



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 8 - NÚMERO 3

JULHO - 2008

www.endocrino.com



**Nossas vidas,
bem vividas,
com o diabetes**

A vida inteira convivendo com o diabetes

Sou Catia Regina, tenho 53 anos de idade. Sinto-me uma vencedora, diante da luta que tive que enfrentar durante todos estes anos! Recebi o diagnóstico de diabetes quando tinha somente um ano e oito meses de idade. Esta situação revelou-se muito difícil para meus pais e principalmente para minha mãe, envolvida com cinco filhos sendo eu a quarta deles e o quinto filho nascendo dois meses após meu diagnóstico.

Em 1955, o conhecimento dos médicos em relação ao DM tipo 1 era muito vago ou nenhum. As formas de tratamento resumiam-se ao uso da insulina bovina /suína e dietas severas. Neste período minha mãe tinha que pesar todas as porções de alimentos que eu deveria ingerir. As crises de hipoglicemia eram freqüentes e antes que elas ocorressem, eu gritava e fazia isto dormindo ou acordada. Muitas vezes me levavam ao hospital ou farmácia para tomar glicose endovenosa. Até meus 12 anos de idade o acompanhamento médico era feito pelo pediatra. Após esse período passei a ser acompanhada por endocrinologistas.

Em 1978, com 23 anos de idade, conheci a minha endocrinologista, a qual acompanha meu diabetes até hoje. Nesta época iniciou-se uma nova forma de encarar e tratar os diabéticos; múltiplas picadas de insulina e regime dietético menos severo. Neste ano, ao relatar-lhe que havia consultado um oftalmologista e recebido a informação de que tinha uma pequena hemorragia no olho, fui aconselhada a procurar um especialista em retinopatia diabética. Apesar de ter seguido o conselho e procurado o especialista, o tratamento a que fui submetida em Curitiba, não foi suficiente para evitar a perda total da visão de meu olho esquerdo.

Em março de 1964, nasceu o temporão da família, nossa diferença de idade era de 9 anos. Quando ele tinha 10 anos foi internado com o diagnóstico de DM tipo 1. Infelizmente meu irmão caçula não teve a mesma consciência que eu em relação aos cuidados com o diabetes. Sua primeira complicação crônica foi a retinopatia. Em 1999, recebeu o diagnóstico de nefropatia diabética, o que veio ocasionar sua morte em agosto do mesmo ano.

No ano de 1981 fui operada de contratura de Dupuytren na mão esquerda, decorrente do diabetes, e em 1986 operei a mão direita do mesmo problema.

Em 1989 tive uma neuropatia diabética na perna esquerda e na época havia um tratamento no exterior com uma medicação chamada "Alredase" e por indicação de minha médica passei a usá-la.

Ao longo da minha vida faço *checkups* freqüentes, a cada três ou quatro meses, para controle do diabetes. Em 2002, quando fiz exames cardíacos para me preparar para uma cirurgia no ombro direito foi constatado para minha surpresa, que eu havia sido vítima de um infarto. Em setembro desse ano fui submetida à revascularização miocárdica, com implantação de duas pontes, uma safena e uma mamária. Após a cirurgia cardíaca usei por 4 meses a bomba de infusão contínua de insulina para um melhor controle do diabetes.

Em 2007, realizei nova cirurgia, no punho direito, pois já há algum tempo havia sido detectado problemas no túnel de carpo.

Com o passar dos anos o tratamento do diabetes mudou, novas tecnologias, novos medicamentos e novos dispositivos de controle foram incorporados. Dentre os novos avanços, eu utilizo por recomendação da minha médica, a contagem de carboidratos e insulina Lantus o que me proporcionou melhor qualidade de vida.

Estou absolutamente segura de que, a consciência sobre a minha condição de diabética, aliada à evolução das pesquisas sobre a doença, o surgimento de técnicas e métodos de controle avançados, à fé e a minha inquebrantável vontade de viver, são fatores preponderantes para que eu me sinta uma pessoa feliz, desfrutando com alegria cada minuto e buscando incessantemente, a cada dia, a melhoria da minha qualidade de vida.

De um fato eu tenho certeza: o diabetes jamais me vencerá!

Catia Regina
Diabética há 52 anos

A estória de minha “muito boa relação” com o Diabetes: vinte anos de convívio sem nenhuma manifestação crônica

A minha relação com o Diabetes tipo 1 começou exatamente há 20 anos atrás.

Os sintomas clássicos da doença foram surgindo: cansaço, emagrecimento apesar de uma grande ingestão de alimentos, sede em excesso e idas consecutivas ao banheiro.

Foram aproximadamente três dias nesta rotina, com o quadro cada vez pior, até que minha mãe e minha avó resolveram conversar com uma grande amiga da família, a pediatra Dr^a. Miriam Jacomel, que após ouvir o relato dos fatos solicitou alguns exames de emergência e no dia seguinte deu o diagnóstico final, Diabetes!

A notícia da presença do Diabetes não foi recebida com tranquilidade por todos que me cercavam, pois o fato de ser uma doença que não tem cura fazia com que as pessoas achassem que a perspectiva de vida fosse vista tendo sempre um triste desfecho.

No dia seguinte estávamos eu e minha mãe em frente à endocrinologista, a qual nos esclareceu sobre todos os pontos da doença e de como seria o tratamento. Estas informações foram a arma que tornaram o Diabetes uma rotina e levaram-me a continuar de bem com a vida.

Aos poucos fui aprendendo a lidar com a doença, sempre sob observação e orientação de minha mãe que me estimulava continuamente a ter responsabilidades e nunca fazer delas uma cruz e sim uma realidade.

Após aproximadamente seis meses do diagnóstico entrei na famosa “Lua de Mel”, período em que a glicemia está tão bem controlada que as injeções diárias de insulina tornaram-se dispensáveis. Mas como toda “Lua de Mel” não dura para sempre, este período foi de aproximadamente dez dias, retornando posteriormente as injeções.

Com o passar dos anos e as inovações do tratamento o número de aplicações de insulina passaram de duas para quatro, em associação com os chamados análogos de insulina e 3 picadas de NPH.

Além da monitoração diária, vários exames bioquímicos são realizados a cada quatro meses, o que garante que após vinte anos de convívio com a doença nenhuma manifestação crônica foi diagnosticada.

Trabalho como Médica Veterinária no município de Piraquara – Pr, e estou casada a cinco anos com uma pessoa maravilhosa chamada Juliano. Atualmente não temos filhos, mas nossa família, pode-se dizer, que é bem numerosa, pois possuímos 6 cachorros (Vitorinho, Bad, Samy, Shanaya, Darka e Dolly) que tornam nossos dias mais alegres e ocupados por 24 horas.

A minha endocrinologista, minha família e em especial minha mãe, sempre estiveram ao meu lado, e mesmo nos momentos de fraqueza foram os alicerces para a busca de uma vida normal.

A adaptação com a doença, a minha rotina diária de cuidados fizeram com que o Diabetes nunca fosse impedimento para realização dos meus projetos de vida.

Sou feliz, serei feliz, não me preocupo em ser diabética, porque sei que algum dia os pesquisadores encontrarão a tão esperada cura!

Michele de Lima Kowalczuk

Diabética há 20 anos

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

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

Editores Chefes

Miraluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

Barbara Vicente Souza, Jeanne D Gama, Patrícia Teixeira de Freitas, Rafaela Perraro


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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial I	
A vida inteira convivendo com o diabetes.....	855
Editorial II	
A estória de minha “muito boa relação” com o Diabetes: vinte anos de convívio sem nenhuma manifestação crônica.....	856
Artigo de Revisão	
Hirsutismo: etiologia, fisiopatologia e diagnóstico.	
<i>The hirsutism affects between 5% and 10 % of the women. Although it is not a disease per se, it causes important psicossocial distress in the patients.....</i>	859
Contribuição Original	
Rimonabanto e o sistema endocanabinóide: uma nova perspectiva no tratamento da obesidade.	
<i>The endocannabinoid system and its implications with the neuroendocrine metabolism permitted, besides others, the creation of a new medicine capable of reducing obesity and improve the lipidic profile of patients.....</i>	869
Relato de Casos	
Ocorrência de resultado falso-positivo na utilização da calcitonina como método de <i>screening</i> do carcinoma medular de tireóide.	
<i>The role of serum calcitonin in the evaluation of thyroid nodules has been widely discussed in recent literature.....</i>	873
Artigos Originais	
Miopatia pelo uso da cloroquina.	
<i>Choroquine myopathy had an association with patients older age but not with treatment duration or patients gender.....</i>	877
Influência do treinamento com dança aeróbica e step sobre o perfil lipídico de mulheres idosas.	
<i>Step aerobics training and influence on the lipid profile of apparently healthy and previously sedentary elderly women.....</i>	879
Associação de glibenclamida e insulina no tratamento do diabete melito gestacional.	
<i>Glycaemic control levels and perinatal outcome from patients with gestational diabetes mellitus (GDM) whose management was unsuccessful with insulin, and received glyburide in association with insulin.....</i>	884
Capa	
C.R.H.S e M.L.K	
Nossas vidas, bem vividas, com o diabetes	
Fotos cedidas com permissão de C.R.H.S. e M.L.K	
Fundo: Ilhotas de Langerhans (google.com)	

ARTIGO DE REVISÃO

HIRSUTISMO: ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO *HIRSUTISM: ETHIOLOGY, PHYSIOPATHOLOGY AND DIAGNOSIS*

JOSÉ ANTÔNIO MARGOTO*

*NÚCLEO REGIONAL DE ESPECIALIDADES DE COLATINA -ES

Descritores: Hirsutismo, Pêlos, Androgênios, 5 α -Redutase

Key words: Hirsutism, Hair, Androgens, 5 α - Reductase

Resumo

O hirsutismo afeta cerca de 5 a 10% das mulheres, embora não seja considerada uma doença *per se*, causa importante desconforto psicossocial nas pacientes, as quais procuram endocrinologistas, dermatologistas ou ginecologistas para a solução. Estima-se que 80% das pacientes com hiperandrogenemia apresentam hirsutismo, porém apenas 30% das portadoras de hirsutismo têm hiperandrogenemia. Este artigo de revisão descreve as bases fisiológicas, etiologia e diagnóstico do hirsutismo, com realce ao crescimento do pêlo, metabolismo e origem dos androgênios e diagnóstico através da história clínica e exames laboratoriais. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 859-868.**

Abstract

The hirsutism affects between 5% and 10 % of the women. Although it is not a disease *per se*, it causes important psychosocial distress in the patients that seeks endocrinologists, dermatologists and gynecologists for solutions. 80% of patients with hyperandrogenism have hirsutism, but only 30% of those patients with hirsutism have hyperandrogenism. This review describes the physiological basis, etiology and diagnosis of hirsutism. It emphasizes the hair growth, androgens and metabolism sources, and how make the diagnosis through clinical history and laboratorial approach. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 859-868.**

INTRODUÇÃO

Hirsutismo é o crescimento excessivo de pêlos terminais em áreas do corpo feminino onde normalmente não existem, ou quando presentes estão em diminutas quantidades (1,2,3). Estas áreas incluem: face (regiões supralabial, mentoniana e masseterina), abdômen (distribuição masculina dos pêlos pubianos), tórax (regiões intermamária e periareolar), bem como a região inguinal, sacrococcígea, perineal, crural, nádegas e a face interna das coxas (1,2,3,4). Os pêlos corporais, cabelos e barba desde longa data exercem uma estranha fascinação sobre a humanidade. Virilidade, fertilidade e maturidade estão popularmente associados ao surgimento de pêlos corporais e cabelos (5,6). No antigo Egito foram encontrados vestígios de ferramentas usadas para depilação nos túmulos antigos, havendo rumores que a Rainha Cleópatra era portadora de hirsutismo (7).

Aproximadamente 5 a 10 % das mulheres têm hirsutismo, com 95% dos casos tendo etiologia idiopática (8,9). Raramente o hirsutismo é manifestação de tumores de ovários ou supra-renais, hiperplasia adrenal e síndrome de *Cushing*.

UNIDADE PILOSEBÁCEA

A unidade pilosebácea (UPS) compreende o folículo piloso anexado a uma ou mais glândulas sebáceas, localizado na derme (10,11,12).

O folículo piloso dará origem ao pêlo, e seu desenvolvimento é iniciado em torno do 3º mês da vida fetal quando a epi-

derme começa a enviar invaginações para a derme subjacente para transformar-se em folículo piloso e conseqüentemente em pêlos (13,14). Seu desenvolvimento está completo em torno do 8º mês de gestação, o que explica a presença de hirsutismo durante a vida fetal e na primeira infância (14).

Na extremidade inferior do folículo está situado o bulbo que é sua parte mais espessa e profunda. O bulbo contém a matriz germinativa, que envolve uma papila de tecido conjuntivo chamada papila dérmica (11,12).

O corpo humano é revestido por cerca de 50 milhões de folículos pilosos, não sendo formados folículos adicionais após o nascimento, de tal forma que o seu número começa a declinar após os quarenta anos de idade, seguido de um afinamento generalizado (5,15,16).

As glândulas sebáceas são estruturas lobulares e saculares cujos canais excretores abrem-se no terço superior do folículo, abaixo de sua abertura externa para produzir o sebo e lubrificar os pêlos e a pele. Cada folículo é provido de uma a seis glândulas sebáceas que nele se abrem (15,16).

Os androgênios estimulam o desenvolvimento das glândulas sebáceas e a secreção de sebo, enquanto os estrogênios suprimem sua secreção (11,15,16).

TIPOS DE PÊLOS

Lanugem: pêlo que cobre o feto e desaparece após o nascimento; é delgado, macio, não pigmentado e não medulado. É produzido pelos folículos fetais e desprendem-se normalmente no útero no 7º/8º mês de gestação ou então logo após o nascimento (17,18).

Velus: pêlo que substitui a lanugem após o nascimento; é macio, não medulado, fino (< 0,1mm), curto (< 2cm) e raramente pigmentado. Pode ser encontrado normalmente nas faces das mulheres ou na área de calvície dos homens (17,18).

Pêlo terminal: pêlo que substitui o *velus* em determinadas áreas do corpo. É comprido (> 2cm), grosso (até 0,6mm), pigmentado, visível e medulado. É encontrado nas axilas, regiões pubianas, sombrancelhas, cílios, barba, bigode e couro cabeludo (17,18,19).

ETAPAS DE CRESCIMENTO DO PÊLO

Os pêlos crescem em fases cíclicas, com proporções diferentes para determinadas partes do corpo, e os modelos de crescimento podem variar de um indivíduo para outro (17,18,19).

O pêlo humano apresenta três fases cíclicas de crescimento:

1-Anagênese ou fase de crescimento ativo: caracterizada por intensa atividade mitótica da matriz; dura 2 a 3 anos, mas no couro cabeludo pode chegar até 8 anos.

2-Catagênese ou fase de transição regressiva: os folículos sofrem regressão de até 1/3 de suas dimensões anteriores e dura em média 3 semanas.

3-Telogênese ou fase de repouso: fase de desprendimento do pêlo e dura de 3 a 4 meses (17,18).

Em um estado normal, os cabelos do couro cabeludo

*Núcleo Regional de Especialidades de Colatina -ES

E-mail: jmargoto@uol.com.br

encontram-se: 85% na fase de anagênese, 14% na fase catagênese e 1% na fase de telogênese, constituindo tais percentuais o tricograma normal do couro cabeludo (12).

Quando um pêlo atinge um comprimento definitivo, desprende-se para ser substituído por um novo. Este longo ciclo de crescimento explica porque os efeitos da terapia hormonal no hirsutismo necessitam em torno de 6 meses para exercer sua ação inicial e cerca de 9 meses para atingirem seu efeito máximo (17).

PAPEL HORMONAL NO PÊLO

Os androgênios encurtam a anagênese e promovem a transformação de pêlos terminais em velares nas áreas sensíveis do couro cabeludo durante o desenvolvimento da calvície masculina e da alopecia androgênica, processo denominado de miniaturização dos folículos (15,20,21). Na puberdade, os androgênios transformam os pêlos velares em terminais nas áreas dependentes de andrógenos (11,20,21). A ação androgênica é provavelmente mediada pelo fator I e II de crescimento insulina-símile (IGF-1 e IGF-2). A insulina tem o mesmo efeito, o que explica o padrão masculino de distribuição dos cabelos em algumas mulheres com hiperinsulinismo (17,20,22).

Os corticosteróides inibem a atividade do folículo piloso provavelmente por ativação da morte celular programada (apoptose), efeito que pode estar associado com a perda de cabelos em resposta ao estresse (15).

Os estrogênios encurtam a fase de telogênese (repouso) e prolongam a fase de anagênese (crescimento) do folículo

piloso (22). No 2º e 3º trimestres da gestação há um aumento da fase de anagênese no couro cabeludo, quando comparada a mulheres saudáveis não grávidas (22).

A tiroxina prolonga a fase de telogênese. O hipotireoidismo, quando severo, pode promover o eflúvio telógeno em mais de 50 % dos indivíduos afetados. O hipertireoidismo produz um pêlo fino, mas resistente, enquanto no hipotireoidismo o pêlo é áspero, instável e se desprende facilmente (22,23,24,25).

BIOSSÍNTESE DOS ANDROGÊNIOS

Na mulher, a produção dos androgênios é feita pelos ovários e adrenais. Em adição à secreção direta, uma quantidade significativa é produzida pela interconversão periférica dos androgênios pouco ativos, em androgênios mais potentes, que ocorre principalmente no fígado, pele e pulmões (26,27,28).

Nos ovários, as células tecais e do estroma são as responsáveis pela produção de androgênios, os quais atravessam as células da granulosa onde são convertidos em estrogênios sob ação da enzima aromatase, processo que é estimulado pelo FSH (30,31), enquanto nas adrenais esta função é desempenhada pelas células da zona fascicular e reticular (27,28,29).

Na adrenal o controle da secreção dos androgênios é feito pelo ACTH. A biossíntese dos esteróides inicia-se com o transporte do colesterol livre do citoplasma para a membrana mitocondrial interna, que é estimulada pela enzima proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR) (28,30,31,32,33). Ver figura e tabela 1.

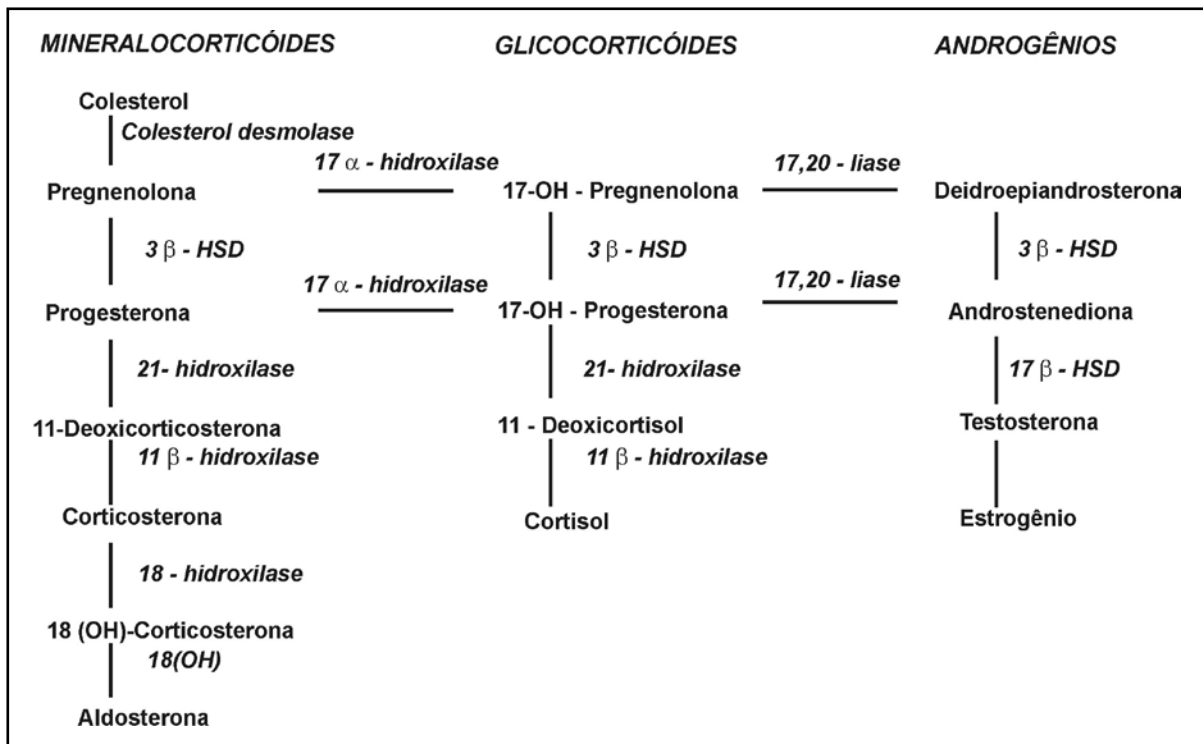


Figura 1 - Principais etapas da esteroidogênese adrenal (*3β HSD = 3beta-hidroxiesteróide desidrogenase; 18-OHD = 18-hidroxiesteróide desidrogenase*)

Tabela 1 - Nomenclatura atual, passada e trivial das enzimas responsáveis pela esteroidogênese

ATUAL	PASSADO	TRIVIAL
CYP11A1	P450scc	17-20 desmolase
3β-HSD II	3β-HSD	3β-Hidroxiesteróide desidrogenase
CYP17	P450C17	17α-Hidroxilase/17,20 liase
CYP21A2	P450C21	21-Hidroxilase

ACÇÃO DOS ANDROGÊNIOS NA MULHER

A testosterona e a dihidrotestosterona (DHT) são considerados, no sexo feminino, androgênios com poder biológico importante. A delta-4-androstenediona (A), dehidroepiandrosterona (DHEA), e o sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) são precursores de androgênios e são considerados androgênios fracos (33).

Estabelecendo-se para a testosterona um índice androgênico de 100, o da DHT será de 300, da A de 15 e da DHEA de 5 (26).

O ovário contribui com 25% da testosterona circulante; as supra-renais com 25%; os restantes 50% originam-se da conversão periférica a partir da androstenediona (29,30).

Mais de 90% da androstenediona são produzidos pelos ovários e adrenais em quantidades iguais, enquanto o restante (10%) origina-se da conversão periférica a partir da DHT (29,30). A taxa de androstenediona aumenta notavelmente durante o pico pré-ovulatório (26).

