



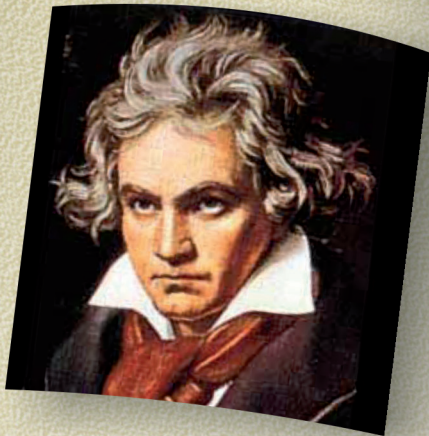
ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 9 - NÚMERO 4

NOVEMBRO / 2009



Acontecimentos de todos os Dezsembros

E mais um dezembro que chega...

O fim de mais um ano está chegando. Boas promessas parecem nos animar. Estamos superando a crise, o país começa a caminhar, aliás como sempre.. sozinho! É o único lugar do mundo que atravessa uma tempestade pensando ser uma marola. E assim vamos adentrando novos dezembros com promessas de festas, férias, verão e carnaval! Santo povo brasileiro, sorri, dança, finge felicidade com o cartão de crédito estourando, sempre deixando para manhã o que deveria estar pronto hoje. No entanto o Brasil é o melhor país do mundo, nosso lar, onde criamos nossos filhos, onde depositamos nossas maiores esperanças, onde vivemos o ano inteiro esperando pelas festas de dezembro.

Quantos acontecimentos importantes todos os dezembros vivenciaram!

A primeira comemoração do Natal foi em 336 DC pelos romanos; quase 500 anos após em 800 DC, Carlos Magno é coroado o primeiro imperador romano ocidental. Há 1306 anos nascia Isaac Newton um dos maiores físicos da humanidade. Em 25-12-1971, morreu Charlie Chaplin o comediante mais terno e bondoso do cinema. Uma figura inesquecível! Com uma diferença de 296 anos, após o nascimento de Nostradamus morre George Washington. Quantos fizeram tanto e com tamanha diferença!

Os principais fatos para serem lembrados em dezembro:

1º de dezembro:

- 1878 – O primeiro telefone é instalado na Casa Branca;
- 1935 - Nasce Woody Allen, cineasta e humorista norte-americano;
- 1955 - Em Montgomery, Alabama, Rosa Parks, uma mulher negra, é presa por se recusar a ceder seu lugar no ônibus a um passageiro branco. O preconceito, apesar da abolição da escravatura e tanto sangue derramado, ainda estava enraizado no território americano;
- 1976 - Estréia no Brasil o filme Dona Flor e Seus Dois Maridos, com Sônia Braga e José Wilker, inicia-se uma nova fase do cinema brasileiro dando fim às chanchadas;
- 1989 - Mikhail Gorbachov visita o papa João Paulo II. É o primeiro líder soviético a visitar o Vaticano desde a Revolução Russa de 1917. O mundo está mudando!;
- 1990 – É retirada pelos operários ingleses e franceses, que estavam construindo o túnel sob o Canal da Mancha, a última barreira que separava os dois países. Franceses e ingleses mais próximos, mais amigos.

2 de dezembro:

- 1547 - Morre o explorador espanhol, Hernán Cortés. Muitos na América do Sul devem a ele!;
- 1804 - Napoleão Bonaparte torna-se o primeiro imperador da França numa cerimônia realizada na catedral de Notre-Dame em Paris. A França apesar da revolução, da luta pelos direitos humanos tem um imperador. O que significou acabar com a monarquia. O que adiantou decapitar Maria Antonieta?
- 1814 - Morre o Marquês de Sade. Ficamos mais sádicos após conhecê-lo?

3 de dezembro:

- 1530 - Parte de Lisboa a expedição de Martim Afonso de Sousa, a fim de promover a instalação administrativa da primeira cidade do Brasil. Inicia-se o parasitismo português;
- 1879 - Thomas Edison faz a primeira demonstração com lâmpada elétrica. A energia elétrica foi um grande passo para o desenvolvimento industrial;
- 1904 - Nasce o dono das Organizações Globo, Roberto Marinho. Com ele iniciará, anos mais tarde, um império modificador do comportamento do brasileiro;
- 1919 - Morre o pintor francês Auguste Renoir. Depois dele que pintava menininhas de rosa e azul os rabiscos abstratos dominaram a arte da pintura;
- 1967 - O primeiro transplante de coração humano acontece na cidade do Cabo, na África do Sul. A medicina inicia a era dos transplantes.

4 de dezembro:

- 1154 - Eleito o único papa inglês na história. Nicolas Breakspear é coroado Papa Adriano IV;
- 1791 - É publicado na Inglaterra o Britain's Observer, o primeiro jornal dominical do mundo. A humanidade em comunicação sete dias por semana;
- 1888 - O inventor norte-americano George Eastman registra a câmera Kodak. Podemos guardar a imagem dos nossos entes queridos, dos bons momentos para sempre;
- 1998 - O buraco na camada de ozônio sobre a Antártica bate recorde, chegando a 13 milhões de quilômetros quadrados. O homem predador dá início a destruição de seu habitat.

5 de dezembro:

- 1492 - Na sua primeira viagem ao Novo Mundo, Cristóvão Colombo descobre a ilha de Quisqueya. Colombo você descobriu o melhor continente do mundo!;
- 1791 - Morre em Viena, paupérrimo e enterrado numa vala comum, sem identificação o compositor Wolfgang Amadeo Mozart;

1792 – Começa durante a Revolução Francesa o julgamento do rei Luis XVI e sua corte, para que se vamos ter que engolir Napoleão Bonaparte?

1889 - Dom Pedro II e sua família chegam a Lisboa após deixar o Brasil devido à Proclamação da República. Teria sido melhor se nos esquecessem?

1915 - Nos Estados Unidos, o Estado sulista da Geórgia reconhece a organização violentamente racista Ku Klux Klan. O ser humano apesar de ser racional, ainda se comporta como um animal selvagem;

1946 - Nova York é eleita sede permanente das Nações Unidas. Ninguém esperava pelo 11 de setembro;

1967 - É criada a FUNAI, a Fundação Nacional do Índio. Onde estavam estes “cuidadores” nos momentos de necessidade. Contribuindo para a morte de Chico Mendes?

6 de dezembro:

1768 - Publicada a primeira edição da Enciclopédia Britânica. Mais conhecimento para a humanidade;

1901 - O presidente dos Estados Unidos William McKinley sobrevivi a uma tentativa de assassinato. Parece *hobby* matar presidentes!;

1901 - Nasce Walter Elias Disney, o Walt Disney, desenhista e empresário norte-americano, criador do ícone Mickey Mouse;

1998 - O ex-tenente coronel Hugo Chávez é eleito presidente da Venezuela. Meu Deus merecemos tanto?

7 de dezembro:

1917 - Os Estados Unidos entram na primeira Guerra Mundial e declaram guerra contra o Império Austro-Húngaro;

1994 - Começa o processo contra o então presidente Fernando Collor e do tesoureiro de sua campanha presidencial, Paulo César Farias.

8 de dezembro:

1824 - Simón Bolívar derrota as forças espanholas em Ayacucho, no Peru;

1863 - Fundada a FIFA, Federação Internacional de Futebol Associado. Inicia-se a era dos craques do futebol;

1931 - Proclamada a república na Espanha. Como na Inglaterra a monarquia torna-se um enfeite;

1948 - Os irmãos McDonald iniciam a venda de hambúrguer nos Estados Unidos. Foram eles o maior fator de risco para a epidemia de obesidade. Nós endocrinologistas devemos muito aos irmãos McDonald;

1981, John Lennon foi assassinado. O Beatles, mais populares que Jesus Cristo, morrem com Lennon;

1991 - A União Soviética é oficialmente dissolvida, e doze de seus países membros fundam a Comunidade dos Estados Independentes. Acaba a guerra fria e os romances de Forsyth, Ludlum e Ken Follet.

9 de dezembro:

1988 - Depois de 22 horas, acaba a primeira operação de transplante de fígado com um doador vivo no Brasil. Nossa medicina se faz respeitar!;

1990 - Lech Walesa, sindicalista e político, é eleito presidente da Polônia. Começa a era dos sindicalistas, logo o Brasil entrará nesta febre.

10 de dezembro:

1825 - O Brasil declara guerra à Argentina, na chamada Guerra Cisplatina. Quanta perda de tempo!;

1860 - Em Wyoming, nos Estados Unidos foi concedido pela primeira vez na história o direito ao voto às mulheres. Aleluia logo estaremos na década de 60 e a pílula nos libertará!;

1901 - O rei da Suécia entrega o primeiro Nobel;

1915 – A Ford fabrica o seu milionésimo carro. Que passará incólume pela crise de 2009;

1948 - A Assembléia Geral das Nações Unidas proclama a Declaração Universal dos Direitos Humanos. Só olhar para a África - um exemplo de direitos humanos!;

1953 – É editado a Revista Playboy número 1. Melhora o material obtido para investigação de infertilidade;

1996 - Na África do Sul, Nelson Mandela assina uma nova Constituição e põe fim ao regime racista do Apartheid .Quanto sangue derramado!;

1998 - O escritor português José Saramago recebe o Prêmio Nobel da Literatura. É a primeira vez que um autor de língua portuguesa recebe a premiação. Será ignorância não conseguir ler um ganhador do Nobel?

11 de dezembro:

1826 - Morre no Rio de Janeiro Dona Leopoldina, primeira imperatriz do Brasil. Logo seremos independentes!;

1946 - As Nações Unidas fundam em Nova York a Unicef, entidade criada para a defesa de todas as crianças do mundo independente da raça. Voltamos a lembrar a “farta mesa” das crianças africanas.

12 de dezembro:

1821 - Nasce Gustave Flaubert, autor do romance Madame Bovary. Lembramos do “terceirão” da década de 70;

1877 - Morre José de Alencar, romancista brasileiro, autor de O Guarani. Mais outro livro para o vestibular da década 70;

1913 - Recuperada num hotel de Florença a Mona Lisa de Leonardo da Vinci, roubada há dois anos Museu do Louvre em Paris. Os marginais de lá são bem mais espertos!;

1991 - A Coreia do Norte e a Coreia do Sul assinam acordo histórico de reconciliação, após 46 anos em guerra. Mal sabia a Coreia do Sul que sua vizinha iria continuar aprontando;

1994 - A Corte Suprema do Brasil inocenta Fernando Collor de Mello das acusações de corrupção que levaram a sua renúncia em 1992. Esperávamos acabar com os últimos corruptos, por isso, saímos às ruas de “caras pintadas”.

13 de dezembro:

1838 - eclode no Maranhão a Revolta dos Balaio, liderada por Manoel Francisco dos Anjos Ferreira. Estado este com um dos maiores índices de pobreza do país ainda dominado pelo coronelismo em muitas áreas de seu território!

1968 - O presidente Costa e Silva assina o Ato Institucional nº 5, que deu a ele poderes absolutos e suspendeu garantias constitucionais. O Congresso Nacional é fechado. Chico Buarque teve que ir embora!

14 de dezembro:

1911 - O explorador norueguês Roald Amudsen torna-se o primeiro a chegar no Pólo Sul;

1997 - Sob pressão dos países ocidentais, Saddam Hussein promete colaborar com a ONU e abrir oito palácios do Iraque para a inspeção de armas químicas. Promessas que o enforcaram!

15 de dezembro:

1992 - O governo de El Salvador e líderes da guerrilha esquerdista do país declaram o fim da guerra civil que havia durado 12 anos.

16 de dezembro:

1770 - Nasce o compositor Ludwig Von Beethoven;

1830 - Morre Simon Bolívar, militar venezuelano, líder da revolução que culminou com a independência de vários países da América do Sul.

17 de dezembro:

1994 - Com a assinatura do protocolo de Ouro Preto, Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai criam o Mercado Comum do Cone Sul, o Mercosul. Será que este mercado comum ainda trará benefício equalitário para todos os seus integrantes?

18 de dezembro:

1969 - É abolida a pena de morte na Grã-Bretanha. Estamos evoluindo!

19 de dezembro:

1965 - Charles De Gaulle, heróico general francês durante a Segunda Guerra Mundial, é eleito presidente da França. Bruce Willis prepara-se para encenar o dia do Chacal.

20 de dezembro:

1699 - Pedro, o Grande, anuncia a adoção de um novo calendário russo, cujo ano novo começaria em 1º de janeiro, e não mais em 1º de setembro. Melhorou?

1963 - Começa na Alemanha o Julgamento de Auschwitz, em que são julgados 22 ex-guardas do antigo campo de concentração nazista. Tentamos abafar as nossas consciências! Nada apaga de nossas memórias os horrores do Holocausto!

