



# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 4 - NÚMERO 1

DEZEMBRO, 2003

[www.endocrino.com](http://www.endocrino.com)



**Cintura > 102cm  
IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>**

**Até eu?**

## Até um Santo sofre influências do meio ambiente...

Dezembro é um mês mágico para as crianças de todo o mundo cristão. Quem não se lembra da ansiedade da espera pelo presente mais precioso do mundo, os bilhetes, a promessa de ser, pelo menos por um tempo, uma criança obediente, pois, Ele tem guardado no bolso a lista de todas as crianças classificadas como boas ou más.

A figura de *Father Christmas*, Papai Noel, *Père Nel*, *Santa Claus*, é baseada na figura de São Nicolau que, de família muito rica, decidiu ser bispo aos 17 anos entrando para o mosteiro na cidade de Myra, local onde atualmente fica a Turquia. Aos 30 anos tornou-se bispo de Myra e, segundo a lenda, suas roupas vermelhas enfeitadas de branco tem origem nas suas vestes eclesiásticas. Rico, distribuía em uma determinada data presentes e guloseimas para as crianças. Nesta época ainda era descrito com um homem baixo, magro, com facies de duende, vestido de vermelho com um grande gorro de pele de animal para aquecê-lo do frio.

Até o século 11 sua história ficou no esquecimento, quando então Santa Claus foi ressuscitado na cidade italiana de Bari, que passou a celebrar a data da sua morte no dia 6 de dezembro, sendo que este dia passou a ser uma data para troca de presentes entre a família e os amigos.

Durante a reforma protestante, Lutero fez de tudo para jogar a figura do velho Noel no anonimato, no que teve sucesso em alguns países europeus.

A primeira menção do velhinho na América foi em 1773, iniciando-se a devoção ao Espírito do Natal de nossos tempos. Em 1809 ele ressurgiu mais alto, mais velho, e pasmem, o sedentarismo e os tempos modernos estavam fazendo dele um homem obeso. Tornou-se desde aquela época uma figura interessante, pois, neste período não era muito comum encontrar pessoas com grande peso. Sua roupa tornou-se mais sofisticada ganhando um cinto largo de couro preto e um gorro também vermelho, emoldurado pela pele branca, como se fosse uma coroa. Sua barba estava mais farta, comprida e branca, como flocos de neve. Já haviam caricaturas mostrando o bom velhinho em seu trenó puxado por uma rena. Nesta época aventava-se a hipótese de que sua casa fosse no Polo Norte e seu trenó, com o passar dos anos, ganhou sete novas e fortes renas dispostas a agüentar o peso de Noel e dos presentes. Desenhos mostravam-no descendo pelo chaminé das casas para deixar os presentes para as crianças comportadas, e a data de comemoração de sua chegada coincidiu com o nascimento de Cristo no mundo cristão.

Em 1925 uma rádio finlandesa anunciou com grande alarde durante o programa infantil denominado *Children's Hour*, comandado pelo Uncle Markus, que a morada de Santa Claus havia sido descoberta naquele mesmo país na misteriosa Lapônia, a terra da Aurora Boreal e do Sol da Meia Noite. Lá ele vivia com a Sra. Noel cercado de seus amigos duendes. Sua casa foi construída em cima do monte Ear, que media cerca de 500 metros de altura. Foi chamado de Ear porque era cercado de 3 orelhas que funcionavam como satélites para captar os recados das crianças de todo o mundo.

Não trabalhava 364 dias do ano, ficando só a dormir e fazendo HO HO, comendo salmão, tortas de cereja e de maçã feitas por sua esposa, que também passava o ano fazendo um grosso cobertor de lã que era usado para agasalhar suas pernas na noite fria do Natal. Assim nosso velhinho adiantou-se a sofisticação da medicina atual, mostrando o que o sedentarismo e alimentação em exagero podem fazer com o ser humano, mesmo que ele seja santo!

Em 1822 ganhou um novo emprego que o deixava mais sedentário ainda, sentado o dia todo nas Lojas Harper's, e com isso tornou-se um dos primeiros garotos-propaganda da Idade Moderna.

O comércio começou usar sua figura para vender cada vez mais brinquedos, consagrando o dia 24 de dezembro como o dia mundial da troca de presentes. Em 1931 Noel já era um *pop star*, sendo contratado pela Coca-Cola como *top model*

exclusivo. Um famoso desenhista, Hardom Sundlom, trabalhando para a indústria de refrigerantes resolveu dar sofisticação ao modelo caipira laponiano. Para isso ele teve que se tornar um verdadeiro norte americano, cresceu ainda mais, tornou-se um grande obeso, ganhou uma bonita cintura maior que 100 cm, um *facies* avermelhado de lua cheia adquirindo com isso um fenótipo mais bondoso. Contava agora, para ajudar a puxar seu trenó e seu novo peso, uma rena bonita, inteligente, com um nariz vermelho que iluminava o caminho gelado de Noel, sendo que alguns anos depois os Estúdios Disney deram-lhe o nome de Rudolf.

Estava reinventado o Papai Noel dos tempos modernos, portador de um síndrome raro que, anos depois, foi designado por Reaven como Síndrome X. A propaganda industrial reformou o seu antigo visual, o que serviu para torná-lo um dos homens mais populares de toda a América.

Ainda hoje no dia 24 de dezembro crianças esperam o bondoso e obeso velhinho entoando o hino de Natal.

*Let there be more helpful elves  
We shall care for them ourselves  
Let them help us make the toys  
For all the little girls and boys*

Feliz Natal a todos !

E um 2004 maravilhoso! Nós, Brasileiros, merecemos um pouco de Paz e Esperança !

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Juliana Filus Coelho

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

### **Sites de referência para consulta sobre Santa Claus**

1. <http://www.snopes.com/cokelore/santa.asp>

Urban Legends by Barbara and David P. Mikkelson 1995-2003 Acessado em 11-2003

2. <http://www.lone-star.net/mall/main-areas/santafaq.htm> Acessado em 12-2003

3-<http://www.the-north-pole.com/index.htm>. Acessado em 12-2003

**Endocrinologia & Diabetes  
Clínica e Experimental**

Editor Chefe

Miraluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André F Piccolomini (UTP)  
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)  
João Carlos Repka ( HAC )  
Maria Augusta Zella (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Salmo Raskin ( PUC-PR- FEPAR )  
Telma L. Skare ( FEPAR )  
Wilson Eik Filho ( UEM )

Editores convidados

Ailema L. Frank (FEPAR)/*IN MEMORIAN*  
Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmarillo (HAC)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Gleyne L.K.Biagini (FEPAR)  
Hans Graf (UFPR)  
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A B. Borba ( HUEC )  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões  
(PUCPR, UFPR)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama ( FEPAR )  
Stênio L.Camacho (FEPAR)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz  
(Bibliotecária FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.  
Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616  
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3  
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970  
e-mail: edipar@edipar.com.br  
Revisão final: GEED-HUEC  
Diagramação: Miraluci R. Gama  
Sergio Augusto de Lima  
Juarez Borato

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



Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:  
R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.  
Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.  
site: www.endocrino.com  
e-mail: endocrinohuec@ig.com.br  
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

## Sumário

<b>Editorial</b> .....	163
<b>Artigos originais</b>	
Educação em Diabetes: Relação entre Condutas Paternas e Comportamento Infantil no Manejo do Diabetes Tipo 1 .....	166
Perfil de Pacientes Portadores de Afecções Tireoidianas Atendidos no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.....	170
Tópicos em Clínica Médica: Dosagem de Imunoglobulina A Sérica e Atividade Inflamatória em Pacientes Portadores de Espondiloartropatias Seronegativas.....	173
<b>Relato de Casos</b>	
Insulinoma.....	176
Síndrome de Seckel.....	180
<b>Contribuição Original</b>	
Endocrinologia Experimental: Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal na Pele -Estudo Experimental em Ratas.....	184
<b>Artigo de Revisão</b>	
Tibolona Versus Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na Menopausa.....	188
<b>Contribuição Científica</b>	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – Avanço na Patogenia e Novas Perspectivas de Tratamento.....	195
<b>Contribuição Original</b>	
Técnica de Proteção Cerebral na Angioplastia e “Stent” de Carótida – Um procedimento eficaz contra embolia.....	200

**Capa:** Banco de Imagens - Editora Paranaense

# EDUCAÇÃO EM DIABETES

## ARTIGO ORIGINAL

### RELAÇÃO ENTRE CONDUTAS PATERNAS E COMPORTAMENTO INFANTIL NO MANEJO DO DIABETES TIPO 1

PATRÍCIA GUILLON RIBEIRO<sup>1</sup>  
DENISE CERQUEIRA LEITE HELLER<sup>2</sup>

Descritores: Diabetes Mellitus, Criança, Pais  
Key-words: Diabetes Mellitus, Child, Parents

#### Resumo

A incidência de doenças crônicas infantis vem crescendo de forma preocupante nos dias atuais. Entre elas, está o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), que é responsável por gerar nos pais dos jovens pacientes grande impacto, acompanhado por uma série de sentimentos e comportamentos que podem levar à algumas dificuldades para o desenvolvimento infantil. Nesse processo de descoberta da doença, habitualmente, os pais se mostram mais abalados do que a própria criança que, muitas vezes, não compreende exatamente o que está acontecendo. O presente estudo foi realizado com 15 pais de pacientes que tinham sido diagnosticados com DM1 na idade de 0 a 15 anos, todos atendidos no Centro de Diabetes de Curitiba. A pesquisa teve como objetivo identificar as reações dos pais frente à nova realidade imposta pela doença e avaliar as mudanças na conduta paterna em relação ao comportamento da criança. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 166-169**

#### Abstract

Nowadays the number of child with chronic diseases is increasing in a worrying way. Diabetes type 1 is one of the most important of those diseases, because its special impact on parent' behavior: it causes many changes in their behavior that can result in some important effects in the development of the child. During the disease discovering process, the parents are more affected then the child. In most cases the child doesn't have the complete idea about what is really affecting him (or her). This study was developed with 15 parents of child that was diagnosed as diabetics when they were 0 to 15 years old. All of them are being assisted by Centro de Diabetes de Curitiba team. The research main target was to identify the parents reactions face to the new reality imposed by Diabetes and evaluate the changes in the parents behavior face to the child behavior. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 166-169**

#### Introdução

O Diabetes é uma doença crônica que vem sendo divulgada nos meios de comunicação cada vez com maior frequência. Entretanto, o desconhecimento a seu respeito ainda é grande. Muitas pessoas associam a incidência do Diabetes à idade avançada e à obesidade. Essa falta de informação adequada constitui um dos fatores responsáveis por gerar ansiedade nos pais de crianças diabéticas que não sabem exatamente com o que estão lidando e como reagir a essa nova realidade. Soma-se a isso o fato do diagnóstico ser feito, com grande frequência, após uma situação de emergência na qual a criança apresenta sintomas graves e difíceis de serem identificados pela família<sup>5</sup>.

O progresso da ciência tem contribuído, entre outras

coisas, para a evolução no tratamento de doenças crônicas infantis. Hoje, diferente de períodos anteriores, não se tem tantas notícias a respeito de mortes infantis por determinadas patologias crônicas<sup>11</sup>. Contudo, a ênfase na busca por maneiras de melhorar a qualidade de vida dos pacientes infantis determina a necessidade de adaptação a novos hábitos e novos estilos de vida para os quais nem sempre a família está preparada. Essa mudança envolve a criança e seus pais que também se encontram frente a frente com uma nova realidade e se deparam com um sentimento imenso de desamparo e incapacidade de controlar a situação inesperada que estão vivendo.

A descoberta do Diabetes em uma criança, é sempre um evento traumático para a família. É comum que surja nos pais sentimentos como culpa pela participação hereditária na doença: "(...) é um sentimento profundo que aliado às necessidades naturais de cuidados e a maior vulnerabilidade da criança, sobretudo à hipoglicemia, resulta em superproteção, o que interfere no desenvolvimento da personalidade da criança"<sup>3</sup>.

No caso do DM1, os pais são os principais envolvidos no manejo do tratamento e do comportamento infantil em relação à doença. Com frequência, o tratamento requer mudanças importantes no estilo de vida de toda a família o que implica no aumento de critérios a serem observados pelos pais no que diz respeito ao processo de educação infantil.

A família é o principal ambiente no qual a criança desenvolve suas habilidades comportamentais de interação com o ambiente. A influência do sistema familiar permanece mesmo durante a vida adulta de seus membros<sup>4</sup>. Por essa razão, no caso de crianças, é importante que se avalie as características do paciente e as peculiaridades de seus pais ao se trabalhar o manejo do tratamento<sup>1</sup>.

O comportamento paterno é fundamental no processo de desenvolvimento das crianças. São eles os principais mantenedores do comportamento infantil e, ao mesmo tempo, responsáveis pela modificação do mesmo<sup>6</sup>. As crianças, muitas vezes, não apresentam desenvolvimento suficiente para compreenderem a doença e o manejo das exigências impostas pelo tratamento. É a partir da observação do comportamento paterno que a mesma estabelece seus conceitos a respeito da realidade e aprende a lidar com as exigências do ambiente. Diferentes estudos têm se dedicado à influência do comportamento dos pais no comportamento infantil de adesão ao tratamento<sup>1,2,11</sup>.

O fato de a aprendizagem infantil ser construída a partir da observação da conduta paterna é um dos principais fatores que tornam o papel dos pais determinante na adaptação da criança ao Diabetes. São eles os mediadores das informações para a mesma: "(...) o efeito do contexto sobre o

<sup>1</sup>Psicologia Clínica Infantil do Centro de Diabetes de Curitiba . Mestrado de Psicologia da Infância e Adolescência da Universidade Federal do Paraná- UFPR

<sup>2</sup>Psicologia Experimental, Disciplina de Psicologia da Universidade Tuiuti do Paraná UTPR

E-mail : patibhmg@yahoo.com.br

ajustamento da criança é mediado pelas variáveis de manejo familiar<sup>7</sup>. A participação do cuidador primário no tratamento pediátrico tem sido considerada determinante no processo de desenvolvimento comportamental do paciente que necessita de suporte para lidar de maneira adequada com as exigências do tratamento.

Em pesquisa realizada em 1998, os autores comprovaram a importância da participação dos pais na maneira como a criança se comporta em relação à doença. A pesquisa concluiu que o controle glicêmico é melhor obtido por pacientes que tiveram nos pais um bom suporte emocional, ao passo que os mesmos sem esse suporte, não apresentaram comportamentos compatíveis com os critérios de adesão ao tratamento do Diabetes tipo 1. Aqueles pais que foram capazes de solucionar seus conflitos pessoais em relação ao diagnóstico, foram os que tiveram maior disponibilidade para acompanhar adequadamente o diabético sendo responsivos, atentos às necessidades do tratamento e, ao mesmo tempo, às emoções infantis de insegurança e raiva diante daquilo que é novo para elas<sup>2</sup>.

Diante dos riscos que a criança corre com o desequilíbrio das taxas glicêmicas, os pais aprendem que a única forma de mantê-la bem, sem sintomas de hiper ou hipoglicemia, é controlando-a. Dessa forma, a tendência maior é a de que aprendam a se comportarem como super protetores o que pode trazer benefícios, mas também prejuízos para o desenvolvimento psicossocial infantil. “O pai e a mãe atenciosos que guiam e dirigem todos os aspectos da vida da criança transmitem-lhe a idéia de que o mundo é cheio de perigos que ela não pode enfrentar. A superproteção passa a mensagem ‘Você não é competente’ e não ‘Você é amado’”<sup>8</sup>.

Para o paciente, a descoberta do Diabetes também é vivida como uma situação difícil já que o tratamento exige determinadas limitações nem sempre fáceis de serem aceitas e obedecidas. Ela passa a ser controlada em todas as suas atividades de forma que os pais possam evitar a recorrência de uma situação aversiva como a hospitalização. A criança pode vir a se sentir insegura já que interpreta a conduta paterna como sendo indicativo de que alguma coisa de muito errada está lhe acontecendo. Dessa forma, tem sua auto-estima rebaixada o que traz prejuízos para seu processo de socialização e desenvolvimento, já que passa a se perceber como incapaz de manejar seu próprio comportamento.

Levando em consideração a importância que a literatura especializada vem dando à participação dos pais no processo de adaptação da criança ao Diabetes, e a comprovação de que a conduta paterna é de fato determinante nesse processo, o presente estudo teve por objetivo identificar as reações dos cuidadores primários frente ao diagnóstico. Além disso, objetivou-se observar a avaliação dos próprios pais no que diz respeito às condutas utilizadas para adaptação à nova realidade e às mudanças que efetuaram em seu próprio comportamento em decorrência da descoberta do Diabetes infantil.

## Método

Para a realização da pesquisa, foram entrevistados 16 pais de crianças ou adolescentes diabéticos tipo 1, pacientes do Centro de Diabetes de Curitiba. Os pacientes deveriam ter sido diagnosticados até a idade máxima de 18 anos.

O questionário<sup>4</sup> construído como instrumento para a realização da entrevista, foi composto por 21 questões semi-abertas referentes à época do diagnóstico e à reação dos pais e da criança à realidade inesperada. O presente

instrumento foi elaborado a partir de extensa pesquisa bibliográfica realizada pelas autoras.

Um dado importante a ser destacado é a participação das mães na entrevista: 90% das pessoas que se disponibilizaram a responder aos questionários, eram mulheres, mães dos pacientes em questão. Os questionários foram entregues nas casas de cada um dos participantes mediante contato telefônico anterior para autorização, e recolhidos no prazo de uma semana.

## Resultados e Discussão

Como já mencionado no presente estudo, o Diabetes, assim como outras doenças crônicas, impõem ao paciente e à sua família mudanças definitivas em seus hábitos de vida. Para tanto, as pessoas envolvidas passam por um duro período de adaptação que é determinado conforme as peculiaridades de cada um e das estratégias de enfrentamento que serão utilizadas. Como cada sujeito irá lidar com os resultados dessa etapa de adaptação e quais as crenças e regras que vão ser estabelecidas para coordenar seu comportamento desse período em diante, dependerá da forma como passou por esse início. “A adaptação do ser humano na luta cotidiana pela sobrevivência depende, entre outros aspectos, do uso e da adequação de estratégias às demandas impostas pelas diferentes situações vivenciadas”<sup>9</sup>.

No caso específico do Diabetes tipo 1 que atinge, em grande parte, crianças em período escolar, os pais têm importante influência na construção do repertório comportamental infantil. Os adultos, principalmente nessa etapa, são modelos para a criança construir sua relação com o mundo que a rodeia. Em se tratando da presença de uma variável nova que exige adaptações fundamentais para o bom manejo da doença de ambos os envolvidos, esse período de estruturação se torna ainda mais delicado.

É importante observar que o processo de desenvolvimento da criança se dá principalmente através das relações que a mesma estabelece com aquelas pessoas que lhe são significativas. A partir da interação com as outras pessoas e com o ambiente ao seu redor, a criança constrói sua maneira de se comportar e sua auto-estima: “(...) a aquisição de habilidades, tais como a de comunicação e a de regulação das emoções, é influenciada pelas relações com pessoas significativas, próximas à criança. As relações constituem a base que permite à criança a desenvolver sua autonomia”<sup>10</sup>. Uma relação segura com os pais permite que a criança explore o meio, além de favorecer o desenvolvimento de um senso de competência no indivíduo.

Sabendo-se que o jovem desenvolve seu relacionamento com o mundo a partir da sua interação com os pais e que o conhecimento de si mesma e, portanto, sua auto-estima, é construído a partir dessa interação entre pais e filhos, portanto é importante que os pais também estejam atentos ao próprio comportamento.

Os resultados obtidos na presente pesquisa demonstram que a reação dos pais ao diagnóstico do Diabetes é diferente daquela que as crianças apresentam: as respostas paternas ao diagnóstico são muito mais intensas do que a das crianças como demonstrado nas tabelas 1 e 2. Muitos pais, ao serem questionados quanto as reações diante do diagnóstico, mencionaram comportamentos de desespero por se tratar de uma doença ainda sem cura. A idéia de que a criança “ficará doente para sempre” é mais forte do que a de que ela poderá ter uma vida normal se tomar os cuidados devidos com o tratamento, medidas que deveriam ser seguidas por qualquer pessoa, independente da condição de saúde.

Tabela 1 – Reação dos pais frente ao diagnóstico

Reações ao diagnóstico	Respostas
Tranquilidade	-
Desespero	10
Preocupação	10
Pânico	1
Choque	1
Susto	1
Revolta	1

Tabela 2 – Reação da criança frente ao diagnóstico

Reação da criança	Respostas
Não entendeu o que estava acontecendo	7
Ficou assustada	1
Ficou triste	4
Isolou-se das outras crianças	1
Ficou irritada e agressiva	2
Não se abalou	1

Aquelas crianças que foram diagnosticadas com o Diabetes na faixa de idade entre 0 e 5 anos, não apresentaram reação imediata diante da doença já que não tinham idade suficiente para a compreensão exata da realidade. De acordo com os dados obtidos pela pesquisa, aqueles pacientes que foram diagnosticados com Diabetes na faixa de idade acima dos 7 anos, apresentaram mudanças de comportamento.

As principais mudanças no comportamento infantil, observadas pelos pais estão relacionadas na tabela 3. Note-se que muitas crianças não reagiram de maneira positiva à nova realidade. A conduta de se isolar pode dizer respeito ao conceito que a criança está construindo quanto a si mesma além de sinalizar a relação que está estabelecendo com a doença. Entretanto, como o presente estudo focalizou a entrevista com os pais, o repertório comportamental infantil não foi aprofundado permitindo a continuidade do estudo em uma segunda etapa de forma a entrevistar as próprias crianças.

Tabela 3 – Mudanças observadas no comportamento infantil

Comportamento observado	Respostas
Ansiedade	1
Se isolou	7
Houve ganho de peso	1
Agressivo	1
Não aceitou o Diabetes	1
Mostrou interesse no assunto	1

À medida que as crianças crescem, os procedimentos e limitações impostos pelo tratamento passam a ser bastante aversivos gerando dificuldades na adaptação e reações como revolta e agressividade. Normalmente, as respostas emocionais das crianças estão relacionadas aos

procedimentos e não a doença em si, o que comprova o papel fundamental do manejo paterno. Se os pais têm conduta adequada quanto ao estabelecimento de limites e garante espaço para a expressão emocional infantil, provavelmente as reações ao tratamento são menores e mais adequadas.

Nota-se que ao serem questionados sobre as mudanças que perceberam em seu comportamento em relação à criança, como ilustrado pela tabela 4, alguns pais identificaram-se como esforçando-se para não aborrecer a criança de modo a compensá-la das limitações impostas pela própria doença.

Tabela 4 – Mudanças no comportamento dos pais

Ocorrência de mudanças	Respostas
Houve	12
Não houve	3

Tabela 5 - Mudanças percebidas no comportamento dos pais

Mudanças observadas	Respostas
Tornaram-se superprotetores	2
Mais compreensivos	4
Nunca mais dormiu uma noite inteira	1
Fazem sempre o que a criança gosta	1
Estão menos pacientes	1
Insegurança	1
Mais preocupados	9
Mais observadores	2

A permissividade e a falta de limites que os pais acabam por adotar na sua interação com a criança a fim de poupá-la de mais situações que lhe sejam desagradáveis, ao contrário do que acreditam, pode terminar por prejudicar a imagem que a criança ainda está construindo de si mesma. "Pais excessivamente protetores, ou pais que se recusam a estabelecer limitações, fazem com que as crianças se sintam inadequadas e não amadas. Essas atitudes são negativas para a auto-estima, que por sua vez afeta a motivação de aprender<sup>8</sup>.

A criança que desenvolve uma baixa auto-estima pode ter idéias próprias, mas não as coloca em práticas em busca de segurança e torna-se dependente de outros, incapaz de dar seus próprios passos. Se torna mais sensível à crítica porque já se julgou negativamente o que dificulta que se arrisque em novas situações. A criança com Diabetes que percebe os cuidados excessivos dos pais acaba por se isolar das outras crianças, inclusive, por se achar diferente. Portanto, o risco dela não se envolver com outras crianças, não desenvolvendo a socialização, e limitar-se à presença dos pais aumentando a sua dependência, é grande.

## Conclusão

Diante da constatação de que os pais têm participação fundamental no processo de adaptação infantil ao novo contexto imposto pelo Diabetes tipo 1 e de que a reação dos mesmos frente ao diagnóstico é determinante na maneira como irão lidar com a criança, com o tratamento e com o controle do mesmo, é importante que os profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidado do Diabetes infantil estejam

atentos a essas variáveis a fim de orientar e minimizar a ansiedade paterna. Dessa forma, pretende-se diminuir o impacto da doença na vida cotidiana infantil e no desenvolvimento da criança.

Viabilizar espaço para que os pais se expressem quanto às suas emoções e sejam orientados pode ser uma estratégia importante na busca da adesão infantil ao tratamento, além de possibilitar o manejo adequado do comportamento da criança. Possibilitar o aprendizado de novas estratégias efetivas para lidar com as mudanças impostas pelo Diabetes, é fundamental para que haja, além da adesão ao tratamento, a manutenção da qualidade de vida do diabético e de sua família.

O presente trabalho manteve seu foco de investigação no comportamento paterno, entretanto, durante o processo de construção do estudo ficou clara a importância, como anteriormente mencionado, de se trabalhar com as crianças. É importante que se pesquise as reações e emoções relacionadas à doença segundo o ponto de vista infantil.

#### Agradecimentos

À equipe de saúde do Centro de Diabetes de Curitiba, em especial, aos médicos endocrinologistas Dr. Edgard d'Ávila Niclewicz e Dr. Mauro Scharf Pinto.