A DHEA é produzida 70% pelas adrenais, 15% pelos ovários e 15% pela conversão periférica. O S-DHEA é secretado em cerca de 90% pelas glândulas adrenais, enquanto os 10% restantes provêm da conversão periférica (26,28).

Na mulher normal cerca de 80% da testosterona circulante está ligada à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), 19% à albumina e apenas 1% é livre; a testosterona livre é a única metabolicamente ativa.

A taxa de SHBG é inversamente proporcional à taxa de testosterona livre. A SHBG liga-se igualmente ao estradiol (31). Estrogênios, hormônios tireoidianos, gestação, hepatopatias e síndrome nefrótica elevam a quantidade de SHBG, enquanto a obesidade, hiperinsulinemia, androgênios, corticosteróides e progestágenos diminuem a SHBG. Nos estados de hiperandrogenismo os níveis da SHBG estão diminuídos, fato que explica os níveis de testosterona total normais, enquanto os níveis de testosterona livre poderão estar elevados (31,32,33).

FISIOPATOLOGIA DO HIRSUTISMO

A testosterona na célula-alvo é reduzida pela enzima 5α -redutase formando a dihidrotestosterona (DHT) (33,34). A DHT liga-se ao receptor de androgênios formando um complexo receptor-androgênio (AR), o qual é transportado ao compartimento nuclear da célula onde ocorrerá a transcrição gênica com a conseqüente síntese protéica específica, estimulando a liberação de fatores de crescimento como os fatores 1 e 2 de crescimento insulina-símile (IGF-1 e IGF-2), que atuam de modo parácrino sob o epitélio folicular, estimulando o crescimento e desenvolvimento dos pêlos terminais (33,34,35,36,37). A DHT é metabolizada em 3α -androstenediol que pode ser conjugado em glucuronato de 3α -androstenediol (3α -Adiol G), o qual foi

considerado no passado um marcador do metabolismo androgênico periférico e da atividade periférica da 5α -redutase (4,14,30,31,32,33,38).

A 5α -redutase tipo 1 é expressa de modo predominante na UPS e fígado, enquanto a 5α -redutase tipo 2 é expressa no aparelho genital masculino, pele, genital e fígado (39,40,41,42,43,44).

As duas isoformas da 5α -redutase, tipo 1 e tipo 2 são codificadas por diferentes genes SRD5A1 e SRD5A2 localizados respectivamente nos cromossomos 5p15 e 2p23 97. Haplótipos SRD5A1 estão associados com a patogênese dos ovários policísticos (PCOS) assim como a presença e severidade do hirsutismo nas pacientes afetadas. O haplótipo SRD5A2 está associado apenas com PCOS. Conclui-se que apenas a isoforma 1 da 5α -redutase, expressa no folículo piloso, tem um importante efeito na expressão do hirsutismo (43).

Diversos mecanismos estão envolvidos no hirsutismo (44,45,46,47,48):

1-Excesso de produção de androgênios pelas glândulas adrenais e ovários;

2-Aumento da sensibilidade local do folículo piloso a níveis normais de androgênios circulantes devido a um aumento da atividade da 5α -redutase;

3-Alterações no receptor de androgênios;

4-Aumento do IGF-1, e diminuição do IGF-BP1 (*binding protein*);

5-Iatrogênico.

Recentemente foi proposto um novo mecanismo embasado na diminuição da atividade da enzima 3α -hidroxiesteróide desidrogenase tipo III (3α -HSD III), ocorrendo diminuição da conversão da DHT em metabólitos menos potentes, resultando em níveis tissulares aumentados de DHT. No futuro a terapêutica do hirsutismo poderia ter como alvo o metabolismo da DHT pela enzima 3α -HSD III (34).

Diversas drogas estimulam o crescimento do pêlo por vários mecanismos (41):

1-Aumento do fluxo sangüíneo (minoxidil, diazóxido);

2-Aumento da proliferação da matriz pilosa (minoxidil);

3-Prolongamento da fase anágena do crescimento (ciclosporina);

4-Alteração do controle imunológico do folículo (ciclosporina);

5-Hiperplasia epitelial (difenilhidantoína).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É necessário diferenciar hirsutismo de virilismo e de hipertricose (27,33,35,37,42,47,48):

Tab 2 Diagnóstico diferencial entre hirsutismo, hipertricose e virilismo

HIRSUTISMO	HIPERTRICOSE	VIRILISMO
Androgênio-dependente. Pêlos terminais de distribuição masculina. Irregularidade menstrual. Infertilidade. Acne.	Não androgênio-dependente. Constitucional. Aumento generalizado de pêlos com desenvolvimento rápido. Pêlos longos, mas não estão aumentados no diâmetro. Pré-existente à puberdade. Pode ocorrer na porfíria, epidermólise bolhosa, dermatomiosites, na desnutrição, anorexia nervosa e após o uso de alguns medicamentos.	Androgênio-dependente. Irregularidade menstrual. Virilização. Clitoromegalia, voz grave, desenvolvimento muscular, recesso fronto-parietal, calvície, acne, seborréia, redução progressiva das mamas, redução da adiposidade periférica, morfologia corporal andróide.

AValiação DO HIRsutismo

A abordagem clínica do grau do hirsutismo é importante por sua severidade estar relacionada à sua etiologia, bem como servir de base para a resposta ao tratamento. Diversos critérios têm sido propostos (29, 49,50):

Avaliação subjetiva: feita pela própria paciente em relação à frequência de barbear, arrancar e/ou depilar. Esclarecer à mulher que o crescimento de pêlos limitado aos antebraços e às regiões inferiores das pernas não depende de andrógenos, sendo geneticamente determinados. Observar as características raciais e étnicas.

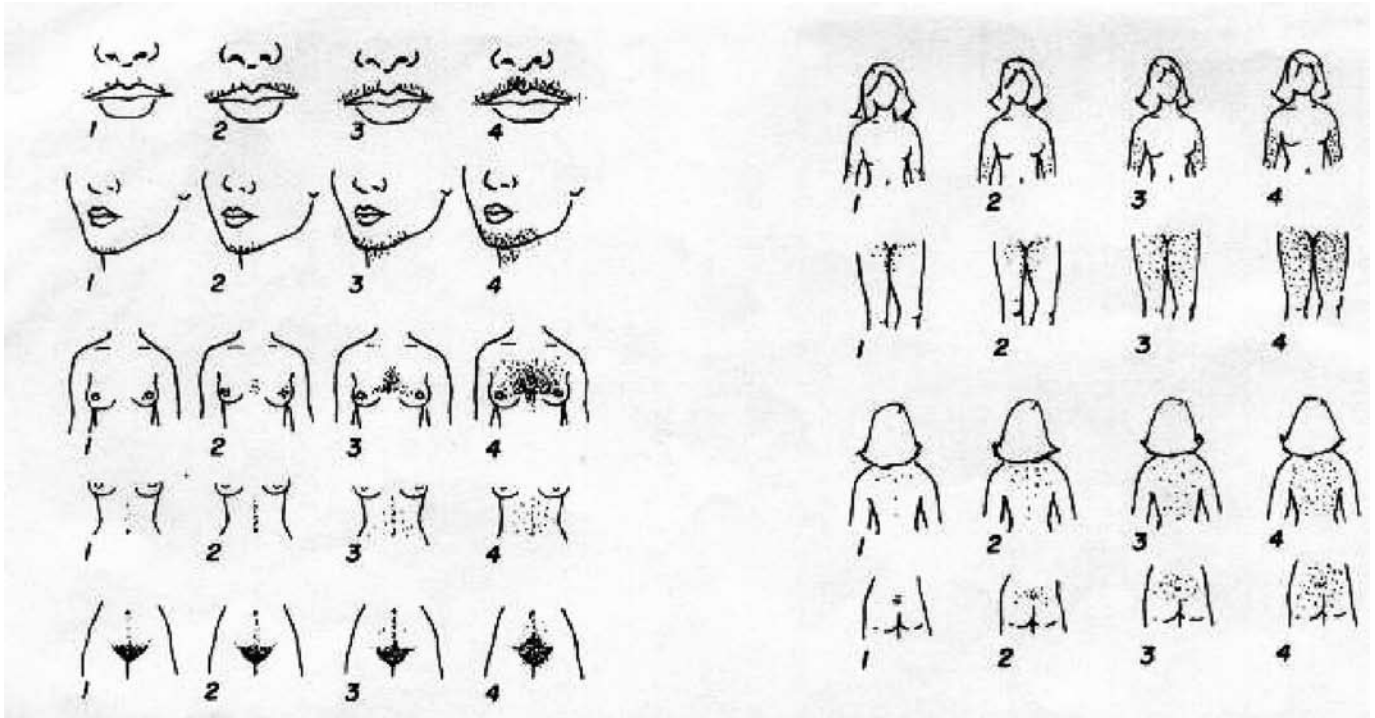
Métodos fotográficos: variam de uma fotografia geral a uma fotografia de perto aumentada, de uma determinada

área, quando o comprimento e o número dos pêlos podem ser medidos.

Exame microscópico: é empregado em pesquisa, determinando-se o comprimento, diâmetro e a taxa do crescimento diário dos pêlos individualmente.

Método de *Ferriman e Gallwey* Modificado (FIGURA 2): é um método para avaliação semi-quantitativa do hirsutismo considerando o crescimento do pêlo terminal em 9 regiões do corpo com 5 graduações que variavam de 0 a 4 (relação da densidade do pêlo terminal, sendo que o grau 0 é a ausência de pêlo terminal e o grau 4 completa cobertura com pêlos terminais). O escore total maior que 8 é considerado hirsutismo.

Figura 2: Método de *Ferriman e Gallwey* modificado



Adaptado de *Ferriman D and Gallwey J* (49) and *Lorenço* (50).

HISTÓRIA CLÍNICA – EXAME FÍSICO

Ao examinar uma paciente com hirsutismo, devemos procurar fatores ambientais provocando irritação crônica ou hiperemia reativa da pele, como uso de medicamentos: metiltestosterona, agentes anabolizantes (noretandrolona ou oxandrolona), progestágenos derivados da 19-nortestosterona, fenitoína, danazol, minoxidil, corticosteróides, ciclosporina e ácido valpróico.

É necessário verificar as características raciais (mediterrânea, oriental ou nórdica) e considerar as variações do crescimento dos pêlos conforme os grupos étnicos. Assim, britânicos, alemães e escandinavos têm menos pêlos que os povos do mediterrâneo e os semitas (5,51,52). Indivíduos de raça branca têm geralmente menos pêlos que os indivíduos de raça negra. Estas diferenças raciais são geneticamente determinadas (5).

A história familiar é importante, pois cerca de 50% das mulheres com hirsutismo têm uma história familiar positiva para este distúrbio (52).

No exame físico deve-se incluir: índice de massa corporal (IMC), cintura abdominal, pressão arterial, pesquisa de *acantosis nigricans*, síndrome de *Cushing*, disfunção tireoidiana, acromegalia e hipoestrogenismo. Massas abdominais palpáveis em hirsutas são sugestivas de tumores virilizantes

dos ovários ou adrenais (52,53,54,55).

O hirsutismo de longo tempo, generalizado ou localizado no tronco e face, de acentuação progressiva, mas com ciclos menstruais regulares e ovulatórios sugere um hirsutismo familiar ou idiopático (27,35).

Hirsutismo na puberdade acompanhado de distúrbios menstruais do tipo oligomenorréia ou amenorréia, que se agrava progressivamente, associado ao aumento dos ovários ao exame ginecológico sugere ovários policísticos (PCO) (35,56).

Hirsutismo recente, de progressão rápida, anovulação e virilização, fazem-nos pensar em tumores produtores de androgênios (57,58).

Hirsutismo, acne, alopecia, amenorréia, aumento da libido, aumento da massa muscular, voz grave, clitoromegalia (>100mm²), infertilidade e massa palpável no abdômen sugerem tumor virilizante de ovário ou carcinoma de adrenal (31,35,59).

A virilização e o hirsutismo severo durante a gravidez tanto pode ser uma reação exagerada do estroma ovariano à gonadotrofina coriônica (luteoma), como tumores virilizantes dos ovários (2,31,46).

Hiperplasia adrenal congênita por defeito de biossíntese dos esteróides da supra-renal, geralmente deficiência da

CYP21 A2 (déficit de 21- α hidroxilase), cursa com hirsutismo desde a puberdade, associado à virilização parcial dos órgãos genitais, menarca tardia e antecedentes familiares (35,42). A presença de hipertensão arterial pode ser indicativo de deficiência de CYP11 B1 (déficit de 11- α hidroxilase) (60).

Síndrome de resistência generalizada aos glicocorticóides, uma causa rara, mas provada de hirsutismo, apresenta-se com hipertensão arterial associado à acne, hirsutismo, oligomenorréia, oligoanovulação e infertilidade, sem o fenótipo próprio do *Cushing* (60,61).

O hipotireoidismo juvenil pode causar o crescimento de pêlos do tipo lanugem no dorso (62).

A presença de *acantosis nigricans* no pescoço ou na axila está fortemente associada à resistência insulínica (63,64).

Hirsutismo acentuado na face que não melhora com o tratamento à base de estrogênios e antiandrogênios, corretamente administrados, pode ser a revelação de uma porfiria cutânea tardia, devendo receber tratamento dermatológico (65).

ETIOLOGIA

As causas mais freqüentes de hirsutismo podem ser distribuídas nos seguintes compartimentos (66,67,68):

Ovariano: PCOS, tumores produtores de androgênios, hiperplasia das células hiliares, hipertecose, menopausa e luteoma.

Adrenais: hiperplasia adrenal congênita não clássica, tumores adrenais produtores de androgênios e síndrome de *Cushing*.

Iatrogênicas: ácido valpróico, anabolizantes, progestágenos, androgênios, ciclosporina, fenitoína, minoxidil, danazol, diazóxido.

Idiopática.

Outras: síndrome de *Achard-Thiers*, hipotireoidismo juvenil, síndrome HAIR-IN, hiperprolactinemia, anorexia nervosa, acromegalia, porfiria.

Em estudo de uma grande série de pacientes, as etiologias mais prevalentes de hirsutismo foram: PCOS (53%-82%), hirsutismo idiopático (5-25%), hiperplasia adrenal congênita não clássica (1%-8%), hiperplasia adrenal congênita (<1%), síndrome HAIR-IN (3%), síndrome de *Cushing* (0,4%), iatrogênicas (0,4%), tumores virilizantes (<1%), hiperprolactinemia (<0,5%), hipotireoidismo (<0,5%) (69).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NO HIRSUTISMO

Síndrome dos Ovários Policísticos

A síndrome dos ovários policísticos tem comumente início na perimenarca, caracterizada por hiperandrogenismo, anovulação crônica e hiperinsulinismo, além da associação com complicações metabólicas e cardiovasculares (70,71,72). Está presente em 6% das mulheres em idade reprodutiva (72,73,74) e a prevalência em mulheres hirsutas é em torno de 75% (71).

Segundo o Consenso de *Roterdam* 2003, e a *Androgen Excess Society* (AES) 2006, para o diagnóstico de PCOS são necessários pelo menos duas das seguintes condições:

- 1-Oligo ou anovulação;
- 2-Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial;
- 3-Ovários policísticos à ultrasonografia devendo-se excluir outras causas de hiperandrogenismo como hiperplasia adrenal, síndrome de *Cushing* e neoplasias secretoras de androgênios.

Das pacientes com PCOS, 75 % têm irregularidade menstrual, 60% apresentam hirsutismo e 15 a 25% acne. No entanto, 20% podem ter ciclos menstruais normais. A resistência insulínica está presente em 50-70% dos casos e obesidade em cerca de 60% (71,74).

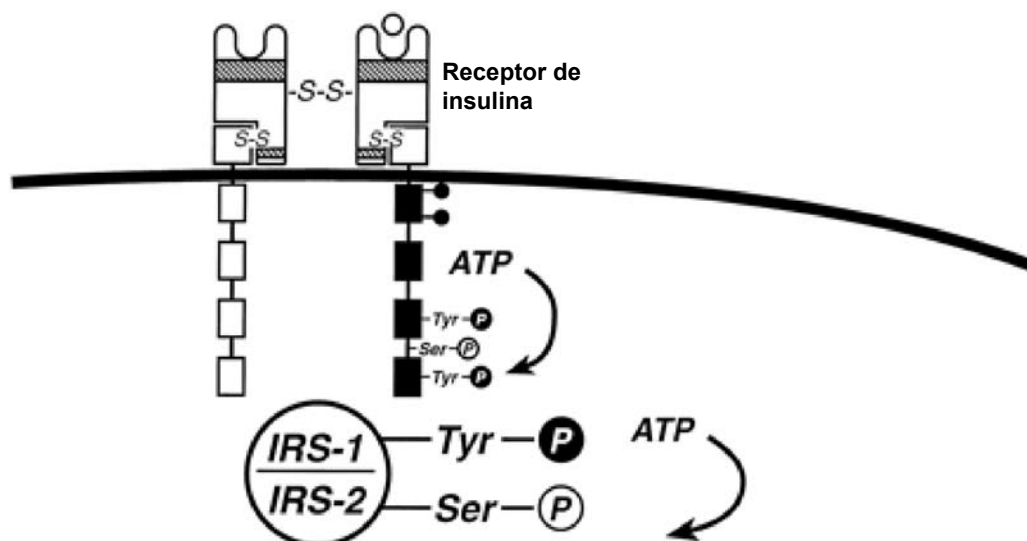
A PCOS parece ser um distúrbio em que há predisposição genética associada a fatores ambientais (70,72). Crianças com puberdade precoce, especialmente aquelas com menor peso ao nascer estão predispostas a desenvolverem a PCOS (71, 72).

A) Fisiopatologia

1-Anomalia na esteroidogênese das células tecais: defeito primário na célula tecal com aumento de atividade da enzima CYP 17, com posterior aumento da síntese de androgênios e sua conversão periférica a estrogênios. Os níveis elevados de androgênios inibem a secreção de FSH e estimulam a secreção de LH e insulina, resultando em hiperplasia do estroma e das células tecais, com maior produção de androgênios e perpetuação do ciclo (75,76,77).

2-Hiperinsulinemia: a diminuição da sensibilidade à insulina e o hiperinsulinismo estimulam a enzima CYP 17 ovariana e adrenal, aumentam a secreção de LH em resposta ao GnRH, diminuem SHBG e IGFbPs e aumentam o IGF-1 intra-ovariano e a secreção de androgênios (78,79).

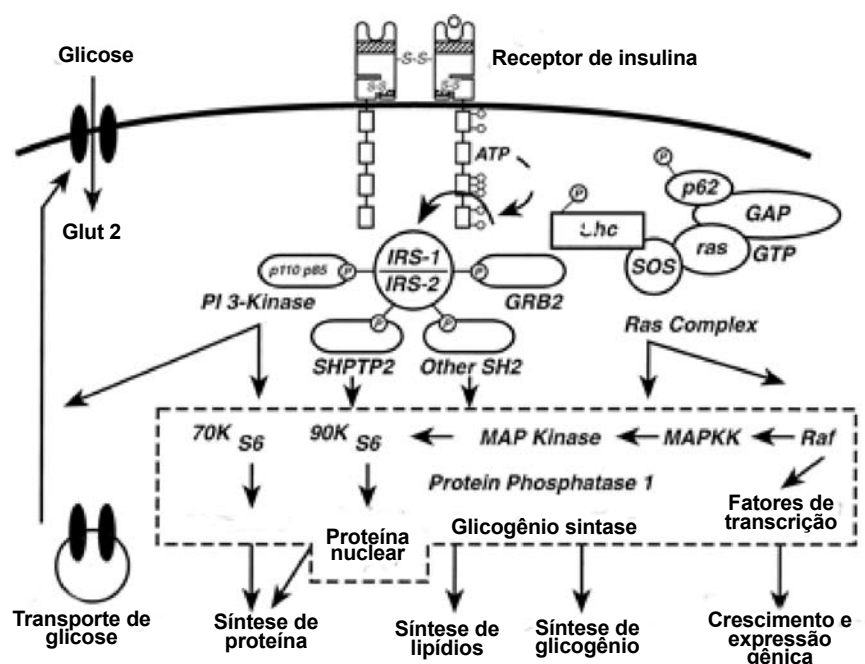
Figura 3: Receptor de Insulina



Receptor de insulina

O receptor de insulina é um heterodímero com 2 sub-unidades, uma α e outra β , unidas por uma ponte de dissulfeto. A autofosforilação em tirosina aumenta a atividade tirosino-quinase do receptor enquanto a fosforilação em serina inibe esta atividade. Adaptado de ref 80

Figura 4



Efeitos pleiotróficos da insulina

Quando ativado, o receptor de insulina fosforila substratos intracelulares para iniciar o seu recado intracelular. O principal iniciante desta cadeia de recado hormonal é o substrato do receptor de insulina (IRS1-IRS2), sendo estes adaptadores ou ancoradouros de outras moléculas sinalizadoras da ação da insulina. Os principais efeitos pleiotróficos da insulina são de transcrição gênica, crescimento celular, síntese do glicogênio, síntese de lipídios e proteínas e transporte de glicose. Adaptado ref 80

Na PCOS existe diminuição da autofosforilação do receptor em tirosino-quinase com aumento da fosforilação em serina-quinase, o que altera o primeiro recado intra-celular da insulina, no substrato do receptor de insulina tipo 1 (IRS1). Tal fato, aliado à obesidade, é a única alteração encontrada na PCOS para explicar a presença de insulino resistência. Citoquinas como o TNF-alfa também estimulam a atividade serina quinase, o que desvia a via molecular de eventos intracelulares fisiológicos via AKT (PKA) para PKC com conseqüente alteração das vias de síntese do glicogênio, transportadores de glicose, crescimento celular e metabolismo dos lipídios (80) (FIGURA 3).

3-Alterações hipofisárias e hipotalâmicas: aumento da secreção do GnRH levando ao aumento na freqüência e amplitude de pulsos do LH, nos gonadotrófos, sensibilizados pelos altos níveis de estrogênios circulantes, sugerindo portanto, a presença de um defeito hipotalâmico na doença (4,70,71,72).