21 de dezembro:

1375 - Morre Giovanni Boccaccio, poeta italiano, um dos maiores escritores de todos os tempos;

1951 - "Sua vida me pertence" - com Walter Foster e Vida Alves, é a primeira telenovela brasileira

22 de dezembro:

1988 - O ecologista brasileiro Chico Mendes é assassinado. Triste repercussão nacional e internacional! Que imagem maravilhosa de nosso país!

23 de dezembro:

1970 - A construção do World Trade Center, em Nova York, atinge 411 metros. O complexo inclui duas torres de 110 andares. Se soubessem do dia 11 de setembro!

24 de dezembro:

1524 - Morre Vasco da Gama, explorador e navegador português, é o primeiro europeu a chegar às Índias contornando o cabo da Boa Esperança.

25 de dezembro:

336 - A primeira celebração de Natal no dia 25 de dezembro ocorre em Roma;

1642 - Nasce Isaac Newton, físico e matemático britânico, considerado um dos maiores cientistas da história;

1977 - Morre o ator e diretor de cinema britânico Charles Spencer Chaplin. Adeus Carlitos!;

1991 - Mikail Gorbachov, oitavo e último líder soviético, renuncia. Mesmo assim ele contribuiu, em muito, para a liberdade na Terra.

26 de dezembro:

1492 - Instala-se o primeiro povoamento espanhol na América. Seria diferente se fossem outros?

27 de dezembro:

1571 - Nasce o astrônomo e filósofo alemão Johannes Kepler, que descobriu as órbitas elípticas dos planetas;

1927 - Leon Trotski é expulso do Partido Comunista soviético. Josef Stalin passa a ser líder absoluto do país;

1945 - É criado o Fundo Monetário Internacional (FMI). O Brasil inicia seu namoro com o fundo.

28 de dezembro:

1895 - Ocorre a primeira projeção pública de cinema, efetuada pelos irmãos Lumière. Teremos Marilyn Monroe, Brad Pitt, Angelina Jolie, Tom Hanks e John Wayne;

1992 - Fernando Collor de Melo renuncia à Presidência da República e Itamar Franco assume a liderança do país. Começa a tortura de um futuro incerto novamente!;

1993 - O Vaticano reconhece oficialmente a existência do Estado de Israel. Até que enfim encontram um lar!

29 de dezembro:

1913 - Inaugurado o primeiro posto de gasolina em Pittsburgh, Estados Unidos.

30 de dezembro:

1916 - Rasputin, religioso russo com grande influência durante o império de Nicolau II, é assassinado, sua morte contribuiu para a queda do czarismo.

31 de dezembro:

1925 - É realizada em São Paulo a primeira corrida de São Silvestre. Diversão segura da passagem de ano;

1958 - Ernesto Che Guevara encabeça a ocupação de Santa Clara. Inicia-se a fabricação de camisetas com o seu rosto;

1999 - Milhares de pessoas comemoram a passagem de ano dentro de escritórios por causa do Bug do milênio, que poderia afetar todos os computadores do mundo. No fim, somente perderam o champagne!

Bom Natal e um maravilhoso 2010!!!

Editores da Revista de Endocrinologia & Diabetes –Clínica e Experimental

Fonte:

www.tipografiavirtual.blog.br

www.google.com

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.IX - NUM. 4

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

Editores Chefes

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editor Chefe

Endocrinologia e Diabetes Experimental
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editores

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

Editores convidados

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

João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Mária de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Mathias (UEM)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.9, n4 (nov. 2009). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1061-1112 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

1.Endocrinologia – Periódicos. 2. Saúde – Periódicos. I. Faculdade
Evangélica do Paraná. II. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

CDD 616.4
CDU 612.34


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

Barbara Vicente Souza, Rafaela Perraro, Ana Carolina Ossowski, Camile Cruzeta

Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, (Bibliotecária FEPAR)

Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000
e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3223-3277
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

| | |
|---|------|
| Editorial | 1064 |
| Artigo de Revisão | |
| Maternal Undernutrition Programs Hypothalamo–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis Activity in the Male Rat <i>Epidemiological data and experimental studies have demonstrated that maternal undernutrition is frequently associated with the onset of several chronic adult diseases</i> | 1068 |
| Contribuição Original | |
| Modelos Experimentais Em Diabetes Mellitus. <i>The use of experimental models of diabetes mellitus can be characterized as an alternative and efficient method to study this disease</i> | 1071 |
| Relato de Caso | |
| Feocromocitoma – Relato de Caso e Revisão de Literatura <i>Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting neuroendocrine tumors, probably occurring in less than 0,2 percent of patients with hypertension</i> | 1077 |
| Artigos Originais | |
| Prevalência de Doenças Autoimunes Sistêmicas e Órgão-Específicas nos Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Um Estudo em 351 Pacientes <i>A great number of autoimmune diseases has been described in association with systemic lupus erythematosus (SLE) forming complex autoimmune syndromes</i> | 1081 |
| Fatores de Risco Cardiovascular em Estudantes de Medicina Recém-Ingessos e Concludentes <i>The purpose of this study was to investigate risk factors for cardiovascular diseases in freshmen and finalist medical students at the Federal University of Piauí and the Medical Sciences Department of the State University of Piauí</i> | 1086 |
| A Desnutrição Protéica Perinatal Abole a Obesidade Programada pela Redução da Ninhada, mas Potencializa a Intolerância à Glicose <i>Premature changes in diet affect hypothalamic structures. Some of these nucleus are responsible for weight control and promote irreversible adjustments in metabolism even if dietary corrections are made</i> | 1095 |
| Controle Glicêmico em Pacientes Críticos: Descrição de Dois Protocolos Utilizados na Unidade de Tratamento Intensivo Cirúrgica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba <i>To describe two protocols of glycemic control, standard and intensive one, applied to patients admitted to surgery intensive treatment unit (ITU) of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba after procedure of cardiac surgery and report respective clinical repercussions</i> | 1101 |

Capa: Acontecimentos de todos os Dezembros
Fonte: Google.com

EXPERIMENTAL REVIEW

MATERNAL UNDERNUTRITION PROGRAMS HYPOTHALAMO–PITUITARY–ADRENAL (HPA) AXIS ACTIVITY IN THE MALE RAT *A DESNUTRIÇÃO MATERNA PROGRAMA O FUNCIONAMENTO DO EIXO HIPOTÁLAMO – PITUITÁRIA - ADRENAL (HPA) EM RATOS ADULTOS*

DIDIER VIEAU *

Keywords: Maternal food restriction; Perinatal programming; Hypothalamo–Pituitary–Adrenal axis; Intrauterine growth retardation; Glucocorticoids; Metabolic syndrome

Descritores: Restrição alimentar materna, Programa perinatal, Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, Retardo do crescimento intra-uterino Glicocorticóides, Síndrome metabólica

Resumo

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a desnutrição materna vem frequentemente associada ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas na vida adulta. Apesar de que os mecanismos fisiológicos envolvidos nesse processo de “programação perinatal” ainda não serem conhecidos, a exposição precoce à carência nutricional induz modificações na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) durante toda a vida. Todavia, um amplo espectro de condições experimentais, tais como: diferentes espécies de animais de experimentação, sexo, idade; além da duração e severidade do tratamento revelam resultados diferentes, os quais dificultam a interpretação. Para contornar estes problemas nosso laboratório vem usando o mesmo modelo para estudar os efeitos da desnutrição materna na atividade do eixo HPA no desenvolvimento de filhotes de ratos machos até a vida adulta. As mães expostas à restrição alimentar recebem 50% (FR50) do consumo diário durante o terço final da prenhez e durante toda a lactação. Nos fetos FR50 a função do eixo HPA foi reduzida e associada a um decréscimo da atividade da enzima placentar 11 β -HSD2 e também com uma grande transferência placentária de glicocorticóides. No desmame observou-se que os filhotes FR50 tiveram uma redução na atividade do eixo HPA em resposta ao estresse provocado pela inalação do éter; muito embora, nos ratos adultos jovens (4 meses de idade) a desnutrição materna não foi capaz de modificar a atividade do eixo HPA. Já os animais FR50 adultos com 8 meses exibiram uma hiperatividade crônica no eixo neuroendócrino. De maneira intrigante a produção excessiva de glicocorticóides é constatada em várias patologias, tais como: doenças metabólicas, cognitivas, imunes e inflamatórias, o que pode sugerir que pelo menos em parte são originárias da desnutrição perinatal. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1068-1070.**

Abstract

Epidemiological data and experimental studies have demonstrated that maternal undernutrition is frequently associated with the onset of several chronic adult diseases. Although the physiological mechanisms involved in this, “perinatal programming” remain largely unknown, early exposure to undernutrition has been shown to modify hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis activity throughout lifespan. However, the wide spectrum of experimental paradigms used (species, sex, age of the animals, and duration and severity of undernutrition exposure) has given rise to variable results that are often difficult to interpret. To circumvent this problem,

we used the same experimental animal model to study the effects maternal undernutrition on the HPA axis activity in the male rat offspring throughout the life. Mothers exposed to food restriction received 50% (FR50) of the daily intake of pregnant dams during the last week of gestation and lactation. In FR50 fetuses, HPA axis function was reduced and associated with a decreased placental 11 β -HSD2 activity and a greater transplacental transfer of glucocorticoids. At weaning, maternal food restriction reduced HPA axis activity in response to an ether inhalation stress. Whereas in young adults (4-month-old) maternal undernutrition did not induce marked alterations of HPA axis, older FR50 animals (8-month-old) exhibited chronic hyperactivity of this neuroendocrine axis. Interestingly, excessive glucocorticoids production is observed in a growing number of pathologies such as metabolic, cognitive, immune and inflammatory diseases, suggesting that they could, at least in part, result from perinatal undernutrition. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1068-1070.**

INTRODUCTION

Epidemiological studies indicate that babies born at term with low weight will develop with high prevalence several pathologies including type 2 diabetes and hypertension during the adult life (1). Such an association between intrauterine growth retardation (IUGR) and adult diseases has led to the fetal programming hypothesis, which implies that adverse environmental factors acting *in utero* program the development of fetal tissues, producing later dysfunctions and diseases (2). The physiological and molecular mechanisms involved in the fetal programming are still to be elucidated but the development of several animal models has allowed studying these alterations. In particular, numerous studies have established that several different prenatal and postnatal manipulations can program hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis function in adult animals (3). However, the phenotype of HPA dysfunction following early manipulation depends on several parameters such as the animal species, the timing and intensity of the stress, the nature of the stressor and the gender of the fetus or neonate. To circumvent this problem, it is necessary to perform longitudinal studies using the same experimental paradigm to analyze the offspring HPA axis throughout lifespan.

MATERNAL UNDERNUTRITION AND HYPOTHALAMO–PITUITARY–ADRENAL (HPA) AXIS ACTIVITY

In this review, I will provide information on the effects of a 50% food restricted diet (FR50) starting from the day 14 of gestation until weaning (postnatal day 21) on the male rat HPA axis during development and throughout the life. During this perinatal period, the growth velocity of the rat brain is maximal

*Laboratory of Maternal Perinatal Undernutrition, University of Lille1, Villeneuve d'Ascq Cédex, France
E-mail: didier.vieau@univ-lille1.fr

and also corresponds to the settling of nervous and neuroendocrine systems. Thus during these 4 weeks, the animal is particularly sensitive to environmental perturbations. FR50 mothers increased both their plasma ACTH (a pituitary peptide that stimulates both the production and the secretion of adrenal glucocorticoids) and corticosterone levels from embryonic day (E) 19 to E21. At term, 11 β -HSD2 (a glucocorticoids inactivating enzyme) gene expression was decreased in the placenta of FR50 mothers. This may thus participate to fetal overexposure to maternal glucocorticoids (4). The FR50 fetuses' body weight was also reduced at term demonstrating that maternal FR50 is a good model of IUGR in the rat. Finally, the FR50 fetuses HPA axis showed numerous alterations such as adrenal atrophy and evidence of HPA axis hypoactivity such as drastic reduction of plasma ACTH level. Our data, suggest that the hypoactivity of the fetal HPA axis is related to the negative feedback control exerted by high circulating levels of corticosterone arising from the maternal compartment.

At weaning, under resting conditions, FR50 animals displayed normal total plasma corticosterone levels, but their plasma ACTH levels were diminished, suggesting that the developing rat adrenal cortex is more sensitive to the stimulatory effect of pituitary ACTH or that corticosterone secretion is, at least in part, independent from ACTH stimulation. In spite of diminished ACTH plasma levels, the pituitary POMC (the precursor to ACTH) gene expression was not reduced, suggesting that FR50 may alter POMC processing. Accordingly, it has previously been shown that a dramatic decrease in ACTH production resulting from a greater extent of ACTH cleavage into α -MSH (alpha melanocyte stimulating hormone) and CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide) occurs between the second and third postnatal weeks in rat corticotrope cells (5). In response to ether inhalation, the increase in plasma ACTH was lower than in controls, and the plasma corticosterone returned to lower values than basal level 90 min after this stressful procedure. Our results suggest that maternal FR50 retards the maturation of the HPA axis and alters its activity both under resting conditions and in response to an ether inhalation stress.