#### Referências:

- 1- ARRUDA P.M; ZANNONC.M.L.C **Adesão ao tratamento pediátrico da doença crônica: evidenciando o desafio enfrentado pelo cuidador** 2001 Santo André,SP: Esetec Editores Associados p.1-27
- 2- MARTIN M.T; KITZMANN K.M; JOHNSON S.M; EMERY R.E Parent-child relationships and insulin-dependent Diabetes Mellitus:observational ratings of clinically relevant dimensions **Journal of family psychology**;1998, 12(1) 102-111
- 3- DAMACENO L Problemas psicossociais e econômicos que influenciam na educação e tratamento do paciente portador de Diabetes; 2000, www.diabeteson.com.br
- 4- NOVAK G. **Developmental Psychology: dynamical system and behavior analysis**; 1996, Context Press: Reno
- 5- RIBEIRO P.G & HELLER D.C.L Relação entre crianças diabéticas e seus pais e as conseqüências no comportamento social infantil **Diabetes Clínica**; 2003, 7(1) Atibaia,SP
- 6- ROCHA M.M & BRANDÃO M.Z.S A importância do autoconhecimento dos pais na análise e modificação de suas interações com os filhos In Delitti,M. (org) **Sobre comportamento e cognição**; 2001, Santo André,SP: Esetec Editores Associados
- 7- PATTERSON G.; REID,J.; DISHION T **Antisocial boys:comportamento anti-social**; 2002, Santo André,SP: Esetec editores associados p.91-113
- 8- BRIGGS D.C **A auto-estima do seu filho**; 2000, São Paulo,SP: Martins Fontes p.47-58
- 9- CAMPOST.N; DEL PRETTE Z.A.P (Sobre)vivendo nas ruas: habilidades sociais e valores de crianças e adolescentes **Psicologia: reflexão e crítica**; 2001
- 10- CARVALHOA M Fatores contextuais na emergência do comportamento de cuidado entre crianças **Psicologia: reflexão e crítica**; 2001
- 11- RIBEIRO P.G; HELLER D.C.L **A influência do autoconhecimento dos pais para a aquisição de repertório comportamental em crianças diabéticas**; 2001, Monografia de pós graduação em Psicologia Clínica

Recebido em 30-10-2003

Revisado em 06-11-2003

Aceito em 17-11-2003

# ARTIGO ORIGINAL

## PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE AFECÇÕES TIREOIDIANAS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA

RICARDO RIBEIRO GAMA<sup>1</sup>  
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA<sup>2</sup>  
MARCUS RIVABEN WINHESKI<sup>1</sup>  
ANDERSON DALLA BENETTA<sup>1</sup>  
RODRIGO HARITSCH<sup>1</sup>  
JOÃO CARLOS SIMÕES<sup>1</sup>

Descritores: Glândula Tireóide, Doenças Cirúrgicas da Glândula Tireóide, Estatísticas Demográficas  
Key-Words: Thyroid Gland, Surgical Diseases of Thyroid Gland, Demographic Statistics

### Resumo

Os autores mostram, através de estudo retrospectivo, a experiência dos últimos quatro anos no atendimento de pacientes portadores de patologias cirúrgicas da glândula tireóide. Os dados demográficos e histopatológicos são condizentes com os da literatura. Nota-se um grande número de pacientes que não retornam devidamente às consultas ambulatoriais previamente agendadas. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 170-172**

### Abstract

The authors show their experience in dealing with surgical diseases of thyroid gland during the last four years. The demographic and pathological points sample match with data literature. There are a great number of patients that do not come back to their medical consults previously scheduled. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 170-172**

### Introdução

É grande o número de pacientes portadores de afecções cirúrgicas da glândula tireóide atendidos em hospitais onde há um Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. A maior parte das patologias ocorrem no sexo feminino, em faixa etária variável, sendo, mais frequentes, nas quarta e quinta décadas de vida, o que pode variar dependendo da doença em questão<sup>1,2,3</sup>. As afecções mais comumente vistas são as benignas, representadas neste estudo por adenomas e bócios seguidas das malignas as quais, na grande maioria, são tumores bem diferenciados<sup>2,3,4</sup>.

Nos centros onde existe um Serviço de Endocrinologia, grande parte destes pacientes são encaminhados deste setor ou são provenientes de postos de saúde ou hospitais outros onde não há cirurgião com experiência em realizar tireoidectomias. Os pacientes deste trabalho foram atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço pelos médicos pertencentes ao mesmo e residentes de cirurgia oncológica em treinamento. O seguimento após a cirurgia é feito tanto no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, como no Serviço de Endocrinologia do mesmo hospital.

### Objetivo

O objetivo deste estudo é relatar a casuística do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e Faculdade Evangélica do Paraná, traçar o perfil dos pacientes portadores de patologia tireoidiana cirúrgica, dando ênfase aos dados demográficos, histopatológicos e de seguimento

ambulatorial.

### Pacientes e Método

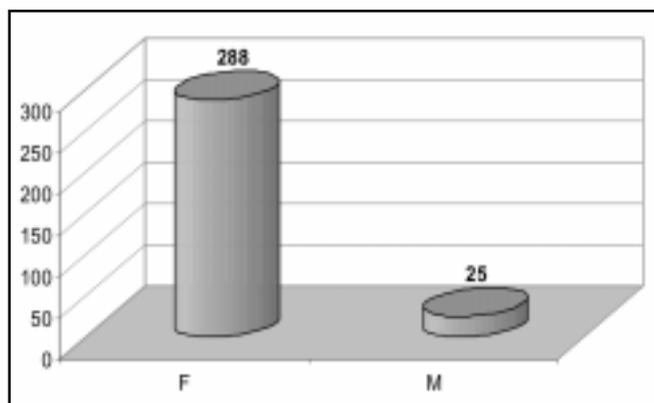
Nos últimos quatro anos, de janeiro de 1999 à janeiro de 2003, foram analisados os prontuários de 313 pacientes do Sistema Único de Saúde operados no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Os prontuários dos pacientes foram analisados retrospectivamente avaliando sexo, idade, diagnóstico clínico-cirúrgico e seguimento dos mesmos nos ambulatórios de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Endocrinologia.

Quanto ao diagnóstico, os pacientes foram agrupados em dois grandes grupos: o dos com doença benigna e o dos com doença maligna da glândula tireóide. No grupo da benignidade os pacientes foram subdivididos nos portadores de adenomas foliculares, nos com bócio multinodular sendo todos atóxicos e nos com bócio difuso tóxico. Já, dentre os malignos, a subdivisão foi em tumores diferenciados representados pelos carcinomas papilífero e folicular e os não-diferenciados pelos carcinoma medular e anaplásico. Foi também estudada a divisão por estádios dos tumores malignos e as porcentagens de pacientes que encontram-se em seguimento ambulatorial ou não na instituição em questão.

### Resultados

Foram analisados um total de 313 prontuários dos pacientes atendidos na instituição em questão nos últimos quatro anos. 288 pacientes (92%) pertenciam ao sexo feminino e 25 (8%) ao masculino (Figura 1). A idade média do grupo estudado foi de 50 anos, com as idades variando dos 14 aos 86 anos. Importante frisar que 47% da população encontrava-se na faixa etária que variava dos 41 aos 60 anos de idade (Figura 2).

Figura 1- Distribuição por sexo dos pacientes

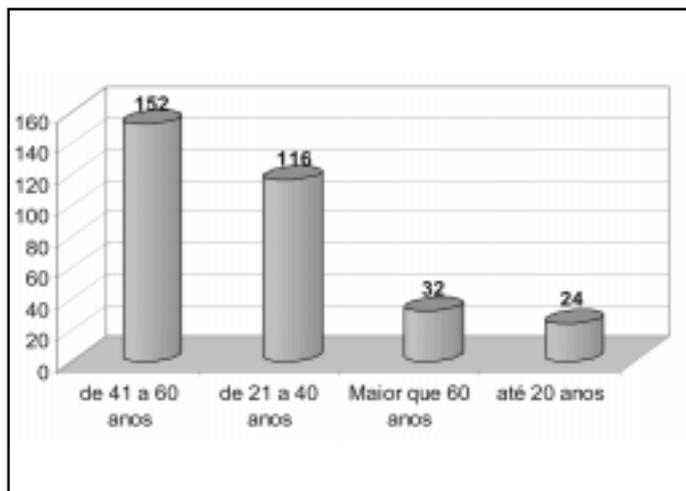


1-Serviço de Oncologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

Figura 2- Distribuição dos pacientes por grupos etários



Analisando os resultados histopatológicos, 269 pacientes (86%) apresentavam doença tireoidiana benigna, enquanto que 44 pacientes (14%) apresentavam tumores malignos (Figura 3). 113 pacientes (36,1%) possuíam adenoma folicular, 108 (34,5%) bócio multinodular atóxico, 48 (15,3%) bócio difuso tóxico, 25 (7,9%) carcinoma papilífero, 15 (4,7%) carcinoma folicular, 3 (0,95%) carcinoma anaplásico e um (0,31%) com carcinoma medular (Figura 4).

Figura 3- Distribuição geral dos grupos : benigno x maligno

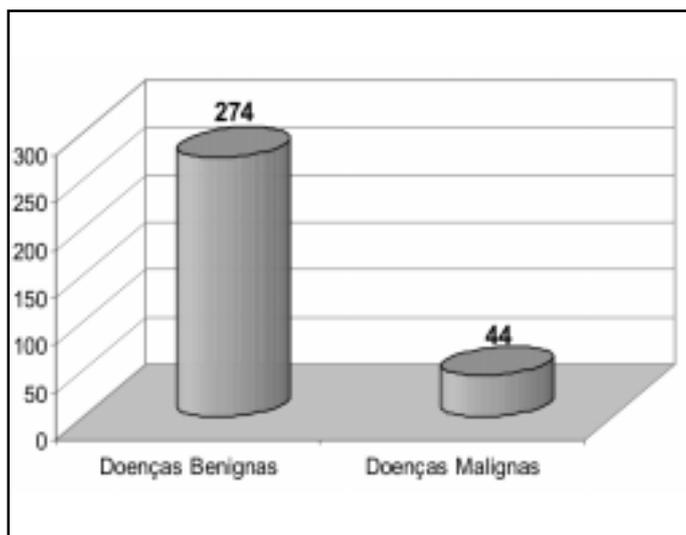
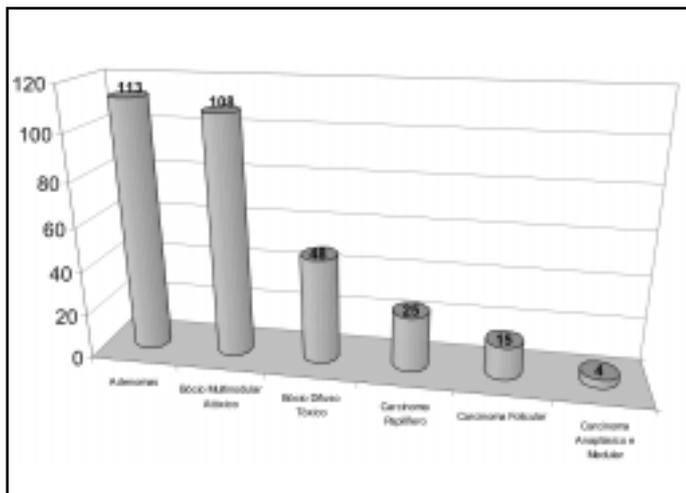


Figura 4- Distribuição específica por tipo histopatológico



Estudando apenas os tumores malignos, 40 (90,9%) eram diferenciados, sendo o carcinoma papilífero o mais comum (56,8% dos malignos), seguido do folicular (34%). Os tumores não diferenciados juntos somam menos de 10%, sendo 6,8% anaplásico e 2,27% medular (Figura 5). A correlação por estadios dos tumores malignos diferenciados foi: 23 pacientes (57,5%) pertenciam ao estadio clínico I, 3 (7,5%) ao estadio II, 4 (10%) ao estadio III e 5 (12,5%) ao estadio IV. 5 pacientes (12,5%) não puderam ser estadiados (Figura 6).

Figura 5- Distribuição dos tipos histológicos de tumores malignos

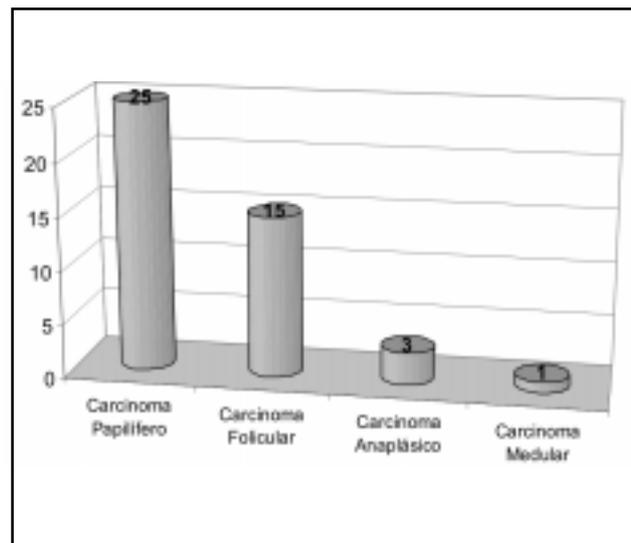
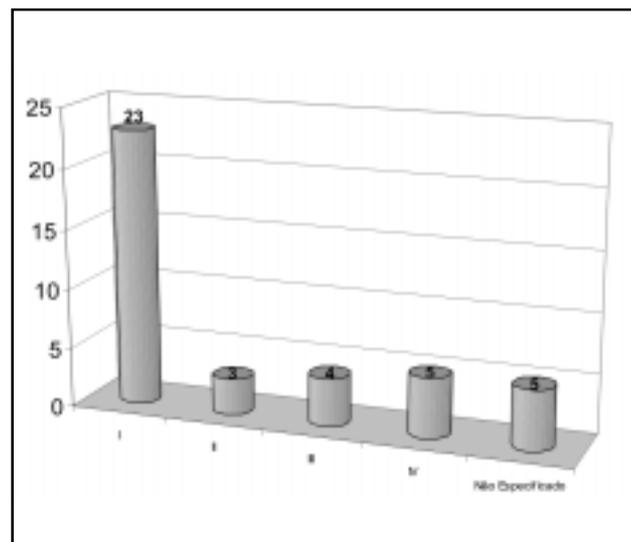


Figura 6- Distribuição por estadios clínicos dos tumores diferenciados



Dos que apresentam patologia tireoidiana benigna, apenas 62 (23%) encontram-se em seguimento ambulatorial nos Serviços de Endocrinologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e dos com câncer de tireóide apenas 15 (34%) estão em acompanhamento ambulatorial. Houve perda de seguimento dos demais pacientes de ambos os grupos (Figuras 7 e 8).

Figura 7- Seguimento ambulatorial dos pacientes com doença benigna

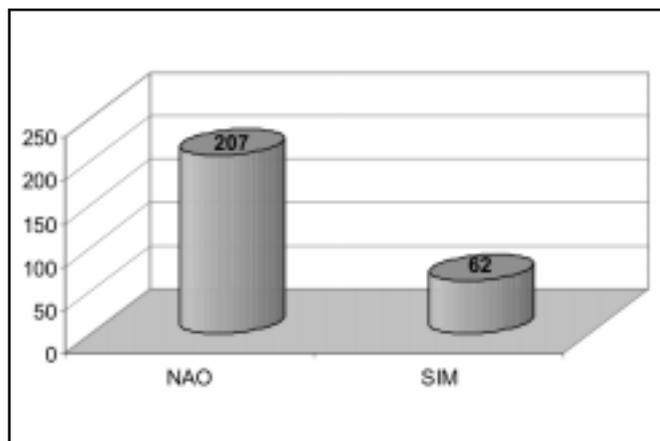
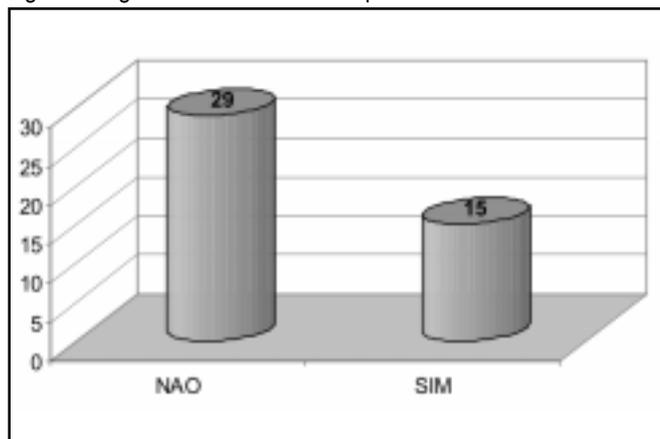


Figura 8- Seguimento ambulatorial dos pacientes com câncer de tireóide



### Discussão

Como rotineiramente é visto na literatura, é alta a incidência de patologias tireoidianas entre as mulheres em faixa etária variável mas mais comumente vista a partir da quarta década de vida<sup>2,3,4</sup>. A prevalência de nódulos de tireóide na população em geral gira em torno de 5%. Exames ultrassonográficos e autópsias revelam um número muito maior, algo em torno de 50%, especialmente na população idosa. 10% destes nódulos são clinicamente aparentes<sup>5</sup>. Dentre os nódulos identificados por ultrassonografia, a taxa de malignidade em nódulo isolado é de 4,7%, enquanto que em bócio multinodular gira em torno de 2,7%<sup>7,8</sup>. O mais preocupante em bócio multinodular é o nódulo dominante que deve ser encarado da mesma forma que o nódulo único de glândula tireóide, devendo ser investigado adequadamente<sup>5,7,8</sup>.

Também têm sido crescente, o número de pacientes portadores de patologias tireoidianas benignas com indicação cirúrgica<sup>1,6,9</sup>. Podemos perceber em algumas séries da literatura que quase 80% das tireoidectomias em grandes centros são realizadas em pacientes com doença tireoidiana benigna representada por bócios e adenomas<sup>1,10,11</sup>. Muitas destas patologias deixam de ser tratáveis clinicamente e passam ao cirurgião de cabeça e pescoço por indicação de um endocrinologista. Em nosso estudo, cerca de 85% dos pacientes operados nos últimos quatro anos eram portadores de adenomas ou bócios.

Com relação aos tumores malignos, a literatura traz a liderança absoluta de incidência dos tumores diferenciados, em especial o carcinoma papilífero, que em muitos estudos perfazem mais de 50% dentre o grupo de pacientes portadores de câncer de tireóide, nem sempre diagnosticados inicialmente<sup>2,3,4</sup>. Neste trabalho, cerca de 64% dos pacientes diagnosticados com câncer diferenciado pertenciam aos estádios clínicos I e II.

Aqui também foi ressaltado a falta de assiduidade dos pacientes aos ambulatórios de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Endocrinologia nas consultas agendadas, principalmente naqueles portadores de adenomas e bócios. Acreditamos que isto ocorra, por atendermos pacientes de cidades distantes do Paraná e até de Santa Catarina, o que dificultaria em muitos aspectos o retorno de pacientes que estão assintomáticos, mesmo em consultas que rotineiramente são agendadas semestralmente ou até anualmente.

### Conclusão

De acordo com nossos resultados, condizentes com os da literatura, as patologias tireoidianas são mais comuns no sexo feminino, em especial na quarta e quinta décadas de vida. A maior parte das doenças são benignas e representadas por adenomas e bócios. Frisamos aqui, a dificuldade de manter o seguimento deste grupo de pacientes do Sistema Único de Saúde, pela falta de retorno dos mesmos nas consultas agendadas, tanto no ambulatório de Endocrinologia como no de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

### Referências:

- 1- YOUNES NA, ALBSOUL AM. Surgery versus pharmacotherapy of benign thyroid diseases. *Saudi Med J*; 2003; 24: 453-9.
- 2- MEURISSE M, CLAEYS N, PAESMANS M. Belgian registry of thyroid cancer. Preliminary epidemiological characteristics revealed by a retrospective study (1988-1995). Belgian Thyroid Cancer Study Group. *Ann Endocrinol (Paris)*; 1997, 58: 163-71.
- 3- LARIJANI B, AGHAKHANI S, KHAJEH-DINI H, BARADARJALILI R. Clinico-pathological features of thyroid cancer as observed in five referral hospitals in Iran – a review of 1177 cases. *Acta Onco*; 2003, 42: 334-7.
- 4- FERRAZAR, CORDEIRO AC, BRANDÃO LG, FILHO GBS, CERNEA CR, SANTOS LRM, TAVARES MR, FILHO VJFA, MAGALHÃES RP, DURAZZO MD, JÚNIOR PM, VOLPI EM, TURCANO R. Atualização e comparação dos perfis observados em pacientes submetidos a tireoidectomias numa mesma instituição no período de 45 anos. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*; 2002, 29: 15-19.
- 5- SHAH J. *Head and Neck – Surgery and Oncology*, 3<sup>o</sup> edition, Mosby, 2003.
- 6- FITZGERALD M. Diagnostic issues in thyroid disease: when and what to order. Program and abstracts of 25th *National Primary Care Nurse Practitioner Symposium*; July 13-16, 2000; Keystone, Colorado
- 7- LANDIS SH, MURRAY T, BOLDEN S, et al: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*; 1999, 49:8-31
- 8- BURGUERA B, GHARIB H: Thyroid incidentalomas. prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2000, 29:187-203
- 9- MACK E: Management of patients with substernal goiters. *Surg Clin North Am*; 1995, 75:377
- 10- BELLANTONE R, LOMBARDI CP, BOSSOLAM, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases.. *World J Surg (United States)*; Dec 2002, 26(12) p1468-71
- 11- FRIGUGLIETTI CU; LIN CS; KULCSAR MA Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope*; 2003,113(10):1820-6

Recebido em 06-10-2003

Revisado em 28-10-2003

Aceito em 10-11-2003

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ARTIGO ORIGINAL

### DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINA A SÉRICA E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS

THELMA L SKARE<sup>1</sup>  
MARILIA B SILVA<sup>1</sup>  
PAULO PASTRE<sup>1</sup>  
MAIRA MUKAI<sup>1</sup>  
CARLOS MAGRO<sup>1</sup>  
FERNANDA GUIDOLIN<sup>2</sup>

Descritores: Imunoglobulina A, Espondiloartropatia Seronegativa, Atividade Clínica, Atividade Inflamatória.  
Key words: Immunoglobulin A, Seronegative Spondyloarthritis, Clinic Activity, Inflammatory Activity

#### Resumo

Este trabalho teve por objetivo verificar se existe aumento de imunoglobulina A sérica em portadores de espondilopatias seronegativas e se este aumento guarda relação com atividade inflamatória da doença. Foram estudados 19 pacientes portadores de espondiloartropatias seronegativas acompanhados no ambulatório de reumatologia do HUEC. Determinou-se a atividade clínica da doença utilizando-se o índice BATHDAI. Os pacientes eram em seguida submetidos a determinação da VHS e da Ig A sendo feita análise estatística dos resultados. Constatou-se um aumento de Ig A sérica em 15,79% dos pacientes. O aumento de Ig A sérica não mostrou correspondência com a atividade clínica determinada pelo BATHDAI ( $p=0,371$ ) e nem com o VHS ( $p=0,509$ ). Conclui-se que embora os níveis de IG A séricos estejam aumentados em até 15,79% dos portadores de ES, este aumento não guarda correlação com a atividade inflamatória clínica ou laboratorial desta forma de patologia reumática. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 173-175**

#### Summary

This study was done to verify if there is elevation in the seric immunoglobulin A in patients with seronegative spondyloarthritis and if this rise followed the disease's inflammatory activity. We studied 19 patients with seronegative spondyloarthritis from rheumatology clinic of Hospital Evangélico. The clinic activity was determined through BATHDAI as well as measurements of Ig A and sedimentation rate. We found that 15,79% patients had Ig A elevation. These elevations were not related to clinical activity determined by BATHDAI ( $p=0,371$ ), neither to sedimentation rate ( $p=0,509$ ). We concluded that Ig A levels are elevated in 15,79% of the patients and that such elevation does not follow clinical disease activity. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 173-175**

#### Introdução:

A determinação do grau de atividade inflamatória em todas as doenças reumáticas é de fundamental importância uma vez que é este o parâmetro utilizado

para determinar o grau de agressividade da abordagem terapêutica. Isto é um grande problema quando a doença reumática em questão é a espondiloartropatia seronegativa, uma vez que as provas de atividade inflamatórias comumente utilizadas, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa não demonstram bom desempenho nesta patologia<sup>1,2</sup>.

Alguns autores têm descrito que os níveis de imunoglobulina (Ig) A encontram-se elevados em determinados pacientes com espondiloartropatias seronegativas sem que o seu significado esteja claramente definido<sup>3</sup>. Esta verificação é extremamente interessante quando se observa que o processo fisiopatológico proposto para estas doenças é o de uma artrite reativa, na qual desempenham papel preponderante as infecções de mucosas e pele<sup>4</sup>. Sendo a IgA a principal forma de defesa nestes locais, talvez os níveis da mesma possam estar elevados em resposta ao estímulo antigênico.

A pergunta a que este trabalho se propõe a responder é se os níveis deste anticorpo poderiam, de alguma maneira, estar correlacionados com a atividade da doença, haja vistas, esta sua implicação etiopatogênica.

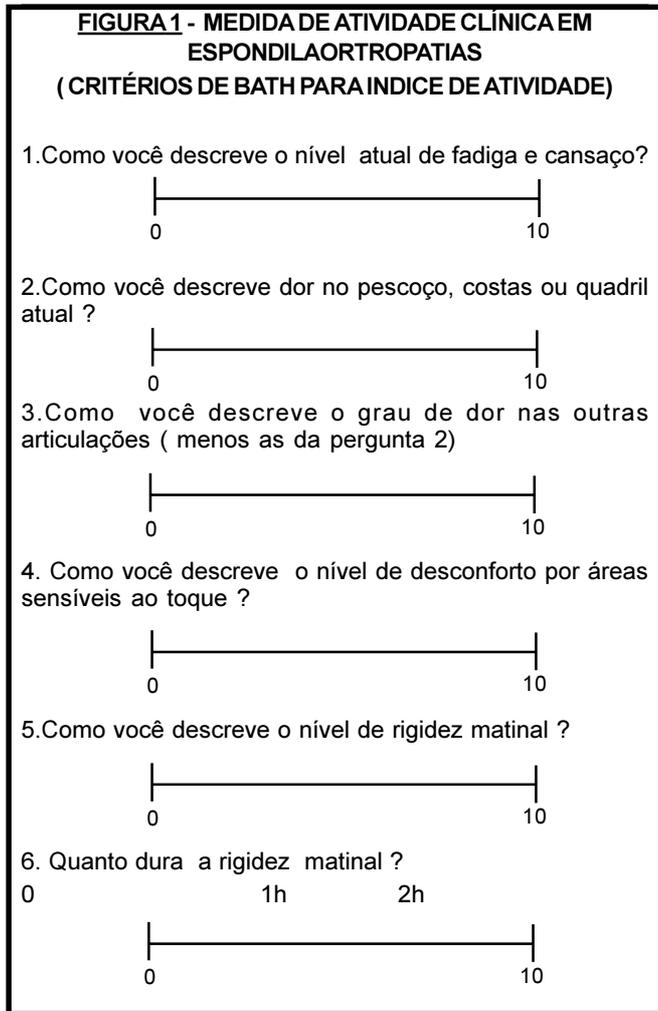
#### Material e método

Foram estudados 19 pacientes portadores de espondilo artropatias seronegativas (10 homens e 9 mulheres) com idade entre 18 e 65 anos (média de 37,85 anos) e tempo de duração de doença entre 15 e 468 meses (media de 148,16 meses). Esta população se compunha de 10 pacientes portadores de Reiter, 8 portadores de espondilite anquilosante e 1 portador de espondiloartropatia psoriática.

A atividade clínica foi determinada utilizando-se a escala visual proposta por Garret e cols, para determinação clínica da atividade de espondilite anquilosante, conhecida como BATHDAI<sup>5,6</sup>. A referida escala faz uma medida do grau de dor nas articulações, dor resultante de envolvimento entesopático, além de levar em conta grau e duração de rigidez matinal assim como fenômenos gerais de cansaço e fadiga. A atividade clínica seguindo esta escala visual foi graduada de 0 a 10 (Figura 1).

<sup>1</sup> Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup> Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail : tskare@onda.com.br



A atividade clínica seguindo esta escala visual foi graduada de 0 a 50. ( Os itens 5 e 6 desta escala se referem ambos à rigidez matinal e por isso utiliza-se uma média dos mesmos) .Os pacientes eram em seguida submetidos a determinação da Ig A sérica pelo método imuno turbidimétrico automatizado utilizando-se um aparelho Cobas Mira plus da Roche diagnósticos. Os valores considerados normais para Ig A foram de 0,93 a 4,45g/l. Para dosagem da VHS utilizou-se da metodologia classicamente descrita por Westergreen. O valor máximo normal considerado foi de 15mm na 1ª hora. Não foram considerados valores para a 2ª hora.

Para estudo estatístico, foram construídas tabelas de frequência e de contingência (para verificação de relação entre as variáveis). Na fase de análise exploratória de dados foram calculadas algumas medidas descritivas e gráficos do tipo box-plot. Para análise de correlação foi calculado o coeficiente de relação de Pearson representado graficamente pelo ajuste da reta de regressão. Para calcular a significância do coeficiente de correlação foi usado o teste t de Student. Ainda foi calculado o coeficiente de Spearman para as tabelas de contingência. Nível de significância adotado de 5%.

