mecanismo de Ação	Dose	Eficácia	Efeitos Colaterais
Danazol	Causa anovulação, diminuindo o pico de LH e aumentando a testosterona livre.	Doença leve: 200-400mg 2x/dia; Doença moderada a severa: 800mg 2x/dia.	Diminuição da dor em 84-92% dos casos. Sem efeito sobre a fertilidade.	Efeitos androgênicos, rubor facial, sudorese, retenção de líquidos, diminuição HDL e aumento do LDL
Análogos do GnRH	Agonista do GnRH, induzindo um estado de pseudo-menopausa	Leuprolide (Lupron) IM 3,75 mg/mês Goserelina (Zoladex) implanteSC 3,6mg/mês; Nafarelina (Synarel) 400-800mg/dia em spray nasal.	Comparável ao danazol	Fogachos, secura vaginal, sudorese noturna, insônia, diminuição da libido, cefaléia, perda de massa óssea.
Anticoncepcionais Oraís	Produzem estados de pseudogestação decidualização e atrofia do tecido endometrial.	Contínuo ou cíclico por 6-12 meses.	Ainda não comprovada por estudos confiáveis.	Ganho de peso, náuseas, cefaléia, HAS, sangramento de escape.
Progestágenos	Causam decidualização e atrofia do endométrio	Medroxiprogesterona (Provera) 30mg/dia VO ou (Depo-provera) IM 150mg/12 sem; Noretindrona VO 5mg/dia; Megestrol VO 40mg/dia.	Comparável ao danazol	Sangramento uterino anormal, náuseas, retenção líquidos, depressão, sem alterar fertilidade.

Tabela 1. Características das medicações frequentemente utilizadas no tratamento da endometriose. Fonte: Managing Endometriosis. **Postgraduate Medicine** 2000²⁶ IM= intra-muscular; SC= subcutâneo; VO= via oral; GnRH= Hormônio liberador de gonadotrofinas; LH= hormônio luteinizante.

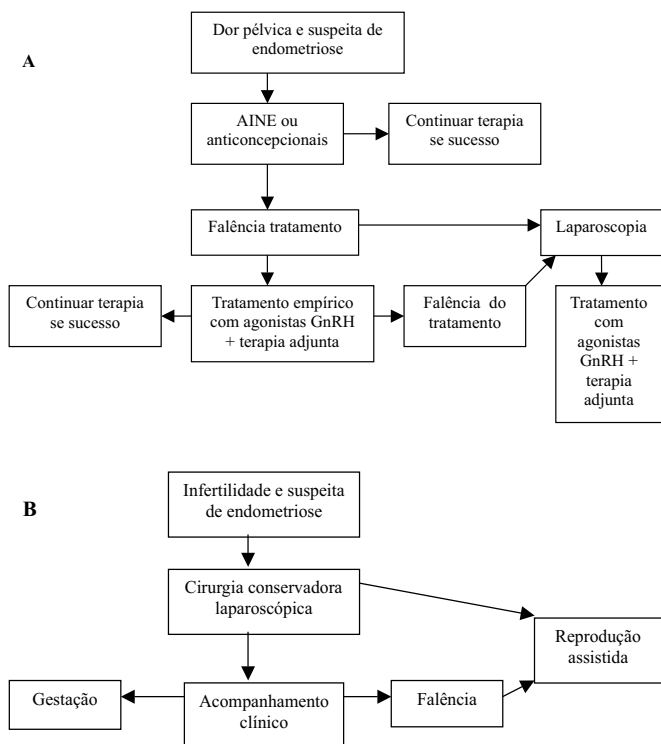


Figura 2. Recomendações terapêuticas para dor associada a endometriose (A) e para infertilidade associada à endometriose (B). Fonte: **New England Journal of Medicine** 2001- Review, Article. Treatment of Endometriosis. vol.345, no.04. AINE= antiinflamatórios não esteróides. GnRH= Hormônio liberador de gonadotropinas.

Referências:

- 1- OLIVE, D.; SCHWARTZ, L. Endometriosis. **N Engl J Med**; 1993, 328:1759-1769.
- 2- LEOVIC, D. et al. Immunology of Endometriosis. **Immunology and Allergy Clinics of North America**; 2002, 22:3.
- 3- SCHENKEN, R. Pathogenesis, Clinical Features, and Diagnosis of Endometriosis. **UpToDate**; 2002,10:1.
- 4- LU PY, O. Endometriosis: Current Management. **Mayo Clinic Proc**;1995, 70:453-463.
- 5- MINJAREZ, D.; SCHLAFF, W. Update on the Medical Treatment of Endometriosis. **Current Reprod Endocrinology**; 2000, 27:3.
- 6- GEIST, S. The Viability of Fragments of Menstrual Endometrium. **Am J Obstet Gynecol**; 1993, 25:751.
- 7- HALME, J.; HAMMOND, MG. et al. Retrograde Menstruation in Healthy Women and in Patients with Endometriosis. **Obstet Gynecol**; 1984,140:85.
- 8- STEELE, RW. et al. Immunologic Aspects of Human Endometriosis. **Am J Reprod Immunol**; 1984, 6:33.
- 9- JENKINS, S. et al. Endometriosis: Pathogenic Implications of the Anatomic Distribution. **Obstet Gynecol**; 1986, 67:335-338.
- 10- ROBBINS, S. et al. Endometriose. **Patologia Estrutural e Funcional**; 1994, 23:950-951, 5ª. Ed.
- 11- ERZEN, M. et al. Endometriosis Associated Ovarian Carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinoma as suggested by a nested case-control study. **Gynecol Oncol**; 2001, 83:100.

- 12- THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis. **Fertil Steril**; 1997, 68:1070-1074.
- 13- WELLBERY, C. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. **Am Fam Physic**; 1999, 60:6.
- 14- VERCELLINI, P. et al. Endometriosis and Pelvic Pain: relation to disease stage and localization. **Fertil Steril**; 1995, 65:299.
- 15- CARAVAN, T. et al. Managing Endometriosis. **Post Grad Med**; 2000, 107:213-224.
- 16- VIGANO, P. et al. Serum Leptin Concentrations in Endometriosis. **J Clin Endocrinol Metab**; 2000, 85:2483-2487.
- 17- WALLER, KG. et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for the Treatment of Endometriosis: Long-Term Follow-Up. **Fertil Steril**; 1993, 59:511.
- 18- SCWEPPE, KW. Surgery versus Medical Therapy: Medical Approach. **Program and Abstracts from the Third World Congress on COGI**; 2002.
- 19- SCHENKEN, R. Treatment of Mild/Minimal Disease. **Program and Abstracts from the Third World Congress on COGI**; 2002.
- 20- SUTTON, C. et al. Follow-up Report on a Randomized Controlled Trial of Laser Laparoscopy in the Treatment of Pelvic Pain Associated with Minimal to Moderate Endometriosis. **Fertil Steril**; 1997, 68:1070-1074.
- 21- OLIVE, D. et al. Treatment of Endometriosis – Review Article. **N Engl J Med**; 2001, 345:266-275.
- 22- BAYER, SR. Medical Treatment: Danazol. **Endometriosis Contemporary Concepts in Clinical Management**; 1989,169-187.
- 23- SCHENKEN, R. Classification and Treatment. **UpToDate**; 2002, 10:1.
- 24- LING, WF. The Pelvic Pain Group – Randomized Control Trial of Depot Leuprolide in Patients with Chronic Pelvic Pain and Clinically Suspected Endometriosis. **Obstet Gynecol**; 1999, 93:51-58.
- 25- MILLER, JD. Quantification of Endometriosis Associated Pain and Quality of Life During the Estimulatory Fase of Gonadotropin- Releasing Hormone Agonist Therapy: A Double Blind Randomized Placebo -Controlled Trial. **Am J Obstet Gynecol**; 2001, 182:1483-1488.
- 26- SURREY, ES. Add-back Therapy and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in the Treatment of Patients with Endometriosis: Can a Consensus be Reached? Add-back Consensus Working Group, **Fertil Steril**; 1989, 71:420.
- 27- WHEELER, JM. Depot Leuprolide versus Danazol in Treatment of Women with Symptomatic Endometriosis Efficacy Results. **Am J Obstet Gynecol**; 1990,167:1367.
- 28- CANDIANI, GB. et al. Pressacral Neurectomy for the Treatment of Pelvic Pain Associated with Endometriosis: A Controlled Study. **Am J Obstet Gynecol**, 1992,167:100-103.
- 29- BARBIERI, R. Endometriosis and Infertility. **Up To Date**; 2002, 10:1.

Recebido em 28-03-2003

Revisado em 10-04-2003

Aceito em 25-04-2003

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

ANTICORPOS ANTI-ILHOTAS PANCREÁTICAS EM PACIENTES DIABÉTICOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DUPLO RIM-PÂNCREAS¹

João Carlos Domingues Repka¹
João Eduardo Leal Nicolluzzi²
Michel Wentz Antunes³
Rodrigo Theodoro Bellia³
Carlos Gustavo W.C. Marmanillo⁴
Mario Luiz Luvizotto⁵
Pedro Ernesto Caron⁶

Descritores: Transplante Reno-pancreático, Diabetes Mellitus Tipo 1, Anticorpos Anti-ilhotas Pancreáticas.
Key Words: Kidney-pancreas Transplantation, Diabetes Mellitus Type 1, Islets Cells Antibodies.

Resumo

Introdução: O transplante pancreático (TP) para o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 1 tem tido sucesso comprovado nos últimos anos. Diversos estudos sugeriram que o diabetes mellitus resulta de uma reação autoimune contra as células beta pancreáticas. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) em pacientes diabéticos submetidos ao transplante de rim e pâncreas. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliados doze pacientes submetidos ao transplante simultâneo de rim e pâncreas no Hospital Angelina Caron, idade média de 28,5±8,04 anos, tempo médio de doença de 15,5±6,08 anos sendo que 100% dos pacientes apresentavam anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) antes do transplante. O ICA foi detectado pelo método da imunofluorescência indireta, usando cortes de pâncreas humano criopreservados e anticorpos de coelho anti-IgG humana conjugados à fluoresceína. Foram coletadas amostras de soro uma hora antes do transplante e nos subseqüentes trinta e sessenta dias. **Resultados:** No seguimento de sessenta dias do transplante simultâneo de rim e pâncreas todos os pacientes apresentavam-se normoglicêmicos, independentes do uso de insulina e função renal normal. Antes do procedimento todos os pacientes apresentavam ICA e glicemia média de 327,44±80,81mg/dl, trinta dias depois do procedimento os valores do ICA permaneceram os mesmos e a glicemia média era de 91,60±8,02mg/dl. Sessenta dias mais tarde os valores de ICA apresentaram outra vez os mesmos resultados que os do pré-transplante e a glicemia média era 91,63±11,37mg/dl. Diferenças significativas foram observadas entre as glicemias do pré-transplante e as dos 30 e 60 dias subseqüentes (p=0,0376, p=0,0272), mas nenhuma diferença significativa foi observada entre as médias dos 30º e 60º dias após o transplante (p=0,649). **Conclusão:** Em um seguimento de sessenta dias após o transplante simultâneo de rim e pâncreas, os níveis séricos de ICA permanecem os mesmos daqueles pré-existentes antes do procedimento. A presença destes anticorpos não influencia a liberação de insulina e o status normoglicêmico após o transplante. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003; 3:95 - 98**

Abstract

Background: Pancreatic transplantation (PT) for treatment of type 1 diabetic patients has been proving increasingly success in recent years. Several studies suggested that insulin-dependent diabetes mellitus results from an autoimmune reaction against pancreatic islet beta

cells. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the islet cells antibodies (ICA) in diabetic patients undergoing kidney-pancreas transplantation. **Patients and Methods:** Twelve patients submitted to simultaneous kidney-pancreas transplantation at Angelina Caron Hospital, were evaluated. Patient's age mean was 28,5±8,04 years-old, time of illness 15,5±6,08 years and 100% presented islet cells antibodies (ICA) before the transplant. The ICA was searched by indirect immunofluorescence assay, using cryofixed human pancreas and fluorescein-coupled rabbit anti-human IgG in seric samples collected one hour before the transplant, thirty and sixty days later. **Results:** In the follow-up of sixty days after kidney-pancreas transplantation all the patients were insulin-free and presented normal kidney function. Previous to the transplantation all the patients presented ICA and the glycaemia rate was 327,44±80,81mg/dl. Thirty days after the procedure ICA remained the same and glycaemia was 91,60±8,02mg/dl. Sixty days later the glycaemia was 91,63±11,37mg/dl and ICA presented again the same results to the pre-transplant samples. Significant differences were observed between the pre-transplantation glycaemias values and the 30 and 60 subsequent days (p=0,0376, p=0,0272). No significant differences were observed between the mean of the 30th and 60th day after transplantation (p=0,649). **Conclusion:** In a follow-up of sixty days after pancreatic transplantation, levels of ICA were the same of those preexisting before the procedure. The ICA did not influence in insulin release and in normoglycemic status after transplant. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003; 3:95 - 98**

Introdução

No Brasil de acordo com dados do Ministério da Saúde existem atualmente 5,7 milhões de diabéticos, 5 a 10% destes são insulino dependentes, ou seja, destes 570 mil, em 10 anos, 15% correspondentes a 85 mil pacientes desenvolverão insuficiência renal terminal. O transplante de pâncreas (TP) é a única terapêutica capaz até o momento de devolver a estes pacientes o estado euglicêmico constante e fisiológico, sendo o seu maior índice de sucesso alcançado quando em associação ao transplante renal²¹. Diversas evidências confirmam a etiologia autoimune do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), associada a fatores genéticos e ambientais, que em conjunto influenciam e determinam o seu início¹⁶. Para o rastreamento dos pacientes suscetíveis à doença, é utilizada a pesquisa de autoanticorpos anti-insulina, anti-ilhotas (ICA) e anti-descarboxilase do ácido glutâmico. Além destes, são também mencionados anticorpos anti-carboxipeptidase H, anti-proteína do leite de

1 - Setor de Bioquímica do Serviço de Transplantes do Hospital Angelina Caron. Curso de Medicina do CCBS da PUC-PR.

2 - Programa de Transplante Hepático e Pancreático do Hospital Angelina Caron. Curso de Medicina do CCBS da PUC-PR.

3 - Curso de Medicina da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

4 - Serviço de Nefrologia do Hospital Angelina Caron. Curso de Medicina do CCBS da PUC-PR.

5 - Serviço de Nefrologia do Hospital Angelina Caron. Serviço de Clínica Médica da UFPR.

6 - Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Angelina Caron.

E-mail: repka@hospitalcaron.com.br

vaca e a beta-lactoglobulina^{2,6}. Apesar dos conhecimentos sobre sua fisiopatologia terem evoluído sensivelmente nos últimos anos, contribuindo para o melhor conhecimento da heterogeneidade clínica e reformulação da sua classificação, os mecanismos que levam à destruição das células beta do pâncreas ainda não estão plenamente esclarecidos. Existem evidências que associam o DM-1 com antígenos de histocompatibilidade (HLA) classe II os quais se relacionam com processos de autoimunidade. Os haplótipos DR3 ou DR4 têm suas presenças demonstradas em 95% dos pacientes portadores de DM1, separadamente, e a presença de ambos atinge a porcentagem de 60% nestes pacientes. Na população normal a positividade do DR3 ou DR4 chega ser de 30%^{2,3}. Os ICA estão presentes em 60 a 90% dos pacientes com DM1 recém diagnosticada, sendo que em indivíduos normais esta ocorrência é de apenas 0,5%⁵.

O transplante de pâncreas além de proporcionar aos pacientes estado euglicêmico e normalização da função renal²⁰, tem se mostrado importante na estabilização e até reversão de algumas complicações crônicas do DM1²³. Dados de literatura demonstram também que é maior a sobrevivência do paciente diabético submetido a transplante reno-pancreático (TPRS) comparado ao transplante de rim isolado⁵. O inconveniente do transplante duplo de rim e pâncreas em comparação com o transplante isolado de rim são os maiores índices de infecções, rejeição e do número de readmissões hospitalares⁴. Isto se deve, sobretudo ao maior nível de imunossupressão necessária devida à imunogenicidade pancreática^{19,20}.

Os resultados recentes de grandes séries vêm reforçar o fato de que há muito tempo, o transplante pancreático deixou de ser uma terapêutica experimental assumindo papel de destaque no manejo do diabético tipo 1²⁰. Este estudo tem por objetivo avaliar a presença de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas em pacientes diabéticos submetidos ao transplante duplo de rim e pâncreas.

PACIENTES E MÉTODOS

Casuística

Até a presente data, no Hospital e Maternidade Angelina Caron foram transplantados 26 pacientes diabéticos, com transplante duplo de rim e pâncreas, dos quais 12 pacientes fazem parte desta casuística, sendo 58,33% do sexo feminino e 41,67% do sexo masculino. Apresentavam idade média de 28,5±8,04 anos, tempo médio de doença (TD), de 15,5±6,08 anos e 100% anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) antes do transplante (Tabela 1).