Na maior parte das mulheres com PCOS, usando-se um potente agonista GnRH como teste de função ovariana, foi demonstrada uma coordenação anormal da enzima CYP17, com resposta exagerada de todos esteróides na via de 17- α -hidroxiprogesterona (70,71,80,81). Esta anormalidade intrínseca da atividade desta enzima poderia explicar, em parte, o hiperandrogenismo ovariano e adrenal na PCOS (70,71,81).

B) Diagnóstico

O diagnóstico da PCOS é feito através da história clínica, exame físico, dosagens hormonais e ultra-sonografia.

Na PCOS pode ocorrer:

1- Taxa sérica de LH elevada associada a um nível sérico de FSH normal ou baixo, com aumento da relação de LH/FSH maior do que 2 (70,71,80,81).

2- Aumento da resposta do LH ao estímulo com GnRH (81).

3- Aumento da freqüência e da amplitude do pulso de LH. No entanto, 51 % das pacientes podem ter valor normal de LH (70,81).

4- As concentrações de testosterona e da delta-4-androstenediona estão elevadas em 58 % dos casos. A testosterona

livre encontra-se elevada em um número maior de pacientes e o SDHT em 20 a 50 % dos casos. Alguns pacientes apresentam taxas de androgênios séricos normais, refletindo um *clearance* aumentado de androgênios pelos tecidos periféricos (70,81). A melhor medida da ação androgênica na mulher é a medida do índice de androgênio livre (IAL= testosterona total/SHBG).

5-A taxa plasmática de estrona encontra-se elevada, devido à conversão periférica de androgênios pelo tecido adiposo, com inversão da relação estrona/estradiol que é superior a 1 nestas pacientes. Devido ao estado de impregnação estrogênica constante, sem oposição cíclica da progesterona, há um risco relativo de carcinoma de endométrio em torno de 3,1 conforme Coulan e colaboradores (70).

A prolactina pode estar discretamente elevada em 5 a 30% dos casos (77).

Múltiplas anormalidades metabólicas podem acompanhar a PCOS como: hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina, hiperlipidemia, hipertensão arterial e um risco maior de doença cardiovascular quando comparados a controles com o peso semelhante (72,77). A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 é sete vezes maior em pacientes com PCOS quando comparado com uma população de referência (77).

Há um subgrupo de paciente portadores de PCOS denominado síndrome HAIR-IN, caracterizada por hirsutismo, hiperandrogenismo, resistência à insulina severa e *acantosis nigricans* (23,57,58). Esta síndrome é freqüentemente familiar, afetando de preferência mulheres jovens, obesas e especialmente negras. As lesões da *acantosis nigricans* são geralmente encontradas em regiões de dobras cutâneas (axila, virilha, face interna das coxas, pescoço) podendo surgir na infância e progredindo rapidamente durante a puberdade (23,58,64). Por ser a insulina um hormônio mitogênico, seus níveis elevados resultam em hiperplasia das camadas basais da epiderme levando ao desenvolvimento, nas regiões afetadas, de uma pele com coloração marrom acinzentada, aveludada e às vezes verrucosa (23,46,80).

A ultra-sonografia utilizando sonda endovaginal de alta freqüência mostra ovários aumentados com 8 ou mais cistos foliculares periféricos, geralmente de tamanho pequeno (10mm).

O espessamento do estroma é encontrado em 57,1% dos casos (70), no entanto, cerca de 30% de mulheres que apresentam anovulação e hiperandrogenismo não terão ovários policísticos ao ultra-som (81).

Hipertecose

A hipertecose é uma doença benigna, rara, caracterizada pela hiperplasia difusa do estroma dos dois ovários, havendo ilhas de células tecais luteinizadas no estroma ovariano a certa distância dos folículos (70,82,83,84). As pacientes com hipertecose são mais hirsutas do que as portadoras da PCOS, podendo ocorrer virilização (57,70,78). A anovulação não responde ao tratamento com citrato de clomifeno, sendo que raramente respondem à ressecção em cunha dos ovários (84). O grau de excesso de androgênios ovarianos é maior do que na PCOS e a testosterona total pode alcançar níveis superiores a 150ng/dL (24,57,78). Os níveis de FSH e LH são normais ou freqüentemente mais baixos que nas mulheres normais (57,70). O diagnóstico diferencial definitivo com a PCOS freqüentemente é feito após ser realizada a ressecção em cunha ou a ooforectomia como medida terapêutica para o hirsutismo ou virilização progressiva, quando não existe boa resposta ao tratamento clínico. Alguns estudos mostram que a hipertecose é a fase final de uma PCOS (70).

Menopausa

Mulheres saudáveis, na pós-menopausa, não submetidas à terapia de reposição hormonal apresentam hirsutismo em 70% dos casos; isto ocorre devido à queda da produção de estrogênios pelos ovários, com persistência da produção de androgênios ovarianos somados à produção adrenal, resultando em aumento da relação androgênios/estrogênios (62).

Tumores virilizantes dos ovários

Tumores virilizantes dos ovários são raros (0,1% dos casos de hirsutismo e virilismo) (85,86). São incomuns na adolescência e mais freqüentes no período de atividade sexual (85). Podem ser palpáveis, mas alguns são bastante pequenos como os derivados das células hilares; sendo na grande maioria benignos (86). Os mais freqüentes são: tumores da teca-granulosa, tumores das células de *Sertoli-Leydig* (arrenoblastoma), tumores das células lipóides, tumores das células do hilo, restos adrenais, disgerminomas e gonadoblastomas (2).

Nível de testosterona plasmática maior que 200ng/dl orienta para suspeita de tumor virilizante do ovário; no entanto, em 15% dos casos, a testosterona total pode ser inferior a 100ng/dL (27,57). Métodos de imagem como ultra-sonografia endovaginal, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética podem serem necessários para comprovar o diagnóstico de tumor de ovário, porém não pode ser dispensado o exame ginecológico pélvico.

Tumores virilizantes das adrenais

Os tumores virilizantes das adrenais podem ocorrer desde intra-útero até a senilidade, com mais da metade dos casos ocorrendo abaixo dos 2 anos de idade (2,3). O tumor é palpável em 50% dos casos. Geralmente são cortico-suprarrenalomas malignos (3,85).

Níveis de S-DHEA superiores a 700µg/dl orientam para suspeita de tumor virilizante adrenal.

Métodos de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada, e ressonância nuclear magnética) são necessários para confirmar o diagnóstico de um tumor virilizante da supra-renal.

Embora sejam raros como causadores de hirsutismo, os tumores das supra-renais e ovários são as causas mais importantes que necessitam serem excluídas. Nos tumores androgênicos das supra-renais e dos ovários o hirsutismo é caracterizado por ser de início rápido e progressivo levando a

virilização (86,87).

Pode não ser possível distinguir do ponto de vista clínico a PCOS com a hiperplasia congênita virilizante das supra-renais de manifestação tardia, sendo necessário exames hormonais e provas funcionais endócrinas (57,70,78).

Hiperplasia adrenal congênita

As hiperplasias adrenais congênitas (HAC) que podem causar hirsutismo apresentam-se de 3 formas:

- 1- Deficiência de CYP21A2 (21-hidroxilase);
- 2- Deficiência de CYP11 B1 (11b-hidroxilase);
- 3- Deficiência de 3b-hidroxiesteróide desidrogenase .

A deficiência de CYP21A2 (21-hidroxilase) é uma doença genética, tendo um modo de herança recessiva autossômica. Pode se manifestar no período neonatal, no início da infância e na puberdade. É responsável em média por 90 a 95% das HACs.

A forma severa de CYP21A2 tem uma incidência 1:15.000 nascimentos vivos (incidências maiores são relatadas em judeus *Askenazy*, hispânicos, italianos, e iugoslavos) (87). A forma não-clássica (HAC-NC) é mais comum, ocorrendo em cerca de 1 em cada 100 nascimentos na população geral e também a forma mais comum na idade adulta (87). As manifestações clínicas iniciais da forma de início tardio podem ser indistinguíveis daquelas dos pacientes com PCOS (78,81,85). A suspeita diagnóstica é feita quando o nível plasmático de 17a-hidroxiprogesterona (17-OHP) basal for discretamente elevada ou limitrofe (4,81,85). A confirmação pode exigir um teste de estímulo com ACTH curto, dosando-se 17-OHP e cortisol nos tempos 0, 30, 60 minutos após administração de 0,25mg IM ou EV de ACTH (4,81,85).

A medida da 17-OHP não deve ser feita durante a fase lútea do ciclo menstrual, devido à produção de 17-OHP pelo corpo lúteo. Em 15% dos casos de HAC-NC os níveis basais da 17-OHP podem estar normais (4).

A HAC por deficiência de CYP11 B11 (11b-hidroxilase) e a deficiência de 3b-hidroxiesteróide-desidrogenase são causas muito raras de hirsutismo.

A HAC por deficiência de CYP11 B11 compreende 5 a 8% dos casos de hiperplasia adrenal (24,81). *Azziz* e colaboradores usando o teste de estímulo com ACTH encontraram uma incidência de apenas 0,8% em mulheres com hiperandrogenismo (24). A hipertensão arterial é um elemento de orientação diagnóstica importante. Seu diagnóstico é feito pela determinação plasmática do 11-desoxicortisol, após estímulo com ACTH (85,87). O hirsutismo da hiperplasia adrenal congênita não responde bem ao tratamento com corticosteróides e sim, ao uso de antiandrogênios (66,87,88).

Síndrome de Cushing

A síndrome de *Cushing* é uma causa incomum de hirsutismo. As pacientes apresentam obesidade centrípeta, plethora facial, atrofia muscular, hipertensão arterial, estrias purpúreas no abdome (nas mais jovens), pele fina e frágil, osteoporose, intolerância à glicose, irregularidade menstrual, alterações psicológicas, hirsutismo e acne. O hirsutismo geralmente é discreto, limitado à face, mas de início abrupto e evolução progressiva. Em criança com hirsutismo e virilização, o diagnóstico mais provável é o de carcinoma de adrenal (62,76).

O diagnóstico laboratorial de hipercortisolismo deve ser iniciado pela determinação do cortisol livre em urina de 24 horas (3 dosagens com valores acima de 300µg/24h); e pela dosagem de cortisol plasmático às 8 horas após supressão noturna (às 23h) com 1mg de dexametasona (<1.8mcg/dl). A paciente pode ser internada para a realização do cortisol plasmático à meia-noite, sendo considerado suprimido se <1.8mcg/dl quando dormindo ou se <7.5mcg/dl quando acordada. Pode-se fazer concomitante ou isolado o cortisol salivar, sendo este de alta sensibilidade e especificidade. Se estes testes não forem

capazes de se chegar ao diagnóstico de hiperandrogenismo, o teste com 0,5mg de dexametasona a cada 6 horas por 48 horas deve ser feito considerando-se valores suprimidos <1.8mcg/dl. Ideal seria associar, a esse último teste, o CRF para descartar pseudo-*Cushing*, o que, no entanto, ainda não é possível em nosso meio (44,86).

Hiperprolactinemia

Pacientes com prolactinoma podem em alguns casos apresentar hirsutismo, sendo que ainda não está claro o mecanismo de hiperandrogenismo nesta patologia. O grau de hirsutismo varia de uma leve lanugem até hirsutismo moderado. Os níveis de S-DHEA estão elevados em um subgrupo de pacientes com hiperprolactinemia, e retornam ao normal com o tratamento com agonistas dopaminérgicos (57,62).

Acromegalia

Algumas pacientes com acromegalia são hirsutas, podendo haver algumas vezes associação com PCOS.

A presença de acne e pele espessada reflete a ação do IGF-1 elevado nesta patologia sobre a pele (3,78).

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo juvenil pode causar crescimento de pêlos do tipo lanugem, localizados principalmente no dorso, através de dois mecanismos: 1-aumento do hormônio liberador da tirotrófina, o qual aumenta a secreção de prolactina; 2- diminuição da SHBG e conseqüentemente um aumento dos níveis de testosterona livre (89).

Iatrogênico

Substâncias como testosterona, ácido valpróico, danazol, glicocorticóides, hormônio adrenocorticotrófico, metirapona, fenotiazina, esteróides anabólicos e alguns anticoncepcionais orais (que contém norgestrel e norethindrona) podem causar hirsutismo. Por outro lado, substâncias como fenitoína, diazóxido, minoxidil, hexaclorobenzeno, *streptomycina*, penicilamina e *psoralens* podem causar hipertricose (48).

Síndrome de resistência generalizada aos corticosteróides

Esta síndrome é caracterizada por uma hipossensibilidade de todos os tecidos ao cortisol (61).

Devido à insensibilidade do eixo hipotalâmico-hipofisário ao cortisol, ocorrem elevadas concentrações plasmáticas de ACTH e em algumas ocasiões, hipersecreção de mineralocorticóides ou de androgênios (61). Há predominância da secreção de androgênios podendo surgir na mulher sinais de virilização como acne, hirsutismo, oligomenorréia, oligoanovulação e infertilidade (48). O excesso de secreção de mineralocorticóides levará à hipertensão arterial e à alcalose hipocalêmica (61).

Hirsutismo idiopático

O hirsutismo idiopático apresenta níveis normais de androgênios, ciclos menstruais regulares e ovulatórios. Sua prevalência é estimada entre 5 a 15% das pacientes hirsutas, com início na puberdade, sendo uma causa incomum de hirsutismo (89,90). Existe associação com grupo racial, principalmente em descendentes de populações do Mediterrâneo. Sua patogênese (ainda não comprovada) pode ser explicada por aumento da atividade periférica da 5 α -reductase no folículo piloso e provavelmente uma alteração qualitativa na função do receptor de androgênio (85,91).

EXAMES COMPLEMENTARES

Não é necessária a determinação de androgênios em mulheres com hirsutismo brando isolado porque a probabilidade é praticamente nula de se identificar uma causa que altere o resultado ou a abordagem do tratamento. Deve-se avaliar os níveis de androgênios nos casos de hirsutismo moderado ou

severo, de início rápido e progressivo ou quando associado a um dos seguintes sinais: irregularidade menstrual, infertilidade, obesidade central, *acantosis nigricans* e clitoromegalia (52,69).

Níveis sanguíneos de testosterona total superiores a 2,0ng/ml (200ng/dl) são sugestivos de tumor ovariano ou adrenal, porém, em 15% destas patologias, a testosterona total pode ser inferior a 1ng/ml (100ng/dl) (26). Nesta situação a clínica é soberana (23). Níveis sanguíneos entre 0,7 e 1,5ng/ml (70 a 150ng/dl), embora não eliminem causa tumoral, mas são mais sugestivos de PCOS ou hiperplasia adrenal congênita (26,42). Um estudo mostrou que o valor preditivo positivo da repetição de uma dosagem de testosterona total acima de 250ng/dL foi de apenas 9% pois a maioria das mulheres com níveis acima deste valor de corte tinham outras anormalidades (23).

No hirsutismo idiopático freqüentemente é encontrado uma taxa normal de testosterona total porque, embora haja produção excessiva de testosterona, seu *clearance* metabólico é aumentado paralelamente à sua produção (26).

A testosterona livre, fração da testosterona total hormonalmente ativa, pode ser dosada diretamente ou ser calculada pela relação entre testosterona total e SHBG, sendo este o marcador mais sensível de androgenicidade e mostrando correlação com o grau de hirsutismo (3,55,69).

O S-DHEA encontra-se freqüentemente acima da normalidade na PCOS, hirsutismo idiopático e tumor ovariano. Valores acima de 700 μ g/dl sugerem um tumor virilizante de adrenal (3,58,69). A determinação da testosterona total e do DHEA-S constituem um bom *screening* para o início da investigação hormonal (92,93,94).

A determinação da 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) no plasma é um teste útil no diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita (CYP-21 A) de manifestação tardia; recomenda-se sua determinação durante a fase folicular do ciclo menstrual entre às 7 e 9 horas da manhã (24,62,66). Valor basal menor que 200ng/dL descarta este diagnóstico, não necessitando teste de estímulo com ACTH (24,35,66). Níveis acima de 1500ng/dL comprovam o diagnóstico de deficiência homozigótica da CYP-21 A (21-hidroxilase) (24,35,66). Níveis de 17-OHP compreendidos entre 200ng/dL e 1500ng/dL necessitam de um teste de estímulo com ACTH (24,35,66,94) e estudos moleculares do gene CYP21A para melhor definir o diagnóstico.

A determinação do LH e FSH e da relação LH/FSH são indicados principalmente na presença de anovulação crônica associada ao hirsutismo. Níveis elevados de LH com uma relação de LH/FSH maior que 2 são sugestivos de PCOS (57), embora em cerca de 44,8 % dos casos esta relação pode estar dentro do normal, o que é explicado devido ao caráter pulsátil da secreção de LH (57,77,58,93,94).

A oligomenorréia ou a amenorréia e a presença de galactorréia justificam a solicitação da dosagem de prolactina e de TSH (55,70).

Nos raros casos de suspeita de síndrome de *Cushing* é necessária a determinação do cortisol livre em urina de 24 horas; como alternativa pode também ser utilizada a determinação do cortisol salivar à meia-noite ou a dosagem de cortisol plasmático às 8 horas após supressão noturna com 1mg de dexametasona (61).

A ultra-sonografia pélvica endovaginal e a tomografia computadorizada são usadas no diagnóstico de PCOS, tumores ovarianos e de adrenais. O cateterismo das veias ovarianas e adrenais com a dosagem de androgênios deve ser indicado em presença de hiperandrogenemia importante, com dificuldade de localização do tumor pela imagem (57,95). Este procedimento é trabalhoso, caro e de risco (95,96).

A tomografia por emissão de pósitron com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) pode ser uma modalidade diagnóstica emergente, como foi demonstrado por *Mattson et al* que relataram o uso de FDG-PET para localizar um tumor de células

de *Sertoli-Leydig* produtor de testosterona (97,98,99).

PROVAS FUNCIONAIS ENDÓCRINAS

As provas funcionais endócrinas são usadas quando desejamos saber a origem da hipersecreção de androgênios, que pode ser atribuída aos ovários, às adrenais ou ser resultante da conversão periférica de precursores de androgênios.

Atualmente preconiza-se apenas o teste de estímulo com ACTH para o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita de forma não clássica.

O teste de supressão com dexametasona, a dosagem de 17-OHP antes e após GnRH (teste de estímulo ovariano), a dosagem de LH e FSH antes e após GnRH não mais necessitam ser incluídos em uma avaliação diagnóstica do hirsutismo, pelo fato de já estar estabelecido que 95 % das pacientes com hirsutismo apresentam PCOS ou hirsutismo idiopático. Nestes casos em torno de 75 a 100% da fonte de androgênios é ovariana enquanto 25 a 35% é de origem adrenal (98).

CONCLUSÃO

O hirsutismo é uma queixa freqüente entre as mulheres e cabe ao investigador o bom senso no tratamento e investigação desta patologia.

Referências

- Ismail AAA, Loraine JA: Hirsutism: a disorder frequently associated with menstrual abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1969; 12(3):800-827.
- Fleiss de Faria ML. Hirsutismo. Em PÓVOA LC; **Quinet Endocrinologia Ginecológica** 1987; 3ª Edição - Editora Cultura Médica Ltda. Rio de Janeiro; Cap 10, págs 11-120.
- Maroulis G. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1981; 36(3):273-304.
- Spritzer PM. Revisando o hirsutismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46/2:127-36.
- Greenblatt RB. Hirsutism: Ancestral Curse Or Endocrinopathy. **The Cause and Management Of Hirsutism** 1987; Cap 1 pages 1-29. Edited by Greenblatt RB, Mahesh VB and Gambrell RD, Published by The Parthenon Publishing Group Casterton Hall, Carnforth, Lancs, LA62LA, UK.
- AACE HYPERANDROGENISM GUIDELINES. *Endocrine Practice* 2001; 7(2):120-134.
- Pucci E, Petraglia F. Treatment of androgen excess in females: yesterday, today and tomorrow. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11:411-33.
- Mchenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. Editorial. *N Eng J Med* 1994; 331(15):1015-6.
- Bartelle CJ et cols. Hirsutismo e eletrocoagulação. *JBM* 1995; 68(5):165-73.
- Wu CH. Plasma androgens, progestins and prolactin in hirsutism. *Europ. J Obstet Gynec reprod Biol* 1982; 13:377-87.
- Rosenfield RL, Deplewski D. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews* 2000; 21(4):363-392.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Anatomia e fisiologia da pele. **Dermatologia** 2ª Edição 2000; pgs: 3-35. Editora Artes Médicas LTDA.
- Junqueira LC, Carneiro J. Pele e Anexos. **Histologia Básica** 9ª Edição 1999; pgs 303-314, Editora Guanabara Koogan SA, RJ.
- Bates GW. Hirsutism and androgen excess in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28(2):513-30.
- Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341(7):491-97.
- Léger DS. Physiologie du follicule pilo-sébacé. *Rev Prat (Paris)* 1993; 43(18):2315-19.
- Jankovic SM, Jankovic SV. O controle do crescimento do cabelo. **Dermatology Online Journal** 1998; 4(1):2, <http://dermatology.cdlib.org/>. Acessado em 10/05/08
- Kamel NM. Anatomy of the skin. **Electronic Textbook of Dermatology**. <http://telemedicine.org/anatomy.htm>. Acessado em 10/05/08.
- Shenenberger DW, Utecht KM. Removal of unwanted facial hair. *Am Family Phycician* 2002; 66(10):1907-11.
- Su HI, Hickford JGH, Bickerstaffe R, Palmer BR. Insulin-like growth factor 1 and hair growth. *Dermatology Online Journal*. 5(2):1 <http://dermatology.cdlib.org/>. Acessado em 11/05/08.
- Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ, et al. Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin* 1996; 14(4):543-58.
- Kealey T, Philpott M, Guy R. The regulatory biology of the human pilosebaceous unit. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11(2):205-27.
- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995-1007.
- Ahmed B, Jaspan BJ. Hirsutism: a brief review. *Am J Med Sci* 1994; 308(5): 289-94.
- Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An bras Dermatol* 2000; 75(1):7-15.
- Empereire JC, Ruffie A. Physiologie l' ovaire. **Encycl Méd Chir (Paris, France), Glandes-Nutrition** 1989; 10027 A10, 12, 16 p.
- Mahoudeau JA. Hirsutisme et virilisme. **Encycl Méd Chir (Paris, France), Glandes-Nutrition** 1986; 10033 G10, 7, 7p.
- Rentoul JR. Management of the hirsute woman. Review. *Int J Dermatol* 1983; Vol.22 June:265-71.
- Dewis P, Anderson DC. A practical approach to the hirsute patient. *The Practitioner* 1982; 226:223-33.
- Storch C, Eduardo M. La mujer hirsute. *Arch. Med. Interna (Montevideo)* 1993; 15(2):67-81.
- Sperling LC, Heimer WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. **Part I. Am Acad Dermatol** 1993; 28(5):669-83.
- Verschoore M. Hyperandrogénie et follicule pilo-sébacé. **R e v . Prat (Paris)** 1993; 43(18):2363-69.
- Orth ND, Kovacks LW. The adrenal Cortex. **Williams Textbook of Endocrinology** 9 th ed. 1998; Edited by Jean D. Wilson et al. Published by W.B. Saunders Company- Philadelphia – USA.
- Steiner AZ, Chang L, Ji Q, et al. 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase type III deficiency: a novel mechanism for hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1298-1303.
- Mofid A, Alinaghi SAS, Zandieh S, Yazdani. Hirsutism. *Int J Clin Pract* 2008; 62(3):433-43.
- Stocco DM. The role of the StAR protein in steroidogenesis: challenges for the future. *Journal of Endocrinology* 2000; 164:247-53.
- Ehrmann DA, Rosenfield RL. An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1):1-4.
- Peltoketo H, Luu THEV, Simard J, Adamski J. 17 b-Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17- Ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KS enzymes. *Journal of Molecular Endocrinology* 1999; 23:1-11.
- Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous gland from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999; 135(9):1041-45.
- Moghetti P, Casteo R, Magnani MC. Clinical and hormonal effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4):1115-21.
- Halmal O, Arosemenar R. El efecto de las drogas sobre el crecimiento y caracteres del pelo. *Dermatol. venez* 1991; 29(3):110-3.
- Bricaire C, Kuttan F. Les hirsutismes: stratégie diagnostique et conduite thérapeutique à tenir. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1988; 29(4-5):490/222-496/228.
- Jenkins PE, Andersson S, Imperato-McGinley J. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 α -reductase. *J. Clin. Invest.* 1992; 89:293-300.
- Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, et al. Variants in the 5 α -reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4085-91.
- Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-88.
- Barth J. Manuseio do Hirsutismo. **ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA** 3ª Edição 2006; Cap. 69 pgs 905-19. Guanabara Koogan S.A. RJ.
- Plouffe JRL. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(1):79-99.
- Peter Y. Hirsutism. *Derm Venez* 1994; 33:97-110.
- Ferriman D, Gallwey DJ. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1961; 21(11):1440-7.
- Lorenzo EM. Familial study of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1970; 31:556-64.
- Abraham GE, Maroulis GB, Buster JE, Chang RJ, Marshall JR. Effect of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in