**Resultados**

Dos pacientes estudados, 3 (ou 15,79%) que tinham níveis de Ig A acima do normal , eram 2 portadores de Reiter e 1 portador de espondilite anquilosante. Do ponto de vista de atividade clínica medidos pelo BATHDAI, 1 paciente (ou 5,26%) tinha valores entre 0 e 10; 6 pacientes (ou 31,58%) tinham valores entre 11 e 20; 7 pacientes (ou 36,84%) tinham entre 21 e 30; 4 pacientes (ou 21,04%) tinham entre 31 e 40 e 1 paciente (ou 5,26%) tinham valor entre 41 e 50. No que se refere a VHS, os valores variaram entre 15 e 89mm na 1ª hora (média de 23,58 com DP=27,28).

Estudando-se a possível correlação do nível sérico de IgA com atividade clínica não se encontrou correlação entre as duas variáveis (p=0,371). Figura 2.

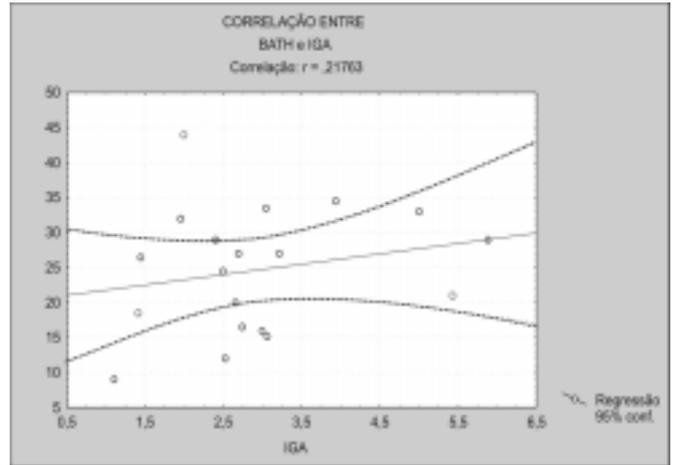


FIGURA 2 - Correlação entre nível sérico de IgA e atividade clínica medida pelo BATHDAI em 19 portadores de espondiloartropatia seronegativa.

Analisando-se a possível correlação do nível sérico de IgA e atividade laboratorial medida pela VHS, também não se encontrou correlação significativa (p=0,509). Figura 3.

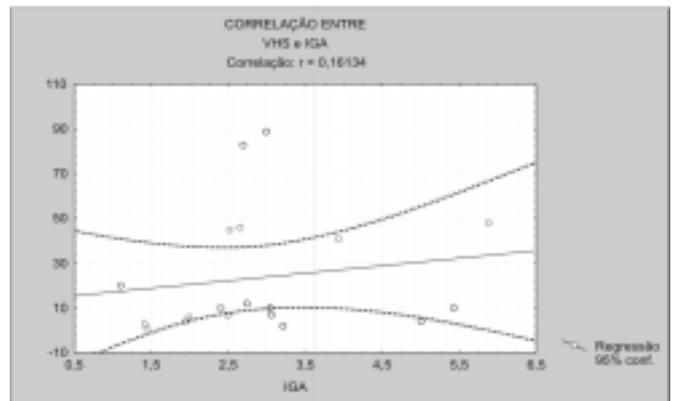


FIGURA 3 – Correlação entre níveis séricos de IG A e velocidade de hemossedimentação em 19 portadores de espondiloartropatias seronegativas

**Discussão**

As espondiloartropatias (espondilite anquilosante, Síndrome de Reiter, Artrite Psoriática e Artrites das Doenças Inflamatórias Intestinais) formam um grupo de patologias com características comuns tais como envolvimento inflamatório de articulações sacroilíacas, artrite periférica com padrão oligoarticular, tendência para causar entesopatias e tendinites e preferência pela população HLA B27 positiva<sup>7,8,9</sup>. Uma outra característica deste grupo de patologias é a ocorrência de um processo infeccioso precipitando o aparecimento da doença. Esta infecção é bem estabelecida nos casos de Síndrome de Reiter que é, por esta característica, também conhecida como artrite reativa, nos quais infecções intestinais (como por Salmonelas e por Shigellas) e venéreas (como as por Clamídia) desencadeiam os eventos reumatológicos<sup>10</sup>. Nas outras espondiloartropatias este processo infeccioso nem sempre é bem evidente mas tem sido especulado o papel de infecções por Klebsiela na espondilite anquilosante, por microorganismos de pele em artrite psoriática e da flora intestinal nas artrites das doenças inflamatórias intestinais<sup>10</sup>. As infecções descritas albergam o potencial de elevar os níveis de IgA que é a principal

imunoglobulina de defesa de mucosas<sup>11</sup>. De fato, pesquisadores têm detectado aumento de Ig A sérica em portadores de espondiloartropatias seronegativas<sup>6</sup>, e, neste estudo encontrou-se um aumento em 15,79% dos pacientes.

Como uma das principais dificuldades no acompanhamento de um portador de ES é determinar o grau de atividade da doença neste estudo procurou-se estabelecer alguma correlação da mesma com os níveis séricos de IgA, o que se provou não acontecer. A dificuldade em determinação da atividade inflamatória na ES aparece principalmente quando esta se concentra em esqueleto axial, porque, nesta área, o processo inflamatório é restrito às entesites, tendões e ligamentos além de articulações fibrocartilagenosas. A explicação que pode ser dada para esta falta de correlação seria a de que a infecção apenas desencadeia a doença reumática que se auto perpetua por mecanismos de autoimunidade.

### Conclusão

Conclui-se, portanto, que embora os níveis de IgA séricos estejam aumentados em até 15,79% dos portadores de ES, este aumento não guarda correlação com a atividade inflamatória clínica ou laboratorial desta forma de patologia reumática.

### Referências:

- 1- KHAN MA. Update on spondyloarthropathies. **Ann Intern Med**; 2002, 136:896-907.
- 2- SPOONBERG A, VAN DER HEIJDED, KLERK E et al. Relative value of erythrocytes sedimentation rate and C reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. **J Rheumatol**; 1999, 26: 984-7.
- 3- GERRET S, JEMKINSON T, KENNEDYG, WHITELOCK H, GAISFORD P, CALINA. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath ankylosing spondylitis disease activity index.. **J Rheumatol**; 1994, 21:2286- 2291
- 4- REVEILLE JD. Seronegative spondyloarthropathies: epidemiology, pathology and pathogenesis. In Klippel JH (Ed). **Primer on Rheumatic Diseases**, Arthritis Foundation. Atlanta 2001. 12<sup>th</sup> Ed. ,239-255.
- 5- SPOORENBERG A, VANDER HEIDJE D, DE KLERK E et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. **J. Rheumatol**; 1999, 26:980-984
- 6- SCOFIELD RH. Etiopathogenesis and biochemical and immunologic evaluation of spondyloarthropathies. **Cur Opin Rheumatol**; 1996, 8: 309-315.
- 7- CALINA TAUROG J **Spondyloarthritides**. NewYork : Oxford Univers Pr. 1998:1-347.
- 8- VAN DER LINDEN SJ, VAN DER HEIDJE D. Ankylosing spondylitis. **Rheum Dis Clin North Am**; 1998, 24:663-915.
- 9- YU D. Spondyloarthropathies. In Ruddy S, Harris FD, Sledge CB (Eds.) **Kelley's Textbook of Rheumatology**. 6<sup>th</sup> Ed, WB Saunders, Philadelphia, 2000: 1039-53.
- 10- SKARE TL. Espondilaortropatias seronegativas: conceitos gerais. In. Skare TL (ed) **Reumatologia:Princípios e prática**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro,1999,167-170.
- 11- KLEIN J. Immunoglobulin and their receptors. In Klein J (ed). **Immunology**. Blackwell Scientific Publications. Boston, 1990: 102-160.

Recebido em 25-08-2003

Revisado em 15-09-2003

Aceito em 2-10-2003

# RELATO DE CASO

## INSULINOMA

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA<sup>1</sup>  
JULIANA FILUS COELHO<sup>1</sup>  
BERNARDO LIBERMAN<sup>2</sup>  
ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA<sup>2</sup>  
PATRÍCIA ZACH<sup>2</sup>  
MARCEL SIQUEIRA CAMPOS<sup>3</sup>

Descritores : Insulinoma, Hipoglicemia, Tumor Neuroendócrino  
Key Words: Insulinoma, Hypoglycemia, Neuroendocrine Tumour

### Resumo

**Objetivo:** Relatar caso com diagnóstico clínico e laboratorial de insulinoma, cujo diagnóstico topográfico negativo, por métodos de imagem, foi feito pela simples palpação no momento da cirurgia.

**Material e Método:** Paciente masculino, 54 anos, internado em coma hipoglicêmico, é submetido a exames laboratoriais para o diagnóstico de insulinoma.

**Resultados:** Todos os testes diagnósticos laboratoriais, assim como a resposta à terapêutica específica, foram patognômicos de um tumor produtor de insulina. No entanto, os exames de imagem não foram capazes de localizá-lo. Discute-se também o diagnóstico histopatológico deste tipo de tumor neuroendócrino.

**Conclusão:** Em tumores produtores de insulina a clínica é soberana e na maioria das vezes o diagnóstico topográfico pode ser feito por um cirurgião experiente durante o ato cirúrgico. *Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 176-179*

### Abstract

**Objective:** We relate a case of insulinoma with diagnosis was made using manual exam at the moment of surgery instead of been made by image exams.

**Material and Method:** A 54 years old male patient, was hospitalized in hypoglycemic state, and submitted to laboratorial exams for the diagnosis of insulinoma.

**Results:** All the diagnostic tests, as well as the reply to the specific treatment were characteristic of insulinoma. However, the image exams were not capable to locate it. The histopathologic diagnosis of this type of neuroendocrine tumor is also argued.

**Conclusion:** The clinic is essential for the diagnose of insulinoma. The great majority of them can have their topographical diagnosis made by an experienced surgeon during the surgical act. *Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:176-179*

### Introdução

Insulinoma é um tipo de tumor neuroendócrino produtor de insulina, sendo menos comum os tumores secretores de pró insulina. Apresenta incidência de 1:1.000.000, portanto raro, 90% são únicos e confinados ao pâncreas, tendo um bom prognóstico de cura através da intervenção cirúrgica<sup>1,3</sup>. Em hipoglicemias de origem pancreática o tumor de células beta produtor de insulina responde por 93,8% dos casos relatados na literatura. Não tem preferência por idade, sendo mais comum entre os 20 e 60 anos, e a distribuição entre sexos parece ser de 52% nos homens e 48% nas mulheres<sup>1</sup>. Na grande maioria são adenomas funcionantes menores que 1cm. O encontro de adenomatose ou hiperplasia sugere a possibilidade diagnóstica de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo1 (MEN1)<sup>1,4</sup>. Nestes tumores o que se observa é

a produção de outros polipeptídeos hormonais tais como: polipeptídeo pancreático, glucagon, gastrina, ACTH, podendo a clínica de hipoglicemia ser somada à de secreção plurihormonal<sup>1</sup>. O diagnóstico clínico é feito pela hipoglicemia comprovada clínica e laboratorialmente, assim com existência de melhora dos sintomas com a ingestão de açúcar ou por meio de glicose parenteral (Triade de Whipple)<sup>1,2,3</sup>. A seguir descrevemos um caso cujo diagnóstico clínico e laboratorial, assim como a resposta ao uso da somatostatina, foram indiscutíveis de insulinoma, no entanto não pudemos realizar o diagnóstico topográfico, pelos métodos convencionais de imagem.

### Descrição

J. P. S., 54 anos, masculino, natural de Gerônimo Santos-PR e procedente Curitiba-PR, casado, aposentado há 3 anos (trabalhava em indústria alimentícia).

**QP:** "Desmaios há um ano".

**HMA:** Há 3 meses o paciente foi admitido em coma no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR por quadro de hipoglicemia recorrente e prolongada associado à redução de nível de consciência. Apresentava história de tratamento de depressão e crises convulsivas há aproximadamente 1 ano, que duravam de 3 – 4 horas, com frequência de 2 a 3 vezes por semana, fazendo uso de em uso de hidantal 200mg/d e carbamazepina 400mg/d. Apresentava antes das crises perda de memória, irritabilidade, fraqueza, não associando melhora com a alimentação. Relatava ganho de aproximadamente 8kg em um ano, estando com 85,3kg (peso inicial aproximadamente 77kg). Relatava ainda hemiparesia à direita após convulsão há seis meses, que melhorou há 4 meses. Negava doenças ou internamentos anteriores.

O exame físico era normal, exceto pelo exame neurológico onde se apresentava com disartria, sem alterações dos pares cranianos, equilíbrio estático e dinâmico prejudicados, com disbasia, alargamento das bases, sem correção com a visão, reflexos vivos e simétricos, apresentando força muscular grau IV em MID.

Os exames de admissão mostravam glicemia de 20mg/dL, Gama GT de 500U/l; TGO 82U/l; TGP 132U/l; K 3,29mEq/l; Na 132mEq/l; Tomografia axial computadorizada (TC) e Ultrassonografia (US) de abdome dentro da normalidade. Parcial de urina com ausência de cetonúria.

Durante o internamento houve melhora da alteração hepática, após suspensão dos medicamentos anti-convulsivantes, sendo aventada a possibilidade de toxicidade pelo uso dos mesmos. Exames de investigação mostraram: TSH 3,87uU/ml; T4 total 9,2ng/dl; T3 57,2ng/dl; cortisol basal 25,5 mcg/dl; Anti TPO 10,2; insulina de 56,1

<sup>1</sup> Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - PR

<sup>2</sup> Hospital Brigadeiro – São Paulo - SP

<sup>3</sup> Hospital das Clínicas da FMUSP – São Paulo – SP

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

uUI/mL com glicemia de 21mg/dL e peptídeo C 9,8ng/mL com glicemia de 22mg/dL. Amended Ratio (insulina x 100/ glicemia - 30): 623,3.

O paciente foi mantido em infusão contínua de glicose a 5% e 50% mantendo quadros de hipoglicemia. Realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome e TAC helicoidal de abdome dentro da normalidade.

O diagnóstico clínico e laboratorial foi de insulinoma, mas com topografia não identificada. Devido à falta de disponibilidade de US endoscópica ou US trans-operatória na cidade de origem, o paciente foi encaminhado ao Hospital Brigadeiro - São Paulo - SP, para continuar investigação e tratamento.

No Hospital Brigadeiro foi iniciado tratamento com somatostatina endovenosa em doses crescentes ajustadas conforme a necessidade de infusão de glicose, com melhora dos níveis glicêmicos, sendo possível a suspensão da infusão.

Data	Horário	Somatostatina	Soro glicosado	Glicemia (mg/dl)	Relação insulina/peptídeoC
07/03	9hs	-	Sim	48	45,8
	24hs	100mcg 6-6hs	#	294	
08/03	6hs	*	#	153	
	12hs	*	#	188	
	20hs	*	#	195	
09/03	6hs	*	#	175	
	18hs	*	#	160	
10/03	6hs	*	#	132	
	17hs	*	#	168	33,1
	18hs	*	#	160	24,7
	23hs	*	#	109	<2,0
	1h	*	#	85	<2,0
	5hs	*	#	113	5,8
11/03	14hs	*	#	187	11,8
	18hs	150mcg 6-6hs	#	150	
13/03	14hs	**	#	155	
17/03	12hs	200mcg 6-6hs	Suspensão	125	
	16hs	***	##	159	
20/03	2hs	***	##	110	

\* infusão de somatostatina 100 mcg 6-6hs

\*\* infusão de somatostatina 150 mcg 6-6hs

\*\*\* infusão de somatostatina 200mcg 6-6hs

# infusão de soro glicosado

## sem infusão de soro glicosado

O paciente foi então encaminhado ao Hospital das Clínicas da FMUSP, onde foi submetido a laparotomia exploradora, sendo localizado por palpação nódulo em cabeça de pâncreas de aproximadamente 3cm de diâmetro, que foi então ressecado. Não houve necessidade de ultrassonografia trans-operatória.

O laudo da patologia foi de carcinoma neuroendócrino grau I histológico do pâncreas produtor de insulina, de 1.7cm. O exame imunohistoquímico, pela técnica de imunoperoxidase mostrou-se positivo para insulina, cromogranina, sinaptosina e gastrina, e negativo para glucagon e somatostatina. O paciente permaneceu com dreno de Penrose, sendo feito controle da amilase pela secreção do dreno. Evoluiu sem intercorrências exceto aumento transitório da amilase. Seus níveis glicêmicos normalizaram já no pós operatório precoce, variando de 82 a 167mg/dl nos primeiros 10 dias pós cirurgia. Seu peso no 16º dia de pós operatório era de 80,9kg.

Recebeu alta no dia 16/04/03, com níveis normais de glicemia e amilase sérica. Em 08/09/03 o paciente reinternou Hospital Brigadeiro para exames de controle. Foi submetido à jejum de 72hs, com controle dos níveis de glicemia, insulina e peptídeo C (tabela 2).

	Glicemia (mg/dl)	Insulina (mcU/ml) (VR 6-27)	Peptídeo C (ng/dl) (VR 0,9-4,0)
08/09/03	86	9,2	2,3
09/09/03	73		
10/09/03	87	4,5	1,1

O jejum foi interrompido às 17hs do dia 10/09/03 pois o paciente apresentava-se com cetonúria ++ e mantinha glicemia normal (93mg/dl).

Atualmente o paciente encontra-se assintomático e permanece em acompanhamento ambulatorial.

## Discussão

O paciente teve o diagnóstico clínico de tumor secretante de insulina já no Pronto Socorro do HUEC, pois, tanto a história atual com a progressiva não deixavam dúvidas em relação ao síndrome hipoglicêmica. Apresentava a Tríade de Whipple comprovada por glicemias menores que 40mg/dl, que só melhoravam com glicose hipertônica parenteral. O quadro foi se agravando cada vez mais, impossibilitando o paciente de receber alta, permanecendo o mesmo internado por 3 meses por dificuldades financeiras em realizar exames de imagem, assim como para comprar medicação.

Outras causas de hipoglicemia, como factícia pelo uso de sulfoniluréia, foram afastadas, apesar deste diagnóstico diferencial muitas vezes ser difícil de ser realizado, pois a sulfoniluréia causa liberação de insulina cursando com hiperinsulinismo, que pode durar o tempo de ação da droga<sup>3</sup>. O paciente apresentava hipoglicemias graves de início de jejum, progredindo para 3 horas pós alimentação, chegando a não conseguir ficar sem a solução glicosada. O aumento de peso, apesar de não ser uma queixa frequente no insulinoma, pode ser explicado pelo efeito anabólico da insulina<sup>4,6</sup>. A neuroglicopenia frequente causa danos neurológicos irreversíveis<sup>1,2,3,4</sup>, que o paciente já apresentava no momento do atendimento, inclusive em uso de drogas anticonvulsivantes, cujo uso pode explicar o dano hepático que melhorou após retirada das mesmas. Numa série de 58 pacientes, Comi et al. encontraram 83% que apresentavam confusão mental, 64% alteração do comportamento e 54% perda de consciência frequente<sup>2,4,6</sup>.

Em relação aos exames laboratoriais encontramos uma glicemia menor que 40mg/dl, insulinemia maior que 5uU/ml e Peptídeo C maior que 0,6ng/ml, o que segundo os autores já define o diagnóstico de tumor secretor de insulina<sup>2,6,7</sup>. Tumores secretores de IGF II que também cursam com hipoglicemia apresentam insulina e Peptídeo C muito baixos.

Em casos cujo diagnóstico laboratorial deixe dúvidas, o paciente deve ser submetido a um jejum de 72 horas, sendo que os portadores de insulinoma não conseguem ultrapassar jejum maior que 24-48 horas<sup>4,7</sup>.

Em pacientes com anticorpo anti-receptor de insulina, os níveis da mesma estão elevados, uma vez que os anticorpos, ao impedir a insulina de se ligar ao receptor, diminuem o seu *clearance* com consequente hiperinsulinemia. Esta porém não é da magnitude do insulinoma, e o paciente consegue, sem hipoglicemia grave, cumprir as 72 horas de jejum<sup>1,3,4,7</sup>. O paciente em discussão não conseguia inicialmente ficar mais de 3 horas sem se alimentar, progredindo para o uso constante de soro glicosado.

O índice Insulina/Glicemia (I/G) maior que 0.30 ou para alguns autores maior que 0.33, é um valor considerado diagnóstico, pois indivíduos saudáveis submetidos a um jejum de 70 horas apresentam um valor que não excede 0.24<sup>1</sup>. Pacientes obesos tem I/G elevado devido à insulino resistência. Apesar disso o I/G é importante no diagnóstico laboratorial do insulinoma. Para aumentar o poder

discriminatório do índice é proposto o denominado *amended ratio*  $I/G = I(uU/ml) \times 100 / G(mg/dl) - 30$ . A subtração por 30 deriva da observação de que a secreção de insulina cessa diante de uma glicemia menor ou igual a 30mg/dl. Em indivíduos hígidos, a insulinemia é menor que 1uU/ml, delineando este exame o perfil de produção de insulina<sup>1,4</sup>. Assim, este índice não excede 50<sup>1</sup>, o que não aconteceu no paciente, apoiando o diagnóstico clínico.

Estabelecido o diagnóstico clínico e laboratorial, partimos para o diagnóstico topográfico para a indicação cirúrgica. A maioria dos tumores são únicos, menores que 2cm, apesar disso, iniciamos com ecografia abdominal que foi negativa. A tomografia foi usada para estudo concomitante do abdome a procura de metástases, caso o tumor fosse maligno (síndrome carcinóide) ou fizesse parte de MEN1<sup>8</sup>, o que também mostrou-se normal. A tomografia computadorizada helicoidal do abdome, também sugerida como mais sensível por alguns autores<sup>9,11</sup>, podendo identificar 6 de 7 tumores estudados entre 6-18mm<sup>11</sup>, também nada mostrou, assim como a ressonância magnética. Segundo Comi<sup>2,10</sup> os exames de imagem podem ser classificados segundo a sensibilidade em:

Imagem	Sensibilidade
Ecografia	25-30%
Tomografia computadorizada	30-70%
Ressonância magnética	<30%
Tomografia helicoidal	??
Ecografia transoperatória	95%

A ecografia endoscópica tem uma sensibilidade de 75 a 82%, porém um estudo recente mostrou que a mesma é capaz de detectar 57% dos tumores quando se usa somente esta técnica<sup>5,13,14</sup>.

Por serem altamente vascularizados, os tumores neuroendócrinos podem ser localizados pela angiografia, que visualiza 50-80% dos insulinomas<sup>5,12</sup>. A estimulação arterial com gluconato de cálcio tem sensibilidade de 66 a 100% em alguns pequenos estudos<sup>12</sup>. Estas técnicas, no entanto, são caras e trabalhosas exigindo profissional com experiência nesta área.

Quanto ao tratamento das crises hipoglicêmicas foi proposto o uso do diazóxido, no entanto, o paciente não tinha condições financeiras.

Aventamos também o uso do octreotídio, sendo que o Sistema Único de Saúde, em Curitiba, só libera o mesmo para tratamento da acromegalia. O octreotídio tem uma meia vida curta devendo ser aplicado por via sub cutânea de 2 a 4 vezes ao dia. O lantreotídio é preferido devido à sua longa ação, de 2 a 4 semanas. O octreotídio controla os sintomas hipoglicêmicos em 40 a 60% dos casos desde que o tumor possua receptores específicos para o mesmo. Em centros maiores é realizada pesquisa para a detecção das cinco isoformas destes receptores e análise do sucesso com o tratamento. A grande maioria dos insulinomas não possuem receptores 2 e 5, os quais são reconhecidos pelo octreotídio, falhando no tratamento e inclusive, nestes casos, intervindo na resposta compensatória do glucagon<sup>15</sup>. A sensibilidade para a resposta ao tratamento em tumores com densas áreas com receptores tipo 2 e 5 é de 80 a 90%.

Como foi mostrado, o paciente respondeu bem ao tratamento com a somatostatina. Assim, tivemos que tratá-lo somente com solução de glicose até que se obtivesse recursos para fazer seu traslado para São Paulo para realização de ecografia transesofágica, sendo que esta também não pode ser realizada no Hospital Brigadeiro por problemas técnicos. O paciente foi levado para cirurgia, sem diagnóstico topográfico evidenciado, esperando encontrar o tumor na palpação intra-operatória<sup>17</sup> ou, se isto não acontecesse, o

recurso seria pancreatemia distal<sup>1,9,16</sup>.

O tumor foi detectado por palpação, medindo cerca de 1.7 cm, localizado na cabeça do pâncreas.

Cerca de 20 a 60% dos tumores permanecem indetectados<sup>18</sup> até a cirurgia onde, na mão de um cirurgião experiente<sup>17</sup>, como aconteceu neste caso, podem ser detectados até 90% destes tumores, sendo que 83% localizam-se na cabeça e 37% na cauda do pâncreas<sup>5,17</sup>.

O resultado do anátomo-patológico foi de carcinoma neuroendócrino grau I. Os tumores neuroendócrinos são definidos pela presença de grânulos secretores. À microscopia exibem células uniformes e bem diferenciadas com núcleo pequeno e homogêneo, alguns poucos nucléolos, abundante citoplasma e baixo índice de mitoses<sup>16,21</sup>. Para o diagnóstico de tumor neuroendócrino é necessário a realização da imunohistoquímica para determinação de seu padrão secretório. Existe neste tipo de tumor neurosecreção de cromogranina, sinaptosina, insulina, as quais são indicativas de autonomia celular. Outros peptídeos, como a enolase neuro específica, tem menor especificidade para diagnosticar tumores neuroendócrinos<sup>21</sup>.

Gens supressores de tumores como o K ras e o Tp53 não estão implicados na patogênese do insulinoma, no entanto, Pavelic<sup>19</sup> relatou um estudo com tumor apresentando mutação do K ras no códon 12. O gen hSNF5/IN11, visto com alta frequência de deleção no 22q12, é o mais provável candidato na patogênese do insulinoma<sup>19, 20</sup>.

Dentro de algum tempo, tendo em vista a dificuldade de diagnosticar malignidade destes tumores, tanto pela histopatologia como pela imunohistoquímica, estes serão classificados pelo genótipo<sup>20,21</sup>.

### Conclusão

Em tumores produtores de insulina a clínica é soberana e na maioria das vezes o diagnóstico topográfico pode ser feito por um cirurgião experiente durante o ato cirúrgico, não havendo necessidade de exames de imagem sofisticados como aconteceu neste caso.

### Referências:

- VINIK A. I., RENAR I.P. Insulin – Producing Tumours In. **Advances in Endocrinology and Metabolism**; 1993, 4:1-27 Editor Ernest Mazzaferri, Mosby, Baltimore
- COMI R. Insulinoma. **The Endocrine Society 85<sup>TH</sup> Annual Meeting**; 2003, 155-157.
- GORDEN P. Insulinoma and Fasting Hypoglycemia. **The Endocrine Society 84<sup>TH</sup> Annual Meeting**; 2002, 206-209
- PERRY R. R., VINIK A. I. Clinical review 72: Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. **J Clin Endocrinol Metab**; 1995, 80:2273
- BIELIGK S, JAFFE B. M. Islet cell tumors of the pancreas. **Surg Clin North Am**; 1995, 75:1025.
- COMI R. J. Approach to acute hypoglycemia. **Endocrinol Metab Clin North Am**; 1993, 22:247-262.
- GHASSEM P., ABBAS E. **Hypoglycemia Obstetrics and Gynecology Clinics**; 2001, 28;1.
- ARDENGH J. C., ROSENBAUM P., GANCA J., et al. Role of EUS in the preoperative localisation of insulinomas compared with spiral CT. **Gastrointest Endosc**; 2000, 51:552-5.
- JENSEN R. T., NORTON J. A.. Pancreatic Endocrine Tumors Chapter 51,988 -. In Feldman: Sleisenger & Fordtran's **Gastrointestinal and Liver Disease**; 7th ed., 2002 Elsevier.
- COMI R, GORDEN P. Hypoglycemic disorders in the adult. In Becker KL. **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism**; 1995, JB Lippincott Co,pp 1342-1351.