PACIENTES	SEXO	IDADE	TD	ICA	DOENÇAS ASSOCIADAS
1	F	42	23	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
2	F	20	14	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
3	M	21	19	1/25	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
4	M	30	12	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia e neuropatia autonômica
5	M	45	28	1/625	Insuficiência renal crônica, retinopatia
6	F	28	14	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
7	F	22	10	1/25	Insuficiência renal crônica, retinopatia e neuropatia autonômica
8	F	29	16	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
9	M	33	21	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
10	F	23	9	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia e neuropatia autonômica
11	F	25	11	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia, hipertensão e neuropatia autonômica
12	M	24	9	1/125	Insuficiência renal crônica, retinopatia e neuropatia autonômica

Tabela 1 - Demonstrativo da casuística

O Transplante Reno-pancreático

Após a avaliação multidisciplinar e clínica e sendo constatada a real indicação de transplante, o paciente é avaliado imunologicamente e enquadrado na lista única para transplantes, regida pela central de órgãos do Estado do Paraná onde aguardará a oportunidade de doação. Não se trata, realmente de um transplante, mais sim de um implante, pois os rins e o pâncreas nativos são preservados e são implantados o pâncreas do doador na fossa ilíaca direita e o rim na fossa ilíaca esquerda e a circulação sanguínea feita através da artéria e veias ilíacas²⁰.

Esquema de Imunossupressão

Após o transplante e de acordo com o protocolo do serviço de transplantes do Hospital e Maternidade Angelina Caron, são utilizadas as seguintes drogas imunossupressivas: indução de imunossupressão com basiliximab 20 mg EV no per-operatório e outra dose no quarto dia pós-operatório. O tacrolimus é iniciado quatro horas após o transplante, na dose de 0.1 a 0.2 mg/kg oral dividida em duas tomadas, buscando estabelecer nível sérico entre 15-20 ng/mL nos primeiros três meses. Também quatro horas após o transplante inicia-se o micofenolato mofetil 2g/dia em 2-4 doses. Esta dosagem é reduzida nos casos de intolerância gastrointestinal ou leucopenia (< 3000/mm³). A corticoterapia foi feita EV com metilprednisolona 500 mg em bolo no per-operatório, seguida de 250 mg no pós e paulatinamente reduzida até 30 mg/dia de prednisona oral do sétimo pós-operatório²⁰.

Dosagem de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas

Foi utilizado o método de imunofluorescência indireta, usando secções criopreservadas de pâncreas humano do tipo O negativo e anticorpos de coelho anti-IgG humana (Dakopatts®), diluído a 1/10. Nas amostras positivas, foram testadas as diluições de fator 5, de 1/5 até 1/625^{7,9}.

Avaliações Estatísticas

Foi utilizado o método de ANOVA para as comparações entre as médias das glicemias, adotando-se p≥0,05 para rejeição da hipótese nula.

RESULTADOS

De acordo com a tabela 2, observa-se que os títulos de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas não se alteraram após o transplante de pâncreas e em vigência do esquema imunossupressivo proposto.

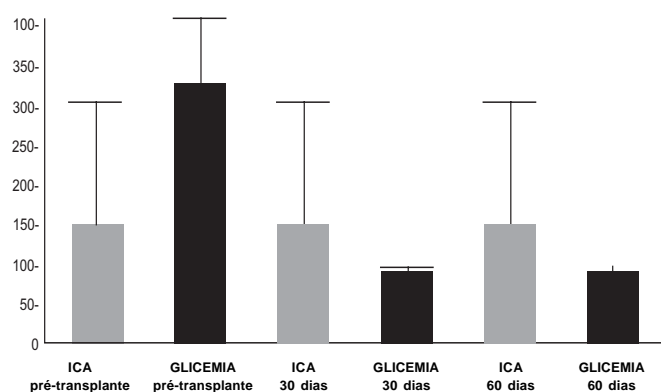
Tabela 2 - Resultados das dosagens de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas por imunofluorescência indireta em soros de pacientes diabéticos submetidos ao transplante reno-pancreático :

Pacientes	Pré-Transplante		Pós-transplante			
	ICA	GLICEMIA (mg/dl)	30 dias		60 dias	
			ICA	GLICEMIA (mg/dl)	ICA	GLICEMIA (mg/dl)
1	1/125	316,8	1/125	106,3	1/125	92,5
2	1/125	234,0	1/125	76,5	1/125	93,8
3	1/25	357,2	1/25	83,4	1/25	98,5
4	1/125	476,6	1/125	98,3	1/125	75,7
5	1/625	282,5	1/625	84,6	1/625	84,3
6	1/125	289,6	1/125	96,8	1/125	97,1
7	1/25	354,6	1/25	98,2	1/25	76,4
8	1/125	265,5	1/125	87,6	1/125	84,6
9	1/125	238,8	1/125	93,7	1/125	81,4
10	1/125	349,4	1/125	91,3	1/125	99,5
11	1/125	475,7	1/125	87,8	1/125	113,2
12	1/125	288,6	1/125	94,7	1/125	102,6

Todos os pacientes apresentavam-se euglicêmicos, independentes do uso de insulina exógena e com função renal normal após sessenta dias do transplante duplo de rim e pâncreas. A glicemia média anterior ao transplante dos 12 pacientes avaliados foi de $327,44 \pm 80,81$ mg/dl, trinta dias após foi de $91,60 \pm 8,02$ mg/dl e sessenta dias após $91,63 \pm 11,37$ mg/dl. Houve diferença estatisticamente significativa entre a média das glicemias pré-transplante e no 30 ($p=0,0272$) e 60 dias subseqüentes ($p=0,0376$). Entre as médias obtidas no 30º e 60º dias não houve diferença significativa ($p=0,649$).

O gráfico 1 demonstra o comportamento das dosagens médias de glicemia e da titulação de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas.

Gráfico 1 - Médias e desvios-padrões das glicemias e titulações de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas em pacientes diabéticos submetidos ao transplante simultâneo de rim e pâncreas no Hospital e Maternidade Angelina Caron



Discussão

Os anticorpos anti-ilhota pancreática (ICA) são elementos que definem a participação de fenômenos auto-imunes em algum momento do processo patogênico da DM1¹⁰. Esses anticorpos são convencionalmente referidos como anticorpos citoplasmáticos, tendo como base a possível localização intracelular de seu ou seus antígenos¹⁶. São detectados pela imunofluorescência indireta convencional e reagem com todas as células das ilhotas, não são espécie-específicos¹⁵ e podem resultar de uma resposta auto-imune policlonal¹⁹. São anticorpos da classe IgG, preferencialmente da classe IgG₁¹¹. De modo geral, 50% dos ICA fixam complemento atingindo 78% quando são estudados apenas diabéticos tipo 1 recentes⁹. No presente estudo, optou-se pela utilização da técnica de imunofluorescência indireta sobre secções criopreservadas de pâncreas humano, por ser esta a alternativa disponível e acessível para esta finalidade e ainda, porque a intenção deste estudo não é diagnosticar o DM1⁷ através da pesquisa de anticorpos anti-ilhotas, mas avaliar a presença destes anticorpos e seu comportamento após o transplante pancreático sob imunossupressão.

Assim sendo, caberia indagar, como se comportam estes anticorpos em pacientes diabéticos transplantados de pâncreas? Estariam estes anticorpos disponíveis e atuantes sobre o novo pâncreas? Qual seria a participação da imunossupressão neste contexto? Estas respostas, ainda não foram de todo obtidas, contudo, algumas considerações poderão ser feitas, em base à escassa literatura disponível e aos resultados deste estudo. A participação dos mecanismos imunocelulares na patogênese do diabetes tipo 1 deve ser analisada dentro de um contexto dinâmico da resposta imune, sendo possível que alterações periféricas não reflitam o processo *in situ*. No presente estudo observou-se que o transplante de pâncreas não alterou o perfil sorológico dos

pacientes diabéticos no seguimento de 60 dias, contudo, estes anticorpos não influenciaram a liberação de insulina no pâncreas implantado, pois as glicemias dos pacientes encontram-se dentro da normalidade (tabela 2). A lesão imunológica pancreática que define a instalação do diabetes tipo 1, caracteriza-se por uma diminuição da massa total de células beta, decorrente de um processo destrutivo específico para as mesmas^{1,3,5,7,8,9}. Este processo, apresenta um infiltrado inflamatório peri e intra-insular com predomínio de linfócitos, localizado principalmente na cauda do pâncreas e é denominado insulite⁸. Estudos histológicos realizados em autópsias de diabéticos tipo 1 recentes têm evidenciado que o comprometimento das ilhotas não é uniforme⁸. Ao lado de ilhotas já atroficas, desprovidas apenas de célula beta, onde a insulite está quase ausente, observam-se ilhotas com células beta funcionantes com e sem insulite e ilhotas com neoformação de células beta oriundas das células centro-acinares e ductos pancreáticos^{1,7,9,10,13}. A insulite foi evidenciada em 78% de biópsias de diabéticos tipo 1 recentes, não sendo observada em pacientes com diabetes tipo 2¹³. Utilizando-se anticorpos monoclonais, em pâncreas obtido em autópsia de um paciente diabético tipo 1 recente, evidenciou-se um predomínio de linfócitos T ativados, possivelmente citotóxicos, e uma menor frequência de linfócitos T auxiliares, células killer e killer naturais e ausência de macrófagos ou monócitos⁷. Os linfócitos B também faziam parte do infiltrado, situando-se na proximidade dos vasos, interstício e na periferia das ilhotas. Em algumas ilhotas havia depósito de IgG e do componente C9 do sistema complemento³. Posteriormente, esses dados foram confirmados, acrescidos da observação de que a expressão dos antígenos de classe II ocorreria apenas em células beta funcionantes concomitante ou não à insulite, permanecendo em questionamento os fatores que induziram a essas alterações⁷. A insulite constitui um importante subsídio na conceituação do diabetes tipo 1 como doença auto-imune^{1,7,8,9,10}, caracterizando a participação efetiva dos mecanismos imunocelulares na patogênese da doença⁷. O achado de ilhotas sem células beta funcionantes à época de eclosão da moléstia, veio ratificar a latência de entidade clínica. Os estudos sobre as alterações imunocelulares em pacientes com diabetes tipo 1 têm evoluído lentamente quando em comparação aos conhecimentos adquiridos sobre os aspectos auto-imunes humorais^{10,11,13,14,16}. Alguns achados, *in vivo*, inferem a participação da imunidade celular na patogênese do diabetes tipo 1, como a ocorrência de hiperglicemia em camundongos atímicos após transferência de linfócitos de pacientes com diabetes tipo 1 recente¹².

Assim sendo, a lesão pancreática por processo auto-imune, pode ser conseqüência da ação de anticorpos fixadores de complemento direcionados a epitopos das células beta¹⁵, pode ser também, conseqüência da ação lítica de linfócitos T citotóxicos, ou ainda, do somatório dos componentes de resposta imunológica²³. Neste estudo ficou evidente que apesar da existência de anticorpos anti-ilhotas, o pâncreas recém implantado em diabéticos transplantados não sofreu sua ação. Deve-se considerar importante a imunossupressão neste contexto com a utilização de drogas inibidoras de IL2, o que impediria a sensibilização do organismo receptor aos epitopos do pâncreas implantado.

Conclusão

Os níveis séricos de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas, pré-existent em pacientes diabéticos submetidos ao transplante duplo reno-pancreático e mantidos sob imunossupressão, não diminuem sua titulação sérica e não interferem na função do pâncreas implantado, num seguimento de sessenta dias.

Referências:

- 1- ALVIGGI, L.; HOSKINS, P. J. et al. Pathogenesis of insulin-independent diabetes: a role for activated T lymphocytes. **Lancet**; 1984, 2 :4-6.
- 2- ANDREANI, D. et al. Prediction, prevention and early intervention in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. **Diabetes/Metabolism Reviews**; 1991, 4:61-77.
- 3- BAEKKESKCV, S.; NIELSEN, J. H. et al. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. **Nature**; 1982, 298:167-169.
- 4- BECKER, B.N.; BRAZY, P.C.; BECKER, Y.T. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. **Kidney Int**; 2000, 57(5):2129-2135.
- 5- BOITARD, C.; BONIFÁCIO, E. et al. Immunology and Diabetes Workshop. Report on the third International Workshop in the Standardisation of cytoplasmic islet cell antibodies. **Diabetologia**; 1998, 31:(7)451-452.
- 6- BONIFACIO, E. et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of Insulin-dependent Diabetes. **Lancet**; 1990, 335:1147-1149.
- 7- BOTTAZZO, G. F.; DEAN, B. M. et al. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulines. **N. Engl. J. Med**; 1985, 313:353-360.
- 8- BOTTAZZO, G. F.; FLORIN-CHRISTENSEN, A.; DONIACH, D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. **Lancet**; 1974, 2:1279-1282.
- 9- BOTTAZZO, G. F.; GORSUCH, A. N. et al. Complement-fixing islet-cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage. **Lancet**; 1980, v. 1, p. 668-672.
- 10- BOTTAZZO, G. F.; PUJOL-BORREL, R.; GALE, E. A. M. Etiology of diabetes: the role of autoimmune mechanisms. In: Alberti, K. G. M. M.; KRAL, L. P. (eds.). **The diabetes annual 1**; 1987, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, p. 15-38.
- 11- BRUINING, G. J.; MOLENAAR, J. et al. Clinical time-course and characteristics of islet cell cytoplasmic antibodies in childhood diabetes. **Diabetologia**; 1984, 26:24-29.
- 12- BUSCHARD, K.; MADSBAD, S.; RYYGGAARD, J. Passive transfer of diabetes mellitus from man to mouse. **Lancet**; 1978, 1:908-910.
- 13- BUSCHARD, K.; MADSBAD, S.; RYYGGAARD, J. Suppressor cell activity in patients with diagnosed newly insulin-dependent diabetes mellitus: a prospective study. **J. Clin. Lab. Immunol**; 1983, 8:19-23.
- 14- BUSCHARD, K.; ROPKE, C. et al. T lymphocyte subsets in patients with newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes: a prospective study. **Diabetologia**; 1986, 25:247-251.
- 15- CAMPBELL, I. L.; BIZIL, J. K. et al. Interferon-g induces the expression of HLA-A-B-C, but not HLA-DR on human pancreatic β -cells. **J. clin. Endocrinol. Metabol**; 1986,1983, 62(6):1101-1109.
- 16- CASTANO, L.; EISENBARTH, G.S. Type I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. **Annu Rev Immunol**; 1990, 8:647-651.
- 17- COLMAN, P. G.; NAYAK, R. C. et al. Binding of cytoplasmic islet cell antibodies is blocked by human pancreatic glycolipid extracts. **Diabetes**; 1987, 37 : 645-652.
- 18- DOBERSEN, M. J.; SCHARFF, J. E. et al. Cytotoxic autoantibodies to beta cells in the serum of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med**; 1980, 303:1493-1498.
- 19- KINKHABWALA, M.; WILKINSON, A.; DANOVITCH, G. et al. The role of whole organ pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes. **Am J Surg**; 1996, 171: 516-20.
- 20- NICOLUZZI, J. E. L.; MARMANILLO, C. G. W. C.; REPKA, J. C. D. Transplante simultâneo rim-pâncreas: realidade para o diabético tipo1 com insuficiência renal terminal. **Endocrinol Diabetes Clin Exp**; 2002, II(3):29-32.
- 21- SOLLINGER, H.W.; VERNON, W.B.; D'ALESSANDRO, A.M. et al. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. **Surgery**; 1989, 106:685-691.
- 22- STRATTA, R.J. Impact of pancreas transplantation on the complications of diabetes. **Current Opinion Organ Transpl**; 1998, 3(4): 258-73.
- 23- SUTHERLAND, D.E.R.; GRUENNER, R.W.G.; DUNN, D.L. et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. **Annals of Surgery**; 2001, 233(4): 463-501.

Recebido em 09-04-2003

Aceito em 29-04-2003

ARTIGO ORIGINAL

TERAPÊUTICA COM GLICOCORTICÓIDES E CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR

Fernanda Ziger¹
Carlos Magro²
Marcelo Gehlen³
Marília B Silva²
Thelma L Skare²

Descritores: catarata; corticóide, prevalência
Key Words: cataract, corticosteroid, prevalence

Resumo

O presente estudo teve por finalidade estudar a prevalência de catarata em pacientes reumáticos usuários crônicos de corticóide, procurando-se correlacionar o seu aparecimento com tempo de uso e dose cumulativa total do medicamento assim como com a patologia reumática para a qual o paciente era tratado. Foram estudados 27 pacientes reumáticos, usuários de corticóide, com exame de lâmpada de fenda e calculando-se o tempo de uso e doses cumulativas em prednisona ou equivalente. Encontrou-se uma prevalência de 18,52% de cataratas não sendo possível demonstrar correlação com dose cumulativa do medicamento ($p=0,231$) ou com o tipo de patologia reumática. Apesar do tempo médio de uso de corticóide ter sido maior entre os pacientes que apresentaram catarata, esta correlação não demonstrou significância estatística ($p=0,694$). Os autores concluem que esta complicação é relativamente comum e que mais estudos são necessários para melhor entender o processo fisiopatológico implicado na sua formação.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:99-100

Summary

This study was done to know cataract prevalence in rheumatic patients who used corticosteroid chronically and to correlate it to time and total corticosteroid dose as well as with the disease that required such treatment. We studied 27 rheumatic patients for cataract with slit lamp and calculated the total dose of steroids in prednisone or equivalent as well as the treatment time. We found an 18,52% prevalence and no correlation with cumulative dose ($p=0,231$) or with the base pathology. Although the treatment length was greater in the group with cataract no statistical significance could be found ($p=0,694$). The authors conclude that cataract is a relative common complication of steroid's use and that major studies are needed to understand the pathophysiologic process of its formation.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:99-100

Introdução

O uso prolongado de glicocorticóides tem sido associado com muitos efeitos colaterais. Entre os órgãos potencialmente afetados pelo uso desta medicação estão os olhos, tendo sido notado um aumento na incidência de catarata subcapsular posterior e de glaucoma em seus usuários. O aparecimento de catarata, assim como de osteoporose induzida por corticosteróides, é um dos poucos efeitos colaterais que não se beneficia com a administração do medicamento em dias alternados e que, por este motivo, muitas vezes limita o seu uso¹.