- hirsute patients. **Obstet Gynecol** 1976; 47:395.
52. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, et al. Evaluation and Treatment of hirsutismo in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93:1105-20.
 53. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutismo. **Am Fam Physician** 2003; 67:2565-72.
 54. Bennet A. Hipertrichose et hirsutismo. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte. **Ann Dermatol Vénéreol** 2002; 129:804-12.
 55. Yildiz BO. Assesment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutismo. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab** 2008; 4(5):294-300.
 56. Feldman S, Kuttneff F. Hirsutismo. **Encycl Méd Chir (Paris-France) Thérapeutique** 1992; 25216 A10, 8 p.
 57. Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutismo. **Clin Obstet Gynecol** 1991; 34(4):805-16.
 58. Prata LMF, Caetano MR, Baract EC. Desmitificação do diagnóstico clínico e laboratorial do hirsutismo. **Rev. Ginec. & Obstet** 1997; 8(4):214-6.
 59. Sakiyama R. Approach to patients with hirsutismo. **West J Med** 1996; 165:386-91.
 60. Conn JJ, Jacons HS. The clinical management of hirsutismo. **Eur J Endocrinol** 1997; 136(4):339-48.
 61. Anonini SRR, Catro M. Síndrome de resistência generalizada aos glicocorticóides. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998; 42(5):351-61.
 62. Mercurio MG. Managing the patient with hirsutismo. **Hospital Medicine** 1998; 34(9):45-51.
 63. Dunaif A. Resistência à insulina e hiperandrogenismo ovariano. **Arq. Bras Endocrinol Metab** 1993; 37(1):7-16.
 64. Elmer KB, George RM. HAIR-AN Syndrome: a multisystem challenge. **Am Fam Physician** 2001; 63:2385-90.
 65. Doutre MS, Beylot C, Barry BM, Dumas F. Hirsutismo traité par oestrogènes et anti-androgènes: révélation de une porphyrie cutanée tardive. **Ann Dermatol Vénéreol** 1994; 121:737-38.
 66. Rittmaster RS. Revisao II – Tratando o hirsutismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1994; 38(3):123-29.
 67. Tekin O, Avci Z, Isik B et al. Hirsutismo: Common Clinical problem or index of serious disease? **Medscape General Medicine** 2004; 6(4):1-9.
 68. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. **Clin Obstet Gynecol** 1990; 33:640-54.
 69. Sperling LC, Heimer WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorder in women. Part II. **J Am Acad Dermatol** 1993; 28(6):901-16.
 70. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. **Endocrinol Metab Clin N Am** 2005; 34:677-705.
 71. Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab** 2007; 3(10):688-95.
 72. Stanley T, Misra M. Polycystic ovary síndrome innóvese adolescents. **Curr Opin. Endocrinol Diabetes Obes** 2008; 15:30-36.
 73. Baarth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. **Clinical Endocrinology** 2007; 67:711-15.
 74. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position Statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hiperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:4237-4245.
 75. Carmina E, Rosato F, Caputo A, et al. Late-onset 3 beta-ol-hydroxysteroid-dehydrogenase deficiency: prevalence, clinical presentation and endocrine pattern. **Acta Eur Fertil** 1985; 16:427-30.
 76. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutismo: implications, etiology, and management. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 140:815-29.
 77. Franks S. Polycystic ovary syndrome. **Engl J Med** 1995; 333(13):853-61.
 78. Chang J, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1999; 28(2):397-408.
 79. Yenn SSC. The polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1980; 12:177-208.
 80. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. **Endocrine Reviews** 1997; 18(6):774-800.
 81. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. **Baillieres Clin Obstet Gynaecol** 1997; 11(2):369-96.
 82. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. **Endocrinol Metab Clin N Am** 2005; 34:677-705.
 83. Karam K, Hajj S. Hyperthecosis syndrome: clinical, endocrinologic and histologic findings. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1979; 58:73-9.
 84. Farber M, Daoust RP, Rogers J. Hyperthecosis syndrome. **Obstet Gynecol** 1974; 44(1):35-41.
 85. Ayoub N, Roupheal N, Tomb R. Hirsutismo. **Ann Dermatol Vénéreol** 2002; 129:140-50.
 86. Greenblatt RB, Ganrell RD. The Ovary as a Source of Androgens. **The Cause and Management of Hirsutismo**. Edited by Greenblatt RB, Mahesh VB and Gambrel RD, Chapter 6 pages 83-97; 1987 Published by The Parthenon Publishing Group Casterton Hall, Carnforth, Lancs, UK.
 87. New MI. Diagnosis and Management of congenital adrenal hyperplasia. **Ann. Rev. Med.** 1998; 49:311-28.
 88. Moran C, Potter HD, Reyna R et al. Prevalence of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic women with adrenal androgen excess. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 18:596-600.
 89. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, et al. Idiopathic hirsutismo: an uncommon cause of hirsutismo in Alabama. **Fertil Steril** 1998; 70: 274-278.
 90. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutismo. **Eur J Endocrinol** 1998; 139:421.
 91. Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutismo. **Endocrine Reviews** 2000; 21:347-362.
 92. Moran C, Tapia MC, Hernández E, et al. Etiological review of hirsutismo in 250 pacientes. **Arch Med Res** 1994; 25:311-314.
 93. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Clinical review 56 androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:453-462.
 94. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive Clinical Experience: Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:2-6.
 95. Nishiyama S, Hirota Y, Udagawa Y et al. Efficacy of selective venous catheterization in focalizing a small androgen-producing tumor in ovary. **Med.Sci Monit** 2008; 14(2):CS9-12.
 96. Devoto CE, Aravena LC. Actualización de la terapia del hirsutismo. **Rev Chil Obstet Gynecol** 2006; 71(6):425-31.
 97. Rhodes L, Harper J, Uno H, et al. The effects of finasteride (Proscar) on hair growth, hair cycle stage, and serum testosterone and dihydrotestosterone in adult male and female Stumptail Macaques (Macaca arctoides). **J. Clin. Endocrinol Metab** 1994; 79:991-996.
 98. Grover V, Babu A. Hylar Leydig cell tumor presenting as hirsutismo in a 51-year-old woman. Case report. **Hospital physician** 2007; October; 33-38.
 99. Mattson C, Stanhope CR, Young WV Jr. Image in endocrinology: testosterone-secreting ovarian tumor localized with (fluorine-18)-2-deoxyglucose positron emission tomography. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:738-39.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

José Antônio Margoto

Núcleo Regional de Especialidades de Colatina – ES

Recebido em 06-05-2008

Revisado em 14-05-2008 e 20-05-2008

Aceito em 27-05-2008

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

RIMONABANTO E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE: UMA NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.

RIMONABANT AND THE ENDOCANNABINOID SYSTEM: A NEW PERSPECTIVE IN OBESITY TREATMENT.

PATRÍCIA ZENI DE LIMA TEIXEIRA DE FREITAS¹
APOENA LOBATO²
BRUNA LIMA²
BRUNO LEGNAM²
BRUNNO ZENI DE LIMA³

Descritores: Sistema Endocanabinóide, Rimonabanto, Obesidade.
Key-Words: Endocannabinoid System, Rimonabant, Obesity.

Resumo

A descoberta do sistema endocanabinóide e de suas implicações com o metabolismo neuroendócrino permitiram, entre outros, a criação de um novo medicamento capaz de reduzir a gordura corporal e melhorar o perfil lipídico dos pacientes. O presente estudo faz uma revisão da literatura sobre o sistema endocanabinóide e a nova droga Rimonabanto. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 869-872.**

Abstract

The discovery of the endocannabinoid system and its implications with the neuroendocrine metabolism permitted, besides others, the creation of a new medicine capable of reducing obesity and improve the lipidic profile of patients. The present study is a literature review about the endocannabinoid system and the new drug Rimonabant. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 869-872.**

O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Nas últimas duas décadas um novo sistema bioquímico/fisiológico, hoje conhecido como sistema endocanabinóide, foi descoberto (1).

Nos anos 60, o crescente uso da maconha (*Cannabis sativa*) e seus potenciais efeitos negativos forçaram o governo americano, bem como outras instituições, a investirem em pesquisas para entender melhor os seus mecanismos de ação no corpo humano. Foi isolada a estrutura química ativa da maconha, o Δ^9 – tetrahydrocannabinol (2,3,4).

As propriedades orexígenas da *Cannabis* foram observadas em pessoas que fumavam maconha, sendo seu principal componente, o Δ^9 – tetrahydrocannabinol, estimulante da ingestão alimentar (8). Os canabinóides podem estimular a fome, por este motivo podem ser utilizados para o tratamento clínico de síndromes que se caracterizam pela perda do apetite ou peso, tais como o câncer ou a anorexia associada à AIDS, ou ainda como terapia adjuvante em náuseas ou vômitos causados por drogas quimioterápicas. Em 1985 foi aprovado o uso do Δ^9 – tetrahydrocannabinol (comercialmente denominado Dronabinol) para o tratamento das doenças citadas (3,7).

Nos últimos séculos, os derivados da maconha foram usados para o tratamento de distúrbios gastrointestinais. O sistema endocanabinóide parece proteger o trato gastrointestinal de distúrbios inflamatórios e da grande secreção gástrica e entérica, podendo ser uma nova e promissora terapia contra doenças intestinais como Doença de Crohn, Síndrome do Intestino Irritável e distúrbios relacionadas a alterações de

motilidade e secreção (5).

É sabido que a Δ^9 – tetrahydrocannabinol também exerce efeitos sobre os sistemas imune, digestivo, reprodutivo, ocular, cardiovascular e sistema nervoso central (1). Posteriormente, foi descoberto o receptor onde agia o princípio ativo da maconha: os receptores endocanabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) bem como seus ligantes endógenos, os endocanabinóides. Os receptores endocanabinóides, os endocanabinóides e suas maquinarias de síntese e degradação representam um novo sistema de sinalização endógeno, o sistema endocanabinóide, que está envolvido em várias funções fisiológicas diferentes (2,3,4).

O sistema endocanabinóide está envolvido no sistema de reconhecimento de estresse e na manutenção do balanço homeostático. Entre outras funções, está envolvido na neuroproteção, modulação nociceptiva, regulação da atividade motora, memória, modulação imune e inflamatória. Além disso, tem influência nos sistemas cardiovascular e respiratório por controlar a frequência cardíaca, pressão arterial e funções dos brônquios. Finalmente, pode ainda exercer uma importante ação anti-proliferativa em células tumorais (2).

OS RECEPTORES CANABINÓIDES

Em 1988 foi descoberto esse grupo de receptores específico, com alta afinidade para o sistema endocanabinóide, em cérebro de ratos. Posteriormente os receptores foram identificados no cérebro de outros mamíferos, incluindo no ser humano. Esse receptor, que originalmente foi descrito no cérebro, foi nomeado receptor endocanabinóide tipo 1 (CB1) (5). Entretanto, estudos mais recentes mostraram novos sítios de ação deste receptor, em órgãos periféricos. Em 1993 um segundo receptor endocanabinóide, chamado de tipo 2 (CB2), foi identificado na periferia, mas não no cérebro (1), principalmente no sistema imune (5), mas em seguida foram descritas ações deste receptor em células não-imunes (2). Há evidências que existam outros receptores canabinóides, mas estes ainda não foram identificados (14).

Os receptores canabinóides também estão presentes no trato gastrointestinal, onde exercem influência sobre a inflamação, motilidade e secreção. Estão também implicados na sensação de saciedade após a alimentação (3,4). Os receptores CB1 estimulam a ingestão alimentar além de estimular as vias periféricas em nível de intestino, fígado, tecido adiposo e músculo esquelético, reduzindo a motilidade intestinal e otimizando a absorção e estocagem de nutrientes e diminuindo o gasto energético (6). Estudos em animais de experimentação foram realizados para avaliar a função do sistema endocana-

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Graduação – Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

³Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail: patriciatfreitas@yahoo.com.br

binóide. Nestes, foi observado que os efeitos anoréticos eram indiretamente devido ao efeito calmante das altas doses de antagonistas do receptor CB1 (3,7).

O sistema endocanabinóide tem emergido como um importante neuromodulador cerebral. Muitas das funções cerebrais estão sob controle do CB1 de seus ligantes lipídicos endógenos (os endocanabinóides). Os CB1 estão largamente expressos no cérebro refletindo a complexidade e a variedade da função do sistema endocanabinóide na atividade neuronal (10).

OS ENDOCANABINÓIDES

Os endocanabinóides são substâncias derivadas do ácido aracônico capazes de se ligar e ativar dois receptores endocanabinóides – CB1 e CB2 (6). Ligantes endógenos dos receptores endocanabinóides foram identificados, sendo os principais a anandamida e o 2-aracônico glicerol (2-AG). Logo depois da descoberta da anandamida, foi demonstrada que esta pode estimular o receptor endocanabinóide (1,10). Receptores CB1 e concentrações séricas de endocanabinóides estão distribuídos no cérebro e periféricamente, incluindo hipotálamo, nervo vago, trato gastrointestinal, tecido adiposo, músculo e fígado (6).

A estimulação dos receptores do sistema endocanabinóide regula o balanço energético via alteração do metabolismo da glicose e lipídeos no tecido adiposo, tanto central quanto periféricamente, e promove aumento da ingestão alimentar e ganho de peso. O sistema endocanabinóide é super-ativado em animais e pessoas obesas; altos níveis de anandamida e 2-AG foram encontrados no fígado e pâncreas de ratos obesos. Além disso, elevados níveis séricos de anandamida e 2-AG foram encontrados em pacientes com diabetes tipo 2 (2,11).

A AÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NOS EIXOS NEUROENDÓCRINOS E A AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema endocanabinóide pode agir em vários eixos hormonais:

A) Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal: o receptor CB1 é apontado como causa de elevação do ACTH e de glicocorticóides quando estimulado pelos canabinóides endógenos ou exógenos.

B) Ação dos canabinóides na secreção do hormônio de crescimento (GH): o GH é liberado pela estimulação da hipófise anterior pelo GHRH, produzido no hipotálamo, e pelo peptídeo GHrelina. Tem como principal antagonista a somatostatina. O sistema endocanabinóide parece reduzir a secreção de GH.

C) Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide: estudos pioneiros mostraram que a maconha é capaz de reduzir o TSH e os hormônios tireoidianos. Agonistas do CB1 são capazes de reduzir em 30% a secreção de T3 e T4 livres por ação direta na tireóide.

D) Eixo hipotálamo-prolactina: ação inibitória na secreção de prolactina através da ativação da dopamina.

E) Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal: não há efeitos sobre o FSH. Há inibição dos pulsos de LH através da ação no sistema de regulação do GnRH. Há ainda inibição da testosterona e dos androgênios ovarianos, inibição da capacidade de fertilização do esperma (2,3).

Sabe-se que os canabinóides endógenos são capazes de agir na secreção da glândula pituitária, que tem importante função na regulação dos organismos periféricos. O hipotálamo é considerado como o principal sítio de ação do sistema endocanabinóide na regulação neuroendócrina (3).

Os receptores CB1 expressos no hipotálamo estão envolvidos na ingestão alimentar, aumentando a expressão do CART (*anphetamine-regulates transcript*) e do MCH (*melanocyte concentrating hormone*) que são peptídeos orexígenos. Tem-se demonstrado também que os receptores CB1 podem

aumentar os níveis de neuropeptídeo Y (NPY), também orexigênico. Esses dados sugerem que os efeitos orexígenos dos canabinóides podem ser mediados por neuropeptídeos, mas ainda sua natureza exata de ação ainda precisa ser melhor investigada (6).

O hipotálamo exerce importante papel com o sistema canabinóide em relação à regulação da ingestão alimentar. Sinais provenientes de vários sítios, tais como o fígado, trato gastrointestinal e tecido adiposo, são transmitidos ao hipotálamo para informar constantemente o cérebro sobre o estado nutricional. Essas informações são usadas para aumentar a ingestão calórica e o acúmulo de energia periférica (8).

Recentemente tem sido proposto que os endocanabinóides podem modular o ácido graxo sintético que atua no hipotálamo, e a inibição da expressão hipotalâmica, por drogas que bloqueiam o receptor CB1, pode explicar a propriedade anorexígena dos antagonistas canabinóides (12).

Existe uma forte relação da interação canabinóide-dopamina no comportamento alimentar. Sugere-se que antagonistas dopaminérgicos D1 atenuem a alimentação, induzida por Δ^9 – tetrahydrocannabinol, e como citado anteriormente o sistema endocanabinóide faz ativação da dopamina, portanto favorecendo seu efeito orexigênico. Também ocorre uma inter-relação entre o sistema canabinóide e opióides endógenos, aumentando sua ação. Estudos mostraram que agonistas de receptores opióides aumentaram a ingestão alimentar, enquanto antagonistas opióides induziram efeitos anoréticos (7).

Estudos em animais de experimentação mostram que a ausência de receptores CB1 causou hipofagia e diminuição da gordura corporal. O sistema endocanabinóide tem uma importante função na regulação do metabolismo energético de lipídios e glicose, podendo ser os antagonistas canabinóides uma forma atraente de tratamento para o Diabetes Mellitus (12).

Recentemente foi proposto um importante modulador da ingestão alimentar, que é um ácido graxo monoinsaturado, denominado Oleylethanolamide (OEA). A administração periférica de OEA causa um persistente e potente decréscimo na ingestão alimentar, porém quando administrado centralmente este composto torna-se ineficaz. O OEA pode estimular a lipólise e a oxidação dos ácidos graxos (12). O OEA estruturalmente lembra um endocanabinóide (1).

Resumo das ações do sistema endocanabinóide

As ações da estimulação do sistema endocanabinóide, na obesidade e nos distúrbios metabólicos, estão resumidas na tabela 1.

RIMONABANTO

A droga SR141716, também chamada de rimonabanto (comercializada como Acomplia®), está aprovada na Europa, e recentemente foi aprovada no Brasil, como tratamento adjuvante para obesidade em adultos obesos ou com sobrepeso com comorbidades, fatores de risco cardiovascular ou doenças como diabetes tipo 2 e dislipidemia (2,11).±

O Rimonabanto é a primeira droga de uma nova classe de medicamento bloqueador seletivo do receptor canabinóide, inibindo seletivamente os receptores CB1, reduzindo a atividade do sistema endocanabinóide (11). Mostrou-se ser um redutor do peso corporal e capaz de diminuir os fatores que levam ao aumento dos riscos cardiovasculares em pacientes obesos (12).

A dose recomendada é de 20 mg ao dia, após o café da manhã, por via oral. Geralmente é bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, diarreia, desordens do humor como ansiedade e depressão, e infecções de vias aéreas superiores. Esses efeitos colaterais são leves e ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. A principal contra-indicação é a depressão (2,11).

Tabela 1

Sítio de ação	Efeito Biológico	Conseqüências Patológicas
Hipotálamo	Aumenta ingesta alimentar	Aumenta tamanho e freqüência das refeições Aumenta peso Diminui termogênese
Núcleo <i>Accumbens</i>	Aumenta ingesta alimentar	Aumenta tamanho e freqüência das refeições Aumenta peso
Gânglio Nodal Trato Solitário	Diminui saciedade	Aumenta tamanho e freqüência das refeições Aumenta peso
Tecido adiposo branco	Diminui adiponectina Aumenta lipogênese	Aumenta gordura visceral Aumenta triglicerídeos Diminui a sensibilidade à insulina Aumenta atividade inflamatória aterogênica
Tecido adiposo marrom	Diminui <i>uncoupling protein 1</i>	Diminui termogênese
Pâncreas	Diminui ou aumenta a insulina	Diminui a sensibilidade à insulina?
Músculo	Diminui a captação de glicose	Diminui o gasto energético
Fígado	Aumenta lipogênese Aumenta a liberação de ácidos graxos livres	Aumenta triglicerídeos Aumenta esteatose hepática Aumenta o VLDL colesterol Diminui o HDL colesterol?
Trato Gastrointestinal	Aumenta assimilação de gordura? Diminui saciedade	Aumenta tamanho e freqüência das refeições Aumenta peso

Adaptado da referência 16

Mecanismos de ação dos antagonistas dos receptores CB1: (Figura 1)

- Hipotálamo: efeito anorético, modulação da liberação hormonal;
- Núcleos *accumbens*: diminuição da motivação para comidas palatáveis/saborosas (o sistema endocanabinóide é responsável pela sensação de *déjà vu* e motivação para comer alimentos palatáveis);
- Trato gastrointestinal: estimulação dos sinais anoréticos envolvendo os receptores CB1 nos terminais sensoriais;
- Tecido adiposo: estimulação da adiponectina, inibição das enzimas lipogênicas, estimulação do GLUT4, remodelação do citoesqueleto;
- Fígado: bloqueia a lipogênese, inibição da esteatose;
- Músculo: aumenta a captação de glicose (2).