- 11- KING AD., KO GT, YEUNG VT, et al: Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. **Br J Radiol**; 1998, 71:20.
- 12- AOKI T, SAKON M, OHZATO H, et al: Evaluation of preoperative and intraoperative arterial stimulation and venous sampling for diagnosis and surgical resection of insulinoma. **Surgery**; 1999, 126:968.
- 13- RUSZNIEWSKI P., AMOUYAL P., AMOUYAL G., et al: Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. **Surgery**; 1995, 117:629.
- 14- NORTON J.A., CROMACK D.T., SHAWKER T.H., et al: Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. **Ann Surg**; 1988, 207:160.
- 15- BERTHERAT J. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study.- **J Clin Endocrinol Metab**; 2003, 88(11): 5353-60.
- 16- MODLIN I.M., TANG L.H. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumours the last word (today). **Gastroenterology**; 1997,112:583-90.
- 17- PHAN G.Q., YEO C.J., HRUBAN R.H., et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumours review of 125 patients. **J Gastrointest Surg**; 1998, 2:472-82.
- 18- HIRSHBERG H., LIBUTTI S., ALEXANDER H.R., BARTLETT D., COCHRAN C., LIVI A., CHANG R., SHAWKER T., SKARULIS M., GORDEN P. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. **Journal of the American College of Surgeons**; 2002, 194,1177.
- 19- PAVELIC K., HRASCAN R., KAPITANOVIC S., VRANES Z., CABRIJANT., SPAVENTI S., KORSIC M., KRIZANAC S., LI Y. Q., STAMBROOK P., GLUCKMAN J. L., PAVELIC Z. P. Molecular genetics of malignant insulinoma. **Anticancer Res**; 1996,16:1707-1717.
- 20- WILD A., LANGER P., RAMASWAMY A., CHALOUPKA B., BARTSCH D. A novel insulinoma tumor suppressor gene locus on chromosome 22q with potential prognostic implications. **J Clin Endocrinol Metab**; 2001, 86: 5782-5787.
- 21- RENIER B., LEONARD S. The Pancreas Revisited ii: Benign and Malignant Tumors - an Interdisciplinary Approach. **Surgical Clinics of North America**; 2001, 81 Number 3 . MD Consult , acesso 11-2003.

Recebido em 24-11-2003

Revisado em 02-12-2003

Aceito em 08-12-2003

# APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO

## SÍNDROME DE SECKEL

STENIO LUJAN CAMACHO<sup>1</sup>  
SALMO RASKIN<sup>2</sup>  
MIRNALUCI P. R. GAMA<sup>3</sup>  
JULIANA FILUS COELHO<sup>3</sup>

Descritores: Estatura, Síndrome de Seckel, Síndrome Congênita  
Key Words: Body Height, Seckel Syndrome, Congenital Syndrome

### Resumo

A investigação de baixa estatura, com grande atraso no desenvolvimento pondero-estatural, nos faz pensar inicialmente em deficiência de GH e, posteriormente em síndromes de malformações congênitas. Dentre as malformações genéticas, podemos citar a Síndrome de Seckel, que é mostrada neste caso clínico e cuja altura final é em torno de 100cm. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:180-182**

### Abstract

Short stature investigation, when pronounced height and weight deficiencies are seen, makes us think, at first, in GH deficiency followed by the possibility of a congenital syndrome. Seckel Syndrome, a genetic disorder shown in this case, is brought up when final height is around 100 cm. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:180-182**

### Introdução

Inicialmente, o Síndrome de Seckel foi descrito em 1959, por Maun e Russel, tendo sido estudado por Seckel, em 1960<sup>3</sup>. A estatura acentuadamente baixa associada a mal formações congênitas importantes são característicos deste síndrome, assim como dos síndromes de Cri-du-Chat e de Russel Silver.

A seguir os autores descrevem um caso de Síndrome de Seckel e discutem o seu diagnóstico diferencial com os síndromes acima.

### Descrição do caso

N.L.A.S., 4a 1m, sexo masculino, branco, avaliado inicialmente em 28/06/2002 devido à baixa estatura. A avó materna relatava que durante a gestação já havia sido notado retardo no crescimento intra-útero. Nascido a termo, com 1350 gramas, permaneceu 1 dia na UTI e 46 dias na incubadora. Não foi amamentado. Apresentou vários internamentos por laringite. Falou e andou aos dois anos de idade. Sem história de consangüinidade. Pai e mãe saudáveis e com 20 e 17 anos de idade, respectivamente (quando do nascimento do filho), e altura de 164 cm, tanto do pai quanto da mãe. A altura alvo estimada foi de 170 cm. O paciente tinha dois meio-irmãos maternos mais novos que estavam com desenvolvimento pondero-estatural normal para a idade.

Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, ativo, pesando 6700 kg, altura 65,5cm. Fácies triangular, aquilina, com implantação baixa dos cabelos, assimetria facial, microcefalia e macrognatia. Ausculta cardíaca e pulmonar, exame de tireóide e abdome sem particularidades. Em membros inferiores apresentava pé torto congênito bilateral, cúbito valgo, clinodactilia do 5º dedo bilateral. O

exame de genitália mostrava micropênis, com testículos tópicos e de tamanho adequado para a idade.

### Exames Complementares:

- TSH = 3,72 Um/L (VN = 0,4 a 4,0 Um/L);
- T3 = 1,37 ng/dl (VN = 0,6 a 2,15 ng/dl);
- T4 = 6,1 mg/dl (VN = 4,5 a 12,5 mg/dl);
- Anticorpo antimicrosomal não reagente;
- Parcial de Urina: densidade urinária 1023, traços de proteínas, nitrito ++, bacteriúria sem leucocitúria;
- Cálcio = 8,74 (VN = 8,8 a 10,8 mg/dl);
- Fósforo = 5,3 (VN = 4 a 7 mg/dl);
- Na+ = 134 mEq/L (VN = 132 a 145 mEq/L);
- K+ = 5,9 mEq/L (VN = 3,5 a 5,5 mEq/L);
- Uréia = 22 mg/dl (VN = 10 a 50 mg/dl);
- Creatinina = 0,8 mg/dl (VN = 0,5 a 0,8 mg/dl);
- Glicemia de jejum = 87 mg/dl;
- Raio X de coluna total normal;
- Exame oftalmológico normal;
- Ecografia renal normal;
- Cariótipo – Material: sangue;
- Método: cultura temporária de linfócitos;
- número total de células analisadas: 25; número de células analisadas com coloração convencional: 20; número de células analisadas com Banda G: 5; número de células com aberração cromossômica: 0; **constituição cromossômica: 46, XY.**

### Discussão

A hipótese diagnóstica mais provável para este caso foi de Síndrome de Seckel, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com Síndrome de Russel Silver ou Síndrome de Cri-du-Chat.

### Síndrome de Seckel (SS)

Doença descrita em 1959 por Mann e Russe, tendo sido estudada em 1960 por Seckel<sup>1,2</sup>. Baixa estatura, microcefalia e o nariz aquilino são característicos deste síndrome. O síndrome é encarado como um distúrbio primário de crescimento, tendo portanto uma causa não endócrina de déficit de crescimento<sup>1,2,3</sup>. Está associado ainda, à sinostose prematura, retardo mental, hipoplasia facial com nariz proeminente, orelhas malformadas com baixa implantação, criptorquidia e deficiência severa do crescimento<sup>4</sup>.

Nos últimos 3 anos, as bases genéticas do SS passaram a ser elucidadas. No entanto, fica evidente que há uma heterogeneidade genética importante, visto que pelo menos quatro genes já foram localizados, cujas mutações causam o S. de Seckel. O primeiro gene foi localizado no cromossomo 3q22.1-q24 (SCKL1)<sup>9</sup>, o segundo no cromossomo 18p11.31-q11.2 (SCKL2)<sup>10</sup> e recentemente um terceiro gene em 14q23

<sup>1</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Serviço de Genética do Hospital Evangélico de Curitiba- Laboratório Genética de Curitiba - Serviço de Genética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

<sup>3</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: endocrinohuec@ig.com.br

(SCKL3)<sup>11</sup>. Existe também um quarto gene que pode estar mutado em um subgrupo de pacientes com o SS que apresentam alterações hematológicas e instabilidade cromossômica<sup>12</sup>.

Existem relatos de um paciente com 19 meses de idade que mostrou aumento de IGF1, IGF2 e de IGFBP3, sugerindo a existência de resistência de IGF1, possivelmente devido a alterações no receptor do IGF1 ou alterações nas IGFBPs<sup>16</sup>.

### As anomalias mais freqüentes encontradas no SS são<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>:

- Crescimento: Retardo de crescimento acentuado, que se inicia na vida intra-uterina.
- Crânio: Microcefalia, fechamento prematuro das suturas cranianas.
- Face: Hipoplasia, nariz aquilino.
- Pavilhões Auriculares: Malformados e/ou implantação baixa; em especial falta o lóbulo da orelha.
- Membros Superiores: Clinodactilia do 5º dedo, prega simiesca, falta de algumas epífises das falanges, hipoplasia do terço superior do rádio.
- Membros Inferiores: Luxação do quadril, hipoplasia da porção superior do perônio, distância anormal entre o primeiro e o segundo artelhos.
- Caixa Torácica: 11 pares de costelas.
- Órgãos Genitais: Criptorquidia, no sexo masculino.
- Anomalias menos freqüentes<sup>3,15</sup>: Assimetria facial, estrabismo, retinopatia pigmentar, miopia progressiva, anodontia parcial, hipoplasia do esmalte dentário, cabelos ralos, escoliose, pé torto, pé plano, hipoplasia dos órgãos genitais externos.

### Síndrome da Instabilidade Cromossômica ou Síndrome de de Nijmegen (SN)

Síndrome semelhante à síndrome de Seckel, cujas principais características são pequena estatura, microcefalia, *facies* de passarinho, cabelos esparsos, orelhas grandes, manchas *café au lait*. Apresentam inteligência mediana em aproximadamente 50% dos pacientes. Esta condição tem sido descrita em pacientes descendentes de leste europeu. O diagnóstico diferencial entre SN e Seckel baseia-se nas alterações auto-ímmunes encontradas no primeiro. O defeito genético está situado frequentemente no cromossoma 7 e 14 no locus que codifica as imunoglobulinas ou os receptores de antígeno das células T. Além disso, existe instabilidade cromossômica<sup>17</sup>.

### Síndrome de Russel Silver

Síndrome descrita por Russel e Silver em 1953 e 1954, independentemente e respectivamente. Recentes estudos sugerem uma causa genética devido a uma dissomia do cromossoma 7 em um dos pais<sup>13</sup>. Crescimento atenuado e clinodactilia estão presentes, associados a retardo de crescimento intrauterino, face triangular, ossos frontais proeminentes e disostose craniofacial. De maneira peculiar, apresentam também membros encurtados e assimétricos, sobretudo no nível das extremidades. Encurtamento do quinto dedo também pode ser encontrado em alguns casos e cerca de 30% dos portadores apresentam puberdade precoce central. Outros achados incluem retardo mental, manchas *café au lait*, luxações no nível dos quadris, rádio e ulna, anormalidades renais, hipospádia e hipoglicemia<sup>2</sup>.

### Síndrome de Cri-du-Chat

Também conhecido como Síndrome do Miado de Gato ou Síndrome da Deficiência Parcial do Braço Curto do Cromossoma 5 ou Síndrome 5p. Foi descrita inicialmente em 1963 por Leujene e cols<sup>1,2</sup>.

O peso ao nascimento varia entre 1600 e 3570g. Durante o primeiro ano de vida, estas crianças costumam virar-se constantemente no berço. O choro lembrando miado de gato é atribuído ao desenvolvimento anormal da laringe; torna-se menos nítido à medida que o paciente cresce, de modo que o diagnóstico fica mais difícil na criança maior. Uma das principais manifestações clínicas é a escoliose. O Q.I. situa-se geralmente entre 20 e 30<sup>3,5,6</sup>. A maioria dessas crianças chega a deambular<sup>6</sup>. A escoliose é de observação freqüente<sup>1</sup>. Somente em 25% dos casos o síndrome é herdado dos pais. Em 10-15% dos casos foi descoberta a translocação equilibrada em um dos genitores; existe perigo de repetição do síndrome, nestes casos.

### Discussão

O diagnóstico neste caso foi basicamente clínico, sendo que o estudo genético já foi providenciado e deverá estar pronto no próximo ano.

Foi aventada a hipótese de síndrome de Seckel pois esta criança falou e andou na idade esperada e não apresentava descrição familiar do choro de miado de gato. Estes dados afastam clinicamente síndrome de Cri-du-Chat<sup>14</sup>, pois, neste as crianças além do choro característico, não deambulam e nem falam existindo apenas um relato na literatura sobre uma criança que falava algumas palavras<sup>2,14,17</sup>. Escoliose é a deformidade óssea mais importante e progride rapidamente com o crescimento, permanecendo menos intensa no seu agravamento durante a idade adulta. O cariótipo quando feito não mostrou deficiência parcial do braço curto do cromossoma 5 que também é visto em Cri-du-Chat<sup>2, 3,4,14</sup>.

Os pacientes com síndrome de Russel Silver<sup>8</sup>, costumam ser longilíneos e de baixo peso em relação à altura durante os dois primeiros anos de vida. No decorrer da infância e sobretudo na adolescência observa-se geralmente um aumento progressivo de peso e melhora do aspecto geral. Resulta daí que os adultos portadores deste síndrome costumam apresentar físico que se aproxima mais do normal do que os lactentes. A estatura final pode chegar a 152cm, o que não acontece nos portadores de Seckel<sup>8</sup>. Não apresentam micrognatia, micropênis, dentes hipoplásicos, pé torto congênito bilateral ou microcefalia, características estas encontradas no SS<sup>1,2,3,4,8</sup>.

A Síndrome da Instabilidade Cromossômica ou Síndrome de Nijmegen é muito semelhante ao SS e muitos pacientes são diagnosticados erroneamente, porém os pacientes com SN acabam por ir a óbito por linfoma de células B, infecções pulmonares e do trato urinário, levando muitos autores a considerar o SN como um síndrome de Seckel mais severo<sup>17</sup>.

Não realizamos as provas farmacológicas de liberação do GH, dosagem de IGF1 e IGFBP3 por dificuldades financeiras, porém está em nossos planos realizá-las.

O diagnóstico feito, em concomitância, com o Serviço de Genética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, baseou-se nas deformidades corporais do paciente, principalmente pelo *facies* de passarinho e grande déficit estatural, como podem ser vistos nas fotografias que se seguem:



**Referências:**

- 1- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênicas**; 1989, 41-42, 3ª Ed.
- 2- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênicas**; 1989, 88-89, 3ª Ed.
- 3- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênicas**; 1989, 100, 3ª Ed.
- 4- WAJCHENBERG B.L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**; 1992, 204, 1ª Ed. Guanabara Koogan, R.J
- 5- MCKUSICK V.A. et al. Seckel's bird-headed dwarfism. **New Engl J Med**; 1967, 277:279-286.
- 6- FITCHN et al. A form of bird-headed dwarfism with features of premature senility. **Am J Dis Child**; 1970, 120:260-264.
- 7- FENOLIO K.R, et al. Prenatal diagnosis of Seckel syndrome. **Am J Hum Genet**; 1982, 34:88A.
- 8- MAJOUR-KRAKAUERD.F et al. Microcephaly, micrognathia, bird-headed dwarfism: prenatal diagnosis of a Seckel-like syndrome. **Am J Med Genet**; 1987, 27:183-188.
- 9- GOODSHIP J; GILL H.; CARTER J; JACKSONA.; SPLITT M; WRIGHT M. Autozygosity mapping of a seckel syndrome locus to chromosome 3q22. 1-q24. **Am J Hum Genet**; 2000, 67(2):498-503.
- 10- BORGLUMAD; BALSLEV; HAAGERUPA; BIRKEBAEK N; BINDERUP H.; KRUSE, T.A.; HERTZ J. M. A new locus for Seckel syndrome on chromosome 18p11.31-q11.2. **Eur J Hum Genet**; 2001,9(10):753-7.
- 11- KILINC M. O; NINIS V. N.; UGUR S. A; TUYSUZ B; SEVEN M; BALCI S; GOODSHIP J; TOLUNA. Is the novel SCKL3 at 14q23 the predominant Seckel locus? **Eur J Hum Genet**; 2003, 11(11):851-7.
- 12- BOBABILLA-MORALES L.; CORONA-RIVERA A.; CORONA-RIVERAJ.R.; BUENROSTRO C.; GARCIA-COBIAN T.A.; CORONA-RIVERA E.; CANTU-GARZAJ M.; GARCIA-CRUZ D. Chromosome instability induced in vitro with mitomycin C in five Seckel syndrome patients. **Am J Med Genet**; 2003, 1;123A(2):148-52.
- 13- PEINADO GARRIDO A. Intrauterine dwarfism and dysmorphic features. A case of Russel-Silver syndrome. **An Esp Pediatr**; 2001; 54(6): 588-90.
- 14- SAITON; EBARAS; FUKUSHIMAY; WAKUI K; TAKAOKA K. Progressive scoliosis in cri-du-chat syndrome over a 20-year follow-up period: a case report. **Spine**; 2001, 26(7): 835-7.
- 15- GUIRGIS MF. Ocular manifestations of Seckel syndrome. **Am J Ophthalmol**; 2001, 132(4): 596-7.
- 16- SCHMIDT A. Growth failure in a child showing characteristics of Seckel syndrome: possible effects of IGF-I and endogenous IGFBP-3. **Clin Endocrinol (Oxf)**; 2002, 57(2): 293-9.
- 17- Ming J. Genetic syndromes associated with immunodeficiency. **Immunol Allergy Clin North Am**; 2002, 22(2); 261.

Recebido em 2-10-2003  
 Revisado em 30-10-2003  
 Aceito em 10-11-2003

# ANUNCIO

# ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL

## CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

### EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA PELE ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATAS<sup>1</sup>

MARIA DE LOURDES PESSOLE BIONDO-SIMÕES<sup>2</sup>

ELISE ZIMMERMANN<sup>3</sup>

TATIANA SATO DAHER<sup>3</sup>

GUILHERME Z CRAVO<sup>3</sup>

LUCIA DE NORONHA<sup>4</sup>

Descritores: Pele, Menopausa, Terapia de Reposição Hormonal

Key Words: Skin, Menopause, Hormonal Replacement Therapy

#### Resumo

Afirma-se a existência de uma relação inversa entre a quantidade de colágeno na pele e o tempo de menopausa, sugerindo que o declínio do colágeno se deve à perda do estrógeno ovariano. Ao que tudo indica tanto o estriol quanto o estradiol aumentam a concentração total do colágeno e do conteúdo de colágeno III. Para reconhecer os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre a pele um estudo experimental foi feito em 36 ratas com 100 dias de idade, mantidas com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura de  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ . Sob anestesia inalatória fez-se um esfregaço vaginal para reconhecer a condição hormonal das ratas. Sorteadas, 24 delas foram ooforectomizadas e 12 não o foram e serviram de controle. Metade das ratas ooforectomizadas (grupo I) passaram a receber TRH com  $50 \mu\text{g}$  de estrogênio conjugado e 2 mg de acetato de medroxiprogesterona/dia. À outra metade (grupo II) não se fez TRH e como às do grupo III (controle) administrou-se solução fisiológica. Após 100 dias colheu-se novo esfregaço vaginal e ressecou-se um retalho de pele da parede abdominal para estudo histopatológico. Coraram-se os cortes obtidos pela hematoxilina-eosina, pela resorcina-fucsina e pelo Sirius-red que foram examinados em microscópio pelo programa Image Plus. Verificou-se diminuição da espessura da pele das ratas ooforectomizadas com e sem TRH, mais intensa nas sem TRH. A concentração de colágeno estava diminuída na pele das ratas sem TRH ( $p=0,0034$ ), assim como a concentração de colágeno I ( $p=0,0173$ ). Nas ratas com TRH a concentração era menor do que na pele das controle ( $p=0,0047$ ) e havia baixa significativa de colágeno I ( $p=0,0025$ ). Fibras elásticas eram mais escassas no grupo sem TRH. Concluiu-se que a falta dos hormônios ovarianos diminui a espessura da pele, a concentração de fibras elásticas e do colágeno total com baixa da fração de colágeno I e que a reposição hormonal utilizada levou à redução das perdas. *Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 184-187*

#### Summary

The existence of an inverse relationship between the amount of collagen in the skin and time of menopause has been reported, suggesting that the decline in collagen is due to the loss of ovarian estrogen. All indications are that both estriol and estradiol increase total collagen and collagen III

concentration. To determine the effects of hormonal replacement therapy (HRT) on the skin, an experimental study was conducted on 36 female rats aged 100 days kept on a 12 hour light/dark cycle at a temperature of  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ . A vaginal smear was obtained under inhalatory anesthesia to determine the hormonal condition of the rats. Twenty-four animals picked by drawing lots were oophorectomized, and 12 intact rats were used as controls. Half of the oophorectomized rats (group I) started to receive HRT with  $50 \mu\text{g}$  conjugated estrogen and 2 mg medroxyprogesterone acetate/day. The other half (group II) did not receive HRT and received physiological saline, as also done for the rats of group III (control). After 100 days, a new vaginal smear was obtained and a skin fragment from the abdominal wall was resected for histopathological study. Sections were cut, stained with hematoxylin-eosin, resorcin-fuchsin and Sirius-red and examined under the microscope using the Image Plus software. Skin thickness was found to be reduced in oophorectomized rats submitted or not to HRT, more intensely so in animals not receiving HRT. Collagen concentration was reduced in the skin of rats receiving no HRT ( $p=0.0034$ ), as also was collagen I concentration ( $p=0.0173$ ). In rats receiving HRT, the concentration was lower than in the skin of controls ( $p=0.0047$ ) and there was a significant reduction in collagen I ( $p=0.0025$ ). Elastic fibers were more scarce in the group receiving no HRT. We conclude that skin thickness, elastic fiber concentration and total collagen concentration are reduced in the absence of ovarian hormones, with a reduction in the collagen I fraction, and that the hormone replacement applied led to a reduction of these losses. *Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 184-187*

#### INTRODUÇÃO

O uso da terapia de reposição hormonal (TRH), com estrógeno, em mulheres na menopausa, teve início em 1940. Desde então muitos estudos sobre a influência do estrógeno nos diversos sistemas têm sido realizados, entretanto os efeitos desse hormônio sobre a pele não foram devidamente explorados<sup>14</sup>.

Estudos têm demonstrado impactos deletérios da menopausa sobre a massa óssea e sobre o sistema cardiovascular e a redução destes efeitos pela TRH. Porém, os possíveis efeitos da deficiência de hormônios ovarianos neste período, sobre a pele e sobre o processo de reparação das feridas são pouco documentados<sup>5</sup>. Existe coincidência entre os sintomas do climatério e o aparecimento

<sup>1</sup>Estudo desenvolvido na Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

<sup>2</sup>Disciplina de Técnica Operatória - Metodologia Científica da PUCPR - Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Paraná - UFPR

<sup>3</sup>Programa de Iniciação Científica da PUCPR

<sup>4</sup>Disciplina de Patologia Experimental da UFPR e da PUCPR

e-mail: biondo@avalon.sul.com.br

acentuado dos sinais do envelhecimento da pele<sup>13</sup>. É conhecido que a camada dérmica, o maior componente da espessura da pele, diminui progressivamente com o início da menopausa<sup>7</sup>.

Há uma relação inversa entre a quantidade de colágeno existente na pele e os anos que se passam desde o início da menopausa. Isto sugere que o declínio do colágeno na pele se deve à perda do estrógeno ovariano<sup>4</sup>. A terapia com estrógeno, tópico ou sistêmico, pode aumentar a quantidade de fibras colágenas da pele, mantendo assim a espessura da mesma<sup>14</sup>. A TRH pode mediar o aumento da expressão do colágeno, e desse modo melhorar a qualidade da pele, através do aumento da liberação do TGF- $\beta$  ativo<sup>1</sup>. Estudos, em modelos animais e humanos, mostraram que o estrógeno é uma espécie de mediador crítico na cicatrização de feridas, porque acelera a reparação tecidual reduzindo a inflamação local e aumentando a deposição da matriz extracelular<sup>2,9</sup>.

A fibronectina, componente essencial na cicatrização, direciona a migração de queratinócitos, aumenta o influxo de fibroblastos e a deposição de colágeno além de estimular a contração da ferida. Com o processo de envelhecimento humano ocorre aumento da elastase na ferida, secundário ao aumento local do número de neutrófilos. A elastase, uma protease, é responsável pela degradação da fibronectina. Entre os efeitos do baixo nível de fibronectina e o aumento da elastase estão a degradação da junção derme/epiderme e a inibição da adesão dos fibroblastos à fibronectina<sup>3</sup>.

O estrógeno diminui o número de neutrófilos na ferida por inibição da quimiotaxia e da expressão da L-seletina. A supressão do acúmulo neutrofílico resulta na diminuição da atividade da elastase neutrofílica, reduzindo a degradação da fibronectina<sup>8</sup>. Além disso, este hormônio exerce profunda influência sobre a pele: aumenta a quantidade de colágeno, aumenta a espessura e intensifica a vascularização e desta forma melhora a qualidade da pele<sup>4</sup>.

Embora alguns trabalhos tenham mostrado que o envelhecimento está associado à mudanças específicas nas propriedades biomecânicas da pele, a influência da deficiência de hormônios, durante a menopausa, não foi levada em conta<sup>10</sup>.

Os estudos experimentais já existentes sobre os efeitos da TRH na cicatrização da pele são mínimos e mostram resultados contraditórios<sup>5</sup>. Iniciou-se um estudo que procura reconhecer os efeitos da TRH no processo de cicatrização. Contudo é preciso, primeiro identificar seus efeitos na pele íntegra. Assim, o presente estudo tem por finalidade detectar os efeitos da menopausa, bem como do uso da terapia de reposição hormonal na pele íntegra.

## MÉTODOS

Para a realização do presente estudo obedeceu-se a Lei Federal 6.638 e as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Utilizaram-se 36 ratas (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), Wistar-PUCPR, com idade entre 90 e 100 dias, pesando, em média, 200 g, mantidas em condições ambientais constantes, com ciclo dia/noite de 12 horas e temperatura de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , com livre acesso à água e à ração. As gaiolas ficaram, todas, dispostas com igual distância da fonte de luz. Dividiu-se a amostra em 3 grupos com 12 animais cada um. O grupo G1 e G2 constituiu-se de ratas ooforectomizadas e o G3, o grupo controle, de ratas não ooforectomizadas, submetidas a laparotomia simuladora. Os animais foram pesados e identificados. Colheram-se, antes das intervenções, esfregaços vaginais que, corados pela técnica de Papanicolaou, permitiram determinar o padrão hormonal de cada grupo. Fez-se coleta de novo esfregaço vaginal após 28 dias, para confir-

mação do padrão hormonal. Iniciou-se a terapia de reposição hormonal para as ratas do grupo G1, que receberam doses diárias de 50  $\mu\text{g}$  de estrogênio conjugado associado a 2 mg de acetato de medroxiprogesterona por sonda orogástrica, durante 100 dias. As ratas dos grupos G2 (ooforectomizadas, sem reposição hormonal) e G3 (controle) receberam solução fisiológica, pela mesma via e em volume equivalente ao utilizado para a administração hormonal.