O mecanismo responsável pelo aparecimento de catarata associada a corticoterapia é desconhecido e, até o momento, não existe um tratamento efetivo exceto a remoção cirúrgica do cristalino com substituição das lentes opacificadas. No intuito de tentar melhor conhecer estes efeitos colaterais relacionado ao uso crônico de glicocorticóides e para tentar desenvolver medidas profiláticas, o presente estudo foi elaborado, onde tentou correlacionar o aparecimento de catarata subcapsular posterior em portadores de patologias reumáticas com tempo de uso e dose cumulativa total do medicamento. Procurou-se também verificar se os pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) são ou não mais susceptíveis a este tipo de efeito colateral.

Material e métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, ligado ao Instituto de Pesquisas do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR. Foram estudados 27 pacientes reumáticos, acompanhados pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, usuários crônicos de glicocorticóide por via oral, com idade entre 15 e 68 anos (média: 38,56 \pm 13,02), sendo 26 mulheres e 1 homem.

As doenças que levaram à indicação de uso deste medicamento eram lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 20 deles; lúpus discóide (LED) em 1; artrite reumatóide (AR) em 3; Síndrome de Sjögren (SS) em 1; e outras vasculites em 2. O tempo de duração da doença variou entre 1 e 21 anos e o tempo de uso do glicocorticóide ficou entre 8 e 240 meses. A dose cumulativa utilizada desta droga variou entre 2,18g e 62,53g de prednisona ou equivalente (média de 14,63g \pm 15,34g).

O diagnóstico de catarata foi feito pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda; os pacientes foram avaliados sempre pelo mesmo examinador. Excluíram-se pacientes com patologias retinianas ou outras alterações oculares que pudessem diminuir a acuidade visual ou causar catarata secundária através do exame de oftalmoscopia indireta.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e de contingência e pelos testes Exato de Fisher e Mann-Whitney. Nível de significância adotado de 5%.

Resultados

Dos 27 pacientes estudados, 6 (18,52%) apresentaram evidências de catarata.

Estudando-se a relação entre o tempo de doença e a presença de catarata verificou-se não existir correlação entre estas duas variáveis (exato de Fisher; $p=0,6122$).

Apesar do tempo médio de uso de corticóide ter sido

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
2-Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
3- Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail tskare@onda.com.br

maior entre os pacientes que apresentaram catarata, não existiram evidências suficientes para afirmar que o tempo de uso causa uma maior incidência de catarata, pelo Teste de Mann-Whitney ($p=0,694$) (tabela1).

TABELA 1 - CATARATA E TEMPO MÉDIO DE USO DE CORTICÓIDE PACIENTES	
	TEMPO MÉDIO DE USO DE CORTICÓIDE (tempo em meses \pm desvio padrão)
Com catarata (n=5)	63,00 \pm 99,52
Sem catarata(n=22)	33,59 \pm 23,44

n = número de pacientes da amostra estudada; $p=0,694$

Estudando-se a correlação entre dose cumulativa total ingerida de corticóide e a presença de catarata observou-se que não existem evidências para afirmar que existe correlação entre estas duas variáveis (Mann Whitney; $p=0,231$) (gráfico 1).

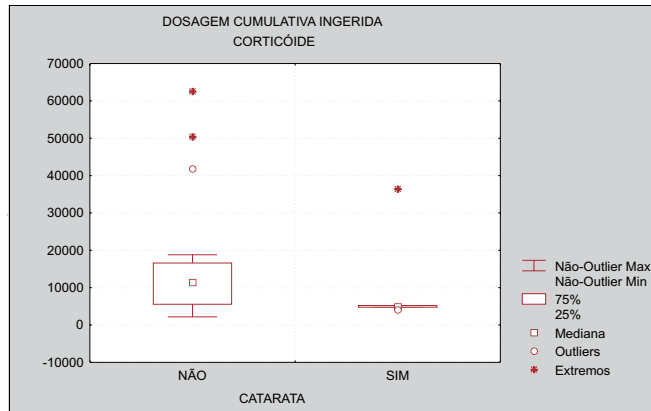


Gráfico1- Relação entre dose cumulativa total de corticosteróide (prednisona) e incidência de catarata

Por último, procurou-se estudar se a presença de catarata estava relacionada com o diagnóstico de LES, também não se encontrando correlação (Exato de Fisher; $p=0,6122$).

Discussão

A catarata resulta da opacificação do cristalino e é classificada, de acordo com a sua localização anatômica, em cortical, nuclear e subcapsular posterior. Esta última se desenvolve na linha justamente anterior à cápsula posterior e aparece facilmente à oftalmoscopia direta como uma coleção discóide de vacúolos que se destaca sobre o reflexo vermelho da retina e que se move em direção oposta ao movimento do olhar². A catarata subcapsular posterior é a que causa maiores prejuízos para a visão e é responsável pelo grande número das extrações de lentes².

A associação entre ocorrência de catarata subcapsular posterior com o uso de corticóides é conhecida de longa data. Embora não exista uma explicação amplamente aceita para esta associação, vários mecanismos têm sido propostos. Entre eles³:

- (a) Falha dos sistemas reguladores da osmose por inativação da bomba de Na+K+ATPase, ocorrendo acúmulo de água e flutuação do índice de refração;
- (b) Acúmulo de radicais livres (principalmente de oxigênio) pela perda de função do glutathione, causando dano a proteínas e a membrana;
- (c) Aumento transitório, porém marcante da glicose intracelular e formação de aglomerados de proteínas glicosiladas;
- (d) Flutuação da síntese de citocinas causando perturbação em mecanismos de proteção como bomba de íons e vias metabólicas antioxidantes.

Os dados encontrados na literatura acerca da ocorrência de catarata subcapsular posterior são contraditórios. Black e cols notaram associação da ocorrência de catarata com a dose de corticóide utilizada, não sendo encontrada

em usuários de menos do que 10mg/dia de prednisona⁴. Entretanto este caráter dose-dependente não foi confirmado por outros autores, tendo esta complicação sido descrita, inclusive, em casos de uso de esteróides inalatórios para tratamento de asma brônquica⁵.

Neste estudo existiu uma tendência para que o tempo de uso do medicamento estivesse associado ao aparecimento de catarata, embora não se tenha podido demonstrar uma significância estatística. Nenhuma correlação com a dose total utilizada pôde ser estabelecida. Um fator limitante a maiores conclusões foi o fato de a amostragem ser pequena, uma vez que é difícil calcular a dose cumulativa do medicamento nestes pacientes de maneira fidedigna.

Os pacientes aqui estudados mostraram uma alta prevalência de cataratas (em torno de 18,52%) o que aponta para o fato de que esta é uma complicação relativamente comum. Um outro estudo, feito unicamente em pacientes com LES, aponta para uma prevalência de 10% mas, por ter sido feito em população exclusiva de paciente lúpicos, não permite separar os efeitos dos glicocorticóides daqueles da doença de base⁶. No estudo atual, a doença reumática de fundo que levou ao uso do corticóide pareceu não influir no aparecimento da catarata, pelo menos no caso dos portadores de LES, que eram a maioria dos pacientes estudados.

Conclusão

São necessários maiores estudos no sentido de esclarecer aspectos da fisiopatologia desta complicação uma vez que o glicocorticóide é amplamente utilizado não só em medicina interna, mas, também, na própria oftalmologia onde pacientes com problemas oculares, ao serem tratados com corticóides vêm o problema da catarata se somar aos já existentes.

Referências:

- 1- Lester RE, Wnolwe SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. **Dermatology Clinics**;1998,16(2):277-88.
- 2- Chylack Jr LT. Cataracts and inhaled corticosteroids (Editorial) **N Eng J Med**; 1997, 337:46-8.
- 3- Jobling AI, Augustein RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid induced posterior subcapsular cataracts. **Clin Exp Optom**; 2002, 85(2):61-75.
- 4- Black RL, Ohglesby RB, Sallmann L, Bunin JJ. Posterior capsular cataracts induced by corticosteroid in patients with rheumatoid arthritis. **JAMA**; 1960, 174:150-5.
- 5- Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. **N. Eng J Med**; 1997, 337:8-14.
- 6- Zonana- Nacach A, Barr SG, Laurence L, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids **Arthritis & Rheum**; 2000, 43(8):1801-8.

Recebido em : 26-04 -2003

Revisado em : 02-05-2003

Aceito em: 12-05-2003

ARTIGO ORIGINAL

RESULTADOS DO TRANSPLANTE PANCREÁTICO EM UM CENTRO PARANAENSE

João Eduardo Nicoluzzi¹
Carlos W. Marmanillo²
João Carlos Domingues Repka³
Wilson Paulo dos Santos⁴
Pedro Ernesto Caron⁴

Descritores : Transplante Pancreático, Diabetes , Insuficiência Renal.

Key words: Pancreas Transplantation, Diabetes, Kidney Failure.

Resumo

O transplante pancreático é a melhor opção para substituir a função endócrina da glândula em pacientes diabéticos do tipo 1 insulino-dependentes. Ao final de 1996, já haviam sido notificados 9.000 transplantes de pâncreas ao *International Pancreas Transplant Registry*. As vantagens e inconvenientes do transplante pancreático e da insulino-terapia precisam ser analisados de maneira honesta e cuidadosa tanto para populações específicas de diabéticos, como para cada indivíduo em particular. Na atualidade o transplante reno-pancreático simultâneo é o melhor tratamento para pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica. Apresentamos os resultados do transplante simultâneo de rim-pâncreas (SPR) realizado em um centro brasileiro. **Métodos.** De janeiro de 2001 até maio de 2003, 24 pacientes com diabetes tipo I e insuficiência renal associada foram submetidos a transplante SPR e 2 pacientes com complicações do diabetes à transplante isolado de pâncreas. A terapia imunossupressora consistiu de tacrolimus, micofenolato mofetil, esteróides e terapia de indução com basiliximab ou daclizumab. **Resultados.** Com um seguimento de 8,2 meses (1-27), a taxa de sucesso para pâncreas e rim foi de 75%. A sobrevida dos pacientes foi de 77%. Ocorreram algumas complicações sérias como trombose de três pâncreas e dois rins e duas fístulas ureterais. Porém nenhuma destas complicações ocasionou óbito de qualquer paciente. Ocorreu apenas um episódio de rejeição nos pacientes transplantados. Todos os doentes com enxertos funcionantes apresentam-se normoglicêmicos sem necessidade de insulina (75%). **Conclusões.** Estes resultados demonstram que o SPR é um tratamento seguro e eficaz no manejo do doente diabético com insuficiência renal associada.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3: 101-104

Summary

Pancreatic transplantation is the best method of replacing the endocrine function of the gland in type 1 insulin-dependent diabetic patients. At the end of 1996, 9.000 pancreas transplants had been reported to the International Pancreas Transplant Registry. The advantages and drawbacks of pancreatic transplantation and insulin therapy need to be honestly and carefully analysed for specific population of diabetic patients as well as for each individual. At present simultaneous pancreaticorenal transplantation is

the best treatment for diabetic patients with chronic renal failure. We present the results of simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation performed in a Brazilian center.

Methods. From January 2001 until May 2003, 24 patients with type-1 diabetes and associated renal failure received a SPK and 2 patients with serious secondary diabetic complications, received an isolated pancreatic transplantation. Baseline immunosuppression consisted of tacrolimus, mycophenolate mofetil, steroids and induction therapy with basiliximab or daclizumab.

Results. With a mean follow-up of 8,2 months (range: 1-27), pancreas and kidney successful rates was of 75%. Patient survival was 77%. There were some major complications including three pancreas and two kidney venous thrombosis and two ureteral fistula. But none of these complications were related with patient death. Only one episode of rejection occurred in the transplanted patients. All patients with successful grafts are insulin-free since transplantation (75%). **Conclusions.** These data show that SPK is a safe and effective treatment in the management of diabetic patients with associated renal failure.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3: 101-104

Introdução

Estima-se que 0,3% da população mundial seja acometida pelo diabetes mellitus tipo 1¹. Esse grande contingente de pacientes vem assistindo o grande progresso no controle medicamentoso e de suporte da doença que por muitos anos, ceifava vidas rapidamente em quadros de cetoacidose. A descoberta da insulina, entretanto, não significou a cura, mas apenas controle parcial da doença, visto que, apesar dos múltiplos regimes terapêuticos disponíveis, as complicações secundárias da endocrinopatia podem apenas ser postergadas, mas não evitadas^{2,4}. Além disso, os pacientes são submetidos, continuamente, a um regime alimentar restrito.

Na década de 60, o transplante de pâncreas (TP) e o transplante de ilhotas pancreáticas eram estudados como uma nova solução para o diabetes. O primeiro transplante de pâncreas foi realizado em 1966 e, até dezembro de 1996, 9.012 transplantes pancreáticos haviam sido feitos em todo o mundo⁵. A maior parte deles aconteceu após 1988, devido aos melhores resultados trazidos pela associação de imunossupressão com a ciclosporina e a conservação do enxerto com a solução de Wisconsin. Mais recentemente, os

1 - Programa de Transplante Hepático e Pancreático do Hospital Angelina Caron

2 - Programa de Transplante Renal do Hospital Angelina Caron

3 - Serviço de Imunologia do Hospital Angelina Caron

4 - Serviço de Cirurgia-Geral do Hospital Angelina Caron .

E-mail: transplantes@hospitalcaron.com.br

resultados do uso do Tacrolimus e do Micofenolato Mofetil vieram definitivamente permitir a difusão deste procedimento, graças aos bons resultados obtidos em relação à sobrevida dos enxertos.

No Brasil a história do TP divide-se em três períodos: Primeiramente em 1968, Teixeira et al, no Rio de Janeiro, realizaram o primeiro transplante isolado de pâncreas (TPI) mundial⁶.

Em um segundo período, entre 1989-1993, um grupo no Rio de Grande do Sul, liderado por Miranda et al, realizou 8 transplantes simultâneos de rim-pâncreas e um TP após transplante renal, constituindo-se na primeira real série clínica brasileira⁷.

Em São Paulo, entre 196-1997, inicia-se o terceiro período do TP no Brasil. Neste período, Peroza e Genzini, no Hospital da Benificência Portuguesa, relataram 10 casos de TP⁸. A partir desta fase o TP ganha credibilidade e difunde-se por todo País.

No Paraná o TP foi iniciado em Janeiro de 2001 no Hospital Angelina Caron, até o momento foram realizados 24 casos de SPR e dois TPI.

PACIENTES E MÉTODOS

O programa de TP no Paraná foi iniciado em janeiro de 2001 no Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, região metropolitana de Curitiba. Sendo que de janeiro de 2001 a maio de 2003 foram realizados 24 TP simultâneos em pacientes diabéticos tipo 1, insulino-dependentes, com insuficiência renal associada, em programa de diálise ou com clearance de creatinina abaixo de 20 ml/min e dois TPI em dois pacientes diabéticos não-urêmicos com complicações secundárias do diabetes.

Em todos pacientes foi utilizado enxerto pancreático-duodenal com implantação na fossa ilíaca direita, sendo que nos dois primeiros casos a drenagem exócrina foi feita em alça digestiva e no restante na bexiga.

Os órgãos foram captados segundo técnica já previamente descrita⁷. Foi utilizado 1L de solução de Wisconsin para *flush* aórtico. Após a retirada, tanto pâncreas quanto rim foram acondicionados em 1L de solução de Wisconsin. Antes do implante o enxerto pancreático foi dissecado no *back-table* com utilização da bifurcação ilíaca do doador para unir em um único tronco arterial as artérias esplênica e mesentérica superior do enxerto (fig.1). A veia porta do doador foi dissecada até a confluência meso-esplênica sem a necessidade de utilização de enxerto venoso. As linhas de grampeamento duodenal foram reforçadas com fio monofilamentar de prolene 3.0, assim como a linha de grampeamento mesentérico.