Os efeitos da inibição dos receptores CB1 são:

- Inibição da proliferação e maturação dos adipócitos;
- Diminuição da ingestão alimentar, adiposidade e peso corporal;
- Redução e manutenção da perda ponderal com dose mantida de 20 mg ao dia;
- Aumento da expressão da adiponectina no tecido adiposo;
- Redução dos níveis plasmáticos de insulina, aumenta a entrada de glicose nas células musculares esqueléticas;
- Melhora o perfil cardiovascular: melhora o controle glicêmico e diminui HbA1C em diabéticos, aumenta os níveis de HDL colesterol, diminui os níveis de triglicerídeos, diminui a pressão arterial sistólica e diastólica e finalmente diminui a prevalência de síndrome metabólica em pacientes obesos ou com sobrepeso (11).

O estudo RIO-Lipids (*Rimonabant in Obesity-lipids*) examinou os efeitos do rimonabanto nos fatores de risco metabólicos, incluindo níveis de adiponectina em pacientes de alto risco com sobrepeso ou obesos e que tinham dislipidemia. Em comparação com placebo, rimonabanto na dose de 20 mg foi associado com uma perda de peso significativa ($6,7 \pm 0,5$ Kg) e com diminuição também significativa da circunferência abdominal ($5,8 \pm 0,4$ cm). Também foi capaz de aumentar os

níveis de HDL colesterol ($10 \pm 1,6\%$), reduzir os triglicerídeos ($13 \pm 3,5\%$). Na dose de 20mg, o rimonabanto também foi capaz de aumentar os níveis de adiponectina no plasma (57,7%) que é uma mudança, em parte, independente da perda de peso por si só (12).

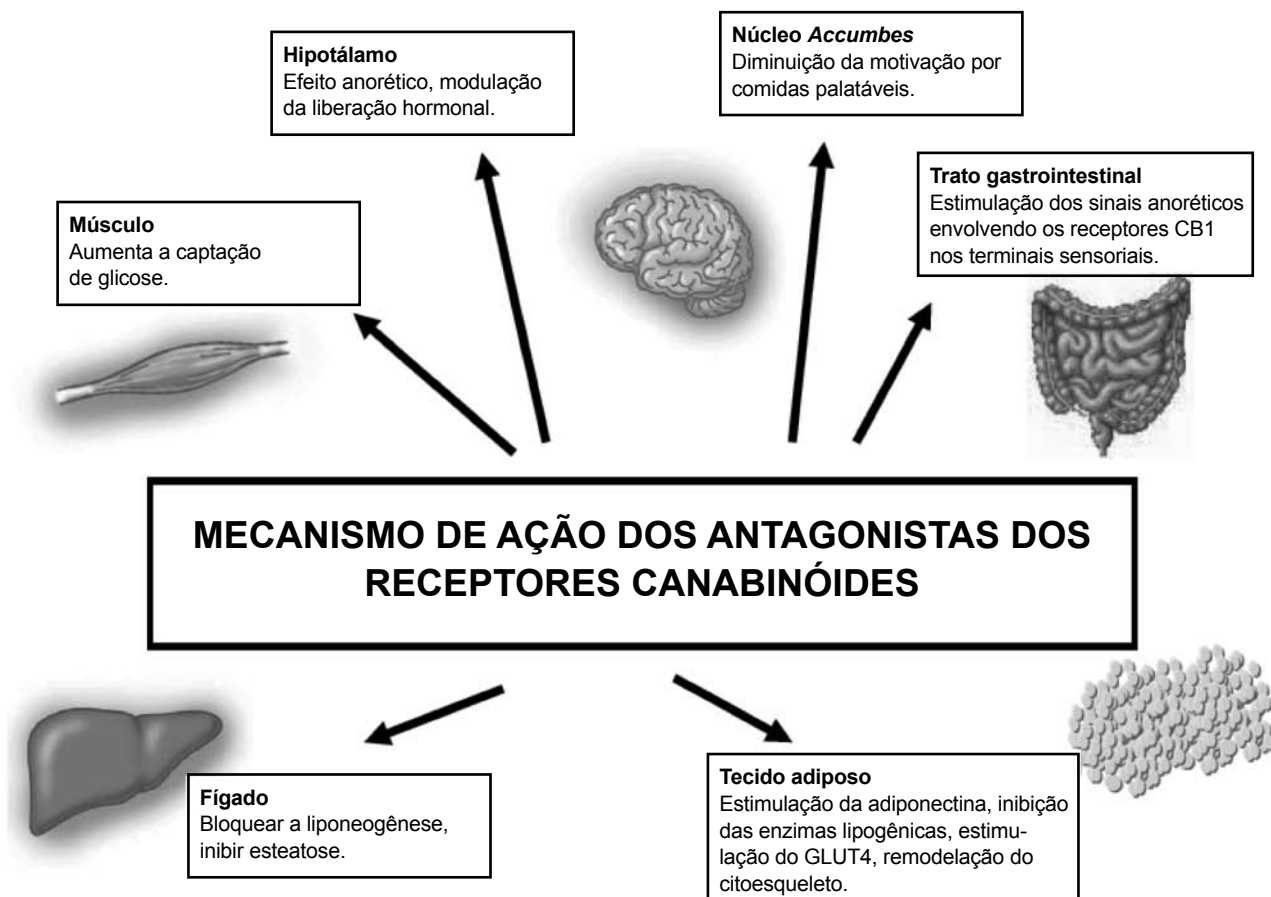
Resultados semelhantes foram observados no estudo RIO-Europe, onde os 67% pacientes que fizeram uso de rimonabanto 20 mg ao dia (comparado ao placebo) obtiveram perda de peso de 5% ou mais, além disso, 39% dos pacientes apresentaram 10% ou mais de perda e peso. Essa perda de peso foi sustentada no período de 38 a 40 semanas. Concomitante houve diminuição da circunferência abdominal em 9 centímetros, melhora do perfil lipídico e do controle glicêmico, com significativo aumento do HDL colesterol (22% vs. 14% no grupo placebo) e redução do triglicerídeo (6,8% vs. aumento de 8,3% no grupo placebo). Este estudo demonstrou que o rimonabanto adicionou um importante e significativo efeito nos parâmetros lipídicos e um efeito positivo decorrente da redução da circunferência abdominal independente da perda de peso (15).

Portanto, o rimonabanto acelera a perda de peso em paciente obesos ou com sobrepeso com ou sem diabetes tipo 2 e/ou dislipidemia, e melhora os fatores de risco cardiovascular, como níveis de HbA1C, HDL colesterol, triglicerídeos, independente da perda de peso. Geralmente essa droga é bem tolerada (12).

CONCLUSÃO

O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização endógeno, que tem um importante papel fisiológico. Os endocanabinóides mais importantes são a anandamida e o 2-AG que se ligam aos receptores CB1 e CB2. Agindo nestes receptores, os endocanabinóides estimulam o apetite, diminuem a adiponectina, aumentam as enzimas envolvidas na síntese de ácidos graxos e aumentam a motilidade gástrica. Conseqüentemente, favorecem a obesidade principalmente abdominal, a dislipidemia, a resistência à insulina, a esteatose hepática e a ingestão de alimentos. O rimonabanto é um bloqueador seletivo do receptor CB1, promovendo perda de peso e melhora dos fatores de risco cardiometabólicos. Sua indicação terapêutica é para pacientes obesos e portadores de síndrome metabólica, sendo sua principal contra-indicação a depressão (13).

Figura 1



Adaptado da referência 2

Referências

- 1- Kogan N.M, Mechoulam R. The chemistry of endocannabinoids. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 3-14.
- 2- Pagotto U, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews* 2005.
- 3- Di Marzo V, et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor glands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-528.
- 4- Matsuda L.A, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 246: 561-564.
- 5- Massa F, Monory K. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 47-57.
- 6- Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 15-26.
- 7- De Petrcellis L, Cascio M.G, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view latest adictions. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 765-774.
- 8- Pagotto U, Pasquali R. Endocannabinoids and energy metabolism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 66-76.
- 9- Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids as novel mediators of liver diseases. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 58-65.
- 10- Marsicano G, Lutz B. Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 27-46.
- 11- Henness S, Robinson D M, Lyseng-Willianson K A. Rimonabant. *Drugs* 2006; 66(16): 2109-2119.
- 12- Després J.P, Golay A, Sjöström L. The rimonabant in obesity-lipids study group. Effects of Rimonabant on metabolic risc factors in overweight patients with dislipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
- 13- Suplicy H. Tratamento farmacológico da obesidade – atualização. *Arq Bras End Metab* 2007; suplemento1; 51(6): 313-316.
- 14- Begg M, Pacher P, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther* 2005; 166: 133-145.
- 15- Van Gaal L.F, Rissanen A.M, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker Rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 366: 1389-1397.
- 16- Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2006;18:(1) 27-37

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Patrícia Z. L. Teixeira de Freitas
Rua Dr. Claudino dos Santos, nº 750 apto 301. Centro
São José dos Pinhais – PR
CEP: 83005-180

Recebido em: 05-05-2008
Revisado em: 19-05- 2008
Aceito em: 22-05-2008

RELATO DE CASOS

OCORRÊNCIA DE RESULTADO FALSO-POSITIVO NA UTILIZAÇÃO DA CALCITONINA COMO MÉTODO DE SCREENING DO CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE

OCCURRENCE OF FALSE-POSITIVE RESULTS IN THE USE OF CALCITONIN AS A METHOD OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA SCREENING

RAFAEL LOCH BATISTA*
ANDREA CECÍLIA TOSCANINI*
MALEBRANCHE BERARDO CARNEIRO CUNHA-NETO*

Descritores: Calcitonina, Câncer de Tireóide, Carcinoma Medular.
Key words: Calcitonin, Thyroid Cancer, Carcinoma Medullary.

Resumo

O papel da calcitonina sérica na avaliação de nódulos tireoidianos tem sido amplamente discutida na literatura recente, mas ainda não há consenso para a sua mensuração na avaliação inicial de um paciente com nódulo de tireóide. Problemas relacionados ao custo/benefício, métodos de avaliação laboratorial, possibilidade de falso-positivo e prevalência do carcinoma medular tireoidiano (CMT) são fatores que limitam esta abordagem. Ilustramos dois casos onde a calcitonina sérica foi utilizada na avaliação de nódulos de tireóide e os valores mostraram-se elevados. A realização de um teste de estímulo, utilizando cálcio como secretagogo, comprovou a alteração inicial, mas o exame anátomo-patológico não evidenciou neoplasia medular. Os diagnósticos anátomo-patológicos identificaram tireoidite de *Hashimoto* e carcinoma papilífero de tireóide. A utilização de um teste de rastreamento para CMT efetivo, poderia ser capaz de modificar o prognóstico desta neoplasia. A recomendação do uso rotineiro da calcitonina sérica, na avaliação inicial de um nódulo tireoidiano, seguida de um teste de estímulo confirmatório é atualmente a abordagem mais recomendada, mas questões referentes ao custo/benefício e à possibilidade de erro diagnóstico tornam discutíveis a validade desta recomendação. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 873-876.**

Abstract

The role of serum calcitonin in the evaluation of thyroid nodules has been widely discussed in recent literature, but there is still no consensus for the measurement of calcitonin in the initial evaluation of a patient with a thyroid nodule. Problems related to cost-effective, laboratory evaluation, possibility of false-positive and prevalence of medullary thyroid cancer (CMT) are factors that limit this approach. We have two cases where the serum calcitonin has been used in the evaluation of thyroid nodule and was elevated. The completion of a test stimulus, using calcium, showed the original amendment, but the anatomic-pathological examination revealed no CMT. The anatomic-pathological diagnoses identified Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. The use of a screening test for CMT to be effective, could be able to modify the prognosis of this cancer. The recommendation of the routine use of calcitonin serum, the initial assessment of a thyroid nodule, followed by a confirmatory test stimulus is currently the most recommended approach, but issues relating to cost / benefit and the possibility of error diagnosis makes the dubious validity of this recommendation. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 873-876.**

INTRODUÇÃO

O papel da calcitonina sérica na avaliação de nódulos tireóides tem sido amplamente discutida na literatura recente, de modo em que não há ainda consenso para a mensuração da mesma na avaliação inicial de um nódulo tireoidiano. Problemas relacionados ao custo/benefício, métodos de avaliação laboratorial, falsos-positivos e prevalência do carcinoma medular de tireóide são sustentados por autores que consideram desnecessária a inclusão da calcitonina na avaliação de um nódulo tireoidiano (1,2). Uma maior expectativa de cura, para uma neoplasia que geralmente tem diagnóstico tardio e cujo prognóstico pode ser alterado pelo diagnóstico precoce é o principal motivo para a justificativa da dosagem da calcitonina como *screening* do carcinoma medular de tireóide (3,4,5,6).

Os estudos que avaliaram o papel da calcitonina na avaliação nodular tireoidiana abordaram uma estratégia que utilizou os níveis de calcitonina basal como *screening*, seguido de um teste de estímulo (geralmente pentagastrina) nos casos de calcitonina elevada, para uma confirmação mais específica (6,7). Estes estudos recomendam esta abordagem e defendem - na como uma medida rotineira (4,8).

A utilização deste tipo de avaliação, no entanto, não é isenta de falsos-positivos. Não há valores que consigam, no momento, discriminar doenças benignas de malignas. O teste de estímulo parece proporcionar maior especificidade ao diagnóstico, podendo ocorrer valores falsos-positivos. Ilustramos dois casos onde a calcitonina foi utilizada na avaliação de nódulo tireoidiano e os valores iniciais mostraram-se elevados. A realização de teste de estímulo, utilizando cálcio como secretagogo, comprovou a elevação da calcitonina, mas o diagnóstico anatomopatológico e imunohistoquímico não evidenciou neoplasia medular.

CASO CLÍNICO 1

Paciente feminina, 32 anos, branca, brasileira, procurou endocrinologista por notar crescimento em região cervical. À palpação tireoidiana apresentava um aumento glandular de cerca de 3-4 vezes, com irregularidades no terço inferior esquerdo e um nódulo palpável com cerca de 1 centímetro de diâmetro no terço inferior direito. Realizou mensuração de TSH e T4 livre que foram normais. Os anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase eram reagentes. A impressão inicial foi de um caso de tireoidite de *Hashimoto*. Realizou-se punção aspirativa da tireóide guiada por ultrassom. Os exames basais evidenciaram níveis normais de cálcio sérico total e iônico, fósforo inorgânico e cloro. A mensuração da calcitonina foi

*Serviço de Endocrinologia - Departamento de Neuroendocrinologia Funcional Hospital das Clínicas da Universidade Federal de São Paulo – USP
E-mail: rafael.batista@novartis.com

10 pg/ml. A punção aspirativa diagnosticou lesão nodular de padrão folicular. O exame imunohistoquímico do material aspirado foi negativo para calcitonina, positivo difusamente para tireoglobulina, negativo para cromogranina e antígeno cárcino-embrionário, positivo para AC1 e AC3, negativo para galectina-1, negativo para HBME-1 e positivo para TTF-1. Foi realizado teste de estímulo para calcitonina com cálcio. Obteve-se uma resposta de estímulo positiva, tendo um valor máximo de 79 pg/ml aos 2 minutos (tabela 1). A paciente foi submetida a tireoidectomia em função da lesão folicular. O exame de congelação mostrou tireoidite crônica linfocitária e o exame anátomo-patológico não evidenciou alterações nas células C e confirmou o diagnóstico de tireoidite linfocitária. O exame imunohistoquímico foi positivo para calcitonina nas células inflamatórias e nas células C. Evoluiu com hipotireoidismo pós-operatório, sendo adequadamente tratada com levotiroxina. Os níveis de tireoglobulina e calcitonina mostraram-se indetectáveis em avaliação pós-operatória.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino, 59 anos, branco, natural do Egito. Iniciou acompanhamento com endocrinologista por obesidade,

estando em tratamento com sibutramina e orlistat. Realizou ultrassonografia da tireóide que evidenciou nódulo sólido hipocogênico com 1,2 centímetros de diâmetro em terço superior do lobo direito, com cisto adjacente e calcificações parietais de 0,6 centímetros. TSH e T4 livre normais, com anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina negativos. Calcitonina sérica de 19 pg/ml. Fez teste de estímulo para calcitonina com cálcio, obtendo-se valor de 890 pg/ml, observado aos dois minutos (tabela 1). Foi realizada tireoidectomia total. O exame anátomo-patológico evidenciou 4 nódulos à direita e 2 nódulos à esquerda, sugestivo de bócio adenomatoso. Ao exame microscópico, foram observados 12 nódulos, sendo que em lobo direito, havia uma lesão nodular branca e calcificada com 0,3 cm devida a microcarcinoma papilífero variante clássica, encapsulado, com exérese completa e hiperplasia difusa de células C, em lobos direito e esquerdo, sem atípias. A imunohistoquímica foi positiva para cromogranina e calcitonina em numerosas células intersticiais e intrafoliculares. Três meses após a realização da tireoidectomia, realizou mensuração dos níveis de tireoglobulina e calcitonina, após a utilização de TSH-recombinante, mostrando valores indetectáveis de ambas (tabela 2).

Tabela 1 – Teste de estímulo com cálcio

Minutos	0	2	5	10	15
Caso 1*	6	79	63	31	42
Caso 2*	22	890	600	390	280

* valores da calcitonina

Tabela 2 – Teste de estímulo com TSH recombinante

Horas	0	48	96
Tireoglobulina	Indetectável	1	1
Calcitonina	<2	<2	<2
TSH	38,7	68	40,7

DISCUSSÃO

Carcinoma medular de tireóide é uma neoplasia maligna originada das células C parafofoculares da glândula tireóide, com comportamento mais agressivo que os carcinomas tireoideos bem diferenciados e taxas de sobrevida de cerca de 40-50% em dez anos. Setenta e cinco por cento dos carcinomas medulares são esporádicos, e os 25% restantes fazem parte do carcinoma medular familiar ou da síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (9). Dentre todas as malignidades tireoideas, o carcinoma medular corresponde a aproximadamente 4% do total (10). Quando o carcinoma medular apresenta-se na forma de nódulo tireoideano, freqüentemente já desenvolveu metástases. Por isso, o diagnóstico precoce é fundamental na melhora das taxas de sobrevida desta neoplasia. Neste intuito, tem sido sugerido que o uso da calcitonina, na avaliação rotineira de um nódulo de tireóide, com ou sem realização de teste de estímulo, pois, esta medida pode proporcionar diagnóstico precoce e reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas ao carcinoma medular (4-8).

Estes casos ilustram possibilidades de falsos-positivos que podem ocorrer tanto na mensuração da calcitonina sérica como no teste de estímulo. A evidência de um nível elevado da calcitonina na abordagem inicial levou a realização de um teste de estímulo (em ambos os casos foi utilizado cálcio como secretagogo), no qual ocorreu elevação da calcitonina sérica. Nenhum dos casos se tratava de carcinoma medular como mostrado pelo exame anátomo-patológico.

Elevações falso-positivas da calcitonina podem ocorrer em situações como hiperplasia benigna de células C, nódulos

benignos, carcinomas diferenciados de tireóide e tireoidite de Hashimoto. Causas não-tireoideas também podem elevar a calcitonina sérica e incluem tumores neuroendócrinos, sepse, inflamação generalizadas e exercício físico (6,9). A ocorrência de resultados falsos-positivos com o teste de estímulo não está clara no momento atual.

A recomendação da medida da calcitonina seguida do teste de estímulo pode ser difícil de ser aplicada em países onde a pentagastrina não é utilizada. Nestas situações, a definição de um valor de calcitonina basal que separe doenças benignas de malignas, ainda não foi bem estabelecido, tornando problemático o uso da calcitonina basal como método de *screening*. Variabilidade nos métodos laboratoriais utilizados para avaliação da calcitonina, torna este problema ainda mais difícil e dificulta a comparação entre os dados de diferentes estudos (11). Ainda, as questões de custo são amplamente discutidas.

A utilização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) no diagnóstico da neoplasia medular tem valor limitado (5,10,12). Um estudo que avaliou a PAAF com o resultado anátomo-patológico evidenciou que a PAAF foi capaz de identificar apenas dois casos entre oito com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma medular (10). Muitas PAAFs são interpretadas como benignas nestas situações. De uma maneira geral a PAAF é capaz de diagnosticar, no período pré-operatório, cerca de menos da metade dos casos de neoplasia medular de tireóide (12). Comparando a calcitonina sérica com a PAAF, a calcitonina mostrou-se elevada em 100% dos casos de carcinoma medular enquanto que a PAAF foi capaz

de identificar apenas 22,2% destes casos (5).

Saller *et al* estudaram o papel do ultrassom convencional e do Doppler no diagnóstico de carcinoma medular de tireóide e observaram que o ultrassom convencional revelou uma combinação de hipocogenecidade, calcificações intranodulares e ausência de halo em 89% dos pacientes com carcinoma medular, contrastando com 6% nos casos de nódulos benignos, sugerindo o uso do ultrassom como método de *screening* da neoplasia medular (13). Nos casos descritos, esta associação não foi encontrada.

No caso 1, a paciente apresentou elevação discreta da calcitonina sérica, em duas avaliações, utilizando ensaio imunorradiométrico de kits comerciais. Estes valores levaram a realização do teste de estímulo com cálcio, em função de não dispormos da pentagastrina, mostrando valores elevados (>40 pg/ml). O fato da PAAF ter evidenciado lesão folicular, levou a paciente a tireoidectomia, tendo o diagnóstico anatomo-patológico de tireoidite de Hashimoto.