Após 100 dias, sob anestesia, colheu-se novo esfregaço vaginal e ressecou-se um retalho de pele da parede ventral, de 2 x 2 cm para análise histopatológica. Os cortes histológicos foram corados pela hematoxilina-eosina, pelo Sirius-Red e pela resorcina-fucsina. Examinaram-se os cortes histológicos em microscópio Olympus® e analisaram-se as imagens captadas por uma câmara Sony® CCD 101, enviadas a um monitor Sony Trinitron® colorido, congeladas e digitalizadas por uma placa digitalizadora Oculus® TCX (Coreco), pelo aplicativo Image Plus® 4.0 para Windows®, em computador Pentium III. Era possível conhecer, nos cortes corados pela hematoxilina-eosina, a estrutura geral da pele e medir sua espessura. Nos cortes corados pelo Sirius-Red podia-se reconhecer a densidade do colágeno na área examinada e identificar os colágenos tipo I e tipo III. Utilizando-se uma fonte de luz polarizada, as fibras colágenas mais espessas e fortemente birrefringentes, apresentam-se coradas de tons de laranja a vermelho e representam o colágeno tipo I, enquanto as fibras mais finas e dispersas, fracamente birrefringentes se apresentam coradas de verde e representam o colágeno tipo III (Junqueira... 1979). Baseado na densidade óptica dos pontos de resolução (*pixels*) que formam as imagens, procedeu-se à calibração do sistema, selecionando-se o valor limite (*threshold*) que fornecesse a melhor resolução dentro da área de interesse. Para cada lâmina leram-se 5 campos com ampliação de 200 X e obteve-se a média da leitura. Avaliaram-se todos os cortes histológicos sob as mesmas condições de regulagem. A leitura fornecia o percentual da área lida ocupada pela cor verde e pela transição de cor laranja-vermelho. A área ocupada pela cor verde, somada à área ocupada pela cor laranja-vermelha, representou o colágeno total.

O exame dos cortes histológicos corados pela resorcina-fucsina permitiu identificar a presença das fibras elásticas que foram quantificadas em cruzes: poucas (+), moderada presença (++) e grande quantidade (+++). Todos os cortes foram analisados pelo mesmo examinador, sem conhecimento prévio do significado dos códigos utilizados para identificar as amostras

Submeteram-se os resultados à análise estatística, utilizando-se para o exame das médias o teste *t de student* para resultados paramétricos e Mann Whitney para resultados não paramétricos, além do teste exato de Fisher para a análise das fibras elásticas. Fixou-se  $p < 0,05$  ou 5% como nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

## RESULTADOS

Perderam-se 6 animais durante o período de estudo, 4 do grupo com terapia de reposição hormonal, 1 do grupo sem terapia de reposição hormonal e 1 do grupo controle, restando 30 animais para estudo.

A análise dos esfregaços vaginais demonstrou, no final do experimento, no grupo controle, predominância de esfregaços em fase de estro; no grupo com reposição hormonal existiram esfregaços em fase de estro e de metaestro, enquanto no grupo sem reposição hormonal predominou a fase de diestro.

A análise dos cortes histológicos revelou que a espessura da pele era menor no grupo que não recebeu TRH, em média a perda de espessura chegou a 17,19%. A perda no grupo que recebeu TRH foi menor, em média 6,53% (Ta-

Tabela 1

N.º animal	G1 Com TRH	G2 Sem TRH	G3 Controle
01	1100	820	850
02	920	1010	1100
03	940	950	980
04	960	835	950
05	900	840	840
06	1020	910	1220
07	950	780	1070
08	980	800	1040
09		810	1110
10		890	1020
11		820	1250
Média	971,25	860,45	1039,09
Máximo	1100	1010	1220
Mínimo	840	780	840
Desvio Padrão	63,60	71,22	131,94
% Desvio Padrão	6,55	8,28	12,70

Teste t  
 Com TRH x Controle p=0,0992  
 Sem TRH x Controle p=0,0004

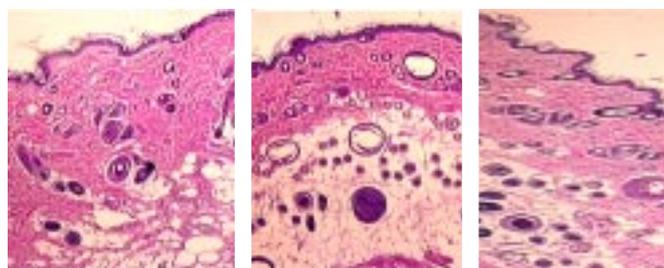


Figura 1 – Fotomicrografias de pele: à esquerda com TRH, ao centro sem TRH e à direita controle (HE – 40X)

A análise do colágeno demonstrou que tanto o grupo com TRH quanto o que não recebeu TRH, apresentava menos colágeno que o grupo controle e que embora o grupo com TRH mostrasse mais colágeno, a diferença entre os grupos com e sem TRH não foi significativa. O grupo controle mostrou maior presença de colágeno tipo I e menor de colágeno tipo III (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2 - Média dos percentuais de áreas ocupadas por, colágeno, nos cortes histológicos corados pelo Sirius-Red

	G1 Com TRH			G2 Sem TRH			G3 Controle		
	Col.I	Col.III	Col.total	Col.I	Col.III	Col.total	Col.I	Col.III	Col.total
	48.99	16.23	65.22	42.77	16.46	61.23	58.07	10.79	68.83
	58.81	9.47	68.28	62.94	11.15	74.09	61.90	7.40	69.30
	45.48	19.22	64.70	66.50	9.18	75.68	65.69	11.74	77.43
	54.47	13.38	67.85	66.41	9.32	75.73	64.55	12.23	76.78
	56.86	8.71	65.57	65.32	9.65	74.97	75.45	5.50	80.95
	57.27	10.26	67.53	47.86	18.68	66.63	65.10	10.82	75.92
	68.35	9.94	78.29	59.15	15.41	74.56	71.07	15.23	86.30
	50.38	13.32	63.70	41.13	15.12	56.25	73.72	7.86	81.70
				61.85	9.85	71.70	50.56	11.09	61.65
				68.46	9.66	78.14	66.45	10.94	77.39
				42.78	17.69	60.47	70.73	7.74	78.47
média	55.88	12.57	67.44	56.84	13.11	69.95	65.75	10.13	75.88
DP	7.07	3.69	4.60	10.87	3.96	7.51	7.19	2.73	6.90
% DP	12.78	29.40	6.80	19.12	30.3	10.74	10.75	26.95	9.09

Col. Total – t de student  
 G1 X G2 p=0,2268  
 G1 X G3 p=0,0047  
 G2 X G3 p=0,0340

Col. I – t de student  
 G1 X G2 p=0,3488  
 G1 X G3 p=0,0025  
 G2 X G3 p=0,0173

Col. III – Mann Whitney  
 G1 X G2 U crítico = 19  
 U calculado = 43  
 logo, p>0,05  
 G1 X G3 U crítico = 19  
 U calculado = 30  
 logo, p>0,05  
 G2 X G3 U crítico = 30  
 U calculado = 40  
 Logo, p>0,05



Figura 2 – Fotomicrografias de cortes histológicos demonstrando em verde o colágeno III e em tons de amarelo ao vermelho, o colágeno I. À esquerda fotomicrografia do derme de animal com TRH, ao centro, sem TRH e à direita, do controle (Sirius-red 100 X)

Fibras elásticas estavam presentes em maior quantidade nos cortes histológicos das peles do grupo controle. A diferença entre os grupos com e sem reposição hormonal eram significantes, enquanto que no grupo que recebeu TRH a diferença com o controle não foi significativa (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3 – Presença de fibras elásticas, quantificadas em cruzes, nos 3 grupos

	++	+++	Total
Com TRH	3	5	8
Sem TRH	10	1	11
Controle	4	7	11
TOTAL	18	12	30

OBS: nenhum corte histológico examinado recebeu a quantificação de uma cruz

Teste exato de Fisher  
 Com TRH x sem TRH p=0,0237\*  
 Com TRH x controle p=0,6633  
 Sem TRH x controle p=0,0119\*

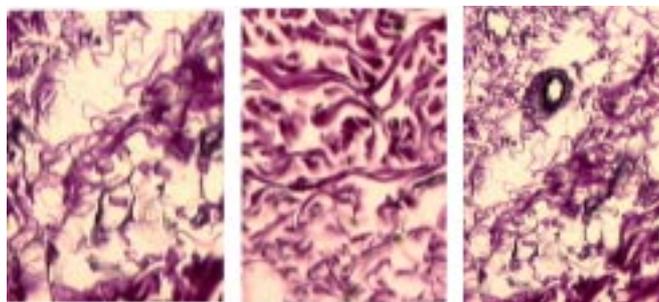


Figura 3 - Fotomicrografias de pele: à esquerda com TRH, ao centro sem TRH e à direita controle (resorcina-fucsina – 400 X)

## DISCUSSÃO

Os impactos do envelhecimento sobre a pele são bem conhecidos. Os sinais são tão evidentes que se pode estimar, com alguma segurança, a idade do homem pelos cabelos brancos, mas principalmente pelas rugas de expressão. Nas mulheres, os impactos da menopausa têm demonstrado efeitos deletérios importantes sobre a massa óssea e sobre o sistema cardiovascular<sup>5</sup>. Embora estes efeitos sejam mais graves pois comprometem a qualidade de vida, é cada vez maior a preocupação com os sinais de envelhecimento da pele. Segundo Brinca et al (1985) existe uma relação direta do declínio do colágeno da pele com o tempo de menopausa mais importante do que com a idade cronológica<sup>4</sup>.

Alguns autores relataram que a reposição de estrógeno e progesterona pode melhorar o conteúdo de colágeno, manter a umidade e diminuir a perda de espessura<sup>4,7,10-14</sup>.

Sator et al (2001) relataram que mulheres que receberam TRH tiveram significante ganho na espessura da pele, em média 16,48%<sup>12</sup>. No estudo que ora se relata, embora tenha sido realizado em ratas, foi possível verificar que a espessura média da pele nos animais do grupo controle foi de 1039,09 ± 131,94 micrômetros, a das ratas que receberam TRH de 971,25 ± 63,57 micrômetros e a das que não receberam TRH de 860,45 ± 71,21 micrômetros. Enquanto as ratas que receberam TRH perderam 6,53% da espessura de suas peles, as que não receberam perderam em média 17,19%.

Brincat et al (1985) descreve que a perda de colágeno era mais intensa na pele de mulheres que não receberam TRH<sup>4</sup>. Este conceito é confirmado por Shah e Maibach (2001)<sup>14</sup>. Neste estudo observou-se que tanto a pele das ratas que receberam TRH como a das que não receberam TRH perderam colágeno, principalmente colágeno tipo I e embora Schmidt et al (1996)<sup>13</sup> tenha relatado importante aumento da densidade do colágeno tipo III, o aumento neste estudo observado não foi significante e não mostrou relação com a TRH.

Com relação à presença de fibras elásticas foi possível verificar que tanto no grupo controle como naquele que recebeu TRH estavam em maior concentração. Os autores não fazem menção a estas fibras, mas enfatizam que a TRH pode manter a umidade da pele, importante para a integridade delas.

Shah e Maibach (2001)<sup>14</sup> afirmam que a reposição hormonal previne a perda de colágeno, mantém a umidade da pele pelo aumento da concentração de mucopolissacarídeos ácidos e ácido hialurônico.

### Conclusão

Concluiu-se que a falta dos hormônios ovarianos diminui a espessura da pele, a concentração de fibras elásticas e do colágeno total com baixa da fração de colágeno I e que a reposição hormonal utilizada levou à redução das perdas da espessura e das fibras elásticas, mas não foi capaz de impedir a perda do colágeno.

### Referências:

- 1- ASHCROFT GS, DODSWORTH J, VAN BOXTEL E, TARNUZZER RW, HORAN MA, SCHULTZ GS, FERGUSON MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. **Nat Med**; 1997, 3:1209-15.
- 2- ASHCROFT GS, GREENWELL-WILDT, HORAN MA, WAHL SM, FERGUSON NW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. **Am J Pathol**; 1999,155:1137-46.
- 3- BRIGGAMAN RA, SCHECHTER NM, FRAKI J, LAZARUS GS. Degradation of the epidermal-dermal junction by proteolytic enzymes from human skin and human polymorphonuclear leucocytes. **J Exp Med**; 1984, 160:1027-42.
- 4- BRINCAT M, MONIZ CJ, STUDD JW, DARBYA, MAGOSA, EMBUREY G, VERSI E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. **Br J Obstet Gynaecol**; 1985; 92:256-9.
- 5- CALVIN M. Thermal burns in the elderly: classification and pathophysiology. **J Geriatr Dermatol**; 1995,3:149-57.
- 6- CALVIN M, DYSON M, RYMER J, YOUNG SR. The effects of ovarian hormone deficiency on wound contraction in a rat model. **Br J Obstet Gynaecol**; 1998,105:223-7.
- 7- CHOTNOPPARATPATTARA P, PANYAKHAMLERD K, TAECHAKRAICHANAN, TANTIVATANAJ, CHAIKITTISILPAS, LIMPAPHAYOM KK. An effect of hormone replacement therapy on skin thickness in early postmenopausal women. **J Med Assoc Thai**; 2001, 84:1275-80.
- 8- FERRY G, LONCHAMPT M, PENNEL L, DE NANTEUIL G, CANET E, TUCKER GC. Activation of MMP-9 by neutrophil elastase in an in vivo model of acute lung injury. **FEBS Lett**; 1997, 402:111-5.
- 9- PERRY HM. The endocrinology of aging. **Clin Chem**; 1999, 45:1369-76.
- 10- PIÉRARD GE, LETAWE C, DOWLATI A, PIÉRARD-FRANCHIMONT C. Effect of hormone replacement therapy for menopause on mechanical properties of skin. **J Am Geriatr Soc**;1995, 43:662-5.
- 11- SATOR PG, SCHMIDT JB, SATOR MO, HUBER JC, HÖNIGSMANN H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. **Maturitas**; 2001, 39:43-55.
- 12- SATOR PG, SATOR MO, SCHMIDT JB, HUBER JC, HÖNIGSMANN H. Measurement of skin thickness by high-frequency ultrasound to objectify the effects of hormone replacement therapy in the perimenopause. **Ultraschall Med**; 2001, 22:219-24.
- 13- BIEGLMAYER C, REINER A.. Treatment of skin aging with topical estrogens. **Int J Dermatol**;1996, 35:669 –74.
- 14- SHAH SG, MAIBACH HI. Estrogen and skin. **Am J Clin Dermatol**; 200, 2:143–50

Recebido em 17-11-2003

Aceito em 28-11-2003

# ARTIGO DE REVISÃO

## TIBOLONA VERSUS TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) NA MENOPAUSA

GLEYSNE LOPES KUJEW BIAGINI<sup>1</sup>

Descritores: Tibolona, Terapia de Reposição Hormonal, Terapia com Estrogênio  
Keywords: Tibolona, Hormone Replacement Therapy, Estrogen Therapy

### Siglas

BMD = Densidade Mineral Óssea  
DEXA = Dual-energy x-ray absorciometria  
HDL-C = Lipoproteína de alta densidade do Colesterol  
LDL-C = Lipoproteína de Baixa Densidade do Colesterol  
NETA = Acetato de Noretisterona  
OH = Radical hidróxi  
RCT = Estudo controlado, duplo-cego randomizado.  
TRH = Terapia de Reposição Hormonal (Estrogênio e Progesterona)  
TER = Terapia de Reposição Estrogênica  
TRE/A = Terapia de Reposição Estrogênica e Androgênica  
E = Estrogênio  
P = Progesterona  
ECE = Estrogênio Conjugado Equino  
SCI = Síndrome do Cólon Irritável  
SHBG = Sex Hormone Binding Protein  
FDA = Food and Drugs Administration

### Resumo

Estudos recentes sobre reposição hormonal na menopausa tem produzido discussões entre a comunidade médica e medo na população leiga interessada. A procura de substitutos para tratar os sintomas da menopausa, que não possuam os efeitos deletérios em mama, útero e sistema vascular, fez com que a comunidade científica norte-americana começasse a citar a molécula Tibolona como uma possibilidade. Procuramos confrontar os dados entre TRH/TER e a Tibolona para melhor entender o perfil de mulher que seria beneficiada com esta última. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 188-194**

### Abstract

Recent studies about Hormonal Replacement in menopause have yielded many discussions in medical community and fear among the interested outsider population. Searching for substitutes that could treat menopausal symptoms without the deleterious effects in vascular system, breasts and uterus, the scientific community began to write about Tibolone, an old molecule. We, in this review, tried to cross over the data between HRT/ERT and Tibolone for better understanding the ideal woman profile for the latter one. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:188-194**

### Introdução

Os sintomas de menopausa que são, sem dúvida, relacionados à falta de estrogênio, são os vasomotores, secura vaginal e atrofia urogenital<sup>4,7,8,12</sup>. Apesar de muitas mulheres experimentarem o alívio destes sintomas com a TRH tradicional, outras continuam experimentando falta de bem estar, perda da libido com diminuição do desejo sexual e da sua frequência, apesar de adequadamente repostas com o E. Alguns destes sintomas são atribuídos à insuficiência androgênica. A diminuição da testosterona está também associada à diminuição da massa óssea, tanto nos anos que precedem a menopausa, como após a instalação da mes-

ma<sup>63</sup>. Os Androgênios podem agir diretamente sobre o receptores androgênicos (RA), como precursor da produção do E no tecido adiposo, tecido vascular ou eles podem agir diminuindo a SHBG e aumentando os níveis de esteróides livres<sup>2,59</sup>. A retirada da medicação que continha estrogênios conjugados equinos e progesterona, em julho de 2002, do mercado dos EUA, a adição de alerta nas bulas para as usuárias de estrogênios sobre ser a molécula indutora de neoplasias, levou a comunidade médica norte americana a procurar alternativas para a TRH. Nós, aqui no Brasil, desde 1991 temos usado a Tibolona com bons resultados nos sintomas da menopausa, porém sempre nos faltaram dados de estudos de "Evidência A" para que a indicássemos mais e com maior segurança.

A idéia de repor hormônio na pós-menopausa vem desde 1889, com o pioneiro conceito de terapia de reposição hormonal. O estrogênio começou a ganhar o mercado da reposição hormonal a partir do ano de 1893, com o uso de extratos ovarianos injetáveis. Na época, a dose utilizada era muitas vezes superior à necessária, e, desde então, tem-se procurado a menor dose eficaz com os menores efeitos colaterais pois têm sido relatados estudos com complicações precoces tais como neoplasia de mama e endométrio. Surge em 1990 a comercialização da molécula Tibolona, anteriormente usada somente para atletas que desejavam melhorar a sua *performance* física. Preconizada a partir desta década como terapia de reposição hormonal, promete a resolução de alguns anseios femininos como melhora na libido e aumento da massa muscular. Por ser uma medicação de origem européia, sem estudos que a pudessem incluir na Medicina Baseada em Evidências, foi deixada de lado dos planos de reposição hormonais clássicos, sendo até hoje vista com descrédito pela comunidade científica americana, e ainda não aprovada pelo FDA.

Nossa proposta é de reunir dados da literatura sobre a Tibolona, compará-los ao que já se sabe sobre o estrogênio e/ ou estrogênio e progesterona, apenas citando as fontes destes últimos, e traçar o perfil ideal da usuária para a Tibolona.

### Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa computadorizada da literatura publicada incluindo a Medline, MDConsult, UpToDate e a bibliografia com os últimos estudos, alguns ainda em fase de finalização, fornecida pela própria Organon, fabricante do produto.

A pesquisa foi feita com as seguintes palavras chaves: "Tibolona, TRH, hormonal replacement therapy, climacteric symptoms, sexual function, osteoporosis, breast cancer, lipid metabolism, sarcopenia e cardiovascular effects". As publicações restringiram-se ao período de 1981 até a presente data (Maio de 2003).

Muitas são as limitações inerentes à conduta e análise dos estudos, como o curto espaço de tempo dos estudos e a não aderência ao tratamento ou a não divulgação sobre as desistências durante o estudo.

A maioria dos estudos tem como críticas, as desistências,

<sup>1</sup>Unidade de Metabolismo Ósseo & Menopausa – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: endocrino1999@hotmail.com

maiores do que 20%, sem a explicação do porquê, a não comparação com o placebo, e, por vezes, estudos com número de participantes muito pequenos. O comum e louvável em todos os eles, foi a escolha dos grupos, com tempo de menopausa maior que 10 anos, livres de qualquer tratamento com TRH nos últimos 3 meses, sem história de neoplasia hormonal prévia ou uso de terapia psicotrópica nas 6 a 12 semanas prévias ao estudo e, de maneira interessante, na maioria dos estudos a exclusão de pacientes tabagistas. Outros excluíram pacientes com hipertensão arterial<sup>12,14</sup>, doenças cardiovasculares e fenômenos tromboembólicos<sup>12,14,18,19,20</sup>, história de doença renal ou hepática<sup>14,20</sup>, ou uso de medicamentos que influenciasssem o metabolismo de lipídios, afetassem a coagulação ou a fibrinólise<sup>21,22</sup>.

### Estrogênio:

Aproximadamente 38% das mulheres na pós-menopausa, nos EUA, usam a reposição hormonal. Os estrogênios conjugados são a segunda prescrição mais frequente neste país. Apesar do FDA somente aprovar a terapia de reposição hormonal para o alívio dos sintomas da menopausa e prevenção da osteoporose, o uso em longo prazo tinha sido estimulado para prevenir uma variedade de condições crônicas, especialmente a doença coronariana. Em julho de 2002, os resultados de um estudo do órgão de saúde nacional norte-americano<sup>66</sup> mobilizaram não somente a comunidade científica como também a comunidade leiga quanto ao aumento câncer de mama invasivo com o uso de E e P<sup>66</sup>. O aumento de incidência da doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, e do tromboembolismo pulmonar, também foram motivos para a procura de alternativas no tratamento de sintomas da menopausa. O estudo ainda está aberto para comparar o estrogênio com o placebo, nas mulheres com histerectomia, e tem-se divulgado que talvez o estrogênio isolado possa ser mais seguro do que a combinação do E com P. Uma recente publicação, no editorial do *New England Journal of Medicine*, sugere que a indicação do estrogênio seja feita somente às pacientes com sintomas climatéricos intensos<sup>51</sup>. É importante ressaltar que é cada vez mais comum encontrarmos estudos que identificam variantes seqüenciais genóticas, polimorfismos, que predispõem a uma melhor ou pior resposta à reposição estrogênica (como também ao uso de qualquer medicamento), ampliando nossas possibilidades de acerto ou de erro, enquanto não formos capazes de decifrar o mistério destas inúmeras e sutis combinações. Um simples polimorfismo do receptor de estrogênio pode aumentar (dobrar) a resposta do efeito benéfico da reposição estrogênica sobre a molécula de HDL, mesmo naquelas que recebem progestagênios concomitantemente<sup>45</sup>. Em outro relato, homens com infarto precoce demonstram uma mutação especial do receptor de estrogênio, questionando se mulheres com uma semelhante alteração poderiam desenvolver doença coronariana precoce independente ou até pós TRH<sup>49</sup>.

### Tibolona:

Composto derivado da C19 Nortestosterona, a Tibolona, ainda não aprovada pelo FDA para uso em TRH, por si só não tem efeito biológico. Precisa transformar-se em seus três metabólitos ativos para ser ligante de receptores esteróides<sup>4</sup>. Depois da sua administração, é rapidamente metabolizada em 3 alfa-hidroxitibolona (3 alfa-OH-tibolona) e 3 Beta-OH-tibolona, os quais estão presentes também em uma forma inativa sulfatada<sup>4</sup>.

Um terceiro composto, o Delta 4-isômero, é formado diretamente dos metabólitos da 3 Beta-OH. Ambos os metabólitos, 3 alfa- e 3 beta-OH-, ligam-se somente ao receptor de

Estrogênio (RE), enquanto que o Delta 4-isômero tem afinidade pelo Receptor de Progesterona (RP), androgênio (AR), mas não pelo RE. Esta molécula tem sido definida em trabalhos norte americanos como um novo agente promissor com eficácia no controle dos sintomas climatéricos.

As concentrações dos metabólitos da Tibolona e suas regulações hormonais são tecido-específicas, como demonstrado na figura 1<sup>2,4,5,6,50</sup>. A Tibolona (2.5 mg) quando comparada à E<sub>2</sub>/NETA, mostrou redução dos sintomas climatéricos com menor incidência de sangramento durante os 6 primeiros meses, assim como um índice menor de descontinuação da terapia<sup>13,14,16,10,28,26,27</sup>. A Tibolona já é reconhecida na prevenção da osteoporose e possivelmente possui benefícios quanto ao sistema cardiovascular, apesar de que nem ela e nem o E<sub>2</sub>/NETA são ideais em termos de efeitos sobre o metabolismo dos lipídios.

Tabela 1

	Efeito Androgênico	Efeito Estrogênico	Efeito Progestagênico
	Delta 4-isômero	3Alfa-hidroxitibolona e 3Beta-OH-tibolona	Delta4-isômero
Osso	+	+	+
Tecido Vaginal	-	+	-
Endométrio	-	-	+
Fígado	+	- +	-
Cérebro	+	+	-
Mamas	-	-	+ +
Aktividade fibrinólítica	+	-	-
Aumento da Hemoglobina	+	-	-
Diminuição da SHBG	+	-	-
Pele	?	?	?