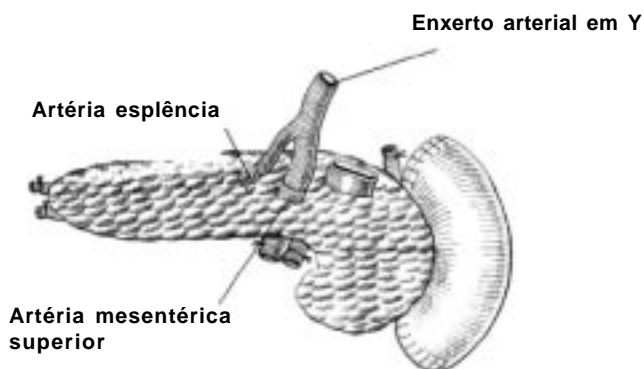


Figura1: Diagrama esquemático de um enxerto pancreático duodenal com reconstrução arterial utilizando o enxerto em "Y" da artéria ilíaca do doador.

Os pacientes foram selecionados para transplante de acordo com compatibilidade sanguínea ABO e teste de microlinfotoxicidade (*cross-match*) negativo. O TP foi feito com implantação nos vasos ilíacos comuns direitos com anastomose término-lateral. O enxerto renal foi implantado na fossa ilíaca esquerda com anastomose também do tipo término-lateral entre os vasos renais e ilíacos. A profilaxia antibiótica consistiu de doses pré, per e 3 doses pós-operatórias de cefazolina (1g EV). Todos pacientes receberam dose diária de sulfametoxazol-trimetropin durante pelo menos três meses para profilaxia do *Pneumocystis carinae*. A profilaxia anti-fúngica consistiu de fluconazol via oral 150 mg/dia por 2-3 meses.

A imunossupressão primária consistiu em tacrolimus, micofenolato mofetil e esteróides. Todos foram também submetidos à imunossupressão de indução com basiliximab 20 mg EV no per-operatório e outra dose no quarto dia pós-operatório, enquanto os pacientes submetidos ao TPI foram submetidos à indução com daclizumab no primeiro e no décimo-quarto dia pós-operatório. O tacrolimus foi iniciado poucas horas após o transplante na dose de 0.1 a 0.2 mg/kg oral dividida em duas tomadas. O nível sérico desejado era entre 10-15 ng/mL nos primeiros três meses. Também logo após o transplante iniciou-se o micofenolato mofetil 2g/dia em 2-4 doses. A dose foi reduzida nos casos de intolerância gastrointestinal ou leucopenia (< 3000/mm³). A corticoterapia foi feita EV com metilprednisolona 500 mg em bolo no per-operatório, seguida de Flebocortial e Predinisona oral, com redução progressiva a partir do sétimo pós-operatório. Os resultados dos pacientes avaliados neste estudo são apresentados em médias e desvio-padrão.

RESULTADOS

Em 27 meses de programa foram realizados 24 SPR sendo 5 casos no primeiro ano e 19 no segundo e dois TPI também no segundo ano de programa. O grupo estudado era composto de 14 homens e 12 mulheres com idade média de 32,6 anos e com tempo médio de diabetes pré-transplante de 16 anos. Na época do transplante, dos pacientes SPR 3 ainda não realizavam sessões de diálise (clearance de creatinina < de 20ml/min), os demais (19 hemodiálise, 2 diálise peritoneal) apresentavam tempo médio de duração de diálise de 23,1 meses.

O tempo médio de isquemia fria para o pâncreas foi de 8,5 h e para o rim de 10,5 h. As taxas de sobrevida dos pacientes e de sucesso dos enxertos renal e pancreático até a alta hospitalar foram respectivamente de 93%, 93% e 87%. O acompanhamento destes pacientes foi em média de 8,2 meses sendo que, no seguimento quatro outros doentes posteriormente evoluíram para óbito (77% de sobrevida). As causas de óbito foram infecção intra-abdominal bacteriana em 3 casos e fúngica em 1, respectivamente 2 e 5 meses após a cirurgia. Em todos estes casos os doentes foram submetidos à nova exploração da cavidade, drenagem ampla e redução da imunossupressão, porém sem sucesso.

No caso da infecção fúngica a paciente foi tratada, além da exploração cirúrgica, com anfotericina B.

Quanto ao enxerto renal, 18 pacientes apresentaram função imediata. Dos outros seis casos, quatro apresentaram necrose tubular aguda, com normalização da função após duas semanas, e os outros dois perderam o enxerto por trombose da veia renal. Quatro pacientes morreram com

enxerto renal funcionante.

Quanto ao enxerto pancreático, todos pacientes apresentaram normalização imediata da glicemia sem necessidade posterior de insulino-terapia. No seguimento três pacientes evoluíram com perda do enxerto pancreático por trombose precoce, sendo em dois casos ainda na primeira semana e no outro, na segunda semana associada a episódio severo de hipotensão. As demais causas de perda de enxerto estão associadas à óbito com enxerto pancreático funcionante (n = 4). Os pacientes que estão atualmente com enxertos pancreáticos funcionantes (75%), apresentam-se todos normoglicêmicos, sem necessidade de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Nenhum destes pacientes segue qualquer tipo de regime ou restrição alimentar desde a alta hospitalar.

O tempo médio de internamento foi de 16,8 dias sendo que 30% dos pacientes obtiveram alta hospitalar em 6 dias. Apenas 1 paciente até o momento apresentou episódio de rejeição aguda tratada com OKT3.

Discussão

Os resultados do TP melhoraram nos últimos anos, a ponto de alcançarem as boas taxas de sobrevida de enxerto observadas em transplantes de outros órgãos sólidos. Também, o TP foi influenciado benéficamente pela imunossupressão com a ciclosporina e a conservação com a solução da Universidade de Wisconsin^{2,5}.

Após transplante de pâncreas bem sucedido, observa-se normalização do metabolismo dos carboidratos^{10,11}. Por si só isso aprimora incontestavelmente a qualidade de vida do paciente, mas não constitui o objetivo principal do procedimento, pois o paciente estaria puramente trocando a terapia insulínica vitalícia, pela terapia imunossupressora também vitalícia e seus riscos inerentes. O principal objetivo do transplante de pâncreas consiste em reverter ou bloquear as complicações diabéticas secundárias. Estas incluem nefropatia no rim transplantado, neuropatia periférica e autônoma, doença microvascular e retinopatia. Como regra geral o dano severo devido a qualquer uma dessas complicações não pode ser revertido. Portanto, o maior benefício proporcionado pelo transplante de pâncreas pode ser esperado nos receptores que, além da doença renal em estágio terminal, sofrem de outras complicações do diabetes.

No entanto, a tolerância ao alotransplante de pâncreas exige o tratamento imunossupressor permanente, para evitar a rejeição do enxerto. Os riscos infecciosos e neoplásicos trazidos por esse tratamento desautorizam o emprego do transplante pancreático nas fases iniciais do diabetes, a título de profilaxia das complicações secundárias. Restringem-se assim as indicações do TPI aos casos de neuropatia em crianças ou jovens, com diabetes de difícil controle clínico devido à resistência insulínica, ou à retinopatia proliferativa precoce rapidamente progressiva^{12,13}. Alguns serviços indicam o TPI também nos pacientes não urêmicos que iniciam complicações do diabetes¹².

Desde o início, notou-se que a morbidade especialmente alta do TP estaria ligada sobretudo à porção exócrina do pâncreas. Nesta série, a complicação predominante foi justamente o grande número de infecções do aparelho urinário. Este tipo de complicação ocorre, em algum momento, na quase totalidade dos pacientes, e é conseqüente à drenagem da secreção pancreática exócrina na bexiga¹². Ainda outras complicações relacionadas à drenagem vesical são acidose metabólica, uretrite e cistite. Para evitar estas complicações urológicas existe uma tendência atual de drenagem do pâncreas em alça digestiva¹³. Porém a drenagem vesical apesar de seus inconvenientes é mais segura, pois

uma fistula digestiva associada à drenagem entérica é geralmente fatal.

A rejeição aguda ao enxerto pancreático pode ocorrer isolada (18%) ou simultaneamente à rejeição do enxerto renal, quando este está associado (33%)^{14,17}. Nesta série foi observado apenas 1 episódio de rejeição, o que pode ser devido tanto ao esquema imunossupressor agressivo por nós utilizado, quanto ao tempo de seguimento dos pacientes, uma vez que a maioria dos episódios de rejeição ocorre no primeiro ano.

Nesta casuística, uma das principais dificuldades enfrentadas no início do programa foi o número de trombozes do enxerto pancreático. Apesar de três trombozes ser um número pouco representativo (11,5%), estando mesmo abaixo da maioria das grandes séries 15%^{18,19}, a maioria destas complicações ocorreram no primeiro ano de programa (3/5). Seguramente, o principal fator responsável por índice zero de trombose (0/18), no segundo ano, foi a completa liberação dos vasos ilíacos com dissecação ampla dos mesmos diminuindo a tensão sobre anastomoses. Além disto a utilização exclusiva de solução de Wisconsin, a limitação da infusão de 1 litro de solução de conservação no pâncreas durante a retirada e finalmente a utilização de esquema de anticoagulação combinando heparina à um anti-agregante plaquetário foram também fatores que muito contribuíram para isso.

Na segunda fase do programa não mais fatores técnicos influenciaram nos resultados, mas complicações infecciosas responsáveis por óbito de pacientes com ambos enxertos funcionantes. Parece claro que pela imunogenicidade do pâncreas, a maioria dos serviços ainda prefira o esquema de imunossupressão quádruplo no SPR. Seguramente, a imunossupressão mais potente desta modalidade de transplante, associada ao diabetes subjacente, sejam fatores contributivos para o maior índice de complicações infecciosas desta população específica de doentes.

Cuidados como isolamento total destes doentes, diminuição progressiva da imunossupressão, antibiótico-terapia profilática de largo espectro, sempre posteriormente adaptada aos resultados do swab duodenal do enxerto pancreático foram medidas de rotina no serviço. O desafio na próxima fase será o de diminuir ainda mais estes fatores de risco para que não se permita que pacientes mesmo meses após o transplante, com ambos enxertos funcionantes, venham a falecer de infecção.

Conclusão

Atualmente o SPR é a melhor alternativa para pacientes diabéticos tipo 1 com insuficiência renal crônica associada, apesar da maior morbidade e risco comparado ao transplante renal isolado.

Referências:

- 1- Deckert T. Insulin-dependent diabetes mellitus and its complications. In: Groth CG (ed.). **Pancreatic Transplantation, WB Saunders, Philadelphia**;1988,1-14. Cretin N, Bhler L, Fournier B, Caulfiels A, Oberholzer J,
- 2- Mentha G, et al. Human islet allotransplantation: world experience and current status. **Dig Surg**; 1998, 59:263-268.
- 3- Margreiter R, Ofner D, Reinl E, et al. Pâncreas transplantation - a critical appraisal. **Transplant Proc**; 1992, 24:2.383-386.
- 4- Retner RE. Type 2 diabetes mellitus: the grand overview. **Diabet Méd**; 1998,15 Suppl 4:S4-S7.
- 5- Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG. Report of the International Pancreas Transplant Registry. **Transplant Proc**; 1992, 30:242-243.

- 6- Teixeira ED, Faria R, Monteiro G. et al. **O Hospital**; 1969, 75:147.
- 7- Miranda V, Keite E, Bitar A.E. et al. **Transpl Proc**; 1995, 2 :1827.
- 8- Miranda, MP. Estado atual e Experiência Clínica Inicial com o Transplante de Pâncreas (Tese de Mestrado). São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1997.
- 9- Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro Am, et al. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. **Surgery**; 1989, 106:685-691.
- 10- Landgraf R, Landgraf-Leurs MMC, Burg D, et al. Long-term follow-up of segmental pancreas transplantation in type I diabetes. **Transplant Proc**; 1986, 18: 1118.
- 11- Sutherland DER., Gruessner RWG, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. **Annals of Surgery**; 2001, 233(4): 463-501.
- 12- Moudry-Munns KC, Gruessner A, Sutherland DER. International pancreas transplant registry report 1993. **Transplant Proc**; 1994, 26:407-11.
- 13- Sollinger HWO, Sasaki TO, D'Alessandro AM, et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. **Surgery**; 1992, 112: 842-846.
- 14- Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR et al. Isolated pancreas rejection in combined kidney-pancreas transplantation. **Transplantation**; 1996, 61: 974-7.
- 15- Gruessner RWG, Sutherland DER, Najarian JS, et al. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation**; 1997, 64: 1572-77.
- 16- Ryan EA. Pancreas transplants for whom ? **Lancet**; 1998, 351:1072-1073.
- 17- Kinkhabwala M, Wilkinson A, Danovitch G, et al. The role of whole organ pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes. **Am J Surg**; 1996, 171: 516-20.
- 18- Ozaki CF, Stratta RJ, Taylor RJ, et al. Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantations. **Am J Surg**; 1992, 164:546-51.
- 19- Sollinger, H.W. ; Odorico, J.S. ; Knechtle, S.J. et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. **Ann. Surg.**; 1998, 228 :284-296.

Recebido em 29-04-2003

Revisado em 06-05-2003

Aceito em 22-05-2003



ARTIGO DE REVISÃO

A GRANDE FAMÍLIA DOS TRANSPORTADORES DA GLICOSE (GLUTs)

EDITH FALCÓN DE LEGAL¹

Descritores: família dos GLUTs, transportadores da glicose, GLUT4.
Key Words: GLUT family, glucose transporters, GLUT4.

Resumo

O conhecimento dos mecanismos específicos do transporte da glicose através da membrana celular é de grande importância para o entendimento do metabolismo dos carboidratos, o que constitui a maior fonte de produção de energia de nosso organismo.

O transporte da glicose está mediado através de uma família de proteínas transportadoras, denominadas de transportadores da glicose - **GLUTs**. Até o presente momento, foram identificados 14 membros desta família: GLUT1 ao GLUT14. Serão resumidas aqui as diferentes características e distribuições teciduais de cada um dos GLUTs, assim como também, a maquinaria molecular das vias de sinalização e tráfego do GLUT4.

O conhecimento das interações moleculares dos GLUTs é de fundamental importância, devido a que anomalias em qualquer um dos passos moleculares, destes transportadores, podem levar à doenças como a obesidade e o diabetes tipo 2.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:105-109

Abstract

Carbohydrates are the major source for energy production. Unraveling the glucose specific transport mechanisms through the cellular membrane is of great importance for complete comprehension of carbohydrate metabolism. Glucose transport is mediated by a family of transporter proteins, called glucose transporters – GLUTs. Fourteen members of this family have been identified: from GLUT1 to GLUT14. We will summarize in this review the different characteristics and tissue distribution of each GLUT, and also, the GLUT4 molecular machinery of trafficking and signaling pathways.

The knowledge of GLUT family molecular interactions is of crucial interest because disrupts in any of these molecular steps may lead to diseases such obesity and type 2 diabetes.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:105-109

Introdução

A glicose, principal substrato energético de célula, encontra-se presente nos organismo, na sua forma simples; a monomérica.

A glicose por possuir um componente hidrofílico não consegue atravessar a camada lipídica das membranas celulares, requerendo proteínas carreadoras para mediar o seu transporte dentro do citosol.

Foram descritas duas famílias diferentes de transportadores moleculares da glicose. A primeira consiste dos transportadores da glicose ligada ao sódio chamado **SGLT** que são proteínas que efetuam um transporte acoplado, do sódio e da glicose. A segunda consiste de sistemas de transportadores por difusão facilitada da glicose, referida como família dos **GLUTs**. Nos últimos anos, vários novos genes que codificam as proteínas destes transportadores têm sido

identificados e caracterizados¹. O esquema de numeração dos GLUTs foi recentemente aprovado pelo Comitê de Nomenclatura dos Genes da Organização do Genoma Humano⁵.

Esta revisão apresentará um resumo das principais características destes transportadores de glicose e dos outros dissacarídeos conhecidos até o momento.

Sistema de transportadores da glicose

A camada lipídica constitui a estrutura básica da membrana celular e atua como uma barreira relativamente impermeável à passagem da maioria das moléculas hidrossolúveis, como é o caso dos carboidratos que necessitam de um sistema de transporte para facilitar a entrada da glicose na célula.

A difusão facilitada da glicose através da membrana plasmática das células dos mamíferos é mediada por membros da família de transportadores da glicose (**GLUT**), cada um com diferentes distribuições teciduais, adaptadas às distintas necessidades metabólicas do organismo.

Atualmente existem 14 membros desta família: GLUT1 - GLUT12, o transportador do mioinositol HMIT1 (GLUT13) e o GLUT14^{2,3}.

Os GLUTs apresentam uma conformação protéica similar sendo portanto glicoprotéicas², que respondem a uma regulação metabólica e hormonal.

De acordo com a análise de seqüência, os GLUTs possuem 12 hélices que atravessam a membrana plasmática na estrutura α hélices. Acredita-se que tais hélices formam um cilindro hidrofóbico envolvendo um canal hidrofílico, por meio do qual a glicose é transportada do fluído extracelular para o citosol. O transportador possui sítios para ligação com a glicose em ambos os lados da membrana⁴.

De acordo com a seqüência e similaridade dos GLUTs, a família pode ser dividida em três subclasses:

Classe I:

Consiste nos membros da família caracterizados como transportadores de glicose: do GLUT1 ao GLUT4. Estes podem ser diferenciados de acordo com sua diferente expressão tecidual.

Classe II:

Compreende os transportadores específicos da fructose, tais como, o GLUT5, GLUT7, GLUT9 e GLUT 11.