Recentemente, foi descrito por Karanikas *et al* uma prevalência de 25% de elevação da calcitonina sérica em pacientes com tireoidite de Hashimoto, demonstrando uma significativa relação entre doença tireoidiana não-nodular e níveis elevados de calcitonina sérica (14). Este autor propôs o uso da mensuração da calcitonina não apenas em pacientes com nódulo tireoideo, mas também em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Independente do resultado da discussão que esta proposta poderá gerar, a presença de tireoidite de Hashimoto é um fator para elevação da calcitonina sérica por mecanismos não bem estabelecidos e pode causar resultados falsos-positivos quando se utiliza a mensuração da calcitonina, tanto basal quanto estimulada, como método de *screening*. No primeiro caso descrito a elevação basal e após a utilização do cálcio proporcionou um resultado falso-positivo.

No segundo caso, o paciente também apresentou elevação da calcitonina sérica, em duas avaliações, utilizando ensaio imunorradiométrico de kits comerciais. O teste de estímulo com cálcio demonstrou valores elevados, sugestivos de neoplasia medular (890 pg/ml). No entanto, o diagnóstico anatomo-patológico evidenciou microcarcinoma papilífero de tireóide e hiperplasia difusa de células C. Apesar do carcinoma tireoideo bem diferenciado poder causar elevação da calcitonina sérica, acreditamos que neste caso, esta elevação seja decorrente da hiperplasia de células C. A questão deste caso é o valor da elevação da calcitonina após o teste de estímulo. Não há um valor estabelecido que consiga diferenciar bioquimicamente a hiperplasia de células C do carcinoma medular. Tentando responder esta questão, objetivando um valor de *cut off*, Scheuba *et al* procuraram estabelecer um valor bioquímico que distinguisse a hiperplasia de células C do carcinoma medular de tireóide. Descreveram um valor de calcitonina basal superior a 64 pg/mL e/ou um valor de calcitonina estimulada superior a 560 pg/mL em 31 de 38 pacientes submetidos a tireoidectomia com diagnóstico histológico de carcinoma medular, assumindo que estes valores são preditivos de carcinoma medular em 81% dos casos. Ainda, observaram que pacientes com calcitonina estimulada inferior a 129 pg/mL tinham apenas hiperplasia de células C e não carcinoma medular. Entre os pacientes com carcinoma medular, aqueles que tinham calcitonina basal inferior a 22 pg/mL não tinham linfonodos positivos (14).

CONCLUSÃO

A utilização de um método de *screening* na neoplasia medular de tireóide que seja efetiva pode ser capaz de modificar o prognóstico desta neoplasia. A recomendação do uso rotineiro na calcitonina sérica seguida de um teste de estímulo confirmatório é a abordagem mais recomendada, mas questões referentes ao custo/benefício e a possibilidades de resultados falsos-positivos tornam discutíveis a validade desta recomendação. A utilização de um teste de estímulo confirmatório serve

para afastar casos de falsos-positivos relacionados a calcitonina basal. Ilustramos dois casos onde houve elevação de calcitonina, basal e após estímulo com cálcio, sendo que nenhum destes se tratava de neoplasia medular, evidenciando que os níveis de calcitonina pós-estímulo também não são isentos de resultados falsos-positivos. Apesar de muitas evidências a este respeito, algumas questões ainda permanecem: Qual o valor capaz de diferenciar lesões benignas de malignas da calcitonina basal e após estímulo? O teste de estímulo é realmente capaz de afastar resultados falsos-positivos referentes a calcitonina basal? Qual a explicação para a ocorrência de hipercalcitoninemia, com resposta ao estímulo, na tireoidite de Hashimoto?

Os resultados ultrassonográficos, que não são descritos na maioria das séries, podem ter valor como método de *screening*? Enquanto questões como estas não forem esclarecidas, o uso da calcitonina sérica e do teste de estímulo na avaliação nodular tireoidiana será motivo de muita controvérsia.

Referências

1. Deftos LJ. Should serum calcitonin be routinely in patients with thyroid nodules – will the law answer before endocrinologists do? **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:4768-9.
2. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma. **Curr Treat Options Oncol** 2003;4:339-347.
3. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,874 patients with nodular thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:163-8.
4. Hodak SP, Burman KD. Editorial: the calcitonin conundrum – it is time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:511-14.
5. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. **Thyroid** 2001;11(1):73-80.
6. Ozgen AG, Hamulu F, Bayaratar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, Tuncyurek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. **Thyroid** 1999;9:579-82.
7. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1589-93.
8. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Voung-Ngoc P, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement for serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. **Clin Endocrinol** 1995;42:453-60.
9. Melvin KEW, Miller HH, Tashjian Jr AH. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by means of calcitonin assay. **N Engl J Med** 1971;285:1115-20.
10. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli F, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected medullary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:826-9.
11. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: calcitonin (Ct) and RET proto-oncogene measurement. **Thyroid** 2003;13:68-74.
12. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devoix B, French Medullary Study Group. Interst os routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:338-41.
13. Saller B, Moeller L, Georges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2002;110(8):403-7.
14. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zetting G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and

nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:515-19.

15. Scheuba C, Kaserer K, Weinhausl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas AO, Niederle B. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. **Surgery** 1999;126:1089-95.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Rafael Loch Batista
Av Moema, 177/208 Moema
São Paulo / SP
04077-909

Recebido em: 20-05-2008

Revisado em: 27-06-2008

Aceito em 30-05-2008

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

MIOPATIA PELO USO DA CLOROQUINA

CHLOROQUINE'S MYOPATHY

THELMA L SKARE¹
ANDRE HIDEO MOTOKI²
DIONIZIO BARONI JÚNIOR²
VITOR TEIXEIRA LIUTTI²

Descritores: Antimaláricos, Miosite, Cloroquina
Key words: Antimalarials, Myositis, Chloroquine

Resumo

Justificativa: Dentre os efeitos colaterais da cloroquina encontram-se as miopatias, as quais podem ser subclínicas.

Objetivos: Estudar a prevalência de alterações de enzimas musculares em usuários de cloroquina.

Metodologia: Foram avaliados 103 usuários de cloroquina para dados demográficos, tempo de uso da droga, enzimas musculares (CPK, LDH e aldolase), assim como para sinais e sintomas de fraqueza muscular.

Resultados: Existia alteração enzimática em 33 pacientes (32%) sendo que em 6 deles (9,7%) existiam 2 enzimas alteradas. Em 30 pacientes (29,1%) houve aumento de LDH; 7 (6,7%) elevaram CPK e 5 (4,8%) aumentaram aldolase. Dos pacientes com enzimas aumentadas, 7 (21,2%) tinham queixas subjetivas sem achados objetivos de fraqueza muscular. A miopatia pelo uso da cloroquina guardou associação com idade dos usuários ($p=0,02$), mas não com tempo de uso ($p=0,1$) ou sexo do paciente ($p=1,0$).

Conclusões: Alterações de enzimas musculares foram comuns nos usuários de antimaláricos tendo maior prevalência em indivíduos mais velhos. Somente uma pequena porção dos indivíduos com alterações enzimáticas apresentava fraqueza muscular (21%). O tempo de uso da droga e o sexo do usuário não influenciaram no seu aparecimento. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 877-878.**

Abstract

Background: Among chloroquine side effects, it is found the myopathies, that can be subclinical.

Objectives: To study muscle enzymes alterations in patients using chloroquine.

Methods: We studied 103 patients using chloroquine for demographic date, duration of treatment, muscle enzymes (CPK, LDH and aldolase) as well as for signs and symptoms of muscle weakness.

Results: There was elevation of muscle enzymes in 33 patients (32%); in six patients (9,7%) of them there was elevations of two of them. In 30 patients (29,1%) LDH was abnormal; in 7 (6,7%) the CPK was abnormal and in 5 (4,85) there was an abnormal aldolase. In the group of patients with abnormal enzymes, 7 (21,2%) had weakness complaints without objective findings of muscle weakness. Chloroquine myopathy had an association with patients older age ($p=0,02$) but not with treatment duration ($p=0,1$) or patients gender ($p=1,0$).

Conclusions: Abnormal muscles enzymes were common in patients using chloroquine being more common in elderly patients. Only a small portion of patients with abnormal muscle enzymes complained of muscle weakness (21%). Treatment duration and patients gender did not change the prevalence. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 877-878.**

INTRODUÇÃO

Os antimaláricos são medicamentos amplamente prescritos para tratamento de doenças dermatológicas e reumáticas pelos seus efeitos fotoprotetores, imunossuppressores e antiinflamatórios (1). Os compostos sintéticos mais usados são a cloroquina e a hidroxicloroquina (2). A cloroquina é uma medicação bem tolerada, cerca de 50% menos tóxica que a hidroxicloroquina, mas com eficácia de 33% a 50% menor em comparação com esta última (3). Dentre os efeitos colaterais mais temidos estão os oftalmológicos, sendo a cloroquina mais tóxica do que a hidroxicloroquina neste contexto (2).

Muitos outros efeitos colaterais além dos oculares têm sido descritos. Dentre esses encontram-se as miopatias, as quais nem sempre são adequadamente apreciadas, uma vez que os seus sinais e sintomas podem ser confundidos com os da doença básica que indicou o uso do medicamento. Além disso, muitas destas complicações são subclínicas não sendo adequadamente valorizadas, o que impede o seu pronto reconhecimento na prática clínica (4). Segundo *Avina-Zubelte* e cols, em um estudo retrospectivo de 100 pacientes, demonstraram que a miopatia por cloroquina é clinicamente evidente em menos do 1% dos indivíduos que a utilizam (5). Outros estudos feitos observaram prevalências maiores. *Casado* e cols, estudando 119 usuários de cloroquina de maneira prospectiva encontraram uma prevalência de 9,2% (6).

Miopatias por cloroquina podem ser diagnosticadas por presença de fraqueza proximal, alterações de eletromiografia e enzimas musculares embora esses exames apenas denotem dano muscular sem especificar a sua etiologia (5). Nota-se que a creatinafosfoquinase (CPK) pode ser normal na miopatia por cloroquina, diferente do que ocorre em miosites inflamatórias (5). As enzimas, por serem de fácil obtenção, são os primeiros exames laboratoriais a serem obtidos nesse contexto. A biópsia muscular também pode ser realizada e esta pode fornecer características próprias da miopatia por cloroquina quando se observa formação de corpúsculos nas fibras musculares do tipo 1. Estes corpúsculos podem ser vacuolares ou não e representam lisossomos hiperreativos (6,7). Citossomos contendo fibrilas curvilíneas são considerados altamente característicos da miopatia por cloroquina, sendo encontrados também em lipofuccinose ceróide, uma doença de depósito (5). Entretanto para a sua demonstração é necessário o uso de microscopia eletrônica (3,5).

Tantos as fibras musculares estriadas do músculo periférico como as do coração podem ser envolvidas e com a interrupção do uso do medicamento, o efeito tende a regredir de maneira dramática (5).

Este trabalho tem por finalidade estudar as alterações das enzimas musculares durante o uso de antimaláricos associando-as à presença de fraqueza muscular.

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Evangélico de Curitiba

²Graduação na Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

e-mail: tskare@onda.com.br

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 103 usuários de antimaláricos do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, do período de fevereiro a maio de 2007 para dados demográficos, tempo de uso da cloroquina, enzimas musculares (creatinofosfoquinase ou CPK, desidrogenase láctica ou LDH e aldolase) assim como para sinais e sintomas de fraqueza muscular. Os níveis normais de CPK adotados foram de até 200 U/ml para homens e 168 U/ml para mulheres; de aldolase até 7,6 U/l para ambos os sexos e de LDH até 243 U/l para ambos os sexos.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência utilizando-se dos testes de qui-quadrado, *Fisher e Mann-Whitney* para análise de associações. O índice de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

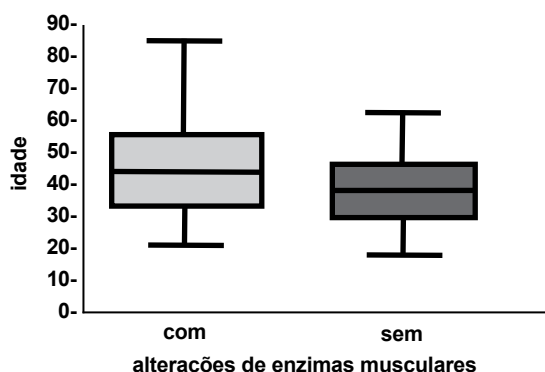
Dos 103 pacientes estudados, 8 tinham osteoartrite (OA), 62 tinham lúpus eritematoso sistêmico (LES) e 33 tinham artrite reumatóide (AR). Sete pacientes eram do sexo masculino e 96 do sexo feminino. Todos os pacientes eram usuários de cloroquina.

Existia algum tipo de alteração enzimática em 33 pacientes (32%) sendo que em 6 deles (ou 9,7% dos casos) existiam duas enzimas alteradas. Cerca de 30 pacientes (29,1%) apresentaram aumento de LDH; 7 (6,7%) tinham aumento de CPK e 5 (4,8%) tinham aumento de aldolase. Nenhum dos pacientes com enzima alterada estava em uso de outro medicamento que pudesse causar aumento de enzimas musculares, ou apresentava doença de base em atividade que justificasse miosite; todos tinham função tireoideana normal. Em nenhuma situação o aumento das enzimas ultrapassou o valor de duas vezes o normal.

Dos pacientes com enzimas musculares aumentadas, sete (21,2%) tinham queixas subjetivas sem achados objetivos de fraqueza muscular.

O tempo médio de exposição à cloroquina nos pacientes com enzimas alteradas foi de 35,1±29,6 meses e naqueles sem alteração enzimática foi de 44,8±32,7 meses ($p=0,10$; *Mann Whitney*). A idade média dos usuários de cloroquina com alteração de enzimas musculares foi de 44,31 ±13,71 anos e aqueles sem alterações enzimáticas foi de 37,37 ± 10,74 ($p=0,02$; *Mann Whitney*). Figura 1.

Figura 1- Alterações das enzimas musculares em usuários de cloroquina de acordo com a idade.



Dos sete homens estudados, 2 tinham alterações enzimáticas e das 96 mulheres, 31 tinham alterações ($p=1,0$ *Fisher*).

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que quase 1/3 dos usuários de cloroquina desenvolveram alterações na dosagem de enzimas musculares. A enzima mais frequentemente alterada foi a LDH, o que já havia sido constatado por outros

pesquisadores (5). A preocupação existente nesta análise é a de que, embora os testes bioquímicos sejam considerados suficientemente sensíveis para demonstrar injúria muscular (5), sua especificidade deixa a desejar, uma vez que não foram dosadas as isoenzimas, elas poderiam ter outras origens que não a musculatura esquelética. Entretanto do ponto de vista clínico nenhum dos pacientes com níveis aumentados destas enzimas apresentava hemólise, alteração de musculatura lisa ou de sistema nervoso central.

Na presente análise alguns aspectos chamam a atenção: o primeiro deles é a pequena associação com queixas de fraqueza muscular. Assim sendo, a observação de pequenos aumentos deve indicar a retirada de um medicamento que potencialmente pode trazer benefícios para o paciente? Como em nenhum dos casos o aumento observado foi superior a duas vezes o valor normal, optou-se pela suspensão do medicamento apenas nos casos em que o paciente apresentava queixas de fraqueza. Nos demais, adotou-se a conduta de dosagens periódicas e observação cuidadosa para surgimento de eventuais sintomas. Trata-se, portanto, da mesma conduta aconselhada para casos de miopatias por simvastatina (8).

A segunda observação é a de que o aparecimento de alterações nas enzimas musculares guardou associação com aumento da idade do paciente (9). Isso deve sinalizar para um cuidado maior com essa eventual complicação no caso do uso de antimaláricos em pessoas idosas.

Nota-se, ainda, que o tempo de uso da cloroquina não influenciou no aparecimento das alterações enzimáticas, o que sugere que a dosagem cumulativa da droga não é importante para este efeito.

CONCLUSÃO

Em resumo, pode-se dizer que pequenas alterações de enzimas musculares são comuns nos usuários de antimaláricos, sendo mais prevalente em indivíduos mais velhos. Só uma pequena porção dos indivíduos com alterações enzimáticas apresenta fraqueza muscular (21%). O tempo de uso da droga não influenciou no seu aparecimento.

Referências

1. D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus. *Lupus*, 2001;10:248-51.
2. Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*, 2004;13:119-24.
3. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36:799-805.
4. Wallace DJ. Antimalarial Therapies. In Wallace DJ, Hahn B. *Du Bois' lupus erythematosus*, 7th Ed, 2007 Lippincott Williams-& Wilkins, Philadelphia, pp.1152-74.
5. Avina-Zubleta A, Suarez-Almazor NE, Russel AS. Incidence of myopathy in the use of antimalarial. *Arthritis & Rheum* 1993;36: S-194.
6. Casado E, Gratacós J, Tolosa C et al. Antimalarial myopathy: na underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 385-90.
7. Wasay M, Wolfe GI, Herrold JM, Burns DK, Barohn RJ. Chloroquine myopathy and neuropathy with elevated CSF protein. *Neurology* 1998; 51: 1226-7.
8. North JE, Shah PK, Rinaldi RZ et al. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus: areport of two cases and review of literature. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33:336-551.
9. Quiceno GA, Cush JJ. Iatrogenic rheumatic syndromes in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:123-34.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
80310-420 -Curitiba PR

Recebido em 15-05-2008
Aceito em 22-05-2008

ARTIGO ORIGINAL

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO COM DANÇA AERÓBICA E STEP SOBRE O PERFIL LIPÍDICO DE MULHERES IDOSAS *THE INFLUENCE OF STEP AEROBICS TRAINING ON THE LIPID PROFILE OF ELDERLY WOMEN*

TATIANE HALLAGE¹
MARESSA P. KRAUSE²
CRISTIANE P. MICULIS¹
SERGIO G. DA SILVA¹

Descritores: Exercício, Envelhecimento, Lipídios
Keywords: Exercise, Aging, Lipids

Resumo

Objetivo: verificar a influência do treinamento com dança aeróbica e step sobre o perfil lipídico de mulheres idosas previamente sedentárias e aparentemente saudáveis. **Material e Métodos:** Quinze mulheres, idade ≥ 60 anos, foram submetidas a 12 semanas de treinamento com dança aeróbica e step (DASt). O perfil lipídico foi determinado através das dosagens de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG). O teste-t pareado foi empregado para verificar a significância dos efeitos do treinamento com DASt sobre o perfil lipídico dos sujeitos ($p < 0,05$). **Resultados:** foram observadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de CT ($242,1 \pm 51,3 - 201,1 \pm 33,1$ mg/dL); LDL ($147,0 \pm 44,2 - 109,1 \pm 28,1$ mg/dL) e TG ($196,7 \pm 43,6 - 171,2 \pm 42,3$ mg/dL) entretanto, apenas uma tendência para o aumento do HDL ($55,7 \pm 17,9 - 57,7 \pm 16,6$ mg/dL; $p = 0,06$) foi observada. **Conclusão:** O treinamento com DASt promoveu melhoras significativas em todos os componentes do perfil lipídico analisados com exceção do HDL. É possível que um período de treinamento mais prolongado seja necessário para promover alterações significativas nos níveis plasmáticos de HDL. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 879-883.**

Abstract

Objective: To verify the influence of step aerobics training on the lipid profile of apparently healthy and previously sedentary elderly women. **Methods:** Fifteen women, ≥ 60 years old, were submitted to 12 weeks of step aerobics training (SA). The lipid profile was determined by the plasmatic levels of total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TG) levels. Pared t-test was used to verify significance of the effects of SA training on the lipid profile of the subjects ($p < 0,05$). **Results:** There were observed significant reduction of plasmatic concentrations of TC ($242.1 \pm 51.3 - 201.1 \pm 33.1$ mg/dL); LDL ($147.0 \pm 44.2 - 109.1 \pm 28.1$ mg/dL) e TG ($196.7 \pm 43.6 - 171.2 \pm 42.3$ mg/dL) and only a trend to the increase of HDL ($55.7 \pm 17.9 - 57.7 \pm 16.6$ mg/dL; $p = 0.06$) was observed. **Conclusions:** SA training promoted significant changes on all components of the lipid profile analyzed with the exception of HDL. It is possible that a longer period of training is necessary to promote significant changes on the plasmatic levels of HDL. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 879-883.**

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a atividade física regular associada às mudanças nos hábitos

alimentares, provocam melhoras no perfil lipídico de homens e mulheres adultos (1,2,3). O exercício físico regular possui efeitos antiaterogênicos por estar associado à redução dos níveis de pressão sanguínea (2,3), da intolerância a glicose (4,5), da massa e da composição corporal (6), dos lipídios plasmáticos e do metabolismo de lipoproteínas (3,7). Além disso, o exercício promove a redução dos depósitos de gordura visceral o que contribui para melhora do risco para doença coronariana. Indivíduos que praticam exercícios regularmente, independente dos efeitos do mesmo sobre o índice de massa corporal (IMC), diminuem a circunferência de cintura, com menor acúmulo de gordura visceral e subcutânea (8,9). De acordo com Lee *et al* (10), os níveis de exercício físico são inversamente associados à concentração plasmática de triglicérides e diretamente associados a concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL).

O HDL possui um importante papel no sistema de transporte reverso do colesterol (11) sendo que a concentração do mesmo aumenta de acordo com a quantidade e intensidade do exercício realizado (12,13). Além disso, alguns estudos têm demonstrado que mudanças na composição e concentração de HDL plasmático está associada às reduções na massa corporal e triglicérides plasmáticos, o que pode potencializar o efeito benéfico do exercício no perfil lipídico dos seus praticantes (14,15). Sabe-se que com o avanço da idade ocorre um aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol (16) e principalmente entre as mulheres idosas (17), observa-se uma redução nos níveis de HDL evidenciando a necessidade de intervenções direcionadas às mesmas. Apesar disso, poucos estudos têm investigado o efeito do exercício sobre o perfil lipídico de mulheres idosas. A modalidade de dança aeróbica e step é muito popular entre as mulheres adultas e têm sido adaptada para mulheres idosas (18,19). O fato desta modalidade ser considerada de baixo custo e fácil aplicação a torna viável para ser aplicada em grandes centros comunitários de países subdesenvolvidos como o Brasil. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência do treinamento com dança aeróbica e step sobre o perfil lipídico de mulheres idosas sedentárias e aparentemente saudáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra foi composta por 15 mulheres com idade ≥ 60 anos, aparentemente saudáveis e previamente sedentárias. O critério de exclusão para a participação no estudo foi histórico de doença cardiovascular, metabólica ou ortopédica e a presença de complicações neurológicas, músculo-esqueléticas ou inflamatórias de acordo com avaliação médica prévia.