To examine if maternal undernutrition has long-lasting effects, we analyzed the HPA axis activity in young (4-month-old) and older adult male rats (8-month-old). In accordance with other studies (6,7), we found that maternal undernutrition did not affect basal ACTH nor corticosterone plasma levels as well as hypothalamic AVP (arginine vasopressin) and CRH (two neuropeptides that activate HPA axis) mRNA expression in 4-month-old rats, suggesting that FR50 does not markedly affect the offspring HPA axis under resting conditions. To gain more insight into the alterations induced by maternal food restriction, the HPA axis was compared in response to a 72-h dehydration stress both in controls and in FR50 animals. In response to the stressor, the HPA axis activity was strongly stimulated in control animals. In contrast, in FR50 animals, although corticosterone plasma levels were increased to the same extent than in control rats, the rise in plasma ACTH, anterior pituitary POMC mRNA expression and hypothalamic AVP mRNA level are lacking. These data demonstrate that maternal food restriction, although not markedly affecting the HPA axis activity in young adult animals under resting conditions, alters their capacity to cope well with the dehydration stress. Since several studies have shown that the HPA axis activity is modified throughout the lifespan and that the aging process leads to excessive levels of glucocorticoids (8), we studied the effects of FR50 on HPA axis in older animals.

Interestingly, numerous alterations that were not observed in young adults appeared in 8-month-old animals (9). In particular, corticosterone plasma levels are very high in spite of normal ACTH levels suggesting either that the adrenal cortex is hypersensitive to the ACTH stimulation or that corticosterone secretion is, at least in part, independent from ACTH action. In spite of high plasma corticosterone levels, POMC mRNA ex-

pression is increased in the FR50 anterior pituitary, indicating that the negative feedback usually exerted at the pituitary level is altered. In addition, the high POMC mRNA level observed in FR50 anterior pituitary is not correlated with ACTH plasma levels suggesting that maternal food restriction might alter ACTH secretion and/or POMC processing. In summary, under resting conditions, maternal food restriction programs hyperactivity of the HPA axis in 8-month-old male offspring and results in a huge increase of glucocorticoid plasma levels. In response to the dehydration stress, the HPA axis activity is stimulated but only in control animals. It is noteworthy that corticosterone plasma levels were not affected in dehydrated FR50 rats in spite of increased circulating levels of ACTH suggesting that the adrenal sensitivity to ACTH may have been decreased. Interestingly, FR50 rats have basal plasma corticosterone levels comparable to those observed in controls after water deprivation. This may indicate that in FR50 rats, basal corticosterone secretion is maximal and thus could not be increased by dehydration even in the presence of elevated plasma ACTH levels, demonstrating that mature FR50 animals are unable to cope with the severe dehydration stress.

Our studies indicate that a severe maternal undernutrition has both short- and long-term effects on the HPA axis in male rat offspring. As already observed in several fetal programming models, such as prenatal stress or dexamethasone injection during gestation (10,11,12,13), it induces a chronic hyperactivity of the HPA axis and leads to high glucocorticoid plasma levels in the mature adult. Because glucocorticoids influence the activity of almost every cell in the body, the dysregulation of the HPA axis activity may participate to the development of several diseases. For example, it has been suggested that an inappropriate feedback in the HPA axis may play a role in the development of metabolic and cognitive disorders (14,15). Glucocorticoid hormones also play a pivotal role in the cross-talk between immune and neuroendocrine systems, and are implicated in both immunomodulation and inflammatory processes. It is thus conceivable that maternal perinatal undernutrition, via dysregulation of glucocorticoid secretion and/or action in the offspring, may contribute to the programming of immune or inflammatory diseases (16). It will be crucial to investigate the way by which maternal undernutrition programs the offspring HPA axis. One attractive hypothesis involves epigenetic mechanisms that have been shown to alter gene expression via changes in DNA methylation and/or histone post-translational modifications. Interestingly, epigenetic processes have been described for both POMC (17) and 11 β -HSD2 (18) genes. In addition, an elegant study performed by Weaver et al. (19) has demonstrated that maternal behavior influences the offspring epigenome at a GR (glucocorticoid receptor) gene promoter in the rat hippocampus. The differences observed between the animals submitted to distinct maternal behaviors persisted into adulthood but were abolished by central infusion of a histone deacetylase inhibitor (19). Accordingly, it has been shown that both folate and glycine (a factor implicated in DNA methylation) supplementation reverse the effect of a low-protein diet in pregnancy on the blood pressure and vascular function of the offspring (20).

CONCLUSION

The demonstration that environmental perturbations during the perinatal life affect the epigenomic state, and the fact that several HPA axis parameters are particularly sensitive to such modifications may unravel some of the pathophysiological long-lasting effects of maternal undernutrition in the offspring. Since it has been shown that these epigenomic changes are potentially reversible, one can envision that the use of agents modulating epigenetic mechanisms could constitute a novel and exciting therapeutic approach to "deprogram" some chronic diseases.

Acknowledgements

I would like to thank all my collaborators and students who participated to these studies. Works performed by our group were supported by grants from the French Ministry of Education and grants of the Conseil Régional du Nord-Pas de Calais.

References

- Barker, D.J., The developmental origins of chronic adult disease. **Acta Paediatr** 2004; 93, 26–33.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Pinal, C., The developmental origins of adult disease. **Matern. Child Nutr.** 2005; 1, 130–141.
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M.H., Matthews, S.G., Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. **J. Physiol.** 2006; 572, 31–44.
- Lesage, J., Blondeau, B., Grino, M., Breant, B., Dupouy, J.P., Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. **Endocrinology** 2001; 142, 1692–1702.
- Noel, G., Mains, R.E., Plasticity of peptide biosynthesis in corticotropes: independent regulation of different steps in processing. **Endocrinology** 1991 ;129, 1317–1325.
- Chisari, A.N., Giovambattista, A., Perello, M., Spinedi, E., Impact of maternal undernutrition on hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adipocyte functions in male rat offspring. **Endocrine** 2001; 14, 375–382.
- Jezova, D., Skultetyova, I., Makatsori, A., Moncek, F., Duncko, R., Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis function and hedonic behavior in adult male and female rats prenatally stressed by maternal food restriction. **Stress** 2002; 5, 177–183.
- Miller, D.B., O'Callaghan, J.P., Aging, stress and the hippocampus. **Ageing Res. Rev.** 2005; 4, 123–140.
- Sebaai, N., Lesage, J., Vieau, D., Alaoui, A., Dupouy, J.P., Deloof, S., Altered control of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in adult male rats exposed perinatally to food deprivation and/or dehydration. **Neuroendocrinology** 2002; 76, 243–253.
- Matthews, S.G., Early programming of the hypothalamopituitary-adrenal axis. **Trends Endocrinol. Metab.** 2002; 13, 373–380
- Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A.R., Cinque, C., Van Reeth, O., Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. **Neurosci. Biobehav. Rev.** 2003; 27, 119–127.
- Andrews, M.H., Matthews, S.G., Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: serotonergic involvement. **Stress** 2004; 7, 15–27.
- Seckl, J.M., Meaney, M.J., Glucocorticoid programming. **Ann. NY Acad. Sci.** 2004; 1032, 63–84.
- Laugero, K.D., Reinterpretation of basal glucocorticoid feedback: implications to behavioral and metabolic disease. **Vitam. Horm.** 2004; 69, 1–29.
- Das, U.N., Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal period. **Nutrition** 2005; 21, 762–773.
- Karrow, N.A., Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: lessons learned from the model inflammagen, lipopolysaccharide. **Brain Behav. Immun.** 2006; 20, 144–158.
- Newell-Price, J., Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. **J. Endocrinol.** 2003; 177, 365–372.
- Alikhani-Koopaei, R., Fouladkou, F., Frey, F.J., Frey, B.M., Epigenetic regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. **J. Clin. Invest.** 2004; 114, 1146–1157.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M.J., Epigenetic programming by maternal behavior. **Nat. Neurosci.** 2004; 7, 847–854
- Brawley, L., Torrens, C., Anthony, F.W., Itoh, S., Wheeler, T., Jackson, A.A., Clough, G.F., Poston, L., Hanson, M.A., Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy. **J. Physiol.** 2003; 554, 497–504.

Recebido em: 02-11-2009

Aceito em: 04-11-2009

Conflito de interesses: nenhum

Address for correspondence:

Didier Vieau

Laboratory of Maternal Perinatal Undernutrition, University of Lille1, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

Phone: 33 320 43 43 68

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

MODELOS EXPERIMENTAIS EM DIABETES MELLITUS

EXPERIMENTAL MODELS IN DIABETES MELLITUS

GISELE QUEIROZ CARVALHO¹
JÚNIA MARIA GERALDO²
ANA PAULA RODRIGUES BRASIL³

Descritores: Diabetes *mellitus*, Modelos de animal experimental, Pancreatectomia, Estreptozotocina, Aloxana.
Keywords: Diabetes mellitus, Models, Animal, Pancreatectomy, Streptozocin, Alloxan

Resumo

O Diabetes *mellitus* é considerado uma síndrome de etiologia multifatorial, de elevada prevalência, e associada a altas taxas de mortalidade. Apesar do grande interesse no estudo desta área, o aspecto ético é o principal fator que dificulta o desenvolvimento de pesquisas sobre a fisiopatologia e tratamento do diabetes utilizando seres humanos. A utilização de modelos experimentais em diabetes *mellitus* pode se caracterizar como um método alternativo e eficaz no estudo desta doença. Assim, o presente trabalho apresenta uma revisão de literatura sobre os principais métodos utilizados para indução experimental do diabetes *mellitus*, relacionando os modelos animais e os mecanismos de ação, além das principais vantagens e desvantagens de cada técnica. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1071-1076.**

Abstract

Diabetes *mellitus* is considered a multifactorial syndrome, with high prevalence, and associated with high mortality rates. Despite considerable interest in the study of this area, the ethical aspect is the main factor that makes difficult the development of research on the pathophysiology and treatment of diabetes using human beings. The use of experimental models of diabetes *mellitus* can be characterized as an alternative and efficient method to study this disease. This way, this work presents a literature review on the main methods used to experimental induction of diabetes *mellitus*, connecting the animal models, mechanisms of action and the main advantages and disadvantages of each technique. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1071-1076.**

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é considerado uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia, resultante do defeito da secreção e/ou ação insulínica, tendo sua prevalência e incidência aumentado consideravelmente nas últimas décadas (1). Segundo a *World Health Organization* (2), em 2003 havia, aproximadamente, 150 milhões de indivíduos diabéticos no mundo, sendo previsto o dobro desse número no ano de 2025.

A classificação do diabetes *mellitus* inclui quatro classes clínicas (1):

- Diabetes tipo 1: resultado da destruição das células β , usualmente por processo auto-imune (forma auto-imune) ou por causa desconhecida (forma idiopática). A destruição das células β normalmente leva à deficiência absoluta de insulina, e consequente ocorrência de cetoacidose. No caso do diabetes auto-imune, são característicos um processo de insulite e a presença de anticorpos circulantes, não sendo observados estes fatores na forma idiopática.

- Diabetes tipo 2: resultado de um defeito progressivo na

secreção de insulina ou da resistência à sua ação periférica, ou ambos. É o tipo mais comum, responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes, e sendo mais prevalente em indivíduos obesos. Este tipo de diabetes é caracterizado pela ausência de episódios agudos de cetoacidose e aparecimento dos sintomas após os 20 anos de idade.

- Outros tipos específicos de diabetes em decorrência de outras causas: defeitos genéticos na função da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino (como a fibrose cística), ou indução por fármacos (como no tratamento da AIDS ou após o transplante de órgãos).

- Diabetes gestacional: caracterizada pela tolerância diminuída aos carboidratos, diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.

O desenvolvimento de pesquisas que esclareçam melhor os mecanismos fisiopatológicos do diabetes é necessário para prevenir as complicações agudas e crônicas da doença e melhorar a qualidade de vida dos portadores dessa enfermidade. Como a investigação com seres humanos restringe a abordagem dos fenômenos patológicos, a utilização de modelos experimentais animais permite superar essas limitações e proporciona uma investigação causal mais rápida, menos trabalhosa e menos onerosa (3).

Assim, o presente estudo apresenta uma revisão de literatura sobre os principais métodos utilizados para indução experimental do DM, relacionando os modelos animais e os mecanismos de ação, além das principais vantagens e desvantagens de cada técnica.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura científica publicada no período de 1943 a 2009, nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PUBMED, SciELO, utilizando-se os termos: modelos experimentais, modelo animal, diabetes experimental, diabetes *mellitus*, diabetes autoimune, aloxana, hormônios diabetogênicos, estreptozotocina, pancreatectomia, animais transgênicos, animais *Knock-out*, rato *Zucker*, bem como os seus correspondentes em inglês.