Classe III:

Caracterizada pela falta do sítio de glicosilação no primeiro domínio de ligação extracelular, e pela presença deste sítio no laço 9. Compreende o GLUT6, GLUT8, GLUT10 e GLUT12. Nesta classe também esta presente o recentemente clonado transportador *sinporter* do próton de mioinositol (HMIT1)⁵.

Descrição dos GLUTs

- **GLUT1:** O GLUT1 é expresso em vários órgãos. Encontrase em maior proporção nos eritrócitos sendo um importante componente do sistema vascular cerebral, assegurando um transporte adequado de glicose plasmática ao

- **GLUT2.** Possui elevada afinidade pela glicose, e aparentemente também pela galactose. Durante o desenvolvimento fetal existe expressão do GLUT1 nos estágios de oócitos e blastócitos e posteriormente nos diferentes tecidos fetais. A expressão no músculo esquelético parece depender do estado de desenvolvimento. Tem grande expressão durante a gestação diminuindo logo após do nascimento⁶. É também responsável, pela captação da glicose basal, possibilitando a entrada da glicose na célula em repouso.
- **GLUT 2.** O isoformo GLUT2 com uma baixa afinidade à glicose, está expresso nas células beta pancreáticas e no fígado. É o maior transportador de glicose das células beta, parecendo agir, apenas, quando a glicose está muita elevada. Associado a glicoquinase faz parte do *sensor da glicose*. No enterócito localiza-se tanto na membrana luminal como na basolateral. Na membrana luminal é responsável pela absorção intestinal da glicose por difusão facilitada⁷ permitindo na membrana basolateral a passagem da glicose para o espaço extracelular. No rim, localiza-se na membrana basolateral do túbulo proximal, onde também permite a passagem da glicose ao espaço extracelular.
- **GLUT3.** É expresso em todas as células, sendo mais específico no cérebro, rim, placenta e células betas. É o maior transportador da glicose na superfície neuronal. No tecido muscular humano a sua expressão inicia-se na 18ª semana de gestação e desaparece logo após o nascimento⁶. Acredita-se que esteja vinculado ao transporte basal da glicose, usando um mecanismo sódio dependente⁸.
- **GLUT4.** É o principal transportador de glicose dependente da insulina, localizado principalmente nas células musculares e tecido adiposo^{9,10}.
- **GLUT5.** É um transportador da frutose, pois a sua afinidade por outros monossacarídeos, incluindo a glicose é mínima¹¹. É encontrado no intestino, nos testículos, e nos rins^{12, 13}.
- **GLUT6.** É um pseudogene. Atualmente o GLUT9 foi renomeado como GLUT6. É expresso de maneira significativa, no cérebro, baço e leucócitos periféricos¹⁴.
- **GLUT7.** Inicialmente caracterizado como um transportador ativo no fígado e em outros tecidos glineogênicos¹⁵. Posteriormente demonstrou-se que este era um artefato de laboratório, portanto, não existe^{16, 17}.
- **GLUT8.** Antigamente designado como GLUTX1¹⁸. É encontrado em testículos de adultos e placenta humana¹⁹. Também foi detectado nos neurônios piramidais do hipocampo, e grânulos de neurônios do *gyro denteado*²⁰.
- **GLUT9.** Tem similaridade com o GLUT5 e com o GLUT1. É praticamente exclusivo no rim e fígado. Também é detectado na placenta, pulmão, leucócitos, coração e músculo esquelético humano²¹.
- **GLUT10.** É homólogo ao GLUT3 e GLUT8. Encontra-se em grande quantidade no fígado e pâncreas. O GLUT10 tem sido relacionado com a susceptibilidade para apresentar diabetes *mellitus* tipo 2²².
- **GLUT11.** Encontrado em humanos, no músculo esquelético e cardíaco. Há evidências de que o GLUT11 seja um transportador de fructose com baixa afinidade à glicose²³.

- **GLUT12.** Presente no músculo esquelético, tecido adiposo, e intestino delgado. Considera-se um segundo sistema de transporte dependente da insulina²⁴.
- **GLUT13.** Transportador do mioinositol é também chamado de HMIT. Apresenta uma homologia de seqüência de 36% com o GLUT8. Está predominantemente expresso no cérebro³.
- **GLUT14.** O mais novo membro da família de transportadores da glicose é praticamente idêntico ao GLUT3. Possui duas formas, o **GLUT14L** e o **GLUT14S**. Ambos isoformas do GLUT14 são específicos dos testículos²⁵.

De todos os transportadores citados, o mais reconhecido e estudado, como sendo o principal mecanismo de regulação da captação da glicose em células sensíveis à mesma, é o GLUT4, objeto, portanto, de um maior detalhamento a seguir.

Mecanismos moleculares da captação da glicose estimulada pela insulina

O GLUT4 é uma proteína de 509 aminoácidos, codificada pelo gene localizado no cromossomo 17, Está presente nos tecidos onde o transporte da glicose é dependente da insulina; músculo e tecido adiposo. O GLUT4 é uma proteína de membrana, reciclando-se continuamente entre a superfície celular e seu local de armazenamento intracelular. Em condições basais, a maior parte do GLUT4, encontra-se dentro das estruturas intracelulares. Estas são compostas de elementos túbulos-vesiculares que estão agrupadas na rede trans-Golgi, próximos ao endossomos ou no citoplasma, sempre na região da sub-membrana plasmática. Sob a estimulação da insulina há uma rápida translocação do GLUT4 para a superfície celular^{26, 27, 28, 29}.

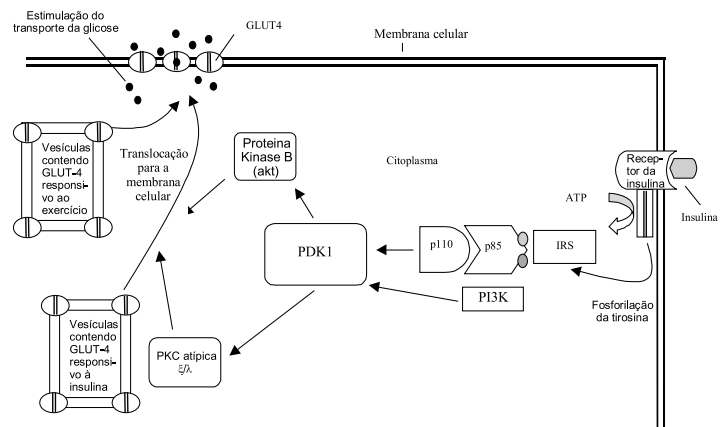


Fig. 1. Resposta das vesículas contendo GLUT4 à insulina e ao exercício.

O GLUT4 é armazenado nas vesículas intracelulares. A insulina liga-se ao seu receptor na membrana plasmática, resultando na fosforilação do receptor e dos substratos receptores da insulina como as moléculas IRS. Estes substratos formam várias moléculas complexas com proteínas de ligação. A ativação da fosfoinositídeo-3 quinase é a principal via na mediação do transporte e metabolismo da glicose estimulada pela insulina. Adaptado e atualizado do NEJM 1999, Vol. 341, p. 250, SHEPHERD, P.R.; KAHN, B. B. e NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, 2002, 3:267-277, BRYANT NJ et al, 1999.

Na presença da insulina, ou de outros estímulos como o exercício físico, o equilíbrio do processo de reciclagem é alterado a favor da translocação do GLUT4 das vesículas de armazenamento intracelular, para a membrana plasmática (Fig. 1). A diferença com os outros transportadores de glicose está em que na ausência do estímulo hormonal ou outros,

90% do GLUT4 permanece seqüestrado intracelularmente^{30, 31}. Mostramos na Fig. 2 um modelo de ancoradouro de GLUT4 vesicular e sua fusão com a membrana plasmática. Acredita-se que várias proteínas estejam envolvidas neste processo, tais como Rab-4, e que possam modificar a retenção ou o movimento do GLUT4 contido na vesícula^{32, 33}.

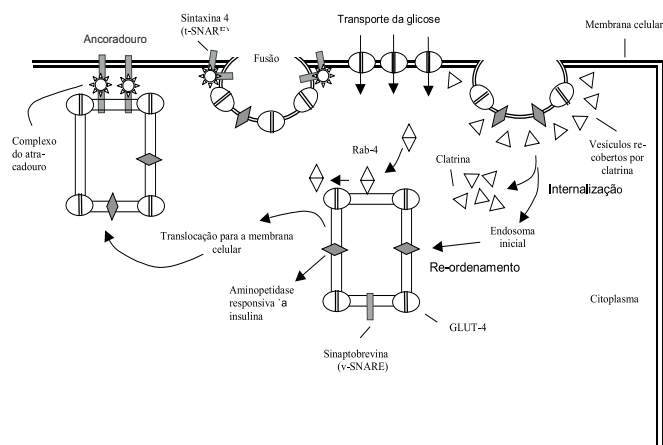


Fig 2. Mecanismos envolvidos na translocação do GLUT4 nas células musculares e nos adipócitos.

Uma vez na superfície celular, o GLUT4 é removido rapidamente para dentro do sistema endossomal. Isto ocorre através das vesículas recobertas por clatrina. O GLUT4 entra nos endossomos iniciais, onde é re-ordenado para as novas vesículas que contêm GLUT4. Em resposta à insulina, ao exercício, as vesículas se movimentam para a membrana plasmática, onde ancoram, formando complexos que envolvem a sintaxina4 e a sinaptobrevina.

Adaptado e atualizado do NEJM, 1999, Vol. 341, p. 250, SHEPHERD, P.R.; KAHN, B. B. e NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, 2002, 3:267-277, BRYANT NJ et al.

A fusão da membrana pode ser subdividida em três diferentes estágios:

- **Aprisionamento da vesícula.** a pequena família de proteínas Rab GTPase é responsável pela amarração das vesículas de transporte na membrana alvo, funcionando como proteínas recrutadoras de moléculas efetoras citosólicas, necessárias, para o aprisionamento das vesículas nos sítios de ancoradouro na membrana alvo^{34, 35, 36}.
- **Ancoradouro da vesícula:** depois que a vesícula de transporte é amarrada na sua membrana alvo, existe a formação de um complexo ternário estável denominado SNAREs. Que conclui o estágio de ancoradouro da vesícula^{36, 37}.
- **Fusão da membrana:** a vesícula ancorada funde-se com a membrana alvo, onde descarrega seu conteúdo^{34, 38, 39, 40, 41}.

Ao longo dos últimos 5 anos tem sido descritas as SNARES envolvidas no ancoradouro e fusão das vesículas do GLUT4 com a superfície celular. Elas incluem as T-SNAREs, Sintaxina4 e SNP23 e a b-SNARE, VAMP2 estas moléculas formam um complexo ternário de alta afinidade e a interrupção de sua função impede o descarregamento do GLUT4 na superfície celular. Foi também identificada a proteína SM Muc18c que se liga especificamente na Sintaxina 4^{37, 42, 43}.

Shewan e colaboradores, recentemente publicaram que o GLUT4 é rapidamente transportado da superfície celular para o sub-domínio da rede Golgi, enriquecido com t-SNAREs, Sintaxina6 e 16 e que a porção terminal C do GLUT4 possui um importante papel neste processo.

para a translocação do GLUT4

Embora a dinâmica celular da mobilização vesicular do GLUT4 seja mais bem conhecida, as vias de sinalização que ligam o receptor da insulina à translocação do GLUT4 ainda permanecem pouco compreendidas⁴⁴.

Tem sido implicadas pelo menos duas vias de sinalização na translocação do GLUT4 regulada pela insulina.

A primeira via envolve o fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-k) (Fig. 3).

A insulina liga-se a seu receptor, um heterotetrâmero que consiste de duas subunidades α e β - na superfície das células alvo. Esta ligação induz a uma mudança de conformação no seu receptor, e leva à ativação do domínio tirosina quinase, o qual esta localizada dentro da porção intracelular de sua sub-unidade β ^{45, 32}.

Ativado, o receptor fosforila vários substratos proximais, incluindo os membros da família de -substratos do receptor da insulina IRS-1,2,3,4, e outras proteínas extra receptores como o GAB-1 e o SHC⁴⁶.

Uma proteína importante nesta via é a PI3-K tipo I, é uma enzima que possui uma atividade quinase lipídica, que interage com as conhecidas proteínas substratos receptoras da insulina (IRS). A PI3-K localiza-se no citosol como um dímero de uma sub-unidade reguladora a P85, e a sub-unidade catalítica a P110^{47, 48}.

A interação dos IRS 1-2. com a subunidade P85 do PI3-K leva à ativação da subunidade P110 do PI3-K, causando o aumento na conversão do polifosfoinosítide PI-4,5(PO₄)₂- para PI-3,4,5 (PO₄)₃ (PIP₃) dentro do plasma e de outras membranas celulares. O PIP₃ por sua vez, ativa ou facilita a ação da proteína quinase 1 dependente do fosfoinosítide 3 (PKB-1), a qual controla a fosforilação dos resíduos AKT/proteína quinase C, a PKCzeta^{49, 50}.

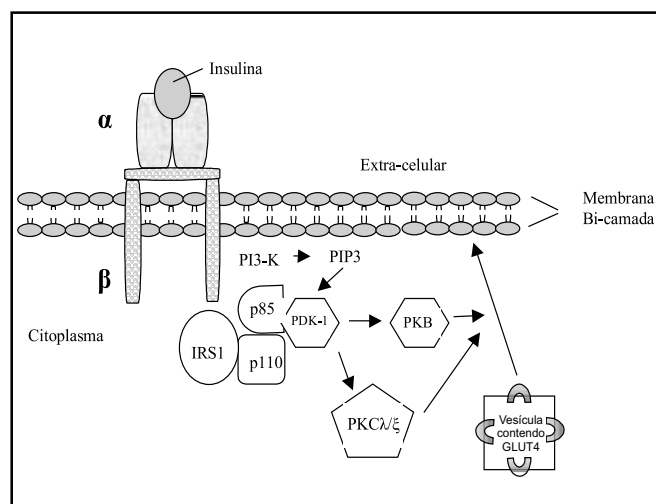


Fig. 3. Via de sinalização da insulina através de substratos receptores da insulina envolvendo a PI3-K.

A insulina liga-se a seu receptor, ativando a sua atividade tirosinoquinase. O receptor da tirosino-quinase ativado pela insulina fosforila o IRS-1 em resíduos de tirosina permitindo o recrutamento do p85/p110 do PI3-K para a membrana plasmática. A ativação do PI3-K gera PIP₃, recrutando o PDK-1. O PDK-1 fosforila e ativa as PKB/Akt e o PKC zeta. Ambos o PKB e os PKCs atípicos promovem a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática.

Adaptado NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, 3:267-277, BRYANT NJ et al, 2002.

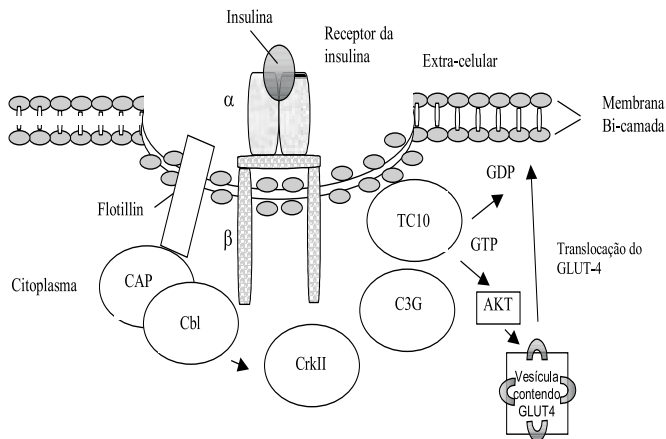


Fig. 4. Via de sinalização da insulina envolvendo os rafts lipídicos.

A insulina liga-se ao seu receptor localizado nos rafts lipídicos / cavéolas na membrana plasmática. A flotillin localizada nos rafts lipídicos / cavéolas, liga-se na proteína associada do Cbl (CAP). O CAP leva o Cbl para os domínios do raft lipídico e o Cbl fosforilado pela tirosina recruta o complexo CrkII/C3G. O C3G troca o GDP pelo GTP no TC10. Uma vez ativada, a GTP ligada ao TC10 pode participar na translocação do GLUT4. O mecanismo provavelmente envolve a ativação do Akt.

Adaptado NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, 3:267-277, BRYANT NJ et al, 2002.

Existem evidências de que o Akt e Pkc-zeta possuem um papel importante na translocação do GLUT4 estimulado pela insulina, nas células musculares e adipócitos. O mecanismo de ativação da PKC, embora não seja bem claro, poderia envolver seu recrutamento para as membranas intracelulares e de fato, tem sido mostrado que estão presentes nas vesículas intracelulares que contêm GLUT4^{36, 51, 52}.

A segunda via de sinalização conhecida, mostra possuir um papel na translocação do GLUT4 estimulada pela insulina, operando independente da PI3K. Esta via depende da sinalização do receptor da insulina originada das cavéolas ou dos rafts lipídicos na membrana plasmática. As cavéolas são pequenas cavidades que se encontram na membrana celular e modulam a entrada de glicose nas células através da mobilização do GLUT4 para o interior das células. Os rafts são pequenos domínios da membrana que contém sub-conjuntos característicos de lipídicos e proteínas. Estas proteínas foram localizadas juntas em estrutura em forma de rosetas circulares e, são a flotillin e a caveolina^{53, 44}.