Após detalhado esclarecimento sobre os propósitos dessa investigação, os procedimentos utilizados, os benefí-

¹Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte – Universidade Federal do Paraná, Curitiba - PR;

²School of Education – Center for Exercise Health Fitness Research – University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

E-mail: thallage@hotmail.com

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

Intrumentos e Procedimentos

Com o objetivo de evitar a influência de variações circadianas, todas as avaliações foram realizadas no mesmo período do dia (entre 8h00 e 10h00). Além disso, os sujeitos participantes foram instruídos a não realizar atividade física vigorosa no dia anterior, como também a não ingerir alimento nas duas horas que antecederam o início da avaliação. As avaliações foram realizadas no Departamento de Educação Física – Laboratório de Fisiologia do Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte, da Universidade Federal do Paraná.

Todos os testes foram realizados uma semana antes do treinamento sendo estes repetidos após três meses de treinamento com dança aeróbica e *step*, durante o período de agosto a dezembro de 2007. As variáveis antropométricas foram obtidas conforme os procedimentos propostos por *Lohman* e cols. (20).

Para a determinação da estatura corporal (Est, cm), o indivíduo avaliado deveria permanecer em posição ortostática, com os pés unidos, descalços, utilizando o mínimo possível de roupas. Além disso, deveria manter-se em apnéia inspiratória e com a cabeça orientada em 90 graus, conforme plano de *Frankfort*, tendo as superfícies de calcanhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com o estadiômetro (*SANNY*, modelo *STANDARD*, precisão de 0,1 cm), fixado à parede.

A massa corporal (MC, kg) foi mensurada com o indivíduo avaliado permanecendo em posição ortostática, descalço, e trajando o mínimo possível de roupas. A MC deveria permanecer igualmente distribuída entre os membros inferiores durante a permanência na plataforma da balança (*TOLEDO*, modelo 2096 PP, precisão de 0,1 kg).

O IMC foi obtido mediante a utilização do quociente massa corporal/estatura², em que o valor da MC é expresso em kg e o da Est, em cm² (21). A CC (em cm) foi mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela.

Para avaliação dos níveis de TG e CT, foi utilizado o método enzimático. O HDL-colesterol foi mensurado por meio do sistema de precipitação seletiva da LDL e da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Após a centrifugação, o HDL-colesterol foi determinado no sobrenadante, com a utilização do método enzimático. Todas as medidas foram analisadas no espectrofotômetro *COBAS MIRA PLUS (Roche Diagnostics)*, com calibrador e soro controle *DIASYS*. O kit da *LABTEST* foi utilizado para a realização das dosagens de CT e TG, enquanto para a dosagem do HDL-colesterol utilizou-se o kit *DIASYS*. O LDL-colesterol foi calculado de acordo com a fórmula de *Friedewald* (22), em que $LDL\text{-colesterol} = CT - (HDL\text{-colesterol} + TG/5)$.

O treinamento com dança aeróbica e *step* foi composto por 3 sessões semanais de 60 minutos cada, durante o período de 12 semanas. A intensidade das sessões de treinamento foi contralada individualmente através da utilização de frequências e do acesso a percepção subjetiva do esforço (23), verificadas a cada 5 minutos. A intensidade alvo do treinamento teve como objetivo alcançar 50 a 70% da frequência cardíaca de reserva [$FCR = (220 - idade) - FC_{\text{repouso}}$] e 12 a 13 pontos da escala esforço percebido de 20 pontos de *Borg* (dificuldade moderada à levemente difícil) (23). Os passos utilizados nas coreografias incluíram: elevação de uma das pernas (frontal, lateral e posterior), deslocamentos em forma das letras A, L e

X subindo e descendo do *step*. (fig.1)



Figura 1 - Cedida com autorização das participantes do estudo

Análise Estatística

A normalidade da distribuição das variáveis foi determinada a partir do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Subseqüentemente, foram aplicadas medidas de tendência central e variabilidade para a análise descritiva dos dados. O teste-*t* pareado foi utilizado para verificar se as diferenças entre o período de pré e pós treinamento foram significativas ($p \leq 0,05$).

A análise dos dados do presente estudo foi realizada mediante a utilização do *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 13.0) for Windows*.

RESULTADOS

A idade média das mulheres participantes deste estudo foi de 63,4 (DP 2,8) anos. A frequência de participação média nas sessões de treinamento foi de 85%. Os valores médios e desvio padrão das variáveis antropométricas dos sujeitos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão (entre parênteses) das variáveis antropométricas dos sujeitos nos períodos de pré e pós treinamento.

Variável	Pré	Pós
IMC (kg/m ²)	28,8 (5,2)	28,6 (5,0)
CC (cm)	87,8 (11,5)	83,9 (10,6)*

*diferente do pré-teste – $p < 0,05$.

De acordo com os valores médios do IMC os sujeitos são classificados como portadores de sobrepeso. O valor médio inicial da CC indica que os sujeitos estavam dentro do ponto de corte que determina o risco para doenças cardiovasculares e metabólicas. Após 12 semanas de treinamento com dança aeróbica e *step* foi observada uma redução significativa na CC das participantes sendo que a mesma não ocorreu para o IMC.

Os valores médios e desvio padrão dos componentes do perfil lipídico dos sujeitos estão apresentados na Tabela 2. Foi observada uma redução significativa do CT, LDL e TG após o período de treinamento.

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão (entre parênteses) dos componentes do perfil lipídico dos sujeitos nos períodos de pré e pós treinamento.

	Pré	Pós
CT (mg/dL)	242,1 (51,3)	201,1 (33,1)*
HDL (mg/dL)	55,7 (17,9)	57,7 (16,6)
LDL (mg/dL)	147,0 (44,2)	109,1 (28,1)*
TG (mg/dL)	196,7 (43,6)	171,2 (42,3)*

*diferente do pré-teste – $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Uma quantidade significativa de esforços tem sido investida a fim de melhorar a qualidade de vida da população idosa. Isto é importante, particularmente para mulheres idosas, porque as mesmas vivem em média 7 anos a mais do que os homens, estando mais predispostas a sofrer os efeitos deletérios do envelhecimento. De acordo com estudos recentes passamos por uma transição epidemiológica determinada pela prevalência das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) que ao invés de levar o indivíduo ao óbito, provocam dependência funcional e incapacidade física do mesmo. Desta forma, vive-se mais, porém esta sobrevida tem sido acompanhada por uma qualidade de vida precária, elevadas taxas de internação, elevados gastos com medicamentos e tratamentos médicos (24,25,26). Uma das alternativas para interromper este círculo vicioso tem sido investir em iniciativas que busquem melhorar os fatores de risco modificáveis para as DCNT como os hábitos alimentares e os níveis de atividade física.

Nos países em desenvolvimento como no caso do Brasil, os recursos destinados para investir em centros comunitários de esporte e lazer são escassos. Dessa forma, a proposta deste estudo foi desenvolver uma modalidade de exercício que fosse ao mesmo tempo viável e eficaz. De acordo com estudos recentes, a dança aeróbica e *step* (DAS_t) melhoram a aptidão cardio-respiratória, devido ao aumento do gasto energético e consumo de oxigênio proporcionados pela mesma (27,28,29,30,31). A DAS_t desenvolve a força de membros inferiores decorrente da ação repetitiva de subir e descer de uma plataforma (*step*). Além disso, melhora o equilíbrio e a agilidade pelos movimentos utilizados nas coreografias, os quais exigem que o participante levante e sustente o peso do seu corpo em apenas uma das pernas (18,32,33). Por fim, a melhora da flexibilidade pode resultar da amplitude de movimento articular utilizada nas coreografias e nos exercícios de alongamento realizados durante as sessões de treinamento em membros superiores e inferiores (34). A DAS_t pode ser praticada em grandes turmas pois o único equipamento necessário para realização da mesma é o *step*, o que a torna viável para ser aplicada em grandes centros comunitários devido ao baixo custo para sua aplicação.

De acordo com os resultados do presente estudo foi observada uma redução significativa da medida da CC inicial quando comparada com a medida do pós-treinamento [87,8 (11,5) cm vs 83,9 (10,6) cm, $p < 0,05$]. Estes resultados são sustentados por Wong *et al* (9) que demonstraram que o exercício promove a redução dos depósitos de gordura visceral e que indivíduos que praticam exercícios regularmente, independentemente dos efeitos do mesmo sobre o índice de massa corporal (IMC), desenvolvem circunferência de cintura menores, com menor acúmulo de gordura visceral e subcutânea. Além disso, a medida da CC é considerada superior ao IMC em relação à predição de doença cardiovascular (DCV) e constitui-se não somente em um fator de risco, como também de diagnóstico para outras doenças como a Síndrome Metabólica (35,36,37). Além disso, estu-

dos com tomografia computadorizada afirmam que a CC é um bom indicador de gordura visceral, que por sua vez, é considerada um fator de risco independente para doença arterial coronariana (38).

Segundo Aadahl *et. al.* (1), a atividade física vigorosa associou-se a menor CC em adultos de ambos os sexos, após 3 anos de acompanhamento. Similarmente, Deibert *et. al.* (39) relataram diminuição significativa nos valores de CC de mulheres pré e pós-menopausa após seis meses de atividade aeróbica. Outro estudo (40) relatou redução significativa na CC em adultos obesos grau I, após 4 meses de intervenção com exercício físico e restrição calórica [100,7 (8,3) cm vs 90,6 (6,1) cm, $p < 0,01$].

Além das mudanças favoráveis na composição corporal, o programa de intervenção desenvolvido neste estudo promoveu melhorias no perfil lipídico. Inicialmente, os sujeitos do estudo apresentaram níveis elevados de CT, LDL-C e TG, e nível adequado de HDL-C, segundo as recomendações do ATP III (41) e das IV Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia (42). Com exceção dos níveis de HDL-C, os níveis dos lipídios avaliados diminuíram significativamente tornando-se bem próximos do desejável (41,42). Por outro lado, os níveis de HDL não demonstraram mudança estatisticamente significativa, porém, observou-se uma tendência ($p = 0,06$) para o aumento desta lipoproteína [55,7 (17,9) mg/dL vs 57,7 (16,6) mg/dL].

Da mesma forma, Puglisi *et. al.* (3) encontraram, em uma amostra de 34 adultos de ambos os sexos, com idades entre 50 e 70 anos, uma redução de 9,4% nos valores de CT, atribuída a redução de 13,7% nos valores de LDL-C, porém sem alterações nos níveis de HDL-C. Outro estudo (43), também não encontrou aumento estatisticamente significativo no HDL-C após 16 semanas de um programa de exercícios aeróbicos (caminhada) a 40-60% do VO₂max. Contudo, a diferença entre os valores médios iniciais (54,75 ± 3,93 mg/dL) e final (60,85 ± 3,630 mg/dL) de HDL-C foi de aproximadamente 6 mg/dL, mostrando, como no presente estudo, que apesar de não ser estatisticamente significativa, a relevância clínica do exercício em aumentar o nível de HDL-C se fez presente. Além disso, sugere-se que para cada aumento de 1mg/dL no nível de HDL-C, o risco para desenvolver doença coronariana é reduzido em 2 a 3% (44).

Butcher *et al.* (45), observaram aumento do LDL oxidado antes e pós exercício, no entanto, o *clearance* do LDL oxidado foi aumentado no pós exercício, através da elevação da atividade ligadora do PPAR gama. Foi visto no estudo que o aumento da atividade do PPAR gama estimulou a transcrição gênica de receptores lixeiros do LDL, tais como o CD36 e o ABCA1 este último ligado à atividade de contra transporte colesterol, realizado pelo HDL, portanto um maior estímulo para produção do HDL2 e aumento plasmático desta lipoproteína. Além disso, sugere-se a existência de uma relação dose-dependente da intensidade e da quantidade de atividade física, com o aumento nos níveis de HDL (13). Sendo assim, é possível que a continuidade do programa de treinamento com dança aeróbica e *step* desenvolvido no presente estudo, promova resultados mais consistentes, ampliando os benefícios já alcançados.

CONCLUSÃO

Em resumo, o treinamento de 12 semanas com dança aeróbica e *step* foi efetivo na diminuição dos níveis plasmáticos de CT, LDL-C e TG e na redução da CC de mulheres idosas aparentemente saudáveis. Estes achados reforçam e expandem os efeitos benéficos do exercício físico regular, sugerindo que essa modalidade é uma alternativa não-farmacológica eficaz e viável para auxiliar na redução da incidência da dislipidemia e do risco para doenças coronarianas e metabólicas desta população.

Referências

1. AadahL, M.; et. al. Influence of time spent on TV viewing and vigorous intensity physical activity on cardiovascular biomarkers: The Inter 99 Study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil** 2007; 14: 660-665.
2. Deibert, P.; et. al. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre- versus postmenopausal women. **Nutr J** 2007; 6:330-336.
3. Puglisi, M. J.; et. al. Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. **Lipids Health Dis** 2008; 7: 1-9.
4. Ekelund, U.; et. al. Increase in physical activity energy expenditure is associated with reduced metabolic risk independent of change in fatness and fitness. **Diabetes Care** 2007; 30:2101-2106.
5. Gordon, L.A.; Morrison, E. Y.; McGrowdeR, D. A et. al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. **BMC Complementary Alternative Med** 2008; 8:21.
6. Fontana, L.; et. al. Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors: A randomized, controlled Trial. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2007; 293:197-202.
7. Szapary, P.O.; Bloedon, L.T.; Foster, G.D. Physical activity and its effects on lipids. **Curr Cardiol Rep** 2003; 5:488-92.
8. Ross, R.; et. al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. **Obes Res** 2004; 12:789-98.
9. Wong, S.L.; et. al. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. **Med Sci Sports Exerc** 2004; 36:286-91.
10. Lee, S.J.; et. al. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. **Diabetes Care** 2005; 28:895-901.
11. Fournier, N.; et. al. HDL phospholipid content and composition as a major factor determining cholesterol efflux capacity from Fu5AH cells to human serum. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1997; 17: 2685-91.
12. Kraus, W. E.; Houmard, J. A.; Duscha, B.D. et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. **N Engl J Med** 2002;347:1483-92.
13. Kodama, S.; et. al. Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Meta-analysis. **Arch Intern Med** 2007; 167:999-1008.
14. Bernard, R. J.; Jung, T.; Inkeles, S. B. Diet and exercise in the treatment of NIDDM. **Diabetes Care** 1994; 17:1469-1472.
15. Porrier, P.; Catellier, C.; Tremblay, A.; Nadeau, A. Role of body fat loss in the exercise-induced improvement of the plasma lipid profile in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Metabolism** 1996; 45:1383-1387.
16. Graff-Iversen, S.; Thelle, D.S.; Hammar, N. Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil** 2008; 15: 83-8.
17. LA Rosa, J. C. Triglycerides and coronary risk in woman and elderly. **Arch Intern Med** 1997; 157: 961-8.
18. Mori, Y.; Ayabe, M.; Yahiro, T. et al. The effects of home-based bench step exercise on aerobic capacity, lower extremity power and static balance in older adults. **Int. J. Sports Health Sci** 2006 4:570-576.
19. Chien, W. Y.; Wu, Y. T.; Hsu, A. T.; Yang, R. S.; Lai, J. S. Efficacy of a 24-week Aerobic Exercise Program for Osteopenic Postmenopausal Women. **Calcif. Tissue Int** 2000; 67: 443-448.
20. Lohman, T.G.; Roche, A.F.; Martorell, R. (Eds). Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: **Human Kinetics Books**, 1988.
21. Heyward, V. H.; Stolarczyk, L. M. Anthropometric method applied body composition assessment. Champaign, IL: **Human Kinetics**, 1996.
22. Friedewald, W. T.; Levy, R. I.; Fredrickson, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.** 1972;18:499-502.
23. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc** 1982; 14:377-381.
24. Parahyba, M. I.; Veras, R.; Melzer, D. Incapacidade funcional entre as mulheres idosas no Brasil. **Rev Saúde Pú** 2005; 39:383-391.
25. Kinsella, K. G. Future Longevity – demographic concerns and consequences. **Am J Geriatric Soc** 2005; 53: S299-S303.
26. Ramos, L. R.; Simões, E. J.; Albert, M. S. Dependence of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: a 2-year follow-up. **Am J Geriatrics Soc** 2001; 49:1168-1175.
27. Rixon, P. K.; Rehor, P. R.; Bembem, M. Analysis of the assessment of caloric expenditure in four modes of aerobic dance. **J Strength Cond Res** 2006; 20: 593-596.
28. Grier, D. T.; Lloyd, L. K. ; Walker, J. L. ; Murray, T. D. Metabolic costs of aerobic dance bench stepping at varying cadences and bench heights. **J Strength Cond Res** 2002;16: 242-249.
29. Forte, R.; De Vito, G.; Murphy, N.; Boreham, C. Cardiovascular response during low-intensity step-aerobic dance in middle-aged subjects. **Eur J Sport Sci** 2001; 1: 1-7.
30. Bell, J. M.; Basse, E. J. A comparison of the relation between oxygen uptake and heart rate during different styles of aerobic dance and a traditional step test in women. **Eur J Appl Phys** 1993 68: 20-24.
31. Grant, S.; Corbet, K.; Todd, K. et al. A comparison of physiological responses and rating of perceived exertion in two modes of aerobic exercise in men and women over 50 years of age. **Br J Sports Med** 2002; 36: 276-281.
32. Clary, S.; Banes, C.; Bembem, D.; Knehans, A.; Bembem, M. Effects of ballates, step aerobics, and walking on balance in women aged 50-75 years. **J Sports Sci Med** 2006;5:390-399.
33. Nnodim, J. O. ; Strasburg, D.; NAbozny, M. et al. Dynamic balance and stepping versus Tai Chi training to improve balance and stepping in at-risk older adults. **J Am Geriat Soc** 2006; 54: 1825-1831.
34. Nelson, M. E. ; Rejeski, W. J. ; Blair, S. N. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exe** 2007; 39: 1435-1445.
35. Janssen, I.; Katzmarzyk, P.T.; Ross, R. et al. Fitness alters the associations of BMI and waist circumference with total and abdominal fat. **Obes Res** 2004; 12: 525-537.
36. Tankó, L.B.; Bagger, Y.Z.; AlexanderseN, P.; Larsen, P.J.; Christiansen, C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. **Circulation** 2003; 107:1626-31.
37. Zhu, S.; Wang, Z.; Heshka, S.; HEO, M.; Faith, M.S.; Heymsfield, S. B. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. **Am J Clin Nutr**, 2002; 76:743-9.
38. Takami, R.; Takeda, N.; Hayashi, M. et al. Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. **Diabetes Care** 2001; 24:1248-52.
39. Deibert, P.; König, D.; Vitolins, M. Z. et al. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre- versus postmenopausal women. **Nut J** 2007; 6:31.
40. Barbato, K.B.G.; Martins, R.C.V.; Rodrigues, M.L.G.; Braga, J.U.; Francischetti, E.A.; Genelhu, V. Efeitos da Redução de Peso Superior a 5% nos Perfis Hemodinâmico, Metabólico e Neuroendócrino de Obesos Grau I. **Arq Bras Cardiol** 2006; 87:12-21.
41. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) **Final Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication** 2002.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 2007; 88:S1-19.
43. Monteiro, H.L.; et. al. Efetividade de um programa de exercícios no condicionamento físico, perfil metabólico e pressão arterial de pacientes hipertensos. **Rev Bras Med Esporte** 2007; 13:2.
44. Shah, P.K.; et. al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. **Circulation**, 2000; 104:2376-2383.
45. Butcher, L. R.; Thomas, A.; Backx, K. et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR. **Med Sci Sports Exerc** 2008; 40:1263-1270.

Agradecimento

Os autores agradecem a Dra. Mauren Isfer, bioquímica responsável

vel pela realização das dosagens sanguíneas no laboratório de análises clínicas do Hospital de Polícia do Paraná. Ao Projeto DOCE - Diabetes Objetivando Controle e Educação (Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba), pela parceria realizada juntamente com o laboratório NOVARTIS, Farmácia DASSETE.

Conflito de Interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Tatiane Hallage

R. Gen. Aristides Athayde Jr, 660 apto 42

Bigorriho – Curitiba – Paraná

CEP 80730 370

Recebido em 10-06-2008

Aceito em 24-06-2008

ARTIGO ORIGINAL

ASSOCIAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA E INSULINA NO TRATAMENTO DO DIABETE MELITO GESTACIONAL

THE ASSOCIATION BETWEEN GLYBURIDE AND INSULIN FOR THE MANAGEMENT OF THE GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

JEAN CARL SILVA¹

CAROLINE RAUTER DE VASCONCELLOS²

LEONARDO SOUZA DE CARVALHO³

LAURO BARRETO NETO³

MURIEL MATIAS MELO³

ANNA MARIA BERTINI⁴

Descritores: Diabetes Mellitus Gestacional, Glibenclamida, Insulina, Recém-nascido.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, Glyburide, Insulin, Newborn.

Resumo

Objetivo: avaliar as características, o controle glicêmico e o resultado perinatal das gestantes com diabetes melito gestacional (DMG) que não obtiveram controle glicêmico adequado com o uso exclusivo da insulina e, por isso iniciaram insulino-terapia associada à glibenclamida.

Métodos: trata-se de um estudo de coorte. No período de fevereiro de 2004 a maio de 2006, foram atendidas 535 gestantes com DMG na Maternidade Darcy Vargas (MDV) e no Hospital Dona Helena (HDH), ambos na cidade de Joinville (SC). Essa população estudada foi dividida em 2 grupos, um com 517 gestantes que alcançaram controle glicêmico com insulino-terapia isolada (grupo controle) e outro formado por 18 gestantes que não obtiveram controle glicêmico com 200 UI de Insulina ao dia e iniciaram terapêutica combinada de insulina associada à glibenclamida (grupo de estudo). Os desfechos primários avaliados foram às características epidemiológicas das gestantes, o controle glicêmico e o resultado perinatal.