MODELOS EXPERIMENTAIS DE DIABETES MELLITUS

O diabetes experimental pode ser induzido em animais por vários mecanismos. A principal limitação do processo indutivo é o risco de incorrer em erro, pois nem sempre representa a predição da resposta humana, comprometendo a extrapolação dos resultados (3). Portanto, muitas vezes o método utilizado não é capaz de desenvolver fisiopatologia semelhante ao diabetes humano (4).

Dentre os principais mecanismos de produção de diabetes encontram-se: modelos induzidos farmacologicamente pelo uso de agentes químicos betacitotóxicos (aloxano, estreptozotocina), estresse, infecções, toxinas ou manipulações,

¹Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

²Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

³Faculdade de Minas – Muriaé (FAMINAS)

E-mail: gisele_qc@yahoo.com.br

incluindo a pancreatectomia; lesões do sistema nervoso central e alterações hipotalâmicas; uso de hormônios anti-insulínicos; exposição à hidrocortisona ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); indução por vírus, dentre outros (4,5).

Linhagens de camundongos NOD ("*non-obese diabetic*"), ratos (*Bio Breeding* - BB; *Long Evans Tokushima Lean* - LETL), *hamsters*, cobaias, porcos miniaturizados e macacos que têm alta incidência de DM auto-imune espontâneo, têm sido as mais empregadas. Modelos modificados geneticamente (transgênicos de citocinas, de autoantígenos e de peptídeos virais, por exemplo) e *knock-out* (*knock-out* de citocinas, de autoantígenos, de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal - MHC) também são utilizados (6). A seguir são descritos os principais métodos para indução do DM.

Agentes Químicos Diabetogênicos

Vários agentes químicos são citotóxicos para as células beta do pâncreas, porém apenas o aloxano e a estreptozotocina têm sido sistematicamente investigados e são amplamente empregados para induzir diabetes em animais (7,8). O aloxano é uma pirimidina com estrutura semelhante ao ácido úrico e a glicose, sendo sua ação diabetogênica descoberta em 1943 por *Dunn et al* (9). O diabetes pode ser induzido com sucesso em ratos, coelhos, cães e em outros animais incluindo gatos, ovelhas, macacos, porcos e camundongos; porém, porcos da Índia se mostraram completamente resistentes à ação diabetogênica do aloxano.

A estreptozotocina isolada do *Streptomyces achromogenes* é um antibiótico efetivo contra organismos Gram positivos e Gram negativos e sua ação diabetogênica foi relatada por *Rakieten et al* (10), que verificaram que a injeção intravenosa de solução de estreptozotocina induzia diabetes em ratos e cães. Desde então o diabetes passou a ser induzido com sucesso em ratos, porcos da Índia, camundongos, macacos e cães, porém coelhos se mostraram resistentes à ação diabetogênica da estreptozotocina (11).

As drogas diabetogênicas causam insuficiência insulínica primária do pâncreas, provocando uma resposta trifásica nos níveis glicêmicos durante as primeiras horas da administração, seguida do estabelecimento do DM permanente nas 24 horas subsequentes (4).

Alterações metabólicas que seguem a administração da estreptozotocina ou aloxano foram comparadas por *Mansford e Opie* (12), que relataram que os animais injetados com estreptozotocina, apesar de apresentarem pronunciada hiperglicemia, apresentaram níveis normais de corpos cetônicos no sangue, ácidos graxos livres plasmáticos. Nos animais injetados com aloxano, todos esses parâmetros se apresentaram aumentados quando comparados aos controles.

A estreptozotocina apresenta maior especificidade pelas células beta do pâncreas, com sua ação vinculada à dose de administração e com menor toxicidade geral que o aloxano, o qual exibe estreita faixa de segurança entre as doses diabetogênicas e letais (13).

Esses métodos químicos, apesar de terem um elevado índice de mortalidade relativa, são de fácil execução e permitem a utilização de um grande número de animais, destruindo a parte endócrina do pâncreas causando inflamação (insulite), o que simula o processo auto-imune, e com preservação de sua função exócrina (4). Entretanto, a utilização do aloxano ou da estreptozotocina intraperitoneal para induzir o diabetes em modelos experimentais tem sido contestada, pois não refletiria o real mecanismo fisiológico do diabetes no ser humano, por ser este de origem genética (14).

Pancreatectomia

Um outro tipo de indução do diabetes que pode ser utilizado por si ou concomitantemente com outro método (uso de estreptozotocina, por exemplo), é a técnica da pancreatectomia, que

consiste em um procedimento cirúrgico em que há ressecção total ou parcial do pâncreas (15, 16). A pancreatectomia total é em método clássico de obtenção de diabetes experimental. A ressecção parcial do pâncreas, por sua vez, produz aspectos clínico-laboratoriais que se assemelham ao diabetes quimicamente induzido pelo aloxano (4). Este tipo de técnica leva a uma brusca elevação inicial de células mitóticas acompanhada de hiperglicemia crônica e é considerada como um modelo de adaptação da célula beta à lesão (16).

As principais limitações é que a ressecção tem sido restrita principalmente a animais de maior porte e incorre necessariamente num procedimento cirúrgico adicional, com todas as suas implicações (4).

Hormônios Diabetogênicos

Fisiologicamente, a ação da insulina no metabolismo dos carboidratos e lipídeos corresponde ao oposto de vários outros hormônios, incluindo os glicocorticóides, o glucagon, as catecolaminas e o hormônio do crescimento. A ação destes hormônios é denominada de contra-regulação, processo que ocorre em situação de hipoglicemia. Dessa forma, vários pesquisadores utilizam estes hormônios para induzir o DM em animais e facilitar os estudos que envolvam esta doença (17,18,19).

Hormônio do Crescimento

O hormônio do crescimento ou *growth hormone* (GH) tem sido utilizado em muitos estudos com a finalidade de induzir diabetes em animais. Este hormônio, também conhecido como somatotropina, é um polipeptídeo produzido pela glândula pituitária anterior. Em condições normais, o GH assume inúmeras funções metabólicas, estando associado com o aumento da retenção de cálcio, aumento da massa muscular, indução da síntese protéica e estimulação do sistema imunológico. Outra função deste hormônio corresponde a alterações no metabolismo da glicose e de lipídeos, apresentando efeito oposto ao da insulina. Aumenta a produção hepática de glicose e promove lipólise no tecido adiposo, aumentando os níveis de ácidos graxos livres e glicerol (18).

Levando em consideração os efeitos do GH, assume-se que altas concentrações deste favoreceriam a ocorrência de resistência insulínica e hiperglicemia. A ação deste hormônio na indução do diabetes não está bem esclarecida. Especula-se que altos níveis de GH promoveriam resistência insulínica devido, principalmente, a defeitos pós-receptor da ação da insulina, uma vez que não há alterações no número de receptores de insulina, afinidade, ou atividade da tirosina quinase. A resistência insulínica provocaria o aumento da glicemia e, ao mesmo tempo, todas as alterações metabólicas provenientes deste estado (19,20).

No estudo de *Towns et al* (19), ratas obesas (ob/ob) apresentaram resistência insulínica em resposta à administração de 0,2 mL de solução salina contendo 200µg de GH humano S-carboximetilado (RCM-hGH), um derivado do hormônio GH. De acordo com esse trabalho, foi sugerido que o mecanismo do efeito diabetogênico do GH consistia em um defeito na cascata de sinalização da insulina.

A pesquisa de *Lockett et al* (21) demonstrou que a administração de GH em cães hipofisectomizados foi responsável pela redução da tolerância à glicose e glicosúria, de modo que este hormônio possui ação diabetogênica mesmo na ausência da glândula pituitária. O mesmo resultado não foi encontrado em gatos, sugerindo a possibilidade de diferenças entre espécies animais utilizadas no estudo.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides são hormônios contra-regulatórios da homeostase da glicose, regulados principalmente pelo ACTH. Glicocorticóides elevam a produção hepática de glicose por meio do estímulo da gliconeogênese, e reduzem a

utilização de glicose devido a anormalidades nos receptores da insulina (22,23). A resistência insulínica ocorre devido à ação direta dos esteróides no fígado, tecido adiposo e músculo (17,24).

A existência de receptores de glicocorticóides nas células beta pancreáticas indica que, além da diminuição da utilização de glicose e aumento de sua produção pelo fígado, o mecanismo de ação deste hormônio na gênese do diabetes possa ser devido à inibição da secreção de insulina (24,25). Os corticoesteróides parecem inibir a secreção de insulina devido à alteração do fluxo de Ca^{++} nas células beta; entretanto, este efeito parece ser dependente da dose, do tempo de administração e da propensão do animal ao desenvolvimento do diabetes (24,25).

Lambillotte et al estudaram o efeito *in vitro* de várias concentrações de glicocorticóides na função das células beta pancreáticas em ratos normais. Segundo este estudo, mesmo em baixas concentrações (0,01%) os glicocorticóides exerceram influência direta nas células beta pancreáticas, inibindo a ação da insulina durante o estímulo pela glicose ou outros agentes, devido à ineficácia do cálcio citoplasmático no processo de secreção (24).

Indução por Vírus

O DM tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, resultando em hipoinsulinemia e hiperglicemia. Estudos demonstraram que, apesar da susceptibilidade genética do indivíduo ser um pré requisito, fatores ambientais, em especial infecções por vírus podem ser uma das possíveis causas responsáveis pela indução de DM tipo 1 (26,27).

Alguns autores também demonstraram que pacientes com DM tipo 1 possuíam anticorpos IgM vírus-específico, sugerindo a relação entre infecções por vírus e DM (28). Em alguns casos, os vírus foram isolados do pâncreas de indivíduos com diabetes e induziram a doença em animais susceptíveis (29,30).

Segundo *Jun e Yoon* (29), existem 13 tipos de vírus associados com a indução do diabetes em humanos e animais (**Tabela 1**). Os animais associados com a indução do diabetes tipo 1 por vírus são: ratos, camundongos, *hamsters*, boi/vaca, porcos,

o tecido como um todo. Outro mecanismo proposto diz respeito à ação direta do vírus, o qual invade e destrói as células beta pancreáticas (29).

Os vírus mais utilizados para indução de diabetes em animais são os vírus da encefalomiocardite (EMV) e o vírus *Kilhan* de ratos (KRV). Segundo *Jun e Yoon*, o EMV infecta seletivamente e se multiplica dentro das células beta pancreáticas. Este vírus ativa o sistema imunológico, recrutando macrófagos para as ilhotas do pâncreas. A produção de interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e óxido nítrico (NO) pelos macrófagos ativados promovem a destruição das células beta (29). Já o KRV induz diabetes em ratos sem infectar as células beta. A infecção ocorre nos órgãos linfóides, como baço, timo e linfonodos. O vírus provoca uma superativação das células T CD4+ e CD8+, as quais agem especificamente sobre as células beta pancreáticas, predispondo o DM auto-imune.

O estudo de *Zippris et al* avaliou a relação entre infecção viral e diabetes auto-imune em ratos não diabéticos. Foram injetados nos ratos 1 mL de solução contendo o KRV (1 X 10⁷ UFC), vaccínia vírus (1 X 10⁶ UFC) ou H-1 (1 X 10⁷ UFC), sendo este último um análogo do vírus de rato (RV) que não induz diabetes. Os resultados deste estudo mostraram que a ativação da resposta imunológica inata influencia o processo viral-específico que culmina na expressão de diabetes auto-imune em ratos geneticamente susceptíveis, principalmente em resposta à infecção pelo KRV. O vaccínia vírus e o H-1 induziram menor resposta imunológica inata e falharam na indução do diabetes (27).

Também há relatos da utilização de vírus para indução de DM em modelos animais que desenvolvem espontaneamente o diabetes, garantindo-se, dessa forma, a maior incidência de DM nestes animais já susceptíveis (32). Algumas linhagens de animais podem ser resistentes à indução de DM por meio de vírus, como os camundongos não-obesos diabéticos (NOD), os quais não desenvolvem DM quando inoculados com *Coxsackievirus* (um tipo de enterovírus humano) na fase jovem. Quanto mais velhos os camundongos NOD pré-diabéticos, maior a suscetibilidade para desenvolver DM1 após a inoculação com o *Coxsackievirus*, apresentando alterações clínicas semelhantes às encontradas em pacientes com DM1 (32).