Tabela 2 - Resumo Comparativo dos Efeitos Publicados

	Tibolona	Estrogênio / TRH	Referências	Comentários referentes à Tibolona
Época ideal de início	1 ano após menopausa	No climatério, inclusive		
Efeitos em fogachos	++	+++	13,14,16,10,28,26,27	Diferentes métodos de avaliação
Sudoreses Secas Vaginais	++	+++	13,14,16,10,28,26,27	
Fadiga	++	-	10	Aumento de força muscular e melhora do humor
Humor	+++ / +++	++	10,13,14,16,10,28,26,27	Aumento de Beta-endorfinas
Libido	+++	++	13,14,16,10,28,26,27	Fantasia sexual / Frequência e satisfação
Satisfação sexual e frequência	+++	+	13,14,16,10,28,26,27	Devido a diminuição de SHBG, aumento de Testosterona livre
Sangramento Vaginal / Endométrio	+	+++	13,14,16,10,28,26,27	Amenorréia conseguida em menos de 6 meses com Tibolona
HDL	-	+	13,14,16,10,28,26,27	Diminuição dose dependente com manutenção do efeito
Coolesterol Total e LDL	+	+	13,14,16,10,28,26,27	
Lipoproteína(a)	- / +	+	13,14,16,10,28,26,27	Demonstração de diferentes ações sobre a Lp(a)
Triglicéridos	++	- (total ?)	13,14,16,10,28,26,27	Efeitos negativos do E <sub>2</sub>
Aktividade fibrinólítica	+++	---	13,14,16,10,28,26,27	Diminuição do PAI-1 e do Antitrombina III
Proteína C	-	-	13,14,16,10,28,26,27	PCR vista como efeito pró-inflamatório
Inibição da Angiogênese	?	-	10	Estrogênio tem atividade replicativa celular
Inibição de Hiperplasia de Íntima / Efeitos antioscleróticos	?	+	10	

Osso	+++	+++	181 121 121 131 031 231 121 131 020704041	Estados com ganho na densidade mineral óssea de coluna e fêmur e efeitos nos marcadores de reabsorção e formação óssea
Diminuição de mastalgia	++	-	111111	
Provável proteção quanto a câncer de mama receptor +	+++	-	181 121 121 131 031 231 121 131 020704041	
Provável proteção de câncer de endométrio	+	-	11	
Prevenção primária de eventos coronarianos	?	-	111	
Prevenção secundária	?	---	111	
Fenômenos tromboembólicos perifericos	+	-	01111111	
Ganho de massa muscular	++	--	111 111111 11111111	Estímulo à síntese de proteína?
Aumento de peso	+	-- ou ++	11111111111111	Relacionado ao aumento de massa magra
Pele	+ / ++	++	11111111	Aumento de espessura da derme
Obesidade/síndrome de colon íntavel	??	++	11111111	Talvez um benefício EXTRA para as usuárias de Tibolona

**Legenda**

+	Efeito benéfico	
-	Efeito negativo	
-	Efeito negativo com aumento da incidência ou contra indicação de uso	-
?	Efeito desconhecido/ ainda não publicado	

**Tibolona / Estrogênio – Efeitos nos Sintomas Climatéricos**

Mais de 75% das mulheres menopausadas têm sudorese e fogachos. Sintomas como insônia, cefaléia, fadiga, mudanças de humor e libido podem resultar indiretamente da má qualidade do sono e dos fogachos. Um estudo comparando Tibolona e Estrogênio revelou que, numa escala de 0 a 5 pontos, ambas as terapias reduziram igualmente os fogachos, sudorese e secura vaginal, porém, houve uma importante diferença favorável a Tibolona, quanto ao sangramento vaginal, inclusive comparando a TRH com E<sub>2</sub> e NETA (p< 0.0001)<sup>14,15</sup>.

**Tibolona/ TRH e Efeitos nos Lipídios**

Na mulher pós menopausada, há tipicamente, um aumento do Colesterol total e dos Triglicerídeos, principalmente pelo aumento do LDL-C, enquanto que o HDL-C mantém-se inalterado. Os relatos na literatura, comparando a Tibolona ao placebo, observaram uma redução do HDL e Triglicerídeos, mas sem quaisquer efeitos na Lipoproteína(a) e no LDL-C)<sup>9,17,20,21</sup>. Estes efeitos distinguem a Tibolona dos Estrogênios, os quais diminuem o LDL-C, a Lipoproteína(a) e aumentam o HDL<sup>15,17,19,21,29,46,48</sup>.

A redução do HDL-C pela Tibolona pode ser devida a um efeito androgênico do composto Delta 4-isômero na lipase hepática. Os efeitos androgênicos causam também um decréscimo na SHBG e aumentam os fatores da fibrinólise, ao contrario dos estrogênios associados à progesterona ou isolados<sup>18,19,21,29</sup>. Em estudo recente, com colesterol marcado<sup>64</sup>, foi concluído que o tratamento com a Tibolona diminui o HDL, em parte, devido ao aumento da atividade da lipase hepática. Mais ainda, foi visto que a redução farmacológica provocada pela Tibolona no HDL-C, não necessariamente, reduz a capacidade de efluxo do plasma, garantindo a mesma velocidade de retirada das moléculas de colesterol<sup>64</sup>.

Comparada ao placebo a Tibolona aumenta a

hemoglobina, antitrombina III, plasminogênio e número de plaquetas<sup>18,19,30</sup>. As conclusões definitivas sobre os efeitos da Tibolona nestes fatores relacionados aos eventos cardiovasculares ainda não estão estabelecidas.

**Tibolona/ Estrogênio/TRH e Osso**

A perda de tecido ósseo na pós menopausa resulta de um aumento na reabsorção óssea. A ação da Tibolona no osso é mediada pelo RE<sup>4,23,25,31,32</sup>. Os estudos citados avaliaram o efeito da Tibolona na massa óssea, comparada ao placebo, estrogênio, estrogênio e Progesterona<sup>23,25,31,33,34,35,36</sup>. Mulheres tratadas com Tibolona e osteoporose estabelecida, tiveram 12% de aumento da BMD em coluna e 5% em fêmur, medidas pela DEXA após 2 anos de uso<sup>25</sup>.

Em resumo, a Tibolona diminui a perda óssea e aumenta de maneira significativa a massa óssea porém, ainda não temos dados específicos sobre a redução de fraturas.

**Tibolona / Estrogênio e Câncer (Ca) de Mama.**

Uma das questões muita bem definida é o risco de desenvolver câncer de mama receptor positivo nas usuárias de Estrogênio após os cinco anos de uso.

O efeito na Tibolona nas células mamárias está bem estudado<sup>4,37,38,39,40,41</sup> e em particular, Chetrite<sup>41</sup> encontrou que os metabólitos do 3 Alfa -OH inibem fortemente a ação da sulfatase, e de maneira mais fraca, inibe a atividade da 17 Beta-hidroxisteróide desidrogenase, resultando em bloqueio da conversão de sulfato de estrona para estradiol. São fortes inibidores da atividade da sulfatase, portanto inibem a formação de estrogênios ativos nas células mamárias. Gompel<sup>37</sup> observou que a Tibolona tem efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos nas células cancerosas de mama. Estes dados nos levam a crer que a mesma tenha efeitos na redução do risco de câncer de mama.

**Tibolona/ TRH na Massa Magra**

Mudanças na composição corporal são esperadas no processo de envelhecimento, pois, ambos os sexos experimentam uma diminuição da massa magra e aumento da massa gorda. O excesso desta última é reconhecido como risco cardiovascular e osteoporose, mais do que a gordura total ou o peso<sup>60,61</sup>. A medida da composição corporal pode ser feita pela Bioimpedanciometria ou pelo DEXA. O aumento de peso, que se observa nos grupos tratados com E<sub>2</sub>/ Androgênio e Tibolona, pode ser explicado pelo fato de que a massa magra “pesa” mais que a massa gorda. O mecanismo do aumento desta massa magra ainda é pouco compreendido porém estudos mostrando a incorporação da timidina sugerem um aumento de síntese proteica<sup>62</sup>.

Os estudos concluem que a TRE/A e a Tibolona, quando comparadas ao Estrogênio somente, aumentam a massa magra total e a força muscular de cintura pélvica e membros inferiores, reduzem a gordura total, melhoram a qualidade de vida e alguns parâmetros sexuais<sup>43,44,61,62</sup>.

**Tibolona na Pele**

O uso da Tibolona ou da TRH estão relacionados à diminuição da temperatura da pele, fator conhecido para o desencadeamento da sensação dos fogachos<sup>55,57,58</sup>.

Um estudo grego achou um aumento da espessura da derme papilar, com o uso de Tibolona, ressaltando que este tipo de observação pode encorajar a ampliação deste tipo de pesquisa, visando aliviar o processo degenerativo celular no até então irreversível processo do envelhecimento cutâneo<sup>57</sup>.

**Tibolona – Cognição e Humor**

Tibolona, semelhante à TRH, parece melhorar a memória semântica mas não melhora de maneira significa-

tiva a memória de evocação.

Genazzani et al. mostraram que a primeira aumenta os níveis de endorfinas, tanto na pituitária quanto no plasma, mediado pela transformação em Delta 4-isômero, o qual pode ser formado localmente no cérebro à partir da ação enzimática da 3 hidroxisteroide desidrogenase-isomerase<sup>2,70</sup>. A endorfina produz euforia e tranquilidade através de mecanismos não totalmente conhecidos, mas que, provavelmente envolvem um complexo de interações com outros neurotransmissores<sup>2,12,9,70</sup>.

Os efeitos da Tibolona na beta-endorfina e na beta-lipotropina foram comparados com o uso de Estrogênios conjugados. Após 4 meses, ambos elevaram de modo significativo as beta endorfinas<sup>2,12,9,70</sup>. No entanto, o estudo não conseguiu definir se houve diferença entre os dois tratamentos.

O estudo *WHF*<sup>51</sup> não observou melhora da depressão, insônia, disfunção sexual e cognição nas usuárias de TRH que não possuíam sintomas vasomotores prévios. Confirmou também os resultados do estudo *HERS*<sup>71</sup>, que observou mulheres mais idosas com doença coronariana prévia. Estes resultados negativos só foram avaliados com a TRH e não com a Tibolona.

### Síndrome do Cólon Irritável (SCI)/ Tibolona / TRH

Os resultados de um estudo recente do Reino Unido, mostram claramente a associação entre TRH, independente de tempo, regime ou via de administração e o aumento de risco para o desenvolvimento da SCI<sup>72</sup>.

Em contrapartida, existe relato que a SCI é menos comum no sexo masculino, talvez pela presença de maiores níveis de Testosterona e baixos níveis de SHBG<sup>73</sup>. Nos casos de SCI, no sexo masculino, foi observada a concomitância de baixos níveis de LH, sendo estes pacientes mais ansiosos e sensíveis do que os indivíduos com LH normal. Os limiares de sensibilidade à distensão retal ao balão correlacionaram-se de maneira inversa e interessantemente ao nível de testosterona<sup>73</sup>. Estas afirmações deixam uma pergunta, ainda não respondida, quanto ao benefício da Tibolona em mais este sintoma, tão freqüente quanto os fogachos, na pós-menopausa.

### Efeitos Adversos da TRH/ TER

O uso de preparações orais com estrogênios, por tempo prolongado (mais de 5 anos), está associado a um pequeno aumento de desenvolvimento de câncer de mama e endométrio<sup>65</sup>.

Se estes efeitos adversos são somente relacionados à medicação oral ou extensivos à todas as formulações de estrogênio ainda não se sabe. O estrogênio oral, mas não o transdérmico, resulta em altos níveis circulantes de sulfato de estrona, os quais podem ser responsáveis pelo aumento desse risco<sup>65</sup>.

As mulheres com útero que recebem TRH necessitam da progesterona, outro fator incluído como de risco para o desenvolvimento de câncer de mama<sup>65</sup>. Além disso, a P provoca sintomas relacionados à sonolência, inchaço e sangramento irregular<sup>65</sup>.

O E oral pode exacerbar a insuficiência androgênica pelo aumento da SHBG, que ligando-se à testosterona e diminuindo o LH ( estimula da produção tecal de androgênios) completaria o quadro da deficiência androgênica.

Em relação ao sistema cardiovascular temos, mais recentemente, a documentação da falha do benefício da reposição hormonal em prevenir doenças vasculares, inclusive com discreto aumento do risco tanto em doença coronariana, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar<sup>66,51</sup>. Os efeitos não desejados do estrogênio sobre as lipoproteínas ricas em triglicerídeos e, alguns efeitos na hemostasia, podem explicar o aumento destes eventos.

Houve também, nestes mesmos estudos, uma discreta proteção quanto ao câncer de cólon e risco de fratura de fêmur, porém os investigadores divulgaram que os benefícios não justificam os riscos.

### Efeitos adversos da Tibolona

A Tibolona não estimula o endométrio. Entretanto, ela não deve ser usada em mulheres com útero que estiverem com menos de 12 meses em amenorréia, pois, poderá produzir sangramentos intensos. A mastalgia não é comum, sendo que, alguns autores mostram que a droga tem ação em parênquima mamário, com diminuição importante, na densidade e no sintoma álgico<sup>1,3,4,32</sup>.

O ganho de peso é semelhante, ou discretamente maior, que a TRH, porém com nítida melhora na massa muscular<sup>43,44,62</sup>.

A Tibolona parece estimular fatores fibrinolíticos e não há relatos de aumentos de eventos tromboembólicos. Apesar da diminuição do HDL, o efluxo de colesterol plasmático não foi alterado e não há evidência que o HDL farmacologicamente diminuído, seja perigoso, talvez pela diminuição dos triglicerídeos e da lipoproteína(a)<sup>67,68</sup>. Há também, relatos de redução da expressão da molécula -1 de adesão celular pelas células endoteliais humanas<sup>52,69</sup>.

### Conclusão

Os estudos RCT, inclusive os mais recentes, mostram que a Tibolona, através de seus efeitos estrogênicos, consegue reduzir os fogachos e a sudorese nas mulheres pós-menopausadas.

Foi confirmado o aumento significativo da BMD, tanto em coluna quanto em fêmur, especialmente nas mulheres portadoras de osteoporose.

Existe uma forte suspeita de que tenha efeitos benéficos na prevenção e na reposição hormonal das mulheres com câncer de mama, não havendo relato de aumento de eventos vasculares e seu perfil na prevenção primária e secundária destes eventos deve ser estabelecido.

Uma falha, em todos os estudos lidos, é a ausência de avaliação de queixas gastrointestinais, mais especificamente a SCI, tão comum nas mulheres e, em especial nas climatéricas e pós-menopausadas. A obstipação, assim como, a flatulência começam a ser muito freqüentes a partir dos 35 anos, época relacionada ao início do declínio da função hormonal ovariana, porém com melhora espontânea no período menstrual<sup>74</sup>. Seria interessante relacionar a melhora ou piora, ou a ausência de ação que as diferentes reposições hormonais provocam incluindo a Tibolona.

Convém lembrar, com a finalização do sequenciamento do Genoma Humano, dos polimorfismos que definem as ações medicamentosas, a necessidade de no futuro, fazermos "recortes" no todo de um indivíduo visando a resposta do seu conjunto de necessidades. Este conceito vem mostrar que precisamos customizar nosso atendimento e as nossas prescrições, adequando ao perfil do paciente, o melhor do nosso arsenal terapêutico.

Nos parece que a natureza, nestes últimos 15 mil anos, aperfeiçoou a fisiologia do ser humano, mas, teve pouco tempo para prepará-la para uma vida tão longa. O que de melhor pode ser feito pela evolução humana frente à longevidade, foi simplesmente lentificar os estimuladores dos fatores de crescimento e multiplicação celular, e diminuir o metabolismo celular através da perda progressiva das ações hormonais. Nós, em menos de 60 anos (desde que a longevidade começou se tornar realidade para a maioria), estamos tentando acordar estes diversos mecanismos sem ao menos ter certeza de que eles são a primeira causa do envelhecimento. Talvez, a oscilação dos níveis no climatério até o desaparecimento do estrogênio na mulher, seja somente a conseqüência de uma ação conjunta de otimização

de milhares de anos de evolução. Repor o estrogênio, ou os similares sem repor os diversos tipos de substratos para uma harmoniosa atividade funcional celular, sem estabelecer os padrões de polimorfismos que vão favorecer ou não a ação desta reposição hormonal, continua sendo o motivo da não aderência ao tratamento crônico.

### Referências:

- 1- ALBERTAZZI P.; DI MICCO R.; ZANARDI E. Tibolone: a review. **Maturitas**; 1998,30:295–305.
- 2- DE GOOYER M. E.; DECKERS G. H.; SCHOONEN W. G.; VERHEUL H. A.; KLOOSTERBOER H. J. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. **Steroids**; 2003, 68(1):21-30.
- 3- MOORE R. A. Livial: a review of clinical studies. **Br J Obstet Gynaecol**; 1999,106:1-21.
- 4- KLOOSTERBOER H. J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. **Steroid Biochem Mol Bio**; 2001, 176:231–238.
- 5- TANG B. L. K.; MARKIEWICZ H. J.; GURPIDE E. Human endometrial 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). **J Steroid Biochem Mol Biol**; 1993, 45:345–351.
- 6- MARKIEWICZ L.; GURPIDE E. Estrogenic and progestagenic activities coexisting in steroidal drugs: quantitative evaluation by in vitro bioassays with human cells. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 1994, 48:89–94.
- 7- KICOVIC P. J. L.; CORTÉS-PRIETO M.; MILOJEVIC S.; FRANCHI F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. **Reproduction**; 1982, 6:81–91.
- 8- CITTADINI J. B.; BEN, A. R.; DENARI H. J.; QUIROGA S.; MARCUS A. E.; SCHLAEN I.; FIGUERO A.; CASAS P. R. Use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. **Reproduction**; 1982, 6:69–79.
- 9- GENAZZANI A. R.; PETRAGLIA F.; GENAZZANI A. D.; BERGAMASCHI M.; GRASSO A.; VOLPE A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral  $\beta$ -endorphin in castrated rats and post-menopausal women. **Maturitas**; 1987, Suppl 1:35–48.
- 10- NEVINNY-STICKEL J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. **Arch Gynecol**; 1983, 234:27–31.
- 11- BEDENEK-JASZMANN L. J. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. **Maturitas**; 1987, Suppl 1:25–33.
- 12- CRONA N. G. L.; SAMSIOE U. B.; SILFVERSTOLPE G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. **Maturitas**; 1988, 9:303–308.
- 13- NATHORST-BÖÖS J.; HAMMAR M. Effect on sexual life—a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. **Maturitas**; 1997,26:15–20.
- 14- DÖREN M., RUEBIG A., HOLZGREVE W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. **Fertil Steril**; 2001,75:554–558.
- 15- HAMMAR M., CHRISTAU J., RUD T, GARRE K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. **Br J Obstet Gynaecol**; 1988,105:904–911.
- 16- GENAZZANI A., BENEDEK-JASZMANN D. M., ANDOLSEK L., KICOVIC P. M., TAX L. Org OD 14 and the endometrium. **Maturitas**; 1991, 13:243–251.
- 17- LLOYD G., MCGINGA., PATEL N., LUMB P. J., WIERZBICKI A. S., JACKSON G. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. **J Hum Hypertension**; 2000, 14:99–104.
- 18- PARKIN D., SMITH F., LINDSAY R., HART D.M. Effects of long-term Org OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. **Maturitas**; 2001 9:95–101.
- 19- CORTES-PRIETO J. Coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women treated with Org OD 14. **Maturitas**; 1988,(Suppl 1):67–72.
- 20- DÖREN M., RÜBIG H. J., HOLZGREVE W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate. **Am J Obstet Gynecol**; 2000, 183:575–582.
- 21- BJARNASON N., BJARNASON K. H., BENNINK H.J., CHRISTIANSEN C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab**; 1997, 82: 1752–1756.
- 22- WALKER I., DAVIDSON A., YATES R., MCEWAN H. P. The effect of the synthetic steroid Org OD14 on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women. **Thromb Haemost**; 1985, 53:303–305.
- 23- BERNING B., KUIJK J. W., BENNINK H. J., KICOVIC P. M., FAUSER B. C. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. **Bone**; 1996, 19:395–399.
- 24- EGARTER C., TOPCUOGLU A., VOGL S., SATOR M. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. **Acta Obstet Gynecol Scand**; 2002, Jul;81(7):649-53.
- 25- BJARNASON N., BJARNASON J., ROSENQUIST C., CHRISTIANSEN C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**; 1996, 81:2419–2422.
- 26- DAVIS S., BURGER H. Use of androgens in postmenopausal women. **Curr Opin Obstet Gynecol**; 1997, 9:177–180.
- 27- DAVIS S., Burger H. Clinical review 82: androgens and the postmenopausal woman. **J Clin Endocrinol Metab**; 1996, 81:2759–2763.
- 28- LAAN E., VAN LUNSEN R. H. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. **Climacteric**; 2001 4:28–41.
- 29- WINKLER U., ALTKEPPER B., HELMOND F. A., COELINGH BENNINK H. J. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. **Fertil Steril**; 2000, 74:10–19.
- 30- WALKER D. A., JAMES M. J., MUIRHEAD G. J., RANCE D. J., WASTALL P., WRIGHT P. A Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. **Xenobiotica**; 1999, 29:297–310.
- 31- BJARNASON N., BJARNASON C., CHRISTIANSEN C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. **Bone**; 1997, 20:151–155.
- 32- GAMBACCIANI M., CIAPONI M. Postmenopausal osteoporosis management. **Curr Opin Obstet Gynecol**; 2000, 12:189–197.
- 33- LINDSAY R., HART A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. **Br Med J**; 1980, 280:1207–1209.

- 34- GEUSENS P., DEQUEKER J., SCHOT L. P. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. **Maturitas**;1991,13:155–162.
- 35- GALLAGHER J., BAYLINK D. J., MCCLUNG M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. **J ClinEndocrinolMetab**; 2001,86:4717–4726.
- 36- NETELENBOS J., SIREGAR-EMCK L. P., VAN GINKEL F. C., LIPS P., LEEUWENKAMP O. R. Short-term effects of Org OD 14 and 17 $\alpha$ -oestradiol on bone and lipid metabolism in early post-menopausal women. **Maturitas**; 1991,13:137–149.
- 37- GOMPELA., SIROMACHKOVAA., KLOOSTERBOER H.J., ROSTÈNE W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. **Eur J Cancer**; 2000, 36:S76–S77.
- 38- MAUDELONDE T., BROUILLET P. Anti-estrogens, selective estrogen receptor modulators (SERM), tibolone: modes of action. **Contraception Fertil Sexual**; 1999, 17:620–624.
- 39- CHETRITTE G., KLOOSTERBOER J. C., PASQUALINI J. R. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. **Anticancer Res**; 1999, 19:261–267.
- 40- PASQUALINI J., CHETRITTE C., FEINSTEIN M. C., DELALONDE L., TALBI M., MALOCHE C. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab**;1996, 81:1460–1464.
- 41- CHETRITTE G., KLOOSTERBOER J. R. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. **Anticancer Res**; 1997, 17:135–140.
- 42- COLACURCIN., MELE P., COSTAV., FORTUNATO N., DE SETA L. Effects of tibolone on the breast. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**; 1998, 80:235–238.
- 43- SHADOAN M. K., RANKIN S. E., ANTHONY M. S., CLARKSON T. B., WAGNER J. D. Tibolone increases lean mass and bone mineral density in cynomolgus monkeys. **FASEB**; 2001, J 15:A595.
- 44- HANGGI W., LIPPUNER K., JAEGER P., BIRKHAUSER M. H., HORBER F.F. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy of tibolone on body composition in postmenopausal women. **Clin Endocrinol**; 1988, 46:691–699.
- 45- HERRINGTON D. Estrogen Receptor Estrogen-Receptor Polymorphisms and Effects of Estrogen Replacement on High-Density Lipoprotein Cholesterol in Women with Coronary Disease. **N Engl J Med**; 2002, 346:967-974.
- 46- MOSCA L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal Heart disease. **Arch Intern. Med**; 2000,160: 2263-2272.
- 47- RYMER J.,ROBINSON J., FOGELMAN I. Effects of 8 Years of Treatment with Tibolone 2,5 mg Daily on Post Menopausal Bone Loss. **Osteopor Int**; 2001, 12:478-483.
- 48- HODGKIN J. B., KREDGE J. H., REDDICK R. L. et al. Estrogen Receptor Alpha is a major mediator of 17 betaestradiol's atheroprotective effects. **J Clin Invest**; 2001,107:333.
- 49- SUDHIR K., CHOU T. M., CHATTERJEE K., et al. Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in estrogen receptor gene in a man. **Circulation**;1997, 96:3774.
- 50- MAUDELONDE T., BROUILLET J. P., PUJOL P. Anti-estrogens, selective estrogen receptor modulators (SERM), tibolone: modes of action **Contracept Fertil Sex**; 1999, Sep; 27(9):620-4.
- 51- WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Effects of Estrogen plus Progestin on Health-Related Quality of Life **N Engl J Med**; 2003, 348 –19.
- 52- REGISTER T. C., WAGNER J. D., ZHANG L., HALL J., CLARKSON T. B. Effects of tibolone and conventional hormone replacement therapies on arterial and hepatic cholesterol accumulation and on circulating endothelin-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in surgically menopausal monkeys. **Menopause**; 2002, Nov-Dec;9(6):411-21.
- 53- BASURTO L., GALVAN R., OCHOA R., FONSECA E., ZARATE A. Circulating leptin does not change in postmenopausal women receiving replacement therapy with tibolone. **Ginecol Obstet Mex**; 2000, Oct;68:416-9.
- 54- MEEUWSEN I. B., SAMSON M. M., DUURSMA S. A., VERHAAR H. J. Muscle strength and tibolone: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **BJOG**; 2002, Jan;109(1):77-84.
- 55- MODELSKA K., CUMMINGS S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; 2002, Jan; 87 (1).
- 56- Ederveen A. G., Kloosterboer H. J. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. **J Bone Miner Res**; 2001,Sep;16(9):1651-7.
- 57- KALOGIROU D. Histological changes induced by tibolone and estrogen/glucocorticoid on aging skin. **Int J Fertil Womens Med**; 2000, Jul-Aug; 45(4): 273-8.
- 58- KLOOSTERBOER H. J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 2001, Jan-Mar; 76(1-5): 231-8.
- 59- SLEMENDA C., LONGCOPE C., PEACOCK M., HUI S., JOHNSTON C. C. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-,peri- and postmenopausal women. **J Clin Invest**; 1996,97:14–21.
- 60- LAMARCHE B. Abdominal obesity and its metabolic complications: implications for the risk of ischemic heart disease. **Coron Artery Dis**; 1998, 9:473–481
- 61- KANNEL W. B., CUPPLES L. A., RAMASWAMI R., STOKES 3rd J, Kreger B. E., HIGGINS M. 1991 Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. **J Clin Epidemiol**;1991, 44:183–190.
- 62- BHASIN S., STORER T. W., BERMAN N., CALLEGARI C., CLEVINGER B., PHILLIPS J., BUNNELL T.J., TRICKER R., SHIRAZI A., CASABURI R. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. **N Engl J Med**; 1996, 335:1–7.
- 63- STEINBERG K. K., FRENI-TITULAER L. W., DE PUEY E. G. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**; 1989, 69:533–9.
- 64- ECKARDSTEINA., CROOK D., ELBERS J. et al. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. **Clinical Endocrinology**; 2002, 57.
- 65- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. **Lancet**; 1997, 350:1047–59.
- 66- WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**; 2003, 288,321–333.

- 69- SIMONCINI T., GENAZZANI A. R. Tibolone inhibits leucocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. **Mol Cell Endocrinol**; 2000, 162:87–94.
- 67- CASTELO-BRANCO C., VICENTE J., FIGUERAS F. et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. **Maturitas**; 2000, 34:161–8.
- 68- KLOOSTERBOER H. Tibolone: a steroid with tissue-specific mode of action. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 2001, 76:231–8.
- 69- GARNERO P., JAMIN C. et al. Effects of tibolone and combined 17 $\beta$ -estradiol and norethisterone acetate on serum C-reactive protein in healthy post-menopausal women: a randomized trial. **Human Reproduction**; 2002, 17:10: 2748–2753.
- 70- GENAZZANI A. R., PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., GRASSO A., ALSSANDRINI G., VOLPE A. Steroid replacement increases beta-endorphin and betalipotropin plasma levels in postmenopausal women. **Gynecol Obstet Invest**; 1988, 26:153–9.
- 71- GRADY D., YAFFE K., KRISTOF M., LIN F., RICHARDS C., BARRETT-CONNOR E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function:the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. **Am J Med**; 2002, 113 :543-8.
- 72- RUIGÓMEZ A., RODRÍGUEZ L. R., JOHANSSON S., WALLANDER. Is hormone replacement therapy associated with an increased risk of irritable bowel syndrome? **Maturitas**; 2003, 44: 134-0.
- 73- HOUGHTON L. A., JACKSON N. A., WHORWELL P. G., MORRIS J. Do male sex hormones protect from irritable bowel syndrome? **Am J Gastroenterol**; 2000, 95: 2296-300.
- 74- HOUGHTON L.A., LEAR., JACKSON R., WHORWELL P. J. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. **Gut**; 2002,50: 471-4.
- Revisão encomendada pelo editor em 02-2003  
Recebido- 30-05-2003  
Revisado- 28-07-2003  
Aceito em- 27-07-2003

# CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA

## DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA – AVANÇO NA PATOGENIA E NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

ANDRÉA LOISE FERREIRA<sup>1</sup>  
LUIZ FELIPE NATEL K. MENDES<sup>2</sup>

Descritores: Doença Pulmonar, Doença Obstrutiva Crônica, Bronquite Crônica  
Key words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive Disease, Chronic Bronchitis

### Resumo

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível.