Nesta via a insulina dispara o movimento do complexo c-Cbl-CAP dentro dos rafts lipídicos da superfície celular através da associação com a proteína flotillin dos rafts. A tirosina fosforila o c-Cbl que recruta o complexo CrkII-C3G, nos rafts lipídicos, onde este C3G ativa especificamente uma pequena proteína ligadora do GTP chamada TC10.

Esta via do TC10 funciona em paralelo com a via do PI3-K para estimular completamente a translocação do GLUT4 em resposta à insulina^{53, 44} (Fig. 4).

Conclusão

O conhecimento das complexas interações moleculares da sinalização e tráfego dos transportadores da glicose, em especial do GLUT4, mostra que a falência em qualquer um dos mecanismos envolvidos na função dos GLUT4, possa estar envolvida na etiopatogenia de doenças tais como o diabetes tipo 2, a obesidade e a resistência à insulina. A partir destes estudos, surgirão, pois, novos medicamentos para os tratamentos destas patologias.

Referências:

- 1- JOOST H-G, THORENCE B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (Review). **Molecular Membrane Biology**; 2001, 18: 247-256.
- 2- MUECKLER M et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. **Science (United States)**; 1985, 229:941-985.
- 3- ULDRY M, et al. Identification of a mammalian H⁺-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. **The EMBO Journal**; 2001, 20:4467-4477.
- 4- VOET D, VOET J e PRATT W. Fundamentos de Bioquímica. Porto Alegre, Ed. Artmed; 2002, 264-275.
- 5- JOOST HG, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. **Am J Physiol Endocrinol Metab**; 2002, 282: E974-E976.
- 6- GASTER M et al. Glucose transporter expression in human muscle fibers. **J Appl Physiol**; 2000, 279: E529-E538.
- 7- KELLET GL, HELLIWELL PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose induced recruitment of GLUT2 to the brush border membrane. **Biochemistry Journal**; 2000, 350: 155-162.
- 8- KAYANO T et al. Evidence for a family of human glucose transporter-like proteins. Sequence and gene localization of a protein expressed in fetal skeletal muscle and other tissues. **The Journal of Biological Chemistry**; 1988, 263: 15245-15248.
- 9- FUKUMOTO et al. Cloning and Characterization of the Major Insulin-responsive Glucose Transporter Expressed in Human Skeletal Muscle and Other Insulin-responsive Tissues. **The Journal of Biological Chemistry**; 1989, 14:7776-7779.
- 10- HOLMAN GD e CUSHMAN SW. Subcellular localization and trafficking of the GLUT4 glucose transporter isoform in insulin-responsive cells. **Bioessays**; 1994, 16: 753-759.
- 11- BUCHS et al. Characterization of GLUT5 Domains Responsible for Fructose Transport. **Endocrinology**; 1998, 139:827-831.
- 12- KAYANO et al. Human Facilitative Glucose Transporters. **The Journal of Biological Chemistry**; 1990, 22:13276-13282.
- 13- BUSE et al. Human GLUT4/muscle-fat glucose-transporter gene. Characterization and genetic variation. **Diabetes**; 1998, 41:1436-1445.
- 14- DOEGE H et al. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. **Biochemistry Journal**; 2000, 350:771-776.
- 15- WADDELL et al. Cloning and expression of a hepatic microsomal glucose transport protein. Comparison with liver plasma-membrane glucose-transport protein GLUT2. **Biochemistry Journal**; 1992, 286:173-177.
- 16- BURCHELL A. A re-evaluation of GLUT 7. **Biochem J**; 1998, 331:973.
- 17- DOEGE H et al. GLUT7, a Novel Member of the Sugar Transport Facilitator Family with Glucose Transport Activity. **The Journal of Biological Chemistry**; 2000, 275:16275-16280.
- 18- IBBERTSON M, ULDRY M e THORENS B. GLUTX1, a Novel Mammalian Glucose Transporter Expressed in the Central Nervous System and Insulin-sensitive Tissues. **The Journal of Biological Chemistry**; 2000, 275:4607-4612.
- 19- CARAYANNOPOULOS MO et al. GLUT8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 2000, (13) 7313-8.

- 20- REAGAN LP et al. Localization and regulation of GLUTx1 glucose transporter in the hippocampus of streptozotocin diabetic rats. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 2001, 98: 2820-2825.
- 21- PHAY JE, Hussain HB, Moley JF. Cloning and expression analysis of a novel member of the facilitative glucose transporter family, SLC2A9 (GLUT9). **Genomics**; 2000, 66: 217-220.
- 22- MCVIE-WYLIE AJ, LAMSON DR, CHEN YT. Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2a10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. **Genomics**; 2001, 72: 113-117.
- 23- DOEGE H et al. Characterization of human glucose transporter (GLUT) 11 (encoded by SLC2A11), a novel sugar-transport facilitator specifically expressed in heart and skeletal muscle. **Biochemistry Journal**; 2001, 359: 443-459.
- 24- ROGERS S et al. Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12. **Am J Physiol Endocrinol Metab**; 2002, 282: E733-E738.
- 25- WU X e FREEZE HH. GLUT14, a Duplicon of GLUT3, Is Specifically Expressed in Testis as Alternative Splice Forms. **Genomics**; 2002, 80: 553-557.
- 26- MASTICK CC, AEBERSOLD R, LIENHARD GE. Characterization of a major protein in GLUT 4 vesicles. **J Biol Chem**; 1994, 269:6089-6092.
- 27- SLOT JW et al. Immuno-localization of the insulin-regulatable glucose transporter in brown adipose tissue of the rat. **J Cell Biol**; 1991, 113: 123-135.
- 28- SLOT JW et al. Translocation of the glucose transporter GLUT4 in cardiac myocytes of the rat. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 1991, 88: 7815-7819.
- 29- SMITH RM et al. Immunoelectron microscopic demonstration of insulin-stimulated translocation of glucose transporters to the plasma membrane of isolated rat adipocytes and masking of the carboxyl-terminal epitope of intracellular GLUT4. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 1991, 88:6893-6897.
- 30- BRYANT NJ, GOVERS R e JAMES DE. Regulated Transport of the Glucose Transporter GLUT4. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**; 2002, 3: 267-277.
- 31- KANDROR KV e PILCH PE. Compartmentalization of protein traffic in insulin sensitive cells. **Am J Physiol**; 1996, 271: E1 - E14.
- 32- SHEPHERD PR e KAHN BB. Glucose Transporters and Insulin Action. **The New England Journal of Medicine**; 1999, 341: 248-257.
- 33- REA S, JAMES DE. Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. **Diabetes**; 1997, 46: 1667-1677.
- 34- FOSTER L e KLIP A. Mechanism and regulation of GLUT-4 vesicle fusion in muscle and fat cells. **Am J Physiol Cell Physiol**; 2000, 279: C877-C890.
- 35- SCHIMMÖLLER F, SIMON I e PFEFFER SR. Rab GTPases, directors of vesicle docking. **J Biol Chem**; 1998, 273: 22161-22164.
- 36- ARMSTRONG J. How do Rab proteins function in membrane traffic. **Int J Biochem Cell Biol**; 2000, 32: 303-307.
- 37- THURMOND DC et al. Munc18c function is required for insulin-stimulated plasma membrane fusion of GLUT4 and insulin-responsive amino peptidase storage vesicles. **Mol Cell Biol**; 2000, 20: 379-388.
- 38- BLOCK MR et al. Purification of an N-ethylmaleimide-sensitive protein catalyzing vesicular transport. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 1988, 85: 7852-7856.
- 39- CLARY DO, GRIFF IC e ROTHMAN JE. SNAPs, a family of NSF attachment proteins involved in intracellular membrane fusion in animals and yeast. **Cell**; 1990, 61:709/721.
- 40- GRIFF IC et al. The yeast SEC17 gene product is functionally equivalent to mammalian alpha-SNAP protein. **J Biol Chem**; 1992, 267: 12106-12115.
- 41- WEIDMAN PJ et al. Binding of an N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to Golgi membranes requires both a soluble protein(s) and integral membrane receptor. **J Cell Biol**; 1989, 108: 1589-1596.
- 42- SHEHEL PA et al. A VAMP-binding protein from Aplysia required for neurotransmitter release. **Science**; 1995, 2269: 1581-1583.
- 43- SÖLLNER T et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. **Nature**; 1993, 362: 318-324.
- 44- CHIANG SH et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP- dependent activation of TC10. **Nature**; 2001, 410: 944-948.
- 45- DEFRONZO RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**; 1998, 37: 667-687.
- 46- WHITE MF e KAHN CR. The insulin signaling system. **J Biol Chem**; 1994, 269.
- 47- KOTANI K et al. Requirement for phosphoinositide 3-kinase in insulin-stimulated GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem Biophys Res Commun**; 1995, 209:343-348.
- 48- SHEPHERD PR, WITHERS DJ e SIDDLE K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. **Biochem J**; 1998, 333: 471 - 490.
- 49- LE GOOD JÁ et al. Protein kinase C isoforms controlled by phosphoinositide 3-kinase through the protein kinase PDK1. **Science**; 1998, 281: 2042-2045.
- 50- CHOU MM et al. Regulation of protein kinase C zeta by PI 3-kinase and PDK-1. **Curr Biol**; 1998, 8: 1069-1077.
- 51- HARUTA T et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation is mediated by a divergent intracellular signaling pathway. **J Biol Chem**; 1995, 270: 27991-27994.
- 52- CHEANTAM B et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. **Mol Cell Biol**; 1994,14:4902-4911.
- 53- BAUMANN CA et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. **Nature**; 2000, 407: 202-207.

Recebido em 03-03-2003
 Revisado em 28-03-2003
 Revisado em 07-04 -2003
 Aceito em 29-04-2003

ANÚNCIO

**GLUCOBAY
ARCABOSE**

RELATO DE CASO

SÍNDROME DE CUSHING NA GESTAÇÃO

LUIZ CLAUDIO BRUEL DE OLIVEIRA¹
EDNA DE JESUS LITENSKI BARBOSA¹
JOÃO CARLOS SIMÕES²
RICARDO RIBEIRO GAMA²
TERESA CRISTINA S. CAVALCANTI³
CRISTINA AKEMI SUGUIURA⁴
LUCIANE SAITO⁴
JULIANA FILUS COELHO⁴
FABRIZIO SAKABE⁴

Unitermos:Gestação; Síndrome de Cushing, Glândula Adrenal
Key-Words: Pregnancy; Cushing's syndrome; Adrenal Gland

Resumo

Paciente SBS, 28 anos, feminina, branca, gestante de 20 semanas, GI P0, com acne, hirsutismo, hematomas, estrias violáceas em coxas, dorso e mamas, hipertensão arterial sistêmica e diabetes diagnosticados após o início da gestação. Exames laboratoriais evidenciaram hipocalemia, ACTH sérico normal baixo e cortisol livre urinário muito aumentado, assim como o cortisol à meia-noite. Ausência de supressão o cortisol pós 8mg de dexametasona. Ecografia obstétrica compatível com gestação de 20 semanas e ecografia abdominal evidenciou imagem nodular hipoeecóica em adrenal direita de 5,3 x 2.8 cm. RNM de hipófise sem alterações. Paciente foi submetida à ressecção do nódulo por via aberta com melhora clínica e laboratorial. Análise da peça cirúrgica foi compatível com adenoma cortical.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:111-113

Abstract

SBS, 28years, female, white, at 20 weeks' gestation, gravida 1, para 0, with acne, hirsutismo, hematomas, estriaes in thighs, back and breasts, hypertension and diabetes diagnosed after the beginning of the gestation. Laboratorial exams had evidenced hipocalemia, seric ACTH normal to low and 24-hour urinary excretion of free cortisol very increased, as well as the evening cortisol. There was no suppression of cortisol after 8mg of dexametasona. The obstetric ultrasonography showed a 20 weeks' gestation and the abdominal ultrasonography showed an hypoechogenic image in the right adrenal (of 5,3 x 2,8 cm). MRI of pituitary with no alterations. The patient was submitted to a right adrenalectomy with clinical and laboratorial improvement. The anatomo-patologic analysis was compatible with cortical adenoma.

Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3:111-113

Introdução

A associação de gravidez e Síndrome de Cushing é rara, apresenta dificuldades diagnósticas e traz riscos materno-fetais significativos¹. Parto prematuro ocorre em mais de 60% dos casos².

A raridade desta associação pode ser explicada pela presença de amenorréia e infertilidade ocasionadas pela Síndrome³.

O objetivo deste relato é discutir as dificuldades diagnósticas e as formas de tratamento nesta situação.

Apresentação do caso

Paciente SBS, 28 anos, feminina, branca, foi admitida no HUEC estando na 20ª semana de gestação. Apresenta-

va acne, hematomas espontâneos e estrias violáceas (fig 1 e 2), além de astenia importante, dores generalizadas, edema de membros inferiores e obstipação de início gradativo seis meses antes da gestação. Primigesta, negava doenças ou internamentos anteriores, porém estava em tratamento há três semanas com anti-hipertensivos. Negava doenças na família.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se em bom estado geral, eupneica, hipertensa (150x100mmHg), dentição em mau estado de conservação, com candidíase oral e vaginal. Peso de 63kg e altura de 163 cm. Ao exame segmentar apresentava ainda estrias violáceas em região externa das coxas, dorso e mamas, acne em face e região superior do tórax, fâscies de lua cheia. O restante do exame segmentar apresentava se dentro dos limites de normalidade.



Fig 1. Estrias violáceas em coxas



Fig 2. Moon-face e acne

1 - Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR.

2 - Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR.

3 - Patologista do Laboratório Citolab, Curitiba-PR.

4 - Residentes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Evangélico de Curitiba-PR.

E-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Diante do quadro clínico, os seguintes exames foram solicitados:

		Valor de referência; método
Glicemia de jejum	96 mg/dL	110 mg/dL
Glicemia 2h pós 75g de glicose	257 mg/dL	140 mg/dL
TSH, T3, T4 livre	Normais	
Hemograma e parcial de urina	Normais	
Creatinina, função hepática, sódio, fósforo, cálcio e magnésio	Normais	
Potássio	2,5 mEq/l	3,5 - 5,5mEq/l
Ecografia obstétrica	Feto único, idade gestacional de 20 semanas	
Ecografia de abdômen total	Imagem nodular hipocóica em topografia de adrenal direita de 5,3 x 2,8 cm	
Ressonância nuclear magnética de hipófise	Normal	
ACTH basal	5,0 pg/mL	1- -46,0 pg/mL; quimioluminescência
Sulfato de deidroepiandrosterona	30 g/dL	35 - 430 g/dL; quimioluminescência
testosterona total	30,5 ng/dL	30-230ng/dL; quimioluminescência
cortisol à meia noite	28,02 g/dL	quimioluminescência ≤ 7,5 g/dL
cortisol após 8 mg de dexametasona à meia noite	47,20 g/dL	quimioluminescência
cortisol livre urinário	6171,30 g/24 horas	18.5-213.7 g/24horas; quimioluminescência

Foram iniciadas medidas suportivas incluindo reposição de potássio e houve necessidade de insulinização da paciente para controle do diabetes.

A paciente iniciou com contrações durante a 22ª semana, sendo então submetida a adrenalectomia à direita por via aberta, sem intercorrências.

A patologia revelou ser compatível com adenoma cortical de supra-renal, padrão de células claras.

Já no pós-operatório precoce não houve mais necessidade de administração de insulina, apesar da paciente ainda permanecer hipertensa e com hipocalcemia. Houve uma melhora clínica e laboratorial importante, sendo que a paciente está atualmente em fase de retirada da hidrocortisona, sem outras complicações obstétricas.

Discussão

Com 20 semanas de gestação o diagnóstico de Síndrome de Cushing (SC) foi estabelecido pelos dados clínicos e laboratoriais.

A paciente apresentava hipertensão arterial, hipocalcemia, fraqueza muscular e diabetes mellitus. Ao exame clínico notava-se estrias e fâscias característico.

A confirmação de SC se deu pela perda do ritmo de secreção do cortisol, além dos altos níveis de cortisol urinário e ausência de supressão com dexametasona, embora estes últimos exames sejam inespecíficos nesta fase da gestação.

As provas clássicas para diagnóstico de SC têm valor limitado durante a gravidez, devido a alterações na produção do cortisol e interferências nas dosagens laboratoriais. Com a evolução da gestação a produção de cortisol aumenta, sendo a placenta produtora de CRH que tem papel na regulação do eixo hipotálamo- hipófise- adrenal do feto. Os altos níveis de estrogênio aumentam a globulina transportadora de cortisol, levando a dosagens falsamente elevadas do cortisol plasmático⁴.

A medida do cortisol urinário e teste de supressão com dexametasona tem valor limitado após 14 semanas de gestação e o diagnóstico de SC depende basicamente da perda do ritmo circadiano³. Na paciente em questão não havia ritmo e o cortisol urinário estava muito elevado mesmo para gestantes.

O achado clínico mais freqüente de SC durante gravidez é hipertensão arterial seguido de hirsutismo¹. Muitos sinais são inespecíficos como aumento de peso e diabetes gestacional³. Fadiga a pequenos esforços e distúrbios psiquiátricos, além de fraturas patológicas múltiplas também foram descritos⁵. A exposição do feto a altas concentrações de cortisol causa retardo de crescimento intra-uterino⁴.