Tabela 1 - Vírus associados com a indução do diabetes em humanos e animais.

| Agente | Ácido nucléico | Hospedeiro |
|------------------------------|----------------|---|
| Cocsackie B | RNA | Camundongos, primatas não humanos e humanos |
| Vírus da encefalomiocardite | RNA | Camundongos e ratos |
| Mengovírus | RNA | Camundongos |
| Vírus da febre aftosa | RNA | Porcos e gado |
| Retrovírus | RNA | Camundongos |
| Vírus da Rubéola | RNA | Hamster, coelhos e humanos |
| Vírus da diarreia bovina | RNA | Gado |
| Vírus do Sarampo | RNA | Humanos |
| Reovírus | RNA | Camundongos |
| Vírus <i>Kilhan</i> de ratos | DNA | Ratos |
| Citomegalovírus | DNA | Humanos |
| Vírus <i>Epstein-Barr</i> | DNA | Humanos |
| Vírus Varicela zoster | DNA | Humanos |

Fonte: Jun e Yoon, 2001 (29) (modificado).

primatas; dentre os quais 9 tipos de vírus são associados (29). Porém, o modelo animal mais utilizado de indução de diabetes auto-imune é o rato não diabético (31).

O mecanismo que envolve a indução de DM por vírus tem sido proposto por alguns autores. A resposta imunológica produzida na tentativa de eliminar o invasor pode envolver uma resposta imune-específica capaz de destruir a célula infectada e

Modelos Espontâneos

Durante a geração de cepas consanguíneas de ratos, alguns animais podem desenvolver DM espontaneamente (6).

Camundongo não-obeso diabético (NOD)

É o modelo espontâneo de DM semelhante ao tipo 1 mais estudado. A incidência da enfermidade é de 60-80% em fêmeas

e 20-30% em machos, na 30ª semana de idade (33). Os animais NOD são mais susceptíveis a desenvolver outras síndromes auto-imunes como a tireoidite (34), polineuropatia periférica (35), prostatite e uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico (36).

Vários genes estão implicados na tendência de desenvolver diabetes do modelo NOD. Esta cepa tem um único haplótipo do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) denominado H-2g7 que é o que leva à maior susceptibilidade genética para a enfermidade, que é similar ao *locus* diabetogênico humano HLA-DQβ (37).

O desenvolvimento de hipoinsulinismo direto parece estar relacionado com a expressão de citocinas em nível de pâncreas (38). Algumas destas moléculas promovem um trânsito linfocitário até as ilhotas de *Langerhans* (39) e outras estão envolvidas com a hiperplasia de folículos linfóides no pâncreas (40), com invasão de linfócitos T. O efeito final é a destruição das células beta.

Rato Bio Breeding (BB)

É o primeiro modelo de diabetes espontâneo já descrito. É derivado, de uma colônia selecionada de ratos *Wistar* proveniente de *Bio Breeding*, em Ottawa, Canadá (41). O diabetes desenvolve-se em condições livres de patógenos, sem diferença entre os gêneros e com um período pré-diabético de 2 a 4 semanas antes do início clínico da enfermidade, que se dá a partir da 8ª semana de vida (42).

O início clínico da doença se caracteriza por perda de peso, poliúria, polidipsia, hiperglicemia, glicosúria, hipoinsulinemia e, ao contrário do modelo NOD, os animais desenvolvem cetose e morrem no prazo de uma semana na ausência de insulina exógena (43). Existe uma susceptibilidade genética ligada à enfermidade e os genes mais implicados são os do MHC (44).

Rato Long Evans Tokushima Lean (LETL)

Descrito em 1991, é resultado de cruzamentos endogâmicos de um animal diabético do Instituto de Pesquisa Tokushima (45). Como no modelo NOD, observa-se infiltração pancreática (46). Grande parte da susceptibilidade à doença ocorre por causa do alótipo RT1U do MHC, como no rato BB (47). Este modelo ilustra bem o DM tipo 1 por apresentar forma de aparecimento similar, sem predisposição entre os gêneros, tendo uma forte associação com MHC classe II (6).

Rato Zucker

O rato *Zucker* é isento do receptor de leptina, o que acarreta o desenvolvimento espontâneo de obesidade, resistência insulínica e DM tipo 2. A leptina é um peptídeo regulado pelo gene *ob/ob* e expresso pelos adipócitos. Esse hormônio reflete a quantidade de tecido adiposo do organismo e parece ser a chave na regulação dos estoques de gordura corporal. Sua ação no hipotálamo influencia a redução na ingestão alimentar, por meio do aumento da saciedade (48,49,50).

A progressão do diabetes neste rato parece ocorrer com o passar da idade, de forma semelhante ao desenvolvimento de DM tipo 2 em humanos (49). Com 12 semanas de idade, o rato *Zucker* progride de um estado de resistência insulínica importante para um estado de hiperglicemia por deficiência de insulina (51).

Modelos Modificados Geneticamente

Como o mecanismo de ação da maioria dos componentes das vias de sinalização e da transcrição genética foi descrito *in vitro*, as pesquisas mais recentes focam a análise da ação insulínica *in vivo* pela geração de ratos com insulino-resistência. Considerando-se que o DM é uma doença de natureza poli-

gênica, não somente animais com deficiência de genes, como também, animais com diferentes combinações gênicas têm sido criados na tentativa de representar a multigenicidade da doença (52).

Modelos transgênicos

Os animais transgênicos contêm DNA extra em cada célula do organismo, sendo, portanto, hereditário. A inserção de um novo gene normalmente leva à produção de uma nova proteína, podendo ocasionar também perda da função dos genes existentes. A técnica mais utilizada na geração de animais transgênicos é a microinjeção de uma sequência de DNA codificadora e/ou sinalizadora nos núcleos de ovócitos fertilizados. O DNA se inserirá de forma aleatória, de modo que alguns indivíduos não incorporarão a linhagem germinal. Os ovócitos são implantados no oviduto de fêmeas. Por meio de técnicas moleculares de detecção de DNA, como a reação em cadeia da polimerase, são selecionados os animais homozigotos, das gerações de animais mutantes. Estes animais homozigotos são cruzados entre si, estabelecendo a linhagem transgênica (6).

Os principais modelos transgênicos para indução do diabetes experimental são: TCR- receptor de antígeno dos linfócitos T (53); moléculas de MHC (54); citocinas (interferons, interleucinas 2 e 10) (55); autoantígenos (pró-insulina) (56) e peptídeos virais (vírus da coriomeningite, por exemplo) (57).

Modelos Knock-out

Os animais *Knock-out* contêm a mesma mutação, introduzida artificialmente, em todas as células do organismo, impedindo a expressão do gene selecionado. A técnica mais utilizada para produção deste tipo de animal é a transferência gênica mediada por células progenitoras embrionárias. Os animais assim criados têm uma composição genética previamente determinada, o que permite ao experimentador avaliar rigorosamente o efeito da inativação de um dado gene, causado pela alteração de sua expressão, ou ainda o efeito da introdução no genoma de uma mutação específica que reproduza precisamente o DM (6).

Os modelos *Knock-out* mais usados no DM são: moléculas de MHC (beta-2 microglobulina) (58), citocinas (interferon-gama, interleucinas 4,10 e 12) (6,59) e autoantígenos (insulina) (6).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de animais no estudo de enfermidades que acometem humanos é importante na identificação da origem de muitos fenômenos fisiológicos e patológicos, pois permite fácil manutenção, observação e indução de doenças. Além disso, as pesquisas com humanos podem ser inviáveis devido a aspectos éticos e de operacionalização. Entretanto, deve-se considerar a dificuldade na extrapolação dos resultados para diferentes espécies.

A escolha do modelo experimental em DM deve ser avaliada individualmente para cada estudo, de acordo com seus objetivos, infra-estrutura do local de experimento, disponibilidade de tempo, recursos financeiros e técnicos.

Como a maioria dos estudos que avaliaram os métodos de indução do DM são inconclusivos quanto aos mecanismos de ação, há necessidade de se realizar mais pesquisas a fim de esclarecer estes aspectos.

Agradecimentos

Agradecemos à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e à Fapemig (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) pela concessão da bolsa de mestrado e auxílio financeiro para a condução do presente estudo.

Referências

- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(1): 16-26.
- World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report WHO Consultation. Geneva; 2003 (WHO - Technical Report Series, 916).
- Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cir Bras.* 2004; 19(1): 59-65.
- Lerco MM, Spadella CT, Machado JL, et al. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pelo aloxano em ratos: estudo clínico e laboratorial. *Acta Cir Bras.* 2003; 18(2): 132-142.
- Elliot JI, Ewchand H, Altmann DM. Streptozotocin-induced diabetes in mice lacking β cells. *Clin Experim Immunol.* 1997; 109: 116-120.
- Molina AA. Efecto del interferon beta en la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas: generación, caracterización y estudio de un modelo experimental de diabetes tipo 1. [tese de doutorado]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2005.
- Eliza J, Daisy P, Ignacimuthu S, Duraipandiyar V. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Biol Interact.* 2009; 182(1): 67-72.
- Sato KL, Migliaccio V, Carmo JM, et al. Diabetes como modelo de neuropatia anatômica. *X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular*, Ribeirão Preto-SP. 2006; 39(1): 28-38.
- Dunn SJ, McIetchi NGB. Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet.* 1943; 2: 348-9.
- Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep.* 1963; 29: 91-8.
- Kushner B, Lazar M, Furman M, et al. Resistance of rabbits and guinea pigs to the diabetogenic effect of streptozotocin. *Diabetes.* 1969; 18: 542-4.
- Mansford KRL, Opie L. Comparison of metabolic abnormalities in diabetes mellitus induced by streptozotocin or alloxan. *Lancet.* 1968; 1: 670-1.
- Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest.* 1969; 48: 2129-39.
- Nageris B, Hadar T, Feinmesser M, et al. Cochlear histopathologic analysis in diabetic rats. *Am J Otol.* 1998; 19: 63-5.
- Park S, Hong SM, Ahn IS. Can splenocytes enhance pancreatic beta-cell function and mass in 90% pancreatectomized rats fed a high fat diet? *Life Sci.* 2009; 84(11-12): 358-63.
- Allen-Jennings AE, Hartman MG, Kociba GJ, Hai T. The Roles of ATF3 in Glucose Homeostasis - A transgenic mouse model with liver dysfunction and defects in endocrine pancreas. *The Journal of Biological Chemistry.* 2001; 276(31): 29507-14.
- Haluzik M, Dietz KR, Kim JK, Marcus-Samuels B, Shulman JL, Gavrilova O, et al. Adrenalectomy improves diabetes in A-ZIP/F-1 lipotrophic mice by increasing both liver and muscle insulin sensitivity. *Diabetes.* 2002; 51(7): 2113-8.
- Spina LDC, Soares DV, Conceição FL, Brasil RRLO, Silva EMC, Lobo PM, et al. Avaliação do metabolismo glicídico e da gordura visceral em adultos deficientes de hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(5): 536-43.
- Towns R, Kostyo JL, Martin D, et al. The stimulatory effect of insulin on diacylglycerol generation in adipocyte membranes from ob/ob mice is impaired by growth hormone. *Endocrinology.* 1993; 132: 1671-1676.
- Towns R, Kostyo JL, Colca JR. Pioglitazone inhibits the diabetogenic action of growth hormone, but not its ability to promote growth. *Endocrinology.* 1994; 134: 608-613.
- Lockett MF, Reid E, Young FG. The diabetogenic action of purified growth hormone in adrenalectomized animals. *J Physiol.* 1953; 121: 28-34.
- Finamor LP, Finamor F, Muccioli C. Corticoterapia e uveítes. *Arq Bras Oftalmol.* 2002; 65(4): 483-6.
- Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of Insulin Receptor and Substrate IRS-1 Tyrosine Phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest.* 1993; 91(5): 2020-30.
- Lambillotte C, Gilon P, Henquin J C. Direct glucocorticoid of insulin secretion an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest.* 1997; 99: 414-423.
- Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2094-2098.
- Nair A, Wolter TR, Meyers AJ, Zipris D. Innate immune pathways in virus-induced autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1150: 139-42.
- Zipris D, Lien E, Xie JX, et al. TLR activation synergizes with Kiham Rat Virus infection to induce diabetes in BBDR rats. *J Immunol.* 2005; 174: 131-142.
- Banatvala JE, Bryant J, Scherthaner G, Borkenstein M, Schober E, Brown D, et al. Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. *Lancet.* 1985; 1(8443): 1409-12.
- Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in Type I Diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia.* 2001, 44(3): 271-85.
- Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1979; 300(21): 1173-9.
- Zipris D, Hillebrands JL, Welsh RM, et al. Infections that induce autoimmune diabetes in BBDR rats modulate CD4+ CD25+ T Cell Populations. *J Immunol.* 2003; 170: 3592-3602.
- Tracy S, Drescher KM. Coxsackievirus infections and NOD mice: relevant models of protection from, and induction of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1103: 143-51.
- Kikutani H, Makino S. The murine autoimmune diabetes model: NOD and related strains. *Adv Immunol.* 1992; 51: 285-322.
- Many MC, Maniratunga S, Deneff JF. The non-obese diabetic (NOD) mouse: an animal model for autoimmune thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996; 104: 17-20.
- Salomon B, Rhee L, Bour-jordan H, Hsin H, Montag A, et al. Development of spontaneous autoimmune peripheral polyneuropathy in B7-2 deficient NOD mice. *J Exp Med.* 2001; 164: 667-684.
- Silveira PA, Baxter AG. The NOD mouse as a model of SLE. *Autoimmunity.* 2001; 34: 53-64.
- Todd JA, Acha-orbea H, Bell JI, Chao N, Fronck Z, Jacob CO, et al. A molecular basis for MHC class II-associated autoimmunity. *Science.* 1988; 240: 1003-1009.
- Giarratana N, Penna G, Adorini L. Animal models of spontaneous autoimmune disease: type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Methods Mol Biol.* 2007; 380: 285-311.
- Atkinson MA, Wilson SB. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1611-1613.
- Wu Q, Salomon B, Chen M, Wang Y, Hoffman L, et al. Reversal spontaneous autoimmune insulinitis in NOD mice by soluble lymphotoxin receptor. *J Exp Med.* 2001; 193: 1327-1332.
- Nakhoda AF, Like AA, Chappel CI, Murray FT, Marliss EB. The spontaneously diabetic Wistar rat: metabolic and morphologic studies. *Diabetes.* 2001; 26: 100-112.
- Crisa L, Mordes JP, Rossini AA. Autoimmune diabetes mellitus in BB rat. *Diabetes Metab Rev.* 1992; 8: 4-37.
- Guberski DL. Diabetes-prone and diabetes-resistant BB rats: animal models on spontaneous and virally induced diabetes mellitus, lymphocytic thyroiditis and collagen-induced arthritis. *ILAR Journal.* n. 35; 1993.
- Colle E, Guttman RD, Seemayer T. Spontaneous diabetes mellitus syndrome in the rat. Association with the major histocompatibility complex. *J Exp Med.* 1981; 154: 1237-1242.
- Kawano k, Hiroshima T, Morris S, Sayito Y, Kurosumi M, Natori T. New inbred strain of Long-Evans Tokushima Lean rats with IDDM without lymphopenia. *Diabetes.* 1991; 40: 1375-1381.
- Komeda K, Noda M, Terao K, Kuzuya N, Kanazawa M, Kanazawa Y. Establishment of two substrains, diabetes-prone and non-diabetic, from Long-Evans Tokushima Lean (LETL) rats. *Endocr J.* 1998; 45: 737-744.
- Yokoi N, Kanazawa M, Kitada K, Tanaka A, Kanazawa Y, Suda S, et al. A non-MHC locus essential for autoimmune type 1 diabetes in the Komeda diabetes-prone rat. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2015-2021.
- Anahita H, Hossein F, Alireza M, Ramin H, Pantea E, Bagher L. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. *Indian J Pediatr.* 2006; 73(7): 593-596.
- Colombo M, Kruhoefferb M, Gregersena S, Aggera A, Jeppesena