Resultados: no grupo de estudo (3.36%) verificou-se que o número de gestações anteriores, a presença de sobrepeso e obesidade foram maiores ($p < 0,05$). No entanto, não foram encontradas diferenças nos resultados perinatais quando comparados aos do grupo controle. O controle glicêmico foi obtido em 94,4% das pacientes do grupo de estudo.

Conclusão: a associação de glibenclamida e insulina foi necessária em gestantes, multiparas e com sobrepeso, portadoras de DMG, sendo essa terapêutica efetiva para o controle glicêmico das mesmas, e obtendo-se um bom resultado perinatal. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 884-887.**

Abstract

Purpose: to assess characteristics, glycaemic control levels and perinatal outcome from patients with gestational diabetes mellitus (GDM) whose management was unsuccessful with insulin, and received glyburide in association with insulin.

Methods: a cohort study was carried out. From February 2004 to May 2006, 535 women with GDM were studied in Darcy Vargas Maternity and Dona Helena Hospital, both located in Joinville city (SC). This population were divided in two groups, one with 517 pregnant women whose obtained a suitable glycaemic control with insulin only (control group) and another with 18 patients whose glycaemic control was not achieved with 200 UI of insulin daily and started treatment with insulin in association with glyburide (study group). Primary outcomes assessed were patients epidemiological data, glycaemic control

levels and perinatal outcome.

Results: in the study group (3.36%) it was verified that the number of previous pregnancies, overweight and obesity were greater ($p < 0.05$). However there were no significant differences in perinatal outcome when compared to the control group. Glycaemic control was achieved in 94.4% of these patients.

Conclusion: The association between glyburide and insulin was required in multipara and overweight patients with GDM, with effective result for glycaemic control and suitable perinatal outcome. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 884-887.**

INTRODUÇÃO

O tratamento do diabetes melito durante a gestação visa um adequado controle glicêmico. Quando ocorre uma falha na obtenção do controle glicêmico com dieta, associada ou não a exercícios físicos, indica-se a insulino-terapia (1,2).

Muitos autores ainda interrogam o uso das sulfonilurêias durante a gestação. A contra-indicação para o uso dessa classe de hipoglicemiantes orais na gestação foi baseada em relatos de casos e estudos com pequenas amostras, que sugeriam efeitos adversos no desenvolvimento do feto. Estes estudos não incluíram drogas novas, como a glibenclamida, uma sulfonilurêia de segunda geração, pois estavam indisponíveis, na época (3).

Um estudo com modelo de placenta humana demonstrou que a transferência da glibenclamida através da barreira placentária é insignificante. A concentração da droga no feto não ultrapassa mais do que 1 a 2% dos valores concentração materna (4). Outros autores demonstraram a ocorrência de transporte ativo da glibenclamida do feto para a mãe (5). *Langer* demonstrou também que além da glibenclamida cruzar a barreira placentária em concentrações mínimas, a mesma não altera os valores da insulina fetal, não está associada ao aumento da mortalidade perinatal e têm os resultados perinatais iguais aos das pacientes tratadas com insulina (6).

É notório que diversos autores têm reconhecido a glibenclamida como droga de escolha no tratamento do DMG. O baixo custo e a maior aderência da paciente ao tratamento consolidam a necessidade de efetivar cada vez mais o seu uso pela comunidade médica (7, 8, 9,10,11,12).

A insulina continua sendo uma terapia efetiva para controlar a glicemia materna na grande maioria das pacientes, apesar de cara e inconveniente. Contudo, há uma pequena parcela que não obtém o controle glicêmico com altas doses de insulina e a associação com hipoglicemiante oral pode ser uma alternativa. Avaliar as características, o controle glicêmico e os resultados

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville - SC.

²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas (MDV), Joinville - SC, Brasil.

³Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville - SC, Brasil.

⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de São Paulo (UNIFESP), São Paulo - SP, Brasil.

E-mail: jean@clinicavita.com.br

perinatais destas gestantes são os objetivos deste estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo tipo *coorte*. Fizeram parte desse estudo 535 gestantes com diagnóstico de DMG (todas diagnosticadas durante a gestação atual sem história prévia). Destas 517 foram tratadas de forma convencional, com dieta, associada ou não à insulino terapia e obtiveram o controle glicêmico (grupo controle). O restante, 18 gestantes, não obtiveram controle glicêmico com 200 UI de insulina ao dia e tiveram sua terapêutica modificada para o uso concomitante de insulina e glibenclamida (grupo de estudo).

O estudo foi realizado no período de fevereiro de 2004 a maio de 2006, na Maternidade Darcy Vargas (MDV)⁵ e no Hospital Dona Helena (HDH)⁶, ambos localizados na cidade de Joinville, em Santa Catarina, Brasil. A realização deste trabalho foi autorizada pelo Comitê de Ética das instituições. As gestantes leram e assinaram o consentimento livre e esclarecido. Nenhum dos autores possui qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras dos equipamentos ou drogas citadas, assim como com seus concorrentes, não tendo recebido qualquer tipo de auxílio. O serviço de atendimento as gestantes foi realizado através de uma equipe multidisciplinar, contando com a participação de nutricionista, psicóloga, enfermeira e obstetra.

O diagnóstico de DMG foi estabelecido nas seguintes situações: glicemia de jejum para rastreamento e teste de tolerância oral à glicose com 75 g (TTOG 75 g) para diagnóstico, seguindo as orientações do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os valores utilizados para o diagnóstico de DMG foram a glicemia em jejum maior ou igual a 110 mg/dl e a glicemia de 2 horas após 75 gramas de glicose maior ou igual a 140 mg/dl (13).

Os critérios de inclusão no grupo controle foram: gestação única sem patologia concomitante (a qual pudesse interferir na terapêutica ou no resultado perinatal) e sem malformações. Já no grupo de estudo, os critérios de inclusão foram: pacientes com idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas, sem obtenção de controle glicêmico com 200 UI de insulina ao dia. Nessas pacientes do grupo de estudo iniciou-se terapêutica combinada de insulina e glibenclamida.

As pacientes foram acompanhadas por nutricionista, o qual determinou uma dieta individualizada para cada paciente, baseada em peso, altura e idade gestacional das mesmas. Após três a sete dias realizando dieta e atividade física, as pacientes foram submetidas a um perfil glicêmico, com determinação da glicemia em jejum e 1 hora pós-prandial (café, almoço e jantar). Os valores máximos aceitáveis das glicemias foram, 90 mg/dl em jejum e 120 mg/dl pós-prandial. Diante de um perfil glicêmico alterado iniciou-se a insulino terapia.

A dose de insulina inicial administrada foi baseada no peso atual e IG (0.7 UI/kg no 1º trimestre, 0.8 UI/kg no 2º trimestre e 0.9 UI/kg no 3º trimestre), a dose total foi dividida em quatro doses iguais, sendo a insulina regular administrada antes do café, almoço e jantar, e a insulina NPH administrada ao deitar (14).

No ambulatório, as pacientes colheram, a cada consulta, amostras de sangue para determinação da glicemia em jejum e 1 hora após a primeira refeição do dia. As mensurações das glicemias foram feitas através da glicemia capilar periférica. Quando um dos pontos ou ambos estavam alterados, foram coletadas novas amostras de sangue 1 hora após o almoço e jantar para completar o perfil glicêmico, e a dose de insulina foi reajustada. A dose de insulina foi aumentada semanalmente conforme o perfil glicêmico, sendo a dose máxima de insulina (NPH e regular) administrada de 200 UI ao dia.

Nas pacientes que atingiram a dose máxima de insulina

na presença de prematuridade (IG < 37 semanas), em regime de internação eletiva hospitalar foi associada (iniciada a administração) a glibenclamida, na dose 2.5 mg antes do café e almoço, aumentando 2.5 mg em intervalos de 7 dias até o controle glicêmico adequado, com dose máxima de 20 mg ao dia. A insulina e a glibenclamida foram fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O preenchimento do formulário de coleta foi realizado no período pós-parto. Todas as informações foram obtidas através da ficha clínica e dos registros das consultas de pré-natal portados pela paciente. Adotou-se a interrupção da gestação entre 37 e 39 semanas, conforme a rotina dos hospitais citados. As pacientes que possuíam controle glicêmico não adequado e fetos macrossômicos tinham sua gestação interrompida em 37 semanas de IG. Já as pacientes com bom controle glicêmico tinham sua gestação interrompida mais tarde, entre 38 a 39 semanas de IG.

Os dados maternos avaliados foram idade, paridade, IG de início do tratamento, índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional, sobrepeso (IMC \geq 26 kg/m² e < 29 Kg/m²) e obesidade (IMC \geq 29 kg/m²). Os resultados perinatais coletados foram à IG no momento do parto (calculado pelo método de *Capurro*), peso do recém-nascido (RN), frequência do RN grande para a idade gestacional (GIG) (com peso acima do percentil 90 em curva de crescimento) (15), glicemias na 1ª, 3ª e 6ª horas de vida do RN e frequência de hipoglicemia neonatal (glicemia < 40 mg/dl). Os RN foram avaliados durante o período de internação no pós-parto, não ultrapassando período de 48 horas.

Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados no programa SPSS. As variáveis foram inicialmente analisadas descritivamente. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas; para as variáveis quantitativas foram calculados os valores de média e desvio-padrão.

Para análise da hipótese de igualdade entre a média dos dois grupos utilizou-se o teste t de *Student*. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de *Fisher* (quando ocorreram frequências esperadas abaixo de 5) O nível de significância utilizado para os testes foi de 5% (16).

RESULTADOS

No grupo de estudo, composto pelas 18 pacientes (3.36%) que não obtiveram um controle glicêmico adequado com dieta e insulino terapia observou-se que o número de gestações anteriores, a presença de sobrepeso e obesidade foram maiores ($p < 0.05$). Tabela 1. O controle glicêmico com a associação de glibenclamida foi obtido em 17 (94.4%) pacientes. A dose mínima de glibenclamida utilizada foi de 5 mg ao dia, e 9 (50%) pacientes obtiveram controle glicêmico com esta dose. A dose média utilizada foi de 8.9 mg ao dia, e apenas 1 (5.5%) paciente utilizou a dose máxima de 20 mg ao dia e não obteve o controle glicêmico adequado.

Após a introdução de glibenclamida, a dose de insulina foi mantida na maioria (65.6%) das pacientes. Foi necessária a redução da dose de glibenclamida em 44.4% das pacientes devido a fenômenos hipoglicêmicos leves; nessas pacientes foi reduzida a dose média em 31 UI (DP=13.6). A hipoglicemia materna no início da associação foi controlada com a ingestão de carboidratos de absorção rápida.

Quando comparamos o grupo de estudo com o grupo controle (tratamento convencional), não encontramos diferença na IG no momento do parto, no peso do RN e na incidência

⁵Maternidade Darcy Vargas (MDV). R. Miguel Couto n. 44. CEP. 89.202-190, Anita Garibaldi, Joinville – SC.

⁶Hospital Dona Helena (HDH), Rua Blumenau n. 123. CEP. 89.204-250, América, Joinville – SC.

de hipoglicemia neonatal. O peso médio dos RN de ambos os grupos foi de 3.139 g (455 g). A presença de RN grandes para a idade gestacional (RN GIG) foi maior no grupo de estudo, porém sem significância estatística ($p=0.084$). No grupo de estudo não houve casos de fetos macrossômicos (peso fetal superior a 4 kg), enquanto no grupo controle foram registrados

17 casos. O tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) foi necessário em 3 RN, com tempo de permanência variando entre 2 a 5 dias. As principais causas de ingresso na UTI neonatal foram a hipoglicemia neonatal, deficiência ventilatória e prematuridade. Nenhum RN apresentou convulsão e não houve óbito perinatal no grupo de estudo. Tabela 2.

Tabela 1: Características das gestantes com DMG que associaram glibenclamida a insulino terapia e gestantes com tratamento convencional (dieta, exercícios e insulino terapia).

	Glibenclamida + Insulina Média (Desvio-padrão) (n=18)	DMG Média (Desvio-padrão) (n=535)	P
			0.062
Idade	32.2 (5.3)	29.5 (6.1)	0.036
Gesta	3.6 (2.6)	2.4 (1.7)	0.278
IG chegada	25.4 (6.3)	26.7 (8.2)	<0.02
IMC	28 (8.0)	25.6 (5.4)	<0.002
Sobrepeso	5 (27.8%)	47 (7.2%)	<0.002
Obesidade	5 (27.8%)	68 (10.5%)	

IMC: Índice de massa corporal; Gesta: número de gestações anteriores; IG chegada: idade gestacional de chegada ao ambulatório de diabetes e gestação; Sobrepeso: IMC entre 26 e 29 kg/m²; Obesidade: IMC > 29 kg/m².

Tabela 2: Características dos recém-nascidos das gestantes com DMG que associaram glibenclamida a insulino terapia e gestantes com tratamento convencional (dieta, exercícios e insulino terapia). Médias e desvio-padrão, números absolutos e percentagens.

	Glibenclamida + Insulina Média (Desvio-padrão) (n=18)	DMG Média (Desvio-padrão) (n=517)	P
IG no parto	37.3 (1.7)	37.6 (2.0)	0.43
Peso do RN	3.139g (455g)	3.143g (585g)	0.97
Hipoglicemia	3 (16.7%)	61 (9.5%)	0.452
GIG	4 (22%)	49 (7.7%)	0.084
UTI	3 (16.7%)	88 (13.8%)	1

IG no parto: Idade gestacional no momento do parto; Peso do RN: peso do recém-nascido; GIG: grande para a idade gestacional; UTI: unidade de terapia intensiva.

DISCUSSÃO

A gravidez saudável é caracterizada por várias alterações metabólicas, visando oferecer um ambiente favorável ao desenvolvimento e crescimento fetal sem prejuízo ao organismo materno. Perturbações sutis no metabolismo, durante a gravidez, podem trazer implicações não apenas para a mãe e para o feto, como também para as futuras gerações (17).

Vários autores encontraram bons resultados com a utilização de glibenclamida no tratamento do DMG (7,10,18). No estudo de Bertini *et al.*, das 24 pacientes que receberam glibenclamida, apenas 5 não obtiveram controle glicêmico. Em outro estudo, Silva *et al.* administrou glibenclamida em 32 pacientes, destas 24 obtiveram controle glicêmico adequado. Já no estudo de Langer *et al.*, a glibenclamida foi utilizada em 201 gestantes, e apenas 8 necessitaram de insulino terapia para o controle glicêmico. No grupo de estudo aqui relatado observamos que das 18 pacientes que utilizaram glibenclamida, apenas 1 não alcançou o controle glicêmico adequado, dado este que confirma os achados dos autores supracitados e reafirma a eficácia da glibenclamida no tratamento do DMG.

Analisando as características da população estudada, encontrou-se no grupo de estudo um maior número de gestações anteriores ($p=0.036$), de sobrepeso e obesidade ($p<0.01$).

A idade materna e o índice de massa corporal das gestantes do grupo estudado não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0.07$) quando comparados ao grupo controle. Uma hipótese para este achado é o pequeno número de pacientes estudadas.

A obesidade aumenta a resistência à insulina, visto que as gestantes obesas usam o dobro da dose habitual de insulina para obter o controle glicêmico (19). No grupo de estudo aqui avaliado 55.5% das gestantes tinham sobrepeso ou eram obesas (necessitando da associação da glibenclamida com a insulina, sendo que nas obesas as doses de insulina foram maiores) enquanto no grupo controle o sobrepeso estava presente apenas em 17.7% das pacientes ($p<0.02$).

Obteve-se controle glicêmico adequado, caracterizado pela glicemia de jejum menor que 90mg/dl ou pós-prandial menor que 120mg/dl, com a associação de glibenclamida e insulina na maioria das pacientes do grupo de estudo (94.4%). Nos estudos que utilizaram apenas glibenclamida para tratamento do DMG, a taxa de controle oscilou entre 82 a 96% (2,7,8,10,18,20,21).

A incidência de hipoglicemia materna foi maior nas gestantes tratadas com insulino terapia isolada (20%) quando comparadas com as gestantes tratadas com esquema tera-

pêutico de associação, insulina e glibenclamida (grupo de estudo) (2%) (11). Neste estudo, a incidência de hipoglicemia materna em pacientes do grupo de estudo foi de 44.4%, índice esse superior ao encontrado na literatura mundial, isso devido ao início da glibenclamida em pacientes em uso de insulina. No início a glibenclamida associada à insulina reduziu muito a glicemia das pacientes, reduzindo a quantidade de insulina necessária, o que foi posteriormente regulado com a diminuição da quantidade de insulina administrada. Mesmo assim, não houve casos de hipoglicemia severa.

O estudo teve concordância com outros estudos similares quanto ao peso dos RN, exceto quando analisamos a presença de RN GIG. Esta foi registrada em 22% do grupo de estudo, número superior aos encontrados na literatura, os quais oscilam entre 2.78% a 19%, tanto nas gestantes tratadas com insulina quanto nas gestantes que utilizaram glibenclamida (10,18, 21). A demora para obtenção do controle glicêmico adequado pode justificar essa diferença.

Sabe-se que a glicose materna atravessa a barreira placentária, estimulando em excesso o pâncreas fetal, e a interrupção do aporte glicêmico materno no pós-parto imediato, resulta na hipoglicemia neonatal (21). A hipoglicemia neonatal ocorreu em 16.7% dos RN, dado semelhante aos encontrados na literatura, tanto nas usuárias de insulina quanto nas de glibenclamida, que oscilam entre 31% a 26.7% (7,8,19,10). Outros autores tratando DMG de forma convencional (dieta, exercícios e insulino-terapia) encontraram entre 25% a 40% de hipoglicemia neonatal, valores superiores aos registrados neste estudo (22). Alguns autores citam que, se considerarmos as hipoglicemias assintomáticas este número se eleva para 70% (23).

Apesar da mortalidade perinatal ser quatro vezes maior em gestantes portadoras de DMG (24), não houve óbito, nem complicações de hipoglicemia severa como convulsões, na população perinatal estudada.

CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar do pequeno número de gestantes estudadas, fato esse decorrente da baixa incidência do problema, a associação de glibenclamida e insulina em gestantes com DMG de difícil controle glicêmico foi necessária em múltiparas com sobrepeso, sendo efetiva para o controle glicêmico adequado, e obtendo-se bons resultados perinatais.

Referências

- Buchanan T, Coustan D. **Diabetes Mellitus**. 1995; 4: 29-60.
- Cunningham F, MacDonald P, Gant N. **Diabetes**. 2001; 21: 1359-81.
- Langer O. Oral Hypoglycemic Agents and Pregnant Diabetic: "From Bench to Bedside". **Semin in Perinatol**. 2002; 26(3): 215-24.
- Elliot B, Langer O, Scenker S, Johnson R. Insignificant transfer of Glyburide occurs across the human placenta. **Am J Obstet Gynecol**. 1991; 165: 807-12.
- Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. **Am J Obstet Gynecol**. 2006; 195(1): 270-74.
- Koren G. Glyburide and fetal safety: transplacental pharmacokinetic considerations. **Reprod Toxicol**. 2001; 15(3): 227-29.
- Bertini A, Silva J, Taborda W, Becker F, Beber F, Viesi J, Aquim G, Ribeiro T. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. **J Perinat Med**. 2005; 33 (6): 519-23.
- Coetzee E.J, Jackson W.P.U. Oral hypoglycaemics in first trimester and fetal outcome. **S Afr Med J**. 1984; 65(16): 635-37.
- Langer O. Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glycemic Control. **Endocrinol Metab Clin N Am**. 2006; 35(1): 53-78.
- Silva J, Bertini A, Taborda W, Becker F, Beber F, Aquim G, Viesi J. Glibenclamida no Tratamento do Diabete Melito Gestacional em Estudo Comparado à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2007; 51(4): 541-46.
- Tran N, Hunter S, Yankowitz J. Oral Hypoglycemic Agents in Pregnancy. **Obstet Gynecol Surv**. 2004; 59(6): 456-63.
- Turok D, Ratcliffe S, Baxley E. Management of Gestational Diabetes Mellitus. **Am Fam Physician**. 2003; 68(9): 1767-72.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabetes Gestacional**. 2002; 1: 24-26.
- Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. **Obstet Gynecol Surv**. 2000; 55(6): 337-39.
- Goulart A.L. **Caracterização da população neonatal**. 2004; 1: 3-11.
- Rosner B. **Fundamentals of Biostatistics** 1986; 2: 1-584.
- Jovanovic L, Pettitt, D. Gestational Diabetes Mellitus Gestacional. **JAMA**. 2001; 286: 2516-18.
- Langer O, Conway D.L, Berkus M.D, Xenakis E.M.J, Gonzales O.R.N. A comparison of glyburide and Insulin in women with Gestational Diabetes Mellitus. **Obstet Gynecol Surv**. 2001; 56(3): 126-27.
- Jovanovic L. Achieving Euglycaemia in Women with Gestational Diabetes Mellitus. **Drugs**. 2004; 64(13): 1401-17.
- Kremer C.J, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**. 2004; 190(5): 1438-39.
- Kalhan S, D'AngelO L, Savin S, Adam P. Glucose Production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for the human fetus. **J Clin Invest**. 1979; 63(3): 388-94.
- Falls J, Milio L. **Endocrine disorders of pregnancy**. 2002; 2: 19-58.
- Meneses J. A, Diniz E.M.A, Simões S. A, VAz F.A.C. Morbidade neonatal em recém-nascidos de mães com diabetes gestacional. **Pediatria**. 1999; 21: 30-36.
- Banerjee S, Ghosh U.S, Banerjee D. Fetomaternal complications in pregnancies with diabetes mellitus: association with the amount of insulin requirement, mean terminal blood glucose and HbA1C levels. **J Indian Med Assoc**. 2003; 101: 728-40.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Endereço para correspondência:
Jean Carl Silva
Rua Oscar Schneider n. 205, casa 10.
CEP 89203-050 Joinville – SC

Recebido em 09-06-2008
Revisado em 16-06-2008
Aceito em 23-06-2008

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.
- 13** Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.
- 14** Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.
- 15** Definição estrutural dos principais tipos de artigos
- Artigos Originais**
São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.
- Artigos de Revisão**
São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.
- Artigos de Atualização ou Divulgação**
Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.
- Relato de Caso**
Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.