Embora tenha ocorrido um grande avanço na pesquisa sobre asma brônquica e uma revolução em sua terapêutica, a doença pulmonar obstrutiva crônica foi surpreendentemente negligenciada, com poucas pesquisas sobre os mecanismos celulares envolvidos em sua patogênese e mínimos avanços na terapia. Entretanto, há um importante aumento na incidência desta doença em todo o mundo, principalmente em decorrência do tabagismo, suscitando a necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos para prevenção de sua progressão, que resulta em grande consumo de recursos da área da saúde. Este reconhecimento tem levado a novas pesquisas sobre os mecanismos de desenvolvimento de DPOC e progressos em sua terapia, que serão abordados nesta revisão.

**Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 195-199**

### Summary

Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by the progressive development of airflow limitation that is not fully reversible. Although it has occurred a great advance in the research of asthma and a revolution in its therapy, chronic obstructive pulmonary disease was surprisingly neglected, with few researches on the cellular mechanisms involved in its pathogenesis and few advances in its therapy. However, there is an important increase in incidence of this illness in whole world, mainly resulting from tabagism, causing the necessity of developing new kinds of treatment to prevent its progression. This recognition has created the need of developing new researches in COPD pathophysiology and in its therapy. These issues will be discussed in this article. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 195-199**

### Introdução

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de limitação ao fluxo aéreo não totalmente reversível<sup>1</sup>, abrangendo bronquite crônica e enfisema pulmonar.

Bronquite crônica é definida pela presença de tosse produtiva com três meses ou mais de duração por mais de dois anos sucessivos. Enfisema Pulmonar é a destruição do parênquima pulmonar, com aumento dos espaços aéreos, perda da elasticidade pulmonar e estreitamento das pequenas vias aéreas<sup>2</sup>. A maioria dos pacientes com DPOC possui as duas condições patológicas (bronquite crônica e enfisema pulmonar) com predomínio de uma delas.

### Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do DPOC podem ser divididos em duas categorias<sup>3</sup>: pessoal, que inclui predisposição genética e hiperresponsividade brônquica; e ambiental, incluindo tabagismo, principal causa de DPOC, poeiras e produtos químicos ocupacionais (dióxido sulfúrico, cádmio, partículas associadas ao ato de cozinhar em espaços pequenos<sup>4</sup>) e infecções.

### Genética Molecular

A monitorização longitudinal da função pulmonar revelou que obstrução significativa ao fluxo aéreo levando ao declínio acelerado da função pulmonar (duas a cinco vezes a perda normal/ano, correspondente a 15 a 30 ml do volume expiratório final em um segundo) ocorre em uma minoria de pacientes tabagistas (15% em brancos e 5% em asiáticos), sugerindo que fatores genéticos determinam o surgimento de DPOC<sup>2</sup>.

Pacientes com deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina desenvolvem enfisema pulmonar precocemente, o que é exacerbado pelo cigarro. Entretanto, menos de 1% dos pacientes com DPOC tem deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina<sup>5</sup>.

Relatou-se que o risco de DPOC é 10% maior na população taiwanesa com um polimorfismo na região do gene para fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), associado com o aumento da sua produção<sup>6</sup>; porém a população britânica, com esse mesmo polimorfismo, não apresentou aumento da prevalência de DPOC<sup>7</sup>. Uma variante polimórfica da hidrolase epóxido microsomal, enzima envolvida no metabolismo dos epóxidos que podem ser gerados em tabagistas, foi associada com um aumento em 5 vezes do risco de DPOC<sup>8</sup>.

### Novos Avanços na Patogenia – Processo Inflamatório, Desequilíbrio Protease-Antiprotease, Stress Oxidativo e Efeitos Sistêmicos.

O reconhecimento que a inflamação crônica das vias aéreas tem um papel fundamental na patogênese e no tratamento da asma levou ao estudo do mecanismo de inflamação no DPOC.

Os estudos histopatológicos mostraram que a inflamação no DPOC ocorre nas vias aéreas periféricas (bronquíolos) e no parênquima pulmonar. Os bronquíolos são obstruídos por fibrose e infiltração de macrófagos e linfócitos T CD8+, com um aumento no número de neutrófilos, o que também ocorre no parênquima pulmonar. Os mediadores inflamatórios envolvidos, por sua vez, são leucotrienos B4 (quimiotáticos para neutrófilos), TNF- $\alpha$  e interleucina 8. Os mecanismos de interação entre as células e os mediadores inflamatórios são ilustrados na figura 1<sup>9</sup>.

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

2- Pronto-Socorro de Clínica Médica -Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

E-mail: andrealoisedf@hotmail.com

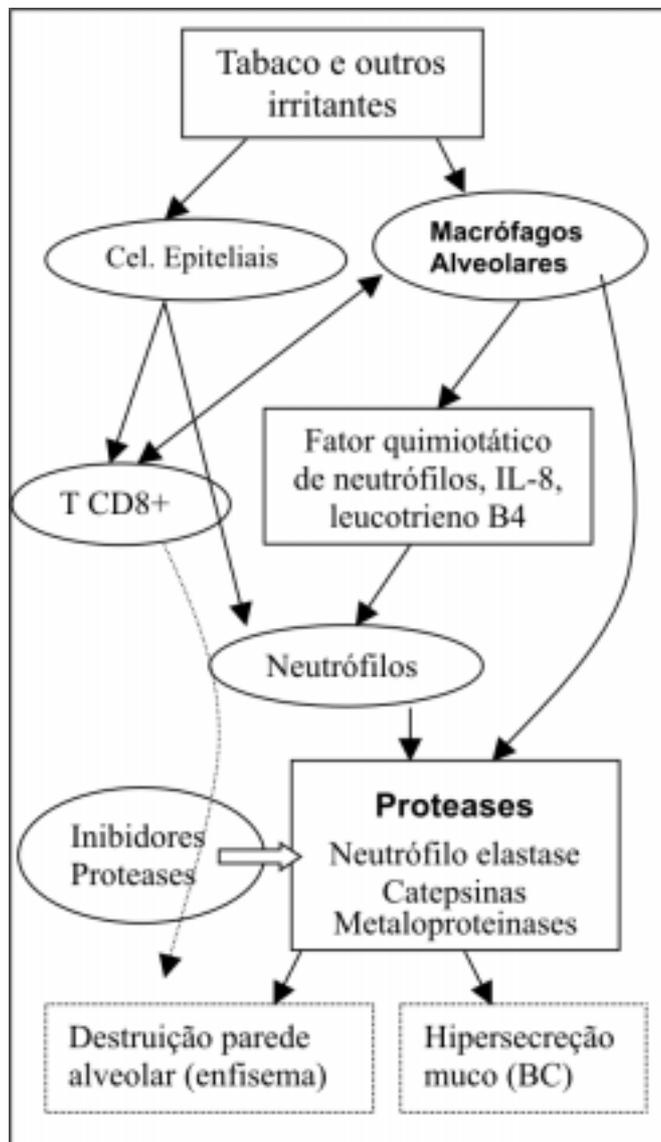


Fig 1- O tabaco e outros irritantes ativam os macrófagos e células epiteliais do trato respiratório, estimulando a produção de fatores quimiotáticos, incluindo IL-8 e leucotrienos B4. Os neutrófilos e macrófagos produzem proteases que destroem o tecido conjuntivo do parênquima pulmonar, resultando em enfisema, e estimulam hipersecreção de muco. As anti-proteases são barreiras de proteção, incluindo a  $\alpha_1$ -antitripsina, o inibidor de secreção de leucoprotease e metaloproteínas inibidoras teciduais. As células T CD8+ podem estar envolvidas na cascata inflamatória.

O tabagismo, além de induzir inflamação, induz o aumento da produção de proteases, que são destruídas por antiproteases em quantidades suficientes para prevenir injúria pulmonar. Porém, em pacientes com DPOC, a produção de antiproteases é inadequada para neutralizar o seu efeito, talvez devido ao polimorfismo genético que influi na produção ou função destas proteínas. Em modelos animais, a neutrófilo-elastase e proteinase 3, proteases derivadas de neutrófilos, e as catepsinas produzem enfisema. A neutrófilo-elastase é inibida pela  $\alpha_1$ -antitripsina no parênquima pulmonar e, certamente, é responsável pelo enfisema decorrente da deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina, mas seu papel ainda é incerto no enfisema devido ao cigarro. Há evidências de que as metaloproteínas derivadas de macrófagos e de neutrófilos têm seu papel no desenvolvimento do enfisema pulmonar, visto que a concentração de matriz-metaloproteinase-1 (colagenase) e matriz-metaloproteinase-9 (gelatinase B) estão aumentadas no

lavado broncoalveolar e na expressão de macrófagos de pacientes com enfisema. Em pessoas sem DPOC há, no mínimo, três inibidores teciduais de matriz-metaloproteínas, chamados TIMP-1, TIMP-2 e TIMP-3<sup>2,10</sup>.

Há evidências que o *stress* oxidativo pode ter um importante papel no DPOC. Os produtos da reação do oxigênio em fumantes ou os derivados das células inflamatórias têm muitos efeitos deletérios, os quais incluem: diminuição da defesa por antiproteases, ativação do fator nuclear B que leva ao aumento da secreção de interleucina-8 e de TNF- $\alpha$ , aumento na produção de isoprostanos e efeitos diretos na função das vias aéreas<sup>2</sup>.

Os efeitos não pulmonares em pacientes com DPOC, que podem ter uma influência negativa importante na qualidade de vida, incluem o aumento da concentração de interleucina-6 e proteínas de fase aguda circulante. Alguns pacientes, predominantemente os portadores de enfisema, apresentam significativa perda de peso, fator preditor de aumento da mortalidade, independente da piora da função pulmonar, associada com aumento de receptores solúveis de TNF e aumento de produção de TNF- $\alpha$  pelas células, associados ao aumento da leptina circulante<sup>11</sup>.

As alterações inflamatórias e o desequilíbrio de proteases que ocorre em pessoas com DPOC também foram vistas em tabagistas sem DPOC, porém em menor extensão, o que sugere que o declínio acelerado da função pulmonar pode se dever à amplificação da resposta pulmonar normal aos irritantes. As intensidades de resposta podem ser explicadas pelo polimorfismo existente nos genes que codificam citocinas, proteases, proteínas antiinflamatórias e anti-proteases<sup>2</sup>.

Embora o tabagismo seja a principal causa de DPOC, a cessação do tabagismo não interrompe a resposta inflamatória das vias aéreas. Isto sugere que há mecanismos que perpetuam o processo inflamatório crônico uma vez que seja estabelecido, o que pode explicar a apresentação de DPOC em pacientes que pararam de fumar muitos anos antes do seu primeiro sintoma. Os mecanismos que perpetuam a doença ainda não são conhecidos.

## Avanços na Terapêutica

### 1) Redução dos fatores de risco

A redução da exposição a fumaça do tabaco, poeiras, produtos químicos ocupacionais e poluição extra e intradomiciliar são metas importantes para a prevenção do surgimento e progressão da DPOC.

A cessação do tabagismo é a medida mais efetiva e com melhor custo-efetividade na redução do risco de desenvolvimento da DPOC e na interrupção de sua progressão (quadro 1)<sup>3</sup>. Esta medida também reduz o risco de doenças relacionadas ao tabaco, retardando a sua progressão e aumentando a expectativa de vida, até mesmo para indivíduos acima dos 65 anos ou após o desenvolvimento de uma doença relacionada<sup>12</sup>. Como mais recentemente foi demonstrado pelo *Lung Health Study*<sup>13</sup>, o declínio cumulativo em cinco anos no VEF1 (Volume expiratório final) pós-broncodilatador foi de 267 ml no grupo tabagista, 209 ml no grupo onde ocorreu intervenção para cessação tabagismo e somente 72 ml no grupo que havia cessado tabagismo<sup>13</sup>. Estudos controlados e randomizados mostraram que um conselho médico para cessação do tabagismo aumenta a taxa de sucesso entre os pacientes em 30%<sup>14</sup>.

### Quadro 1: Estratégias para cessação tabagismo

Estratégias breves para cessação tabagismo  
**ARGUMENTE** - Identifique sistematicamente todos os fumantes a cada visita  
**ACONSELHE** - Aconselhe firmemente todos os fumantes a abandonarem o vício  
**AVALIE** - Avalie a disposição para se fazer uma tentativa de abandonar o vício  
**AUXILIE** - Ajude o paciente a parar de fumar  
**ACOMPANHE** - Esquematize o acompanhamento

Existem várias terapias farmacológicas efetivas para a dependência do tabaco e pelo menos uma dessas deveria ser adotada junto ao aconselhamento, caso necessário, desde que não haja contra-indicações<sup>3</sup>. O FDA aprovou cinco produtos para cessação do tabagismo: bupropiona e quatro substituintes da nicotina (chicle, transdérmico, spray nasal e inalação a vapor)<sup>15</sup>. Nortriptilina e clonidina também foram usadas com o objetivo de cessação do tabagismo, mas não foram aprovadas pelo FDA com esta indicação. A maioria dos estudos que combina terapia medicamentosa e aconselhamento apresenta taxa de cessação tabagismo de 40-60% ao fim do tratamento e 25-30% em um ano<sup>14</sup>, aproximadamente dobrando as taxas de abstinência a longo prazo em comparação com placebo<sup>14, 15</sup>.

A bupropiona, em um estudo randomizado, comparando bupropiona x nicotina transdérmica x placebo, apresentou uma taxa maior de abstinência em um ano<sup>16</sup>. O tratamento com ambos, bupropiona e reposição de nicotina, é seguro, porém não aumenta significativamente o índice de cessação do tabagismo. Apesar disso, muitos clínicos usam essa combinação para tabagistas dependentes de nicotina. A bupropiona está contra-indicada em pacientes com propensão a crises convulsivas, sendo de 0,1% ou menos o risco de crises associadas ao seu uso.

A nortriptilina foi efetiva para cessação tabagismo em dois pequenos estudos que usaram 75 a 100 mg ao dia por três meses, iniciando seu uso 10 a 28 dias antes da interrupção do tabagismo. O tratamento com clonidina reduz os sintomas de abstinência da nicotina, mas a alta frequência de efeitos colaterais limita seu uso<sup>12</sup>.

### Condutas na DPOC Estável

A abordagem global da conduta na DPOC estável deve ser caracterizada por um avanço gradual do tratamento, dependendo da gravidade da doença (tabela 1 e tabela 2).

Nenhuma das medicações existentes para o tratamento da DPOC mostrou-se capaz de modificar o declínio da função pulmonar a longo prazo, que é a característica principal da doença. No entanto, o tratamento farmacológico da DPOC é utilizado para reduzir os sintomas e/ou as complicações.

Os broncodilatadores são fundamentais para o tratamento sintomático da DPOC. Eles podem ser prescritos com base na necessidade ou de forma regular, a fim de prevenir ou reduzir os sintomas. Os principais tratamentos broncodilatadores são os beta<sub>2</sub>-agonistas, os anticolinérgicos e a teofilina, isolados ou em combinação.

Os fatores que contribuem para a obstrução brônquica no DPOC incluem hipersecreção de muco e aumento do tônus da musculatura peribrônquica, o que ocorre principalmente devido a mecanismos colinérgicos. Broncodilatadores colinérgicos, que reduzem o tônus colinérgico vagal, principal componente reversível na DPOC, são os tratamentos de primeira linha para obstrução brônquica na DPOC, pois além de melhorar a função pulmonar, a dispnéia, a qualidade de vida e a tolerância aos exercícios, também reduzem as exacerbações<sup>17, 18</sup>. Um estudo randomizado duplo-cego comparando tiotropium 18 mcg uma

vez ao dia, salmeterol 50 mcg e placebo em 623 pacientes com DPOC mostrou que o tiotropium aumentou significativamente o VEF1 pré-dose (0,14 L) comparado ao salmeterol (0,09 L) comparado ao placebo. A média do VEF1 em 12 horas foi estatisticamente superior ao salmeterol (diferença 0,08 l; p <0,01), superior na melhora do índice de dispnéia transitória em comparação ao placebo e salmeterol e aumento no escore do Questionário Respiratório de *St. George*<sup>19</sup>. O brometo de tiotropium usado uma vez ao dia mostrou vantagens quando comparado ao brometo de ipratrópio ou aos β<sub>2</sub>-agonistas de ação longa<sup>18</sup>. Estudo duplo-cego randomizado com 943 pacientes DPOC comparando salmeterol e teofilina x salmeterol x teofilina mostrou que a associação salmeterol e teofilina teve significativa melhora na função pulmonar (p ≤ 0,045), diminuição dos sintomas (p ≤ 0,048) e menor número de exacerbações (p = 0,023)<sup>20</sup>, uma vez que estas drogas reduzem a adesão de bactérias tais como *Haemophilus influenzae* nas células epiteliais das vias aéreas<sup>21</sup>. Um estudo multicêntrico duplo-cego randomizado em 172 pacientes com DPOC em uso de brometo de ipratrópio associando formoterol ou salbutamol mostrou que os pacientes que requerem combinação de tratamento broncodilatador têm maior benefício com a adição de formoterol<sup>22</sup>.

O uso regular de corticóides inalatórios deve ser prescrito apenas para pacientes com resposta espirométrica documentada ao uso de corticóide ou em pacientes com um VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto e com exacerbações repetidas, que necessitem de tratamento com antibióticos e/ou corticóides sistêmicos. O tratamento crônico com corticóides sistêmicos deve ser evitado devido à relação risco-efetividade desfavorável<sup>13</sup>.

O reconhecimento que a inflamação crônica faz parte da fisiopatogenia da DPOC provê um uso racional para os corticóides em seu tratamento. Entretanto, a inflamação da DPOC não é suprimida por corticóides inalados ou orais, até mesmo em altas doses. A falta de efetividade pode dever-se ao fato que estes medicamentos prolongam a sobrevivência dos neutrófilos, não suprimindo este tipo de inflamação da DPOC<sup>23</sup>. Estudos recentes não encontraram evidências que o tratamento a longo prazo com altas doses de corticóides inalados reduza a progressão da DPOC, até mesmo quando o tratamento é iniciado antes do início dos sintomas da doença. Um estudo realizado em pacientes com DPOC leve estável usando beclometasona na dose de 1,5 mg ao dia mostrou redução dos níveis de IL-8 no lavado broncoalveolar (p = 0,01) e mieloperoxidase (p = 0,05), número de células (p = 0,04), proporção de neutrófilos (p = 0,01), escore de sintomas (p = 0,01) e índice de bronquite (p = 0,07), mostrando que esteróides inalados podem induzir a alterações celulares e moleculares da inflamação das vias aéreas<sup>24</sup>. Os corticóides inalados podem reduzir a severidade das exacerbações agudas da doença, mas seu uso não justifica os efeitos colaterais sistêmicos e o custo de altas doses por muitos anos. Um estudo multicêntrico randomizado em 1116 pacientes com DPOC usando triancinolona na dose de 600 mcg duas vezes ao dia ou placebo mostrou que a taxa de declínio no VEF1 após broncodilatador foi semelhante nos dois grupos, porém aqueles que usaram triancinolona tiveram menos sintomas respiratórios, necessidade de atendimento médico e significativa diminuição da densidade mineral óssea após três anos<sup>24</sup>. Dois estudos recentes mostraram benefícios no uso de corticóides sistêmicos no tratamento da exacerbação aguda da DPOC na recuperação clínica e redução do tempo de hospitalização. As razões para esta diferença na resposta da DPOC estável comparado à exacerbação podem estar relacionadas à diferença da resposta inflamatória (tais como aumento no número de eosinófilos) ou ao edema das vias aéreas<sup>2</sup>.

Todos os pacientes com DPOC se beneficiam de

programas de reabilitação pulmonar, que consistem em programas de educação, treinamento físico, melhorando a tolerância ao exercício, os sintomas de fadiga e dispnéia, e fisioterapia<sup>25</sup>.

A administração de oxigênio a longo prazo (mais de 15 horas por dia) aos pacientes com insuficiência respiratória crônica tem se mostrado eficaz no aumento da sobrevivência dos mesmos<sup>3</sup>. Dois grandes ensaios usando terapia com oxigênio a longo prazo mostraram redução da mortalidade e acréscimo na qualidade de vida para pacientes com DPOC grave e hipoxemia crônica (pressão parcial de oxigênio < 55 mm Hg)<sup>26</sup>. Em pacientes com hipoxemia noturna, o tratamento noturno com oxigênio não aumenta a sobrevivência ou retarda a prescrição de terapia com oxigênio contínua<sup>27</sup>.

Estágio	Características
0: Risco	Espirometria normal Sintomas crônicos (tosse, expectoração)
1: DPOC leve	VEF1/CVF <70% VEF1 ≥ 80% predito C/ ou s/ sintomas crônicos
2: DPOC moderado	VEF1/CVF <70% 30% ≤ VEF1 <80% predito (II a: 50% - VEF1 <80%), (II b: 30% - VEF1 < 50%) C/ ou s/ sintomas crônicos (tosse, expectoração, dispnéia)
3: DPOC grave	VEF1/CVF <70% VEF1 <30% predito ou VEF1 <50% associado a falência respiratória ou sintomas clínicos de falência de câmaras direitas

Tabela 1: Estágios DPOC e características clínicas/ espirométricas<sup>28</sup>

Estágio	Tratamento Recomendado
0: Risco	
1: DPOC leve	Broncodilatador de curta duração, quando necessário
2: DPOC moderado II a: II b:	Tratamento regular com um ou mais broncodilatadores Reabilitação Corticóide inalado se ocorrer resposta significativa da função pulmonar
3: DPOC grave	Tratamento regular com um ou mais broncodilatadores Corticóide inalado se ocorrer resposta significativa da função pulmonar ou em caso de exacerbações repetidas Tratamento das complicações Reabilitação Oxigenoterapia domiciliar em caso de insuficiência respiratória Considerar tratamento cirúrgico

Tabela 2: Tratamento recomendado de acordo com o estágio DPOC<sup>3</sup>

### Novos tratamentos

Com exceção da cessação do tabagismo, nenhum tratamento retarda a progressão da DPOC. Como esta doença é associada com um processo inflamatório ativo e com lesão proteolítica progressiva do parênquima pulmonar, sugere-se que a intervenção farmacológica possa ser possível. Com a melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na DPOC, classes de novas drogas estão agora em desenvolvimento.

Mediadores antagonistas, incluindo o inibidor da 5-lipoxigenase, que impede a síntese do leucotrieno B4, e antagonistas específicos do leucotrieno B4 estão sendo estudados para o tratamento da DPOC<sup>30</sup>. Antagonistas específicos do CXCR2, um dos receptores dos neutrófilos ativados pela IL-8, têm sido desenvolvidos; anticorpos humanos e receptores solúveis que bloqueiem TNF- $\alpha$  já têm sido desenvolvidos para uso em outras doenças inflamatórias crônicas<sup>2</sup> e poderão, num futuro próximo, ser usados também na DPOC.

Outras drogas antiinflamatórias têm sido desenvolvidas, particularmente aquelas que inibem a inflamação neutrofílica. Os inibidores da 4-fosfodiesterase, que possuem um efeito inibitório nas células inflamatórias chaves envolvidas na DPOC, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos T citotóxicos, apresentaram resultados

promissores em um estudo clínico para tratamento da DPOC, melhorando sintomas, qualidade de vida e função pulmonar<sup>2</sup>. Há evidências que estes inibidores podem diminuir a inflamação e promover o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas<sup>30</sup>. A limitação do uso dessas drogas é o efeito colateral comum de náusea. Outras drogas antiinflamatórias em desenvolvimento são: inibidores da NF-B, inibidores da proteína-quinase p38 mitogenoativada e interleucina 10, ainda sem estudos clínicos<sup>2</sup>.

### Referências

- 1- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 1995, 152: S77-S121.
- 2- BARNES P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **N Engl J Med**; 2000, 343 (4): 269–280.
- 3- <http://www.goldcopd.com> acessado em 7-003
- 4- DENNIS R.J.; MALDONADO, D.; NORMAN S.; BAENA, E.; MARTINEZ G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. **Chest**; 1996, 109: 115-119.
- 5- MAHADEVA R.; LOMAS, D.A. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. **Thorax**; 1998, 53: 501-505.
- 6- HUANG S.L.; SU C.H.; CHANG, S.C. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. **Am J Respir Crit Care Med**; 1997, 156: 1436-1439.
- 7- HIGHAM M.A.; PRIDE N.B.; ALIKHAN A.; MORRELL N.W. Tumor necrosis factor- a gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J**; 2000, 5: 281-284, 2000.
- 8- SMITH C.A.D.; HARRISON D.J. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. **Lancet**; 1997, 350: 630-633.
- 9- FINKELSTEIN R.; FRASER R.S.; GHEZZO H.; COSIO M.G. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. **Am J Respir Crit Care Med**; 1995, 152: 1666-1672.
- 10- STOCKLEY R.A. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. **Am J Respir Crit Care Med**; 1999, 160: S49-S52.
- 11- SCHOLS A.M.; CREUTZBERG E.C.; BUURMAN W.A.; CAMPFIELD L.A.; SARIS W.H.; WOUTERS E.F. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 1999, 160: 1220-1226.
- 12- RIGOTTI N.A. Treatment of Tobacco use and Dependence. **N Engl J Med**; 2002, 346 (7): 506–512.
- 13- ANTHONISEN N.R.; CONNETT J.E.; KILEY J.P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. **JAMA**; 1994, 272: 1497.
- 14- FIORE M.C.; BAILEY W.C.; COHEN S.J. Treating tobacco use and dependence in <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco>.
- 15- HUGHES J.R.; GOLDSTEIN M.G.; HURT R.D.; SCHIFFMAN S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. **JAMA**; 1999, 281: 72-6.
- 16- JORENBY D.E.; LEISCHOW S.J.; NIDES M.A. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. **N Engl J Med**; 1999, 340: 685-91.
- 17- BEEH K.M.; WELTET.; BUHL R. Anticholinergics in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Respiration**; 2002, 69 (4): 372-9.

- 18- IZQUIERDO ALONSO, J.L. Clinical benefits of tiotropium, a new anticholinergic bronchodilator. **An Med Interna**; 2002, 19 (12): 640-3.
- 19- DONOHUE J.F., VAN NOORD J.A.; BETEMAN E.D.; LANGLEY S.J. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. **Chest**; 2002, 122 (1): 47-55.
- 20- ZUWALLACK R.L. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. **Chest**; 2001, 119 (6): 1661-70.
- 21- DOWLING R.B.; JOHNSON, M.; COLE, P.J.; WILSON R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. **Eur Respir J**; 1998, 11: 86-90.
- 22- DURZO A.D. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. **Chest**; 2001, 119 (5): 1347-56.
- 23- NIGHTINGALE J.A.; ROGERS D.F.; FAN CHUNG K.; BARNES P.J. No effect of inhaled budesonide on the response to inhaled ozone in normal subjects. **Am J Respir Care Med**; 2000, 161: 479-86.
- 24- BALBI B. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? **Chest**; 2000, 117 (6):633-7.
- 25- GRIFFITHS T.L.; BURR M.L.; CAMPBELL I.A. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. **Lancet**; 2000, 355: 362- 368.
- 26- TARPY S.P.; CELLI B.R. Long-term oxygen therapy. **N Engl J Med**; 1995, 333: 710-714.
- 27- CHAOUAT A.; WEITZENBLUM E.; KESSLER R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Eur Respir J**; 1999, 14: 1002-1008.
- 28- SNIDER G.L. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. **UpToDate**; 2002, 10 (3): 1-6.
- 29- BARNES P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 1999, 160: S72-S79.
- 30- COMPTON C.H.; GUBB J.; NIEMAN R. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. **Lancet**; 2001, 358: 265.