- P, Oerntoft T, et al. Energy restriction prevents the development of type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats: coordinated patterns of gene expression for energy metabolism in insulin-sensitive tissues and pancreatic islets determined by oligonucleotide microarray analysis. **Metab Clin Experim.** 2005; 55: 43-52.
50. Matos AFG, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2003; 47(4): 410-421.
51. Dyrskog SEU, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. **Metab Clin Experim.** 2005; 54: 1181-1188.
52. Plum L, Wunderlich FT, Baudle S, Krone W, Brüning JC. Transgenic and Knockout Mice in Diabetes Research: Novel Insights into Pathophysiology, Limitations and Perspectives. **Physiology.** 2005; 20: 152-161.
53. Katz TD, Wang B, Haskin K, Benoist C, Mathis D. Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis. **Cell.** 1993; 74: 1098-1100.
54. Slattery RM, Kjer-nielsen L, Allison J, Charlton B, Mandel TE, Miller JFAP. Prevention of diabetes in non-obese diabetic I-Ak transgenic mice. **Nature.** 1990; 345: 724-726.
55. Sarvetnick N, Liggitt D, Pitts D, Martin L, McIntyre B, Gregory A, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of class II MHC and interferon-gamma. **Cell.** 1988; 52: 773-782.
56. French MB, Allison J, Cram DS, Thomas HE, Dempsey-collier M, Silva A, et al. Transgenic expression of mouse preproinsulin II prevents diabetes in non-obese diabetic mice. **Diabetes.** 1997; 46: 34-39.
57. Oldstone MB, Nerenberg M, Southern P, Price J, Lewicki H. Virus infection triggers insulin-dependent diabetes in a transgenic model: role of an anti-self (virus) immune response. **Cell.** 1991; 65: 319-331.
58. Wicker LS, Leiter EH, Todd JA, Renjilian RJ, Peterson E, Fischer PA, et al. Beta 2-microglobulin-deficient NOD mice do not develop insulinitis or diabetes. **Diabetes March.** 1994; 43(3): 500-4.
59. Wang B, Gonzalez A, Hoglund P, Katz JD, Benoist C, Mathis D. Interleukin-4 deficiency does not exacerbate disease in NOD mice. **Diabetes.** 2001; 47: 1207-1211.

Recebido em: 27-09-2009

Revisado em: 19-10-2009 e 22-10-2009

Aceito em: 24-10-2009

Conflito de interesses: nenhum.

Endereço para correspondência:

Gisele Queiroz Carvalho.

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Colegiado de Nutrição.

Rua do Cajueiro, s/n, Bairro Cajueiro. Santo Antônio de Jesus - Bahia / Brasil.

Cep: 44574-490.

RELATO DE CASO

FEOCROMOCITOMA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

PHEOCHROMOCYTOMA – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

STENIO CAMACHO*
MARIELLA MÜLLER MICHAELIS*

Descritores: Feocromocitoma, Catecolaminas, Metanefrinas, Hipertensão.
Key words: Pheochromocytoma, Catecholamines, Metanephrines, Hypertension

Resumo

Feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros, secretores de catecolaminas, que provavelmente acometem menos de 0,2% dos pacientes com hipertensão. Entre os pacientes com suspeita desta doença o diagnóstico raramente é confirmado. Devido ao excesso de catecolaminas secretadas estes tumores geralmente provocam sintomas incapacitantes que resultam em uma pobre qualidade de vida. Como regra geral, o diagnóstico deve ser feito através de exames bioquímicos de alta sensibilidade e então confirmado por exames de imagem específicos. O manejo clínico dos pacientes com feocromocitoma é de fundamental importância, mas o tratamento curativo definitivo é a excisão cirúrgica do tumor. No presente artigo os autores descrevem o caso de uma paciente previamente hígida, apresentando um quadro súbito de hipertensão, taquicardia, cefaléia e mal estar geral, que durante a investigação teve o diagnóstico de feocromocitoma confirmado. Este relato propõe uma discussão acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento desta patologia. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1077-1080.**

Abstract

Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting neuroendocrine tumors, probably occurring in less than 0,2 percent of patients with hypertension. Among patients suspected to have this disease, the diagnosis is rarely confirmed. Because of the excess secretion of catecholamines, these tumors often cause debilitating symptoms resulting in a poor quality of life. As a general rule, the diagnosis should be done by sensitive biochemical tests and then confirmed by specific imaging studies. The clinical management of patients with pheochromocytoma is extremely important, but the definitive curative treatment is the surgical excision of the tumor. In this article, the authors describe a case report of a previously healthy patient with sudden hypertension, tachycardia, headache and general malaise, that during the investigation had the diagnosis of pheochromocytoma confirmed. This report proposes a discussion about clinical manifestations, diagnosis and treatment of this pathology. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1077-1080.**

INTRODUÇÃO

Feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros, derivados das células cromafins, que podem ser classificados em familiares e esporádicos. Os feocromocitomas esporádicos são responsáveis por 90% dos casos (1).

Frequências aproximadas de algumas características clínico-epidemiológicas do feocromocitoma constituem a “regra dos dez”: 10% são extra-adrenais, 10% são bilaterais, 10% são malignos, 10% ocorrem em crianças, 10% cursam sem hipertensão, 10% são encontrados em pacientes assintomáticos e 10% são hereditários (2,3).

Avanços recentes nos diagnósticos por imagem, tratamen-

tos farmacológicos, técnicas cirúrgicas e no conhecimento do perfil molecular, têm contribuído para uma melhor compreensão da história natural desta patologia (2).

Tratamentos inefetivos para tumores malignos, métodos insuficientes para distinguir doença benigna de maligna e a falta de consenso em como aplicar na prática os recentes avanços médicos e científicos, são fatores que constituem barreiras a serem ainda superadas (1).

RELATO DE CASO

Paciente feminina, branca, 31 anos, natural de Curitiba, casada, psicóloga. Apresenta-se com quadro inicial de astenia e sonolência na metade do dia. História prévia de hipotireoidismo subclínico, recém diagnosticado, em uso de Levotiroxina 50 mcg ao dia. Pai falecido aos 33 anos por aneurisma de aorta (sic). Nega tabagismo e etilismo. Nega cirurgias ou internamentos prévios. Ao exame encontrava-se em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, hidratada, corada, eupneica e afebril. Peso 58,6Kg, estatura 1,61m, índice de massa corporal de 22,6, pressão arterial sentada 120x80 mmHg. Tireóide normopalpável, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, abdome plano, flácido, indolor à palpação, ruídos hidroaéreos presentes. Membros inferiores e superiores sem particularidades.

Exames complementares de entrada, trazidos pela paciente, apresentavam um hemograma normal, glicemia de jejum 100 mg/dl e 2 horas no teste oral de tolerância à glicose de 47 mg/dl, TSH 4,56, T4 livre 0,88, anticorpo anti-tireoperoxidase > 1000, prolactina 59,37 ng/ml, colesterol total 221 mg/dl, HDL 78 mg/dl, LDL 124 mg/dl, triglicerídeos 94 mg/dl. Foi então optado por manter a dose de Levotiroxina e solicitados novos exames.

Durante este período a paciente apresentou um quadro súbito de hipertensão arterial, taquicardia, cefaléia e mal estar geral, atingindo uma pressão arterial de 160x100 mmHg que normalizou após medicação via oral (não soube informar qual).

Na investigação diagnóstica, foram realizadas dosagens de catecolaminas plasmáticas que foram normais e catecolaminas urinárias que revelaram epinefrina e norepinefrina urinária aumentadas, 48,6 µg/24horas (0,5 – 27 µg/24horas) e 142,7 µg/24horas (1,0 – 97,0 µg/24horas) respectivamente e dosagem em urina de 24 horas de metanefrinas urinárias totais 2764 µcg/24horas (47 - 260 µcg/24horas), metanefrinas 1388 µcg/24 horas (9 - 86 µcg/24horas) e normetanefrinas 1376 µcg/24 horas (20 - 186 µcg/24horas), também aumentadas. Em seguida, foi solicitada uma tomografia computadorizada de abdome que evidenciou na topografia de adrenal direita, nódulo arredondado de limites precisos, hipodenso, medindo 50x40mm, com captação heterogênea e irregular do contraste, com área central hipocaptante, podendo estar relacionado à área de necrose. Laudo: lesão expansiva de adrenal à direita, possivelmente relacionada a feocromocitoma.

Foi então iniciado mesilato de doxazosina 2 mg e poste-

*Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: mariellamuller@hotmail.com

riormente, propranolol 40 mg. A paciente foi prontamente encaminhada ao cirurgião geral que procedeu a adrenalectomia à direita, com anatomopatológico confirmando o diagnóstico de feocromocitoma. A paciente encontra-se no momento, absolutamente assintomática.

DISCUSSÃO

Descrito pela primeira vez em 1886 por Fränkel, o feocromocitoma é definido como um tumor raro secretor de catecolaminas, derivado das células cromafins da crista neural embrionária. Estes tumores podem ocorrer em qualquer local onde o tecido nervoso simpático é encontrado. A grande maioria dos feocromocitomas surge na medula adrenal, são geralmente unilaterais e apresentam ligeiro predomínio na adrenal direita, mas há também feocromocitomas extra-adrenais (paragangliomas) encontrados no abdome, tórax, cabeça, pescoço e pelve e apesar destes tumores serem similares em sua origem, as manifestações clínicas, prognóstico e tratamento são bastante diferentes (2,4,5).

O pico de exacerbação clínica situa-se entre a terceira e a quarta décadas de vida, porém, 10% dos casos, manifestam-se na infância, acometendo os dois sexos de igual forma. Localizações fora das adrenais são encontradas em 10% dos tumores, e destes, cerca de 90% são intra-abdominais. Aproximadamente 10% dos casos são bilaterais. Em pelo menos 10% dos pacientes, este tumor é descoberto incidentalmente durante uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética de abdome realizada devido a sintomas não relacionados. A frequência de malignidade desta neoplasia é de 10%, porém em localizações extra-adrenais esta frequência pode estar entre 20 e 40% (4,5).

Cerca de 10% dos feocromocitomas estão associados a síndromes familiares neurocristopáticas (4). Feocromocitomas familiares frequentemente são multifocais ou bilaterais e geralmente se apresentam em idades mais precoces do que nos feocromocitomas esporádicos (2). São descritas mutações em seis genes que estão associadas ao feocromocitoma familiar, denominados, gene de *Von Hippel-Lindau* (VHL) que causa a síndrome de *Von Hippel-Lindau*, o gene *RET* que leva a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (MEN-2), o gene da neurofibromatose tipo 1 (NF1) associado a neurofibromatose tipo 1 e os genes que codificam as subunidades B e D (e também mais raramente a C) da desidrogenase succinato mitocondrial (SDHB, SDHD e SDHC) que estão associados com feocromocitoma/paraganglioma familiar (2,4).

A suspeita clínica deste tumor geralmente é sugerida pela história clínica de um paciente sintomático, descoberta acidental de uma massa adrenal ou através da história familiar em pacientes com doença familiar (5).

O feocromocitoma provavelmente acomete menos de 0,2% dos pacientes com hipertensão. Entre os pacientes com suspeita desta doença o diagnóstico raramente é confirmado. Devido ao excesso de secreção de epinefrina, norepinefrina, dopamina e outros hormônios, pacientes com feocromocitoma frequentemente vivenciam sintomas incapacitantes que resultam em uma pobre qualidade de vida (2,4,5).

A tríade clássica de sintomas em pacientes com feocromocitoma consiste em cefaléias episódicas, sudorese e taquicardia. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta hipertensão paroxística e a maioria do restante tem o que parece ser uma hipertensão essencial. Como esperado, nem todos os pacientes apresentam a tríade clássica e os pacientes com hipertensão essencial podem apresentar os mesmos sintomas. A hipertensão sustentada ou paroxística é o sinal mais comum do feocromocitoma e aproximadamente 5 a 15% dos pacientes apresentam-se com pressão arterial normal. A frequência da normotensão é maior naqueles pacientes com incidentalomas adrenais ou naqueles submetidos a rastreio periódico para feocromocitoma familiar (2,5).

Embora seja uma causa rara de hipertensão o diagnóstico precoce do feocromocitoma é de grande importância devido à possibilidade de desencadear crises hipertensivas potencialmente fatais, principalmente em alguns procedimentos tais como induções anestésicas, cirurgias, situações de estresse, aumento da pressão intra-abdominal, exames contrastados e dilatação uterina. Outros fatores que também podem desencadear crises são o uso de substâncias contendo nicotina, histamina, opiáceos, metoclopramida, glucagon, metildopa, betabloqueadores e antidepressivos tricíclicos, entre outros (4,6).

Cefaléia, a qual pode ser moderada ou severa e de duração variada, ocorre em mais de 90% dos pacientes sintomáticos. A sudorese generalizada ocorre em mais de 60 a 70% dos pacientes. Outros sintomas incluem palpitação, dispnéia, fraqueza e sintomas de pânico (particularmente nos feocromocitomas produtores de epinefrinas). Outros sintomas menos comuns incluem palidez, náusea, vômitos, hipotensão postural, borramento visual, papiledema, perda de peso, poliúria, podipsia, constipação, ansiedade, intolerância ao calor, distúrbios psiquiátricos, disfunção cardiopulmonar e cardiomiopatia dilatada (2,5).

Anormalidades no metabolismo dos carboidratos, resistência insulínica, glicemia de jejum alterada e diabetes tipo 2 podem aparecer e estão diretamente relacionados ao aumento da produção de catecolaminas (2,3,5).

O primeiro e crucial passo para estabelecer o diagnóstico é considerar este tumor como uma hipótese diagnóstica (1). O objetivo da avaliação laboratorial consiste em demonstrar a hipersecreção de catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, e seus produtos de degradação no plasma ou na urina. A sensibilidade dos vários métodos disponíveis varia dependendo da metodologia empregada nas dosagens e se estas se referem às catecolaminas ou a seus metabólitos (3,6,7). Técnicas avançadas melhoraram o conhecimento sobre o metabolismo das catecolaminas. Já é bem fundamentado que as catecolaminas são metabolizadas nas células cromafins em metanefrinas (norepinefrina em normetanefrina e epinefrina em metanefrina) (8). Os intervalos de referência para dosagem de metanefrinas plasmáticas e urinárias devem primeiramente assegurar uma ótima sensibilidade diagnóstica com uma consideração secundária quanto à especificidade, isto, para que se possa evitar consequências potencialmente fatais de um feocromocitoma não diagnosticado (1).

Os testes plasmáticos incluem as medidas das catecolaminas (dopamina, epinefrina e norepinefrina) e metanefrinas livres, enquanto na urina podem-se dosar as catecolaminas livres e seus dois principais metabólitos, o ácido vanilmandélico (VMA) e as metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) (3,5,7). Em casos selecionados são utilizados os testes funcionais de supressão com clonidina ou de estímulo com glucagon (3,4).

Em função da heterogeneidade do padrão secretório dos feocromocitomas, a combinação de no mínimo dois testes, é útil para se obter uma maior acurácia diagnóstica (3,6). Alguns autores, entretanto, recomendam uma única dosagem de metanefrina plasmática livre e se posicionam contra o uso de vários testes bioquímicos para excluir o feocromocitoma, pois embora isso possa aumentar a sensibilidade, isso ocorrerá às custas da diminuição da especificidade diagnóstica (9).

O teste inicial para o diagnóstico de feocromocitoma deve incluir medidas urinárias e plasmáticas de metanefrinas fracionadas e catecolaminas. Entretanto, não há consenso para definir qual das medidas, no plasma ou na urina, é melhor (1,4,5).

Tradicionalmente, as dosagens em urina de 24 horas de catecolaminas e metanefrinas têm sido os testes mais utilizados, mas recentemente, medidas de metanefrinas plasmáticas têm sido propostas como um teste superior. A coleta da urina de 24 horas para dosagem de catecolaminas e metanefrinas deve incluir a medida da creatinina urinária para verificar a adequação da coleta (5,6). Na série de *Mayo Clinic* (1978-1996)

a dosagem de catecolaminas livres urinárias teve sensibilidade de 93% e especificidade de 99,5%. A determinação de ambas, metanefrinas e catecolaminas urinárias, teve sensibilidade e especificidade de 98% (3,5). Resultados falso-positivos podem ser provocados por compostos altamente fluorescentes (tetraciclina, quinidina), levodopa, metildopa, etanol e alimentos ou drogas contendo catecolaminas (3).

Valores normais de catecolaminas plasmáticas virtualmente excluem o diagnóstico de feocromocitoma em um paciente hipertenso, no entanto os valores podem ser normais em pacientes com hipertensão esporádica, como no exemplo do caso aqui relatado. Por outro lado, resultados falso-positivos são comuns, podendo surgir em várias condições e drogas que estimulam a elevação das catecolaminas plasmáticas. Existem ainda fatores que diminuem as catecolaminas plasmáticas, incluindo drogas (clonidina, reserpina e alfametilparatirosina), neuropatia autonômica e deficiência congênita da atividade da dopamina- β -hidroxilase (3). Portanto, devido a sua pobre acurácia global, este teste não representa mais um papel significativo (5). É necessário que o paciente esteja em jejum e que permaneça durante 15 a 30 minutos em repouso, deitado e com uma veia puncionada, pois o estresse pode aumentar seus valores (3,6). Nessas condições, níveis maiores de 2000 pg/ml confirmam o diagnóstico enquanto níveis menores que 500 pg/ml o excluem (3).

Alguns autores indicam a dosagem de metanefrinas livres plasmáticas como o exame de primeira linha para o diagnóstico de feocromocitoma. O valor preditivo de um teste negativo é extremamente alto e um exame normal exclui o feocromocitoma, exceto em pacientes com doença pré-clínica precoce e naqueles feocromocitomas com produção estrita de dopamina. O teste plasmático também é atrativo devido a sua simplicidade. Embora a sua sensibilidade varie de 96 a 100%, a sua especificidade é pobre, principalmente em feocromocitomas esporádicos, variando em torno de 85 a 89%. Os valores normais deste exame podem ser afetados dependendo do método utilizado para a obtenção da amostra sanguínea. Uma postura sentada durante a coleta de sangue para este exame foi identificada como um fator que aumenta a ocorrência de resultados falso-positivos. Resultados falso-positivos podem ainda ocorrer pelo uso de acetaminofeno, e certos alimentos e drogas também podem interferir nos resultados (1,3,5).

Medidas urinárias de dopamina ou medidas plasmáticas de seus metabólitos podem ser úteis para detectar tumores raros com produção seletiva de dopamina, porque as metanefrinas não são metabólitos diretos da dopamina e nesses casos, podem ser normais (5,6).

A dosagem da excreção do ácido vanilmandélico em uma urina de 24 horas tem uma pobre sensibilidade diagnóstica quando comparada com a dosagem de metanefrinas urinárias e apesar de ser um exame simples e barato é pouco confiável devido à alta frequência de resultados falso-positivos e falso-negativos. Sua utilização não deve, portanto, ser mais recomendada (3,4,5).

A cromogranina A, que é armazenada e liberada em grânulos secretórios de células neuroendócrinas, encontra-se aumentada em 80% dos pacientes com feocromocitoma, além disso, ela sofre menos influência de medicamentos, porém, não é um exame específico para o feocromocitoma e elevações podem ser vistas em outros tumores neuroendócrinos (3,4,5).

O neuropeptídeo Y é co-secretado com as catecolaminas, seu nível plasmático pode ser dosado e encontra-se aumentado em 87% dos pacientes com feocromocitoma (5,6).

Os testes de supressão e estímulo podem ser utilizados quando as determinações urinárias e plasmáticas não forem elucidativas (3,4,6). O teste de supressão com clonidina possibilita detectar a produção autônoma de catecolaminas e está reservado aos pacientes hipertensos, com catecolaminas pouco elevadas e com diagnóstico duvidoso. Nesse teste são

determinados os níveis de catecolaminas plasmáticas antes e após a administração oral de 0,3 mg de clonidina. Esta droga atua no sistema nervoso central, bloqueando o tônus simpático e conseqüentemente diminuindo a liberação de catecolaminas. No indivíduo sem feocromocitoma, observamos diminuição das catecolaminas plasmáticas (para níveis inferiores a 500 pg/ml) acompanhada de queda da pressão arterial. No paciente com feocromocitoma, a produção tumoral de catecolaminas é autônoma e a administração de clonidina não provoca diminuição significativa em seus níveis (3,5,6). O teste de estímulo com glucagon está indicado para os pacientes normotensos, com níveis não diagnósticos e quadro clínico sugestivo de feocromocitoma (3-6). O glucagon estimula a produção tumoral de catecolaminas mas não atua de forma significativa na liberação normal das mesmas e, portanto, provoca aumento importante desses compostos apenas nos indivíduos portadores de feocromocitoma. Nos pacientes com feocromocitoma, após a administração de 1mg de glucagon EV, observamos elevação acentuada nos níveis de catecolaminas para valores acima de 2000 pg/ml (3,5,6).

A confirmação bioquímica do diagnóstico deve ser seguida de uma avaliação radiológica para determinar a localização do tumor, nunca o contrário (3,5). Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome e pelve são usualmente os primeiros exames mais realizados. Ambos detectam a maioria dos tumores esporádicos já que grande parte deles apresenta-se com três centímetros ou mais de diâmetro. Os dois exames possuem sensibilidade alta, de 98 a 100%, já a especificidade gira em torno de 70% devido à alta prevalência de incidentalomas adrenais (5). A tomografia computadorizada deve ser realizada com cortes de no máximo cinco milímetros visando uma melhor caracterização das adrenais (3,4,6). A ressonância magnética tem sido atualmente utilizada como método de escolha para identificação de feocromocitomas, com as vantagens de não utilizar radiação ionizante e contraste iodado, minimizando assim o risco de uma crise hipertensiva, além de apresentar excelente resolução tecidual, particularmente na avaliação do comprometimento de grandes vasos e nas localizações extra-adrenais (3,4).

Se a tomografia ou a ressonância de abdome e pelve forem negativas na presença de evidências clínicas e bioquímicas, a cintilografia após a injeção de metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo 131 poderá ser realizada. A MIBG é um composto semelhante à norepinefrina, que é captado pelos tecidos adrenérgicos e é especialmente útil nos feocromocitomas extra-adrenais, múltiplos, metastáticos e nas recidivas tumorais (5,6).

A cintilografia com 111-In-Pentetreótida (*Octreoscan*) demonstrou que os feocromocitomas malignos e suas metástases tiveram uma melhor detecção por este método do que pela MIBG, porém dados disponíveis mostraram que o *octreoscan* foi negativo na maioria dos tumores benignos visualizados pela MIBG (3).