Com relação à etiologia, o SC na gravidez é causa-

do, na maioria das vezes, por tumor adrenal. Numa série de 22 pacientes *Guilhaume et al* encontrou 16 casos de tumor adrenal, 4 casos de doença de Cushing e 2 casos de ACTH ectópico¹.

No caso relatado, diante dos achados laboratoriais pensou-se em doença adrenal e a ecografia mostrou tumor em adrenal direita de 5,3x2, 8 cm.

A maior prevalência de SC de origem adrenal na gravidez é explicada pela expressão anômala de receptores para hormônio luteinizante e gonadotrofina coriônica nas células adrenais estimuladas pelos altos níveis destes hormônios na gestação⁶. Também existem casos em que há hiperplasia adrenal sem tumor identificado com resolução dos sintomas após a gestação e recorrência em gestações posteriores⁷.

Outros receptores hormonais podem expressar-se em células adrenais como peptídeo inibitório gástrico⁸, vasopressina⁹, interleucina¹⁰ e agonistas beta adrenérgicos¹¹ e são responsáveis por SC de origem adrenal independente da gestação.

Com relação ao tratamento, quando se localiza o tumor, a cirurgia durante a gravidez causa menos complicações materno-fetais do que se for adiada para depois da gestação¹². A adrenalectomia pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica com a mesma segurança, sendo a última menos invasiva e com recuperação mais rápida¹³. No nosso caso não foi possível fazer a cirurgia laparoscópica porque levaria mais tempo para ser realizada. Como o estado clínico da paciente estava piorando e queríamos abreviar a exposição fetal ao excesso de cortisol foi optado pela cirurgia convencional que poderia ser realizada prontamente.

Nos casos de hiperplasia adrenal causando SC na gestação a opção de tratamento seria a metirapona^{2,4,7}. A droga é usada em dose de até 3g ao dia com o objetivo de manter o cortisol urinário no limite superior ao esperado na gestação normal². Já se relatou uso de cetozazol durante gravidez em doença de Cushing, sem efeitos teratogênicos aparentes¹⁴.

Lacroix et al relatou o uso com sucesso de acetato de leuprolide em paciente com hiperplasia adrenal e síndrome de Cushing recorrente na gravidez após a detecção da expressão de receptores de LH nas células adrenais¹⁵.

O prognóstico materno- fetal na SC durante gestação depende da presença de hipertensão arterial e diabetes. Também depende do grau de hiper cortisolismo e da rapidez com que se faz o diagnóstico etiológico e tratamento específico: cirurgia ou tratamento farmacológico³.

O diagnóstico às vezes é dificultado pelas modificações hormonais próprias da gestação e os sintomas confundidos com doença hipertensiva específica da gravidez e diabetes gestacional¹.

É necessário, portanto, lembrar de SC em pacientes gestantes com hipertensão arterial e diabetes e pesquisar outros sinais e sintomas da doença.

Referências:

- 1- GUILHAUME, B.; SANSON, M. L.; BILLAUD, L. et al. Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-two patients. **Eur J Med**; 1992, 1:83-9.
- 2- CLOSE, C. F.; MANN, M. C.; WATTS, J.F.; TAYLOR, K. G. ACTH-independent Cushing's Syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. **Clin Endocrinol**; 1993, 39: 375-379.
- 3- LUBIN V.; GAUTIER, J. F.; ANTOINE, J. M. et al. Cushing's syndrome during pregnancy. **Presse Med**; 2002, 31: 1706-13.

- 4- TRAINER, P. J.; Corticosteroids and pregnancy. **Semin Reprod Med**; 2002, 20:375-80.
- 5- TAJIKA, T.;SHINOZAKI, T.;WATANABE,H. et al. Case report of a Cushing's syndrome patient with multiple pathologic fractures during pregnancy. **J Orthop Sci.**; 2002, 7:498-500.
- 6- WY, L. A .; CARLSON, H. E.; KANE, P. et al. Pregnancy-associated Cushing's syndrome secondary to a luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor-positive adrenal carcinoma. **Gynecol Endocrinol**; 2002, 16:413-417.
- 7- HANA, V.; DOKOUPILOVA, M.; MAREK, J.; PLAVKA, R. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. **Clin Endocrinol (Oxf)**; 2001, 54: 277-288.
- 8- LACROIX, A .; BOLTÉ, E.; TREMBLAY, J et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion—a new cause of Cushing's syndrome. **N Engl J Med**; 1992, 327: 974-80.
- 9- LACROIX, A .; TREMBLAY, J.; TOUYZ, R. M. et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome and orthostatic hypotension. **J Clin Endocrinol Metab**; 1997, 82: 2414-22.
- 10- WILLENBERG, H. S.; STRATAKIS, C. A .; MARX, C. et al. Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol-secreting adrenal adenoma causing Cushing's syndrome. **N Engl J Med**; 1998, 339:27-31.
- 11- LACROIX, A .; TREMBLAY, J.; ROUSSEAU, G. et al. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. **N Engl J Med**; 1997, 337:1429-34.
- 12- PRICOLO, V. E.; MONCHIC, J. M.; PRINZ, R. A. et al. Management of Cushing's syndrome secondary to adrenal adenoma during pregnancy. **Surgery**; 1990, 108:1072.
- 13- AISHIMA, M.; TANAKA, M.; HARAOKA, M.; NAITO, S. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a pregnant woman with Cushing's syndrome. **The J of Urol**; 2000, 164:770-771.
- 14- BERWAERTS, J.; VERHELST, J.; MAHLER, C. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. **Gynecol Endocrinol**; 1999, 13: 175-82.
- 15- LACROIX, A.; HAMET, P.; BOUTIN, J. M. Leuprolid acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. **N Engl J Med**; 1999, 341:1577-1581.

Recebido em 30/05/2003

Aceito em 10/06/03

ESTUDO PRELIMINAR SOBRE INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES E SEUS MECANISMOS FISIOLÓGICOS EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS SUBMETIDOS A GASTROPLASTIA COM DERIVAÇÃO INTESTINAL EM Y-DE-ROUX

ANDRÉ FERRARESSO PICCOLOMINI¹

SONIA TEIG¹

GISELE DE OLIVEIRA GUAITA²

MÔNICA DE CALDAS ROSA DOS ANJOS¹

JOSÉ MAURO REGULA ESPOSITO¹

ELIANE MACIEL CARDON DA COSTA¹

PAULO AFONSO NASSIF³

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA³

Descritores: Obesidade mórbida, Cirurgia bariátrica, Intolerância alimentar.

Key Words: Morbid obesity, Bariatric surgery, Food intolerance.

Resumo

Modificações alimentares são necessárias em quaisquer dos tipos de cirurgia bariátrica sendo que os pacientes podem vir a apresentar intolerâncias alimentares, no entanto os mecanismos envolvidos, ainda não estão bem estabelecidos. O presente estudo teve como objetivo investigar intolerâncias alimentares e propor possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos na sua etiologia. Realizou-se estudo transversal com 9 pacientes, sendo 8 do sexo feminino e 1 do sexo masculino que foram submetidos a cirurgia de bypass intestinal em Y-de-Roux e que freqüentam o ambulatório de cirurgia bariátrica da Clínica de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná. Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam atender aos seguintes critérios: procedimento cirúrgico há mais de 30 dias e já estarem na fase sólida da dieta. Dentre os alimentos pesquisados, confirmou-se a presença de intolerância alimentar a carnes (88,9%), pães (62,5%), arroz (44,4%), alimentos ricos em lipídeos (20%) e alimentos com alto teor de sacarose (16,7%). Conclui-se que as intolerâncias alimentares investigadas no presente estudo têm relevância clínica e não devem ser negligenciadas pelos nutricionistas, pois, podem contribuir para o desenvolvimento de déficit nutricional, tais como: anemia ferropriva, desnutrição calórico-protéica, osteoporose e hipovitaminoses. Por fim, propôs-se hipóteses para explicar os mecanismos e/ou alterações fisiológicas que levam a estas intolerâncias alimentares específicas e comuns aos pacientes que se submetem à gastroplastia com derivação em Y-de-Roux. **Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3: 114-117**

Abstract

Dietary modifications are necessary in every type of bariatric surgery. Patients may present food intolerance and the mechanisms involved have not already been established. The aim of this study is to investigate food intolerance and suggest the physiological mechanisms possibly involved. It was accomplished a cross-sectional study with 9 outpatients, being 8 female and 1 male that underwent roux-en-Y gastric bypass from Clínica de Nutrição of Universidade Tuiuti do Paraná. The entering criteria were: the bariatric procedure more than 30 days before and being already in the solid

phase of the diet. Among the different types of food researched, it was sustained intolerance to: meat (88.9%), bread (62.5%), rice (44.4%), fat food (20%), and food with sucrose (16.7%). The conclusion of this study is that food intolerance has clinical relevance and nutritionists must not neglect it because it yields the development of nutritional deficits, such as: iron deficiency, anaemia, caloric proteic malnutrition, osteoporosis, and hypovitaminoses. Finally, we propose a hypothesis to explain the physiological mechanisms involved in food intolerance frequently seen in patients who underwent roux-en-Y gastric bypass. **Endocrinol. diabetes clin exp 2003; 3: 114-117**

Introdução

A obesidade mórbida está associada a várias comorbidades que aumentam o risco de morbi-mortalidade. Entre elas destacam-se: hipertensão arterial^{1,3}, doença arterial coronariana^{4,5}, dislipidemia⁶, diabetes mellitus⁷, osteoartropatias⁸, cálculos biliares e problemas respiratórios^{9,10}.

O tratamento conservador para a obesidade, baseia-se em modificações comportamentais tais como dieta hipocalórica aliada a prática de exercícios físicos, os quais, fazem parte de uma importante estratégia para o controle do ganho de peso. Infelizmente, os resultados atingidos com essa conduta são frustrantes, para a maioria dos pacientes, pois, apesar de reduzir o peso, não consegue êxito na manutenção do peso. Devido aos insucessos dos tratamentos conservador e clínico atuais, muitos procedimentos cirúrgicos têm sido desenvolvidos, para que a redução ponderal seja gradativa e permanente^{3,11,13}.

Os procedimentos de restrição gástrica foram desenvolvidos para induzir a perda de peso pela ingestão limitada de alimentos. Entre os tipos de procedimentos cirúrgicos o bypass intestinal em Y-de-Roux, que combina a restrição gástrica e desvio intestinal, é a técnica cirúrgica realizada em 70% dos casos, segundo dados da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica^{14,18}.

Modificações alimentares são necessárias em qualquer dos tipos de cirurgia bariátrica sendo que os pacientes podem vir a apresentar determinados tipos de intolerâncias alimentares¹⁹. Para os obesos submetidos à gastroplastia

1-Curso de Nutrição – FCBS-UTP.

2-Curso de Nutrição – UFPR.

3-Serviço de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: andre.piccolomini@utp.br

em Y-de-Roux é necessária evolução gradativa da dieta, devendo o paciente permanecer até o trigésimo dia pós cirurgia entre a dieta líquida e pastosa e a partir deste período realizar a introdução vagarosa dos alimentos sólidos. A evolução da dieta deve ser realizada com o auxílio do nutricionista, que orientará o paciente na escolha de alimentos saudáveis e nutritivos²⁰.

A partir da prática de atendimento dos pacientes submetidos a este procedimento cirúrgico, observou-se que os pacientes podem desenvolver intolerâncias alimentares, especialmente em relação às carnes, pães, arroz, alimentos ricos em lipídeos, alimentos com alto teor de sacarose e bebidas gaseificadas. Porém, os mecanismos envolvidos ainda não estão bem estabelecidos^{14,15,21}.

O presente estudo teve como objetivo investigar essas intolerâncias alimentares e propor possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos na sua etiologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo transversal com pacientes que freqüentam o ambulatório de cirurgia bariátrica da Clínica de Nutrição, da Faculdade de Ciências Biológicas e de Saúde da Universidade Tuiuti do Paraná.

Estes pacientes foram submetidos a cirurgia de bypass intestinal em Y-de-Roux no serviço de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. A técnica cirúrgica utilizada consiste na separação da porção do cárdia do restante do estômago e da anastomose com um segmento do jejuno proximal, criando-se um pequeno reservatório gástrico com volume aproximado de 10 ml. Portanto, desvia-se grande parte do estômago e completamente o duodeno. É uma técnica restritiva e disabsortiva que auxilia na restrição calórica e causa má absorção³. Durante o procedimento cirúrgico todos os pacientes foram submetidos a colecistectomia devido a presença de cálculos biliares.

Foram considerados critérios de inclusão: procedimento cirúrgico há mais de 30 dias com passagem já estabelecida para fase sólida da dieta. A amostra foi selecionada aleatoriamente, respeitando esses critérios. O número de pacientes estudados foi de 9, sendo 8 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, idade média de 34 anos, tempo médio de cirurgia de $6,5 \pm 1,2$ meses.

Todos os pacientes, antes de serem submetidos a cirurgia bariátrica, receberam, durante atendimento pré-cirúrgico, orientações relativas as possíveis intolerâncias alimentares, que poderiam vir a apresentar.

Após os trinta dias responderam a um questionário com perguntas específicas sobre a presença ou ausência das seis queixas de intolerância, mais comuns, no ambulatório (carnes, pães, arroz, alimentos ricos em lipídeos, alimentos com alto teor de sacarose e bebidas gaseificadas).

Realizou-se revisão de literatura a fim de explicar os mecanismos fisiológicos envolvidos nas intolerâncias alimentares investigadas.

RESULTADOS

A redução do Índice de Massa Corporal, no tempo de $6,5 \pm 1,2$ meses, foi de $44,0 \pm 3,4$ para $34,7 \pm 3,7$ kg/m², representando uma redução percentual média de $21 \pm 3,6$ %. Dentre os alimentos pesquisados, confirmou-se a presença de intolerância alimentar a carnes (88,9%), pães (62,5%), arroz (44,4%), alimentos ricos em lipídeos (20%), alimentos com alto teor de sacarose (16,7%) (Figura 1). Em relação ao pão torrado, batata e bebidas gaseificadas a presença de intolerância foi 0%.

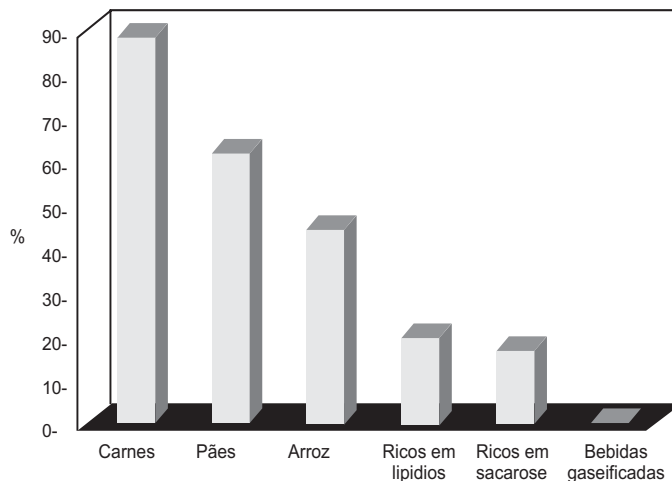


Figura 1. Distribuição percentual da população estudada segundo intolerâncias alimentares encontradas

Discussão

Qual seria a explicação fisiológica para tais intolerâncias alimentares? Como entender o paciente, não suportar o pão e dar preferência para torradas, qual a diferença entre batata cozida e o arroz em forma de risoto?

Partindo das alterações fisiológicas decorrentes da cirurgia, propomos possíveis mecanismos para cada uma das intolerâncias alimentares investigadas.

Intolerância a carnes

Não é por acaso que a grande maioria da população que se submete a esse tipo de intervenção cirúrgica apresenta intolerância a carne. A digestão das proteínas da dieta, inicia-se no estômago, onde são quebradas em proteoses, peptonas e polipeptídeos grandes. O pepsinogênio inativo é convertido em pepsina quando entra em contato com o ácido clorídrico. Diferentemente de quaisquer outras enzimas proteolíticas, a pepsina digere o colágeno, a principal proteína do tecido conjuntivo das carnes²². Os pacientes submetidos à cirurgia, apresentam uma diminuição da secreção gástrica de pepsinogênio, devido à ressecção do estômago, podendo-se compreender, o motivo da intolerância a carne, visto que o mesmo é responsável pela digestão deste tipo de alimento^{1,23}.

Um outro fator fisiológico está envolvido nas células G produtoras de gastrina localizadas na região do antro do estômago. Na presença da proteína, a gastrina é transportada até as glândulas oxínticas (corpo do estômago) estimulando as células parietais a produzirem HCl²². Considerando a ressecção de porções do antro e corpo do estômago entendemos que ocorre redução na secreção de gastrina e de HCl, e diminuição ou ausência da transformação do pepsinogênio em pepsina.