Recebido em 25-09-2003

Revisado em 06-10-2003

Aceito em 28-10-2003

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## TÉCNICA DE PROTEÇÃO CEREBRAL NA ANGIOPLASTIA E “STENT” DE CARÓTIDA – Um procedimento eficaz contra embolia

RONIE LEO PISKE<sup>1</sup>  
MARINA S. FERREIRA<sup>2</sup>  
CHRISTIANE M. S. CAMPOS<sup>1</sup>  
JOSÉ ALDEMIR N. TEIXEIRA JR.<sup>1</sup>  
LIA E. B. PISKE<sup>3</sup>  
NAIR C. FONSECA<sup>4</sup>  
JOSÉ IBIS COELHO DAS NEVES<sup>5</sup>  
GUILHERME S. MOURÃO<sup>1</sup>

Descritores: Carótida, Estenose, Doença Ateromatosa, Angioplastia, “Stent”, Proteção cerebral, Embolia cerebral, Acidente vascular cerebral.  
Key Words: Carotid, Stenosis, Atherosclerotic Disease, Angioplasty, Stenting, Cerebral Protection, Embolism, Stroke.

### Resumo

**Objetivo:** Descrever a técnica de proteção cerebral usada com colocação de “stent” para o tratamento de lesões estenóticas de bifurcação carotídea, mostrando sua eficácia em evitar a embolia durante o procedimento. **Métodos:** Quarenta e dois pacientes (47 artérias) foram tratados com a técnica de proteção cerebral que constitui na oclusão temporária de carótida interna acima da estenose, fazendo-se aspiração e injeção de solução de glicose a 5% na carótida interna após a colocação de “stent” e angioplastia, para remover eventuais fragmentos da placa. **Resultados:** A angioplastia foi eficiente em todos os casos. Não ocorreu embolia nos pacientes deste estudo nos quais se utilizou a técnica de proteção cerebral na sua versão completa. Embolia ocorreu em um paciente, durante pré-dilatação da estenose, antes de se usar a técnica de proteção cerebral. **Conclusão:** A técnica de proteção cerebral foi eficiente em evitar a embolia nos procedimentos realizados. Esses dados concordam com os dados da literatura e o uso desta técnica amplia as indicações da angioplastia carotídea. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 200-203**

### Abstract:

**Objective:** To describe the cerebral protection technique used in the angioplasty and stenting to treat stenotic lesions of carotid artery bifurcation, showing its efficiency in avoiding cerebral emboli during the procedure. **Method:** Forty two patients (47 arteries) were treated with the cerebral protection technique, which consists in the temporary occlusion of the internal carotid artery, above the stenotic lesion, performing the aspiration and flushing of glucose solution into the internal carotid artery after the delivery of the stent and the angioplasty, to remove any atherosclerotic plaque's fragment. **Results:** The angioplasty was efficient in all cases. There were no cerebral emboli in the patients in whom the complete cerebral protection technique was used, showing efficiency. Distal embolism occurred in one patient, during pre angioplasty and before the use of cerebral protection. **Conclusion:** The cerebral protection technique was efficient to avoid cerebral emboli in the procedures performed. This data in agreement with the literature and the use of this technique increases the indications of carotid angioplasty. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4: 200-203**

### Introdução

A doença ateromatosa é afecção sistêmica, acometendo frequentemente a bifurcação carotídea, provavelmente devido à sua configuração anatômica<sup>1</sup>. As suas

manifestações clínicas são dependentes das alterações hemodinâmicas locais e distais provocadas pela placa, sendo causa frequente de acidente vascular cerebral isquêmico<sup>2</sup>. Até pouco tempo, as alternativas de tratamento desta doença resumiam-se ao uso de antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes, associados a medidas clínicas de controle dos fatores de risco ou à endarterectomia carotídea<sup>2,3</sup>. As indicações de tratamento cirúrgico da placa de ateroma foram bem definidas após vários estudos multicêntricos<sup>4,7</sup>.

A angioplastia transluminal percutânea (ATP) vem sendo constantemente aprimorada desde a sua descrição inicial, em meados da década de 60. Um dos marcos mais importantes nessa evolução foi a sua associação com uso de “stents”, que se mostraram importantes na manutenção dos resultados imediatos e a longo prazo<sup>1,2,8,9</sup>. Essa modalidade terapêutica apresenta êxito indiscutível no tratamento de estenoses de artérias coronárias, renais e da circulação arterial periférica<sup>3,4,8,10,11</sup>. Devido às complicações embólicas, seu uso na doença carotídea era limitado aos pacientes com alto risco cirúrgico<sup>1,3,11,12</sup>.

A técnica de proteção cerebral (TPC) tem por objetivo evitar a embolia cerebral por eventuais fragmentos da placa ou trombos, que podem se desprender durante a angioplastia. Consiste na oclusão temporária da artéria carótida interna (acima da estenose) por um balão não destacável, fazendo-se a aspiração de sangue da carótida interna após liberação do “stent” e da angioplastia e antes de se desinflar e retirar o balão de oclusão. Essa técnica torna o risco de embolia cerebral praticamente nulo, aumentando a segurança do procedimento e ampliando suas indicações a quase todos os casos<sup>1,8,10,15</sup>.

O objetivo deste estudo é descrever a técnica de proteção cerebral na angioplastia com colocação de “stent” para o tratamento das lesões estenóticas da bifurcação carotídea, comprovando a sua eficácia e segurança.

### Método

No período de março de 1998 a junho de 2000, 42 pacientes foram submetidos a angioplastia com colocação de “stent” em bifurcação carotídea, utilizando-se a técnica de proteção cerebral, totalizando 47 artérias tratadas.

A média de idade dos pacientes foi 65.8 anos (variando de 47 a 87 anos), com predomínio do sexo masculino (80%) sobre o feminino (20%). A indicação de tratamento mais frequente foi o acidente vascular isquêmico (AVCI) em 37.5% dos casos, seguido por acidente isquêmico transitório em 28.1% e hipofluxo cerebral (estenose carotídea severa e polígono de Willis não funcionando – isquemia

<sup>1</sup>Serviço de Neurorradiologia Intervencionista do Hospital Beneficência Portuguesa-SP (HBP)

<sup>2</sup>Especialização em Radiologia Intervencionista - HBP

<sup>3</sup>Serviço de Psicologia - HBP

<sup>4</sup>Serviço de Neurologia - HBP

<sup>5</sup>Serviço de Cardiologia do Instituto Interstadual - HBP

E-mail: mrbolcato@yahoo.com

hemodinâmica, em que a perfusão cerebral está no limite de adaptação e alterações de pressão arterial levam à déficit de perfusão, podendo chegar a infarto cerebral) em 9.4% dos casos. Vinte e cinco por cento dos pacientes eram assintomáticos, porém apresentavam estenose carotídea superior a 80%. A maioria dos pacientes tratados (84.4%) apresentava estenose carotídea superior a 80% e cinco pacientes (17.2%) exibiam oclusão da artéria carótida interna contra-lateral. Os pacientes com estenose inferior a 70% tinham placa ulcerada sintomática. Cinco pacientes foram submetidos a angioplastia carotídea bilateralmente. Os critérios de indicação de tratamento da estenose são os mesmos definidos em estudos como o NASCET e ACAS<sup>5,7</sup>.

O grau de estenose da artéria carótida interna foi determinada por angiografia digital em todos os casos. Um estudo angiográfico cervico-craniano completo foi feito previamente em todos os casos, incluindo estudo do arco aórtico, de ambas as artérias carótidas comuns, subclávias (óstio e segmento cervical e intradural das artérias vertebrais), da artéria vertebral dominante (artéria basilar) e circulação intracraniana.

Todos os pacientes foram acompanhados por neurologista e 26 (61,8%) fizeram avaliação neuropsicológica (ANP) antes e após o procedimento. AANP envolveu avaliação de função cognitiva globais, funções cognitivas específicas (linguagem, atenção, visuo-percepção, memória verbal e visual, funções executivas e praxia) e o estado emocional.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e cardiológica prévias (também visando eliminar origem cardíaca de embolia), tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de encéfalo, bem como exames laboratoriais de rotina pré operatória.

Dos pacientes tratados, 28 (66.6%) eram portadores de co-morbidades – hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, insuficiência coronariana, insuficiência renal, doença ateromatosa difusa e insuficiência vascular periférica. Quatorze pacientes (33.3%) não apresentavam co-morbidades associadas.

O procedimento é feito por punção percutânea da artéria femoral comum, somente com anestesia local, após, o paciente permanece 12 horas em UTI para controle de heparinização e 24 horas no quarto, perfazendo uma hospitalização de 36 horas.

Inicialmente é feita uma série angiográfica na artéria carótida comum a ser tratada, na incidência em que melhor se visualiza a bifurcação. Um cateter-guia 7F é posicionado na carótida comum. Sob fluoroscopia por “road mapping” (em que os vasos contrastados permanecem visíveis no monitor de vídeo), é introduzido um micro-guia com balão de oclusão, que irá ultrapassar a estenose, sendo o balão inflado na artéria carótida interna cervical alta, ocluindo-a. Sobre o micro-guia se introduz o “stent”, que é posicionado cobrindo toda a estenose, com extremidade distal em segmento sem placa da carótida interna e segmento proximal na carótida comum, também onde não existe mais placa. Uma série angiográfica é feita para se verificar se o posicionamento é correto, liberando-se a seguir o “stent”.

Após isto, é introduzido um cateter com balão de angioplastia, posicionado na estenose. Faz-se a infusão endovenosa de 1 mg de atropina (para prevenção de hipotensão e da bradicardia que pode ocorrer por estímulo do corpúsculo carotídeo durante a angioplastia) e é feita a angioplastia da placa, insuflando-se o balão até sua completa distensão. O cateter com balão de angioplastia é retirado e é introduzido com cateter calibroso, de dupla luz, com o qual se faz aspiração na artéria carótida interna até o nível do balão de proteção – 40 ml de sangue são aspirados. A seguir injeta-se 30 ml de solução glicosada a 5% na artéria carótida interna, a fim de remover para a artéria carótida externa eventuais fragmentos de placa ou trombos liberados durante

a angioplastia. A seguir, é feita uma injeção de contraste na artéria carótida interna junto ao balão de proteção, para verificar se há ou não fragmentos de placa ou trombos. Não havendo, o balão de proteção é desinflado e retirado, fazendo-se um controle angiográfico ao nível da bifurcação e da circulação intracraniana, para verificar o resultado da angioplastia e a presença ou não de embolia intracraniana.

Foram usadas 3 variantes principais dessa técnica em nossos casos. A técnica completa, em que o tempo de oclusão da carótida varia de 4 a 10 minutos, é empregada sempre que é possível ultrapassar a estenose com o micro-guia com balão de oclusão e o polígono de Willis é completo. Foi usada em 33 artérias.

A técnica simplificada, usada em 6 artérias, consiste na liberação do “stent” antes de introduzir-se o balão de oclusão, sendo realizada a proteção cerebral somente durante a angioplastia da lesão. Sua vantagem é que o tempo de oclusão é reduzido a menos de 4 minutos. É usada principalmente nos casos de oclusão carotídea contralateral ou quando o polígono de Willis é incompleto – hipoplasia de A1 homo ou contralateral e da comunicante posterior homolateral – por ter tempo de oclusão reduzido.

A técnica ampliada, empregada em 7 artérias, é indicada nos casos em que a estenose carotídea é tão grave que não é possível ultrapassá-la com o sistema de proteção. Neste caso é feita uma pré dilatação da estenose com micro-balão de angioplastia, com diâmetro variando de 2.5 a 3.5 mm, o que permitirá a passagem do sistema de proteção cerebral para então realizar-se, a seguir, técnica completa simplificada.

Uma artéria foi tratada sem proteção cerebral, por impossibilidade de se posicionar o balão de proteção acima da estenose devido a curvatura precoce da carótida interna.

Durante o procedimento, o paciente é hiper-hidratado (para hemodiluição) e anticoagulado plenamente. Em pacientes cuja lesão apresentava trombo recente ou agudo, utilizou-se a injeção intracarotídea de 20 mg de ativador do plasminogênio tecidual recombinante – rtpa (Actilise®) previamente à angioplastia. Em lesões graves, extensas, com placas ulceradas e nas lesões onde se faz pré-dilatação, usamos ainda antagonista dos receptores GP IIb/IIIa, como Reopro® (abciximab, Laboratório Lilly) ou Agrastat® (cloridrato de tirofiban, Laboratório Merck Sharp & Dohme) para prevenir mais agressivamente adesão plaquetária e trombose aguda do “stent”.

Iniciamos a administração de antiagregante plaquetário (ticlopidina e ácido acetil salicílico) 3 dias antes do procedimento, mantendo-se a ticlopidina (250 mg VO de 12 em 12 horas) por 30 dias e o ácido acetil salicílico (325 mg ao dia) indefinidamente. O seguimento é feito com Doppler em 3 e 6 meses e posteriormente com 1 ano e, a seguir, anualmente. A angioplastia digital foi feita como controle em 8 pacientes, no início do estudo, atualmente, só se faz angiografia caso haja suspeita de re-estenose ao exame doppler.

## Resultados

Trinta e três artérias foram tratadas com a técnica completa, 6 com a técnica simplificada, 7 com a técnica ampliada e 1 sem proteção cerebral.

Em todos os casos conseguiu-se adequada dilatação da placa, sem estenose residual, ulceração ou dissecção. Em nenhum dos casos nos quais se utilizou a técnica completa (proteção cerebral desde o início do tratamento) houve embolia cerebral. Essa ocorreu em um paciente, no qual utilizou-se a técnica ampliada (pré dilatação sem proteção) e que apresentava uma placa ateromatosa longa promovendo estenose severa da carótida interna direita, além de estenose suboclusiva da carótida interna contralateral e que se manifestou clinicamente com um déficit

motor esquerdo temporário. Um paciente apresentou descompensação da insuficiência cardíaca congestiva devido à hiper-hidratação durante o procedimento, tendo sido tratado clinicamente sem complicações; outro apresentou no 1º dia pós-operatório, no local da punção, pseudoaneurisma da artéria femoral comum, tratado com compressão local.

Dos 42 pacientes tratados, 24 (57%) ou 29 artérias (61.7%) tiveram seguimento médio de 9.2 meses, variando de 3 a 28 meses. Dezesete pacientes não tiveram seguimento (40.5%).

Nenhum dos pacientes com seguimento teve novo episódio de AVCI.

A re-estenose por hiperplasia intimal – considerada quando o comprometimento luminal é maior que 50% (8.9) – ocorreu em duas artérias (6.7%) entre as 29 artérias de 24 pacientes com seguimento por Doppler e/ou angiografia. Um paciente foi tratado com nova angioplastia e “stent” (re-estenose acima do “stent” prévio) e outro não, por agravamento da doença coronariana e insuficiência cardíaca grave.

Houve melhora cognitiva significativa em quase todos os pacientes avaliados neuropsicologicamente, excetuando um, que apresentava grave atrofia cerebral prévia ao procedimento. Neste caso os testes pré e após procedimento são semelhantes. Estes achados podem estar relacionados à melhora da irrigação cerebral após a angioplastia. Considerou-se que houve melhora cognitiva quando os escores mostram passagem de um nível para outro, segundo os critérios determinados por cada teste e representam crescimento quantitativo na performance do paciente entre um e outro teste.

## Discussão

A técnica de proteção cerebral apresenta êxito indiscutível na prevenção da embolia cerebral durante a angioplastia e colocação de “stent” na bifurcação carotídea<sup>1,3,8,10,12,14,15</sup>. Esta técnica foi inicialmente descrita em 1986, sendo usada para embolização de tumores de base de crânio. Está hoje bastante aprimorada, com sistemas de microcatéteres específicos para esta finalidade, de utilização bastante simples<sup>1,8,10,12,13,15</sup>. Com equipe bem treinada, o procedimento dura 15 a 20 minutos<sup>1,8</sup>. Na série de Theron<sup>12</sup>, de 259 pacientes, 136 foram submetidos a ATP e “stent” com proteção cerebral, não tendo ocorrido embolia em qualquer paciente. Dos 38 pacientes desta série em que não foi utilizada a TPC, ocorreu embolia em 3 (8%). Na angioplastia periférica, a taxa de embolia é 5%.

Nos primeiros estudos publicados na década de 70 sobre os resultados da endarterectomia carotídea, as taxas de morbidade e mortalidade chegavam a 11%<sup>5,6</sup>. Mais recentemente, os trabalhos mostram taxas que variam de 1 a 7.5%, nos pacientes sem co-morbidades, podendo chegar até a 18% nos pacientes com coronariopatia prévia<sup>4,5,16,18</sup>.

Em nossa série, 7 pacientes foram submetidos a pré dilatação da lesão porque a estenose era muito grave, não permitindo a passagem do micro cateter com balão de proteção; foi necessário dilatar a estenose com um balão de angioplastia de pequeno diâmetro e sem proteção, para depois passar a estenose com o balão de proteção. Em um desses sete casos ocorreu embolia levando a um déficit leve, o qual regrediu após 12 horas, não tendo sido submetido a fibrinólise por ser uma embolia distal e pouco sintomática. Era uma estenose bastante grave e longa, com ulcerações. Após este caso, passamos a usar rotineiramente Reopro e Agrastat em casos de estenose grave e ulcerações e em todos nas quais é necessária pré-dilatação sem proteção.

Não houve embolia em nenhum dos outros pacientes, concordando com os resultados da literatura. Outras causas de embolia citadas na literatura incluem

dissecção causada pelo mau posicionamento do balão durante a angioplastia (fora do “stent”) ou pelo manuseio dos catéteres<sup>3,19</sup> provavelmente por anticoagulação sub-ótima.

As limitações da ATP restringem-se à impossibilidade de acesso endovascular à artéria carótida comum ou interna, ao acentuado alongamento e tortuosidade da aorta e troncos supra-aórticos, oclusão da aorta e de subclávias e alergia grave ao contraste não-iônico via arterial (menos frequente do que quando se usa o contraste por via venosa)<sup>1,3,4,12,19</sup>.

Após a publicação dos estudos randomizados sobre a prevenção da isquemia cerebral na doença aterosclerótica da bifurcação carotídea, ocorreu uma padronização nas indicações para o seu tratamento<sup>4,7,16,20,21</sup>. Porém deve-se lembrar que os pacientes com co-morbidades, tais como diabetes, infarto miocárdico prévio, hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre várias outras, foram excluídos destes estudos, apesar da alta incidência de associação entre estas doenças e a doença aterosclerótica da carótida, tornando limitada a reprodutibilidade destes resultados<sup>10,14,17,19,20</sup>, ou previamente submetidos à endarterectomia carotídea.

A maioria de nossos pacientes (68%) apresenta outras patologias associadas – coronariana, renal, HAS, diabetes, doença hepática ou pulmonar, sendo portanto potencialmente mais graves e difíceis em seu manuseio clínico do que os pacientes incluídos em estudos como o NASCET e o ACAS, exigindo uma equipe multidisciplinar, com cardiologista, nefrologista, entre outros, antes e durante o período de internação.

Alguns autores caracterizam a re-estenose apenas quando ocorre redução luminal maior que 50%<sup>16,17</sup>. Dos nossos pacientes com seguimento por Doppler ou angiografia – 24 pacientes correspondendo a 29 artérias – ocorreu re-estenose em 2, o que leva a incidência de re-estenose a 6.7%. A série Cleveland Clinic, com 2228 endarterectomias apresenta uma taxa de re-estenose de 7%<sup>16</sup>. O tratamento da re-estenose através de angioplastia e “stent” (este último, quando necessário) não parece ser mais complicado que o tratamento primário da estenose, ao contrário do tratamento cirúrgico da re-estenose pós endarterectomia, em que as taxas de complicações sobem muito<sup>4,10,12,16,20</sup>. Entretanto, na maioria das séries cirúrgicas, os índices de re-estenose são muito variáveis (de 5 a 19%) e o problema é mal estudado, não havendo acompanhamento com Doppler ou angiografia, dificultando comparação<sup>5,17</sup> com ATP. No maior estudo mundial sobre a angioplastia carotídea com colocação de “stent”, com mais de 5000 casos tratados, a taxa de re-estenose foi 3.36% após um ano de seguimento<sup>3</sup>.

A ATP é realizada sem sedativos, com o paciente acordado e este é um fator de vantagem deste método sobre o tratamento cirúrgico. Existem publicações mostrando a possibilidade de realização da endarterectomia carotídea com anestesia local, o que diminui o tempo de internação hospitalar e o índice de complicações cardiovasculares<sup>18,22</sup>. Porém, a maioria das endarterectomias carotídeas é realizada sob anestesia geral, o que impossibilita a avaliação neurológica do paciente durante o procedimento<sup>18,22</sup>.

As complicações no local de punção são raras e solucionadas facilmente, não sendo fator limitante. Já na endarterectomia carotídea, além das taxas de embolia, devemos considerar outras complicações decorrentes da cirurgia, tais como, lesão de nervo craniano, infecção de ferida, hematoma de parede e outras complicações cardiovasculares, com incidência variando de 7.6 a 27%<sup>5,17</sup>.

Outro fator importante na avaliação de nossos resultados é que todos os pacientes são avaliados e acompanhados por neurologista, podendo detectar-se qualquer déficit neurológico adicional mais facilmente.

A avaliação neuropsicológica mostrou-se importante

para detectar déficits cognitivos, que são frequentes e muitas vezes negligenciados pelo próprio paciente, pela família e médicos, notando-se melhora importante nestes déficits após restabelecimento da circulação cerebral<sup>1,8,10</sup>. Tais déficits refletem a hipofunção do cérebro mal irrigado, manifestando-se como lentidão do raciocínio, dificuldades de memória, de cálculo, de atenção e de fluência verbal. A melhora é evidente e sentida não só pelo paciente que se torna mais ativo e desperto, mas também pela família. Nenhum dos pacientes apresentou piora na avaliação neuropsicológica após o procedimento.

### Conclusão

A técnica de proteção cerebral durante a angioplastia e colocação de "stent" para tratamento da doença ateromatosa de bifurcação carotídea é método eficiente para prevenir e reduzir as complicações embólicas. Esta técnica aumenta as indicações para tratamento endovascular destas lesões, ampliando-as a quase todos os casos. Apresenta melhores resultados, em grandes séries, que os da endarterectomia, podendo ser o método de eleição, desde que feita por equipe habituada a procedimentos endovasculares neurológicos, com infra-estrutura hospitalar adequada. A avaliação por neurologista é importante para detecção de novos déficits e o teste neuropsicológico confirma uma melhora importante em funções cognitivas após o tratamento da lesão, com melhora da qualidade de vida num número significativo de pacientes.

### Referências:

- 1- THERON J, GUIMARAENS L, LEPROUX F, COSKUN O, MATALI A, SOLA T. Angioplastia con protección cerebral de las estenosis ateromatosas de la bifurcacion carotídea: evolucion de la técnica. **Interventionismo**; 1998, 1:55-64.
- 2- BETTMANN MA, KATZEN BT, WHISNANT J et al. Carotid stenting and angioplasty: a statement for healthcare professionals from councils on Cardiovascular Radiology, Stroke, Cardiovascular Surgery, Epidemiology and prevention, and clinical cardiology. American Heart Association. **JVIR**; 1998, 9:3-5.
- 3- WHOLEY MH, WHOLEY M, MATHIAS K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. **Cathet Cardiovasc Intervent**; 2000, 50:160-167.
- 4- SIVAGURU A, VENABLES GS, BEARD JD, GAINES PA. European carotid angioplasty trial. **J Endovasc Surg**; 1996, 3:16-20.
- 5- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. **N Engl J Med**; 1991, 325:445-453.
- 6- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Stenting Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patients characteristics, and progress. **Stroke**; 1991, 22:711-720.
- 7- THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROTIC STUDY GROUP. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. **Stroke**; 1989, 20:844-849.
- 8- SOLER-SINGLAL, GUIMARAENS L, MATALIA, BALAGUER E, CASTELLANOS C, MIQUEL L. Angioplastia carotídea con protección cerebral y prótesis endovascular. **Rev Neurol (Barc)**; 1997, 138:287-290.
- 9- JORDAN WD, ROYE D, FISHER WS III, REDDEN D, MacDOWELL HA. A cost comparison of balloon angioplasty and stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. **J Vasc Surg**; 1998, 27:16-24
- 10- HENRY M, AMOR M, HENRY I, et al. Carotid Stenting with cerebral protection: first clinical experience using the percusurge guardwire system. **J Endovasc Surg**; 1996, 6:321-331.
- 11- FAVA M, LOYOLA S. Angioplastia: stent carotideo. **Interventionismo**; 1998, 1:62-64
- 12- THERON JG, PAYELLE GG, COSKUN O, HUET HF, GUIMARAENS L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. **Radiology**; 1996, 201:627-636.
- 13- THERON J, COURTHEOUX P, ALACHKAR F, BOUVARD G, MAIZAD. New Triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. **AJNR**; 11990, 11:869-874.
- 14- THERON J, RAYMOND J, CASASCOA, COURTHEOUX F. Percutaneous angioplasty of atherosclerotic and postsurgical stenosis of carotid arteries. **AJNR**; 1987, 8:495-500.
- 15- THERON J, COSGROVE R, MELANSON D, ETHIER R. Embolization with temporary balloon occlusion of the internal carotid or vertebral arteries. **Neuroradiology**; 1986, 28:246-253.
- 16- HERTZER NR, O'HARA PJ, MASCHAEJ, KRAJEWSKI LP, SULLIVAN TM, BEVEN EG. Early outcome assessment for 2228 consecutive carotid endarterectomy procedures: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1995. **J Vasc Surg**; 1997, 26:1-10.
- 17- YADAV JS, ROUBIN GS, LYER S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. **Circulation**; 1997, 95: 376-381.
- 18- ALLEN BT, ANDERSON CB, RUBIN BG, et al. The influence of the anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy. **J Vasc Surg**; 1994, 19:834-843.
- 19- DIETHRICH EB, MOUHAMADOU N, REID DB. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. **J Endovasc Surg**; 1996, 3:42-62.
- 20- HOPKINS NL, LANZINO G, MERICLE RA, GUTERMAN LR. Carotid intervention: a neurosurgeon's prospective. **J Invas Cardiol**; 1998, 10:279-291.
- 21- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MCR European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. **Lancet**; 1991, 337:1235-1243.
- 22- JORDAN WD, VOELLINGER DC, FISHER WS, REDDEN D, MacDOWELL HA. A comparison of carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy with regional anesthesia. **J Vasc Surg**; 1998, 28:397-403.

Recebido em 05-12-2003

Aceito em 15-12-2003

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

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

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

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

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

**05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

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

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

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

Exemplo de citação de trabalho publicado livro:

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

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

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

**09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

**10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

**11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.

**12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

# PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO  
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO  
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES  
HOSPITAL - DIA



## GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA  
E DIABETES