Estudos preliminares sugerem que a tomografia com emissão de pósitrons (PET), utilizando a 6-[¹⁸F]fluorodopamina visualiza feocromocitomas quase imediatamente, com alto grau de sensibilidade e especificidade e atualmente está indicado para localização de metástases de feocromocitoma (3,6,9). São citados ainda como técnicas de localização promissoras e específicas, PET utilizando [¹⁸F]diidroxifenilalanina, [¹¹C]hidroxiefedrina e [¹¹C]jepinefrina (1).

Através do cateterismo venoso podem-se coletar amostras seletivas de sangue para dosagem das catecolaminas nas veias adrenais e em vários locais ao longo da veia cava inferior e superior, permitindo uma confirmação absoluta de que uma massa suspeita é realmente fonte de secreção de catecolamina. Lembrando que por ser um procedimento invasivo, nunca deverá ser realizado sem um bloqueio alfa e beta-adrenérgico prévio (3). Este exame somente deve ser realizado em centros

de excelência em feocromocitomas já que podem resultar em adrenalectomia inapropriada (5).

O tratamento cirúrgico é a conduta terapêutica definitiva. Feocromocitomas não operados têm uma mortalidade em cinco anos de aproximadamente 44% (4). A remoção cirúrgica total do tumor é o tratamento ideal. A laparoscopia é o procedimento cirúrgico de escolha para a grande maioria dos feocromocitomas ou paragangliomas abdominais (1). O bom prognóstico cirúrgico depende do uso adequado de agentes hipotensores, do controle hemodinâmico rigoroso do paciente, tanto no pré como no intra-operatório, além da presença de uma equipe multidisciplinar altamente treinada (10). Nos casos em que o tratamento cirúrgico curativo não é possível, o tratamento clínico pode reduzir o número de paroxismos e as lesões em órgãos-alvo com relativa melhora da expectativa de vida (4).

Nos feocromocitomas malignos com metástases irrissecáveis, além do controle anti-hipertensivo, impõem-se medidas como quimioterapia, embolização de tumores, radioterapia e analgesia se necessária (4).

A utilização de um inibidor da síntese de catecolaminas, alfametiltetrasina, pode reduzir em 80% o nível de catecolaminas circulantes e pode também aliviar algumas manifestações clínicas da doença. Os efeitos adversos a curto prazo, são incomuns, e o mais observado é a hipersonolência. Em terapias mais prolongadas outros efeitos colaterais tais como sedação, depressão, diarreia, ansiedade, pesadelos, cristalúria e urolitíase, galactorréia e sinais extrapiramidais, podem ser observados (4,7,11). A dose inicial é de 250 mg quatro vezes ao dia, podendo ser ajustada a cada três ou quatro dias, de acordo com a resposta da pressão arterial e os efeitos colaterais. A dose máxima recomendada é de 4 g ao dia (3).

O preparo clínico é mandatório para o sucesso do tratamento cirúrgico. O objetivo deste preparo é o controle da hipertensão e a expansão volêmica. O bloqueio alfa e beta-adrenérgico combinado é uma opção para o controle da hipertensão e para a prevenção de crise hipertensiva no intra-operatório (11).

A fenoxibenzamina é um agente bloqueador alfa-adrenérgico não específico, não competitivo e com longa ação, utilizado para o controle da hipertensão e de arritmias. A dose inicial é de 10 mg uma ou duas vezes ao dia podendo ser aumentada em 10 a 20 mg em doses divididas a cada dois ou três dias e a dose final geralmente é de 20 a 100 mg ao dia (6,11). Efeitos colaterais descritos são hipotensão ortostática, fadiga e taquicardia reflexa (1,11). Entretanto, o tratamento com este agente não é rotineiramente utilizado devido ao seu bloqueio alfa-adrenérgico incompleto (11).

Mais recentemente tem se optado pelo uso do prazosin, doxazosin ou terazosin, bloqueadores alfa-1 específicos, competitivos e com tempo de ação mais rápidos (4,6). A dose inicial do prazosin é de 1 mg administrado à noite, ou com o paciente em repouso, podendo-se chegar até 20 mg ao dia em duas ou mais tomadas (4). A doxazosina pode ser utilizada na dose de 1 a 16 mg ao dia e a terazosina na dose de 1 a 20 mg ao dia (3). Estes medicamentos apresentam maior disponibilidade, menor custo, maior tolerabilidade, menos taquicardia reflexa, ajuste mais rápido da dose e menor frequência de hipotensão no pós-operatório imediato (6).

Após um adequado bloqueio alfa-adrenérgico, o bloqueio beta-adrenérgico deve ser iniciado, geralmente nos dois a três dias que antecedem a cirurgia. O bloqueio beta-adrenérgico nunca deve ser iniciado antes porque o bloqueio dos receptores vasodilatadores beta-2 sem o bloqueio prévio dos receptores vasoconstritores alfa-1 pode levar a uma crise hipertensiva se os níveis de noradrenalina forem muito altos. Se o paciente apresentar asma ou insuficiência cardíaca congestiva o bloqueio beta-adrenérgico deve ser cauteloso (3,6,11).

De uma maneira geral, o paciente está pronto para a cirurgia em 10 a 14 dias após o início do bloqueio alfa-adrenérgico (11). No caso descrito, a paciente foi encaminhada a cirurgia sete

dias após o início do bloqueio alfa-adrenérgico.

Outros agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados como auxiliares no controle pressórico. Os inibidores da ECA, os antagonistas dos canais de cálcio e os simpaticolíticos centrais são geralmente úteis após a realização das provas bioquímicas e na estabilização pressórica pré-cirúrgica (4).

Os testes bioquímicos devem ser repetidos aproximadamente 14 dias após a cirurgia para rastreamento de doença remanescente. Testes bioquímicos normais no pós-operatório não excluem doença microscópica remanescente e estes pacientes devem ter sempre um seguimento clínico a longo prazo (1).

CONCLUSÃO

Embora o feocromocitoma seja um tumor raro, sua consideração em uma probabilidade diagnóstica deve sempre ser lembrada. O seu não reconhecimento, algumas vezes, pode levar a consequências potencialmente fatais. Entre os sintomas causados por esta doença, a hipertensão é o sinal clínico mais comum. Medidas das metanefrinas fracionadas urinárias ou no plasma são os exames de maior acurácia, embora haja controvérsia na literatura. Estudos de imagem devem ser feitos apenas se houverem evidências clínicas ou bioquímicas de um tumor. A cirurgia laparoscópica é o tratamento de escolha e o bloqueio de receptores adrenérgicos no pré-operatório é mandatório. O diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico podem, na maioria dos casos, levar à cura definitiva.

Referências

1. Pacak K, Eisenhofer G, Alhman H, Bornstein S, Gimenez-Roquello AP, Grossman A, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler A. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab.** 2007; 3: 92 – 102.
2. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. **The Oncologist.** 2008; 13: 779 – 793.
3. Vilar L. Feocromocitoma – Diagnóstico e Tratamento. **Endocrinologia Clínica**, 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 380-396.
4. Malachias MVB. Feocromocitoma: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Hipertens.** 2002; 9: 160 – 164.
5. Young WF, Kaplan NM, Lacroix A, Martin KA. Clinical Presentation and Diagnosis of Pheochromocytoma. **Up to Date** 2008.
6. Pereira MAA, Suza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48: 751 – 755.
7. Bravo EL. Feocromocitoma: perspectivas atuais em patogênese, diagnóstico e manuseio. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48: 746 – 750.
8. Molina, PE. Glândula supra-renal. **Fisiologia Endócrina**, 2ª Edição. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007; 123 – 154.
9. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is the best? **JAMA.** 2002; 287: 1427 – 1434.
10. Darzi A, Mackay S. Recent advances in minimal access surgery. **Brit Med Journal.** 2002; 324: 31 – 34.
11. Young WF, Kaplan NM, Lacroix A, Martin KA. Treatment of Pheochromocytoma in adults. **Up to Date.** 2008.

Recebido em: 14-10-2009

Revisado em: 22-10-2009

Aceito em: 30-10-2009

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Mariella Müller Michaelis

Rua Padre Agostinho, 2463, apto 801. Champagnat, CEP 80710-000. Curitiba – PR.

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS E ÓRGÃO-ESPECÍFICAS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA (HUEC). UM ESTUDO EM 351 PACIENTES **PREVALENCE OF SYSTEMIC AND ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE RHEUMATOLOGY UNIT OF HUEC. A STUDY IN 351 PATIENTS**

THELMA LAROCCA SKARE*
JACKSON FELIPE KAIS**
MARCO AURÉLIO PILONETTO DA SILVA**

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren, Tireoidite auto-imune
Key words: Lupus erythematosus, Systemic, Sjogren's syndrome, Thyroiditis, Autoimmunity

Resumo

Introdução: Inúmeras doenças autoimunes têm sido descritas junto com o lúpus eritematoso sistêmico (LES), em complexas síndromes de sobreposição de autoimunidade.

Objetivo: Avaliar a prevalência de doenças autoimune associadas ao LES.

Metodologia: Estudo retrospectivo de 353 prontuários de pacientes do ambulatório de Reumatologia do HUEC, entre janeiro a maio de 2009. As variáveis avaliadas foram: presença ou não de doença autoimune associada ao LES, sexo, idade e tempo de diagnóstico. Os dados foram agrupados segundo os testes de *Mann Whitney*, e de *Fisher*, com auxílio do *software Graph Pad Prism 4.0*. Significância adotada de 5%.

Resultados: Dos 353 pacientes estudados, 331 eram mulheres e 22 homens, com idade média ao diagnóstico de 38,9 ±12,5 anos e com tempo médio de doença: de 112,7 ±78,5 meses. A prevalência das doenças autoimune associadas ao LES foi: tireoidite autoimune 18,4%; síndrome de Sjögren 10,7%; morféia 0,8%; hepatite autoimune 0,8%; insuficiência adrenal autoimune 0,2%; esclerose múltipla 0,2%; anemia perniciososa 0,2%; policondrite recidivante 0,2%. Psoríase, vitiligo e cirrose biliar primária não foram encontradas em nosso estudo.

Conclusão: A associação de LES e outras doenças autoimune mostrou-se freqüente, com prevalência de 27,4%. Mais estudos com este intuito podem ser realizados, a fim de comparar os achados de estudos estrangeiros com o perfil obtido na população brasileira. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1081-1085.**

Abstract

Background: A great number of autoimmune diseases has been described in association with systemic lupus erythematosus (SLE) forming complex autoimmune syndromes.

Aim : To study the prevalence of autoimmune diseases associated with SLE.

Methods: This was a retrospective study including 353 lupus patients studied at Rheumatology Unit from January to May 2009. The studied variables were: presence of associated autoimmune disease, gender, age and age at disease onset. Data was grouped in contingency and frequency tables using fisher and Mann Whitney tests with the aid of software Graph Pad Prism 4.0. Adopted significance was of 5%.

Results: In the 353 patients, 331 were females and 22 were males with mean age at diagnosis of 38,9 ±12,5 years and mean disease duration of 112,7 ±78,5 months. The prevalence of associated autoimmune disease were as follow: Autoimmune thyroiditis, 18,4%, Sjögren syndrome 10,7%, morphea, 0,8%, autoimmune hepatitis 0,8%; autoimmune adrenal insufficiency, multiple sclerosis, pernicious anemia and relapsing polychondritis 0,2%. Psoriasis, vitiligo and primary biliar cirrhosis were not found.

Conclusion: The association of SLE and other autoimmune disease is common (prevalence of 27,4%). More studies are needed to compare foreign findings with the profile of Brazilian population. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1081-1085.**

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de causa desconhecida, curso crônico com episódios de agudização, em que, devido a desregulação do sistema imune, ocorre produção de autoanticorpos e complexos antígeno-anticorpos resultando em injúria celular e tecidual (1,2). Aproximadamente 90% dos pacientes são mulheres em idade fértil. Todavia, ambos os sexos de todos os grupos étnicos, independentemente da idade, podem ser acometidos.

A prevalência do LES, segundo estudos norte-americanos, é de 15 a 50 por 100.000/pessoas, variando significativamente entre os grupos étnicos (3,4). Estudos recentes têm documentado essa variação étnica da prevalência do LES; os hispânicos, afro-americanos, asiáticos e orientais são significativamente mais acometidos quando comparados aos caucasianos (5).

Vários fatores concorrem para a patogênese dessa afecção, entre os quais: sexo feminino, predisposição genética (HLA-DR2/DR3), fatores ambientais (exposição a raios ultravioletas), fatores hormonais (estrógenos e testosterona), entre outros (1,3). A maior prevalência do LES na população feminina pode ser explicada, parcialmente, pelo fato das fêmeas de várias espécies de mamíferos apresentarem resposta imune