Em geral, na prática, observa-se que a carne moída ou desfiada é melhor tolerada devido à ação mecânica a que é submetida. Seu cozimento é facilitado permitindo maior amaciamento do tecido conjuntivo, facilitando sua mastigação, tornando-a mais acessível aos sucos digestivos e ampliando a área de exposição à pepsina²². Outra vantagem, da carne moída é o fato de que as proteínas sob ação de força mecânica, podem desnaturar, facilitando a digestão do alimento^{24,25}.

Embora ocorram modificações fisiológicas que interferem na tolerância às carnes de forma tão pujante, a mastigação inadequada agrava a intolerância estando por sua vez também envolvida na etiologia da anemia ferropriva e desnutrição²³. Ressalta-se o custo nutricional de tal atitude, uma vez que, as carnes são a maior fonte de ferro heme além de serem importante fonte proteica na dieta destes pacientes.

Pães e Arroz

O componente principal destes alimentos é o amido, um polissacarídeo, composto pela amilose e amilopectina, em quantidades variáveis nos alimentos. A amilose, contém cadeia larga não ramificada, enquanto que a amilopectina apresenta-se ramificada²⁴⁻²⁸.

A amilose sofre a ação da α -amilase, sendo degradada em unidades de glicose, facilmente assimiladas e digeridas pelo organismo humano. No entanto, a ação da α -amilase sobre a amilopectina, produz dextrina-limite, produto altamente ramificado e volumoso, que se apresenta de difícil digestão, não sofrendo interferência da ação da α -amilase. Consequentemente, os alimentos ricos em amilopectina podem impedir ou reduzir a ação das enzimas digestivas, provocando um retardo do esvaziamento gástrico e desconforto gastrointestinal^{24,27}.

A amilose, durante o processo de cocção, dificilmente forma gel, o que poderia facilitar a assimilação do produto pelo organismo, uma vez que o processo de gelatinização, pode dificultar a ação ácida e enzimática, com conseqüente redução da digestibilidade. Além disso, a amilose apresenta tendência a retrogradação, ficando na forma livre e disponível para a ação enzimática e degradação a unidades menores de glicose^{24,27}.

A amilose é mais susceptível a hidrólise e sua degradação é facilitada pela ação de calor ou de pH baixo. Um dos catalisadores desta reação é o ácido clorídrico, que aumenta a velocidade da mesma^{24,29}.

Ao contrário, a amilopectina apresenta propriedade de gelatinização e são mais estáveis à retrogradação, podendo não sofrer ação eficaz das enzimas digestivas^{24,26,27}. Analisando a composição média de amilopectina encontrada no arroz e no pão, é possível entender porque provocam intolerância nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, uma vez que o arroz pode apresentar um percentual de amilopectina variável de 65 a 85% e a farinha de trigo de 80%^{24,26}.

Analisando o processo de cocção do arroz, percebe-se que o amido presente, em contato com água e calor, sofre hidratação e gelatinização, o que poderá dificultar a ação enzimática da α -amilase. Outro fator importante que deve ser investigado, é que durante a cocção do arroz, é hábito acrescentar gordura para impedir uma aglomeração dos grãos, causada pela gelatinização do amido presente na superfície do grão de arroz. Sabe-se, contudo, que a gordura ou óleo interferem na velocidade de esvaziamento gástrico. Como o volume gástrico se apresenta reduzido após a cirurgia de redução do estômago, pode-se compreender a intolerância relatada por estes pacientes^{24,26}.

Durante a fabricação do pão, o amido pode se ligar a proteína ou gelatinizar-se, o que, nos dois casos, poderá impedir a ação completa das enzimas digestivas²⁴.

Outro fator, é que tanto o arroz, como a farinha de trigo, apresentam pectina como gel firme após processo de cocção. A pectina, considerada fibra solúvel, retarda o esvaziamento gástrico, além de promover distensão gástrica³⁰, tornando possível o aparecimento de desconforto e intolerância. A formação de gel firme a partir da pectina não acontece na batata, o que poderia explicar porque a amostra estudada não referiu intolerância a este alimento.

Sabe-se, também, que cerca de 10% do amido presente nos alimentos não é submetido aos processos de digestão, chamado de amido resistente, normalmente encontrado em alimentos cozidos, resfriados e processados³⁰. O amido resistente está presente no arroz, em uma concentração de 0,66% e no pão francês, em uma concentração de 1,34%. Na batata, alimento em que os pacientes não relataram intolerância, a concentração é mais baixa, com 0,48% de amido resistente³¹.

O fato de não existir nenhuma intolerância ao pão torrado, pode ser explicável, uma vez que o calor a que o pão é submetido, faz com que o amido seja hidrolizado a oligossacarídeo (dextrina), facilitando o processo de degradação pela ação da α -amilase na boca, que degrada a dextrina em dissacarídeo, mais facilmente digerido²⁴.

Alimentos com alto teor de sacarose e lipídeos

O questionamento acerca da intolerância a alimentos ricos em sacarose advém do fato de que a restrição gástrica severa obtida com a gastroplastia em Y-de-Roux pode causar uma dificuldade na absorção da sacarose, levando à síndrome do "esvaziamento rápido" ou síndrome de *dumping*²³. A síndrome de *dumping* é uma complexa resposta fisiológica à presença de alimento indigerido, no jejuno. Se 2/3 ou mais do estômago tiverem sido retirados, o alimento de uma dieta normal alcança o jejuno em 10 ou 15 minutos. O alimento que chega ao jejuno não teve oportunidade de sofrer o processo digestivo que normalmente ocorre no estômago, chegando a essa porção do intestino delgado com alta osmolaridade. Ao invés de ser liberado gradualmente no jejuno, ele é impulsionado em grandes quantidades para o intestino delgado. O sintoma comum nessa fase é a diarreia ocasionada pela hiperosmolaridade³².

A fase tardia do síndrome de *dumping* ocorre cerca de 2 a 3 horas depois da ingestão de alimentos, em conseqüência de hipoglicemia que ocorre porque o açúcar, sendo absorvido rapidamente, estimula a liberação de insulina, enquanto que pelo *dumping*, a glicose é rapidamente absorvida ocorrendo hipoglicemia com os sintomas clássicos de taquicardia, sudorese, náuseas, sonolência, cólicas, e diarreia devido da osmolaridade intra-luminal elevada^{14,32}.

O peptídeo gástrico inibidor (GIP), inibidor do esvaziamento gástrico, é secretado pela mucosa da parte superior do intestino delgado em resposta à presença de ácidos graxos e aminoácidos (e em menor grau, carboidratos), e seu principal efeito é promover a diminuição do esvaziamento gástrico²². Sendo o GIP secretado na porção que é removida do trânsito alimentar pelo procedimento cirúrgico, aventase a hipótese de que menor disponibilidade do GIP aumentaria a velocidade de esvaziamento gástrico e como conseqüência os alimentos chegariam ao jejuno com alta osmolaridade, levando à síndrome de *dumping*.

As células "I" do duodeno e do jejuno secretam hormônio colecistocinina (CCK) que estimula aumento da contratilidade da vesícula biliar para emulsificação dos lipídeos³³. Considerando que durante o procedimento cirúrgico realiza-se colecistectomia, a secreção de bile encontra-se diminuída, desta forma propiciando a má digestão dos lipídeos. Assim sendo, alimentos ricos em gorduras, assim como os ricos em sacarose, podem causar desconforto, além de episódios de *dumping*, nos primeiros meses após a cirurgia¹⁴.

Bebidas gaseificadas

Embora saiba-se que bebidas gaseificadas provocam distensão gástrica e conseqüente desconforto gástrico, justamente pelo seu conteúdo gasoso e pelo baixo volume do novo reservatório gástrico dos pacientes submetidos à gastroplastia em Y-de-Roux, não se obteve no presente estudo nenhum caso de intolerância a esta categoria de bebida. Alertados sobre o possível desconforto que sentiriam, todos os pacientes retiraram o gás previamente, por agitação, para só então ingerir a bebida.

Conclusão

Conclui-se que as intolerâncias alimentares investigadas no presente estudo têm relevância clínica e não

devem ser negligenciadas pelos nutricionistas, pois, podem contribuir para o desenvolvimento de déficit nutricional, tais como: anemia ferropriva, desnutrição calórico-protéica, osteoporose e hipovitaminoses.

Para a minimização das manifestações gastrointestinais (vômito, distensão gástrica, náusea, epigastralgia, eructação, mal estar e diarreia) devido as intolerâncias, enfatiza-se a importância da mastigação, da dedicação de maior tempo às refeições, da ingestão de pequenos volumes de alimento e da manutenção de intervalos regulares entre as refeições.

Conclusão

Propôs-se hipóteses para explicar os mecanismos e/ou alterações fisiológicas que levam a estas intolerâncias alimentares específicas e comuns aos pacientes que se submetem à gastroplastia com derivação em Y-de-Roux.

Os resultados obtidos não podem ser extrapolados para toda a população que se submete à esta cirurgia, devido ao número reduzido da amostra e à carência de dados na literatura. Ressalta-se que este estudo serviu como piloto para um projeto mais amplo em fase de implementação na Clínica de Nutrição. As hipóteses propostas para os mecanismos investigados requerem mais estudos para que sejam confirmadas.

Referências:

- 1- MAHAM, K. L.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**; 1998, 9. ed. São Paulo: Editora Roca.
- 2- LIVINGSTON, E.H. Obesity and its surgical management. **Am J Surg**; 2002, 184:103-13.
- 3- BALSIGER, B.M.; MURR, M.M.; POGGIO, J.L.; SARR, M.G. Bariatric Surgery. Surgery for weight control in patients with morbid obesity. **Med Clin N Am**; 2000, 84:477-89.
- 4- PI-SUNYER, F.X. Health implications of obesity. **Am J Clin Nutr**; 1991, 53:1595S-603S.
- 5- MUST, A., SPADANO J., COAKLEY, E.H. The disease burden associated with overweight and obesity. **JAMA**; 1999, 282:1523-9.
- 6- ALLISON, D.B.; FONTAINE, K.R.; MANSON, J.E. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **JAMA**; 1999, 282:1530-8.
- 7- Centers for Disease Control. Healthy people 2000 national health promotion, disease prevention objectives for the year 2000. **JAMA**; 1990, 264:2057-60.
- 8- MOKDAD, A.H.; SERDULA, M.K.; DIETZ, W.H. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. **JAMA**; 1999, 282:1519-22.
- 9- ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L.; HIRSCH, J. Obesity. **N Engl J Med**; 1997, 337:396-407.
- 10- SOLOMON, C.G. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. **Am J Clin Nutr**; 1997, 66:1044S-1050S.
- 11- CRAIG, B.M.; TSENG, D.S. Cost-effectiveness of gastric bypass for severe obesity. **Am J Med**; 2002, 113:491-8. 2002.
- 12- LEVI, D.; GOODMAN, E.R.; PATEL, M.; SAVRANSKY, Y. Critical care of the obese and bariatric surgical patient. **Crit Care Clin**; 2003, 19:11-32.
- 13- FISHER, B.L.; SCHAUER, P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. **Am J Surg**; 2002, 184:S9-S16.
- 14- SHILS, M.E. et al. **Modern nutrition in health and disease**. 8.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- 15- SCHAUER, P.R.; IKRAMUDDIN, S. Laparoscopic surgery for morbid obesity. **Surg Clin N Am**; 2001, 81:1145-79.
- 16- GREENWAY, F.L. Surgery for obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am**; 1996, 25:1005-27.
- 17- SUGERMAN, H.J. et al. Gastric bypass for treating severe obesity. **Am J Clin Nutr**; 1992, 55: 560S-565S.
- 18- STOCKER, D.J. Management of the bariatric surgery patient. **Endocrinol Metab Clin North Am**; 2003, 32:437.
- 19- RAND, C.S.; MACGREGOR, A.M.; HANSKINS, G.C. Eating behavior after gastric bypass surgery for obesity. **South Med J**; 1987, 80:961-4.
- 20- BROLIN, R.E. Gastric bypass. **Surg Clin N Am**; 2001, 81:1077-95.
- 21- BRAY, G. Quality of life after gastric bypass for morbid obesity. **Int J Obes**; 1991, 15:555-560.
- 22- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**; 1997, 9 ed., São Paulo: Guanabara Koogan.
- 23- GRACE, M. Metabolic complications following gastric restrictive procedures. IN: DEITEL, M. **Surgery for the morbidly obese patient**; 1989, Philadelphia, Lea & Febiger, 339-50.
- 24- COENDERS, A. **Química culinária**. España: Acribia, 1996.
- 25- BARHAM, P. **A ciência da culinária**. São Paulo: Roca, 2002.
- 26- FENNEMA, O. R. **Química de los alimentos**; 1993, España: Acribia.
- 27- CHEFTEL, J. C.; CHEFTEL, H. **Introducción a la bioquímica y tecnología de los alimentos**; 1999, España: Acribia.
- 28- COELHO, T. **Alimentos propiedades físico-químicas**; 2001, 2 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica.
- 29- BOBBIO, F.O.; BOBBIO, P. **Introdução à Química de Alimentos**; 1995, 2 ed. São Paulo: Varela.
- 30- MARQUEZ, L. R. **A fibra terapêutica**; 2002, 2 ed. São Paulo: BYK Química.
- 31- FREITAS, M. C. J. Amido resistente: propriedades funcionais. **Nutrição Brasil**; 2002, 1: 40-8.
- 32- BODINSKI, L. H. **Dietoterapia: princípios e prática**; 1998, 1. ed. São Paulo: Atheneu.
- 33- FRICKER, J. Traitement chirurgical de l'obésité morbide: le point de vue du nutritionniste. **Ann Chir**; 1997, 51:173-176.

Recebido em 14-04-2003
Revisado em 30-04-2003
Aceito em 07-05-2003

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha

para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Butterworths, 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: GRUENNER 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**.

Sonhos e Metas a Serem Alcançados

Curitiba, junho 2003

Caros amigos,

Os senhores devem ter notado que “emagrecemos” a nossa revista este ano. Isto é devido “à prescrição” de qualidade feita pelos analisadores da revista, que tenta preencher os critérios para a aprovação pelo Banco de Dados do LILACS. Passamos pela primeira peneira: mostramos nossa existência, nossa vestimenta, nossa vontade de lutar e conseguimos fazer com que olhassem para nós e que iniciassem a série de exigências que devemos cumprir para chegar à condição de análise verdadeira.

A primeira etapa conseguimos cumprir ainda este ano que seria editarmos quatro e não três números por ano. Esta é uma difícil tarefa, pois, todos nós sabemos da dificuldade de fazer ciência ou pesquisas no nosso país. Temos que sair à procura de subsídios, pedindo... e pedindo ajuda financeira. São poucos os fiéis parceiros que conseguimos obter!

Ao ler o desabafo do querido colega Dr Claudio E. Kater, editor do “ARQUIVOS” (o nosso único meio de divulgação sobre as pesquisas em Endocrinologia feitas no Brasil), sobre como conseguir verbas para um jornal tão importante para a medicina brasileira, concluímos que cumprimos uma tarefa bastante difícil na obtenção de recursos para a jornada em 2003 .

A segunda tarefa foi mais fácil de cumprir, pequenas adaptações na vestimenta interna da revista.

A terceira é um desafio para um **Indiana Jones**: 60% de artigos originais provenientes de outras Instituições! Isto é realmente um sonho porque estamos cientes de nossas limitações. Somos uma revista caseira, proveniente de uma Instituição de Ensino não pertencente ao governo ou ao Estado, ou a uma grande e famosa instituição de ensino superior, mas mesmo com esta origem humilde vamos batalhar para alcançar a indexação e a figuração nas páginas virtuais da SciELO.

Nunca pensamos em nos equiparar aos “ARQUIVOS”, estamos cientes do quanto se lutou para colocá-lo onde está!

Somos um órgão de divulgação que gostaria de dar guarida ao pesquisador jovem e iniciante que sonha ver publicado um trabalho que lhe custou tanto suor e noites mal dormidas. É bonito ver estampado no rosto do jovem médico a alegria e o orgulho de ver sua pesquisa publicada.

Com a designação de tarefas outras, que não endocrinológicas, para os residentes de Clínica Médica, temos aprendido muito, através dos artigos elaborados por eles, intitulados Contribuição Científica, como neste número, a revisão sobre Endometriose. Sobra muito pouco tempo para os colegas, fora do mundo da Universidade, estudar o que fazemos todos os dias, que dirá do estudo sobre assuntos fora de nossa área. Por isso nosso interesse em contribuições sobre patologias não endocrinológicas, frequentes em nosso consultório.

É bom estar entre os jovens, aprende-se muito com eles: são humildes, empreendedores e, sobretudo, se soubermos lidar com eles muito... muito sonhadores!

Este é um desabafo, se não meu, mas de todo corpo editorial na tentativa de fazer algo sério dentro de nosso espaço que por menor que seja, sempre estará aberto para receber outros com ideais semelhantes aos nossos.

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Editora da Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental

Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
Chefe do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Robert Pershing Wadlow



Robert Pershing Wadlow (1918-1940) entrou para o GUINNESS BOOK como o o homem mais alto do mundo. Quando morreu aos 22 anos de infecção generalizada media 2.71cm e pesava 222 Kg. Representante de uma fabrica de calçados era chamado de O GIGANTE GENTIL.

Fonte: Alton Museum of History and Art –Alton's Gentle Giant
Fotos: Robert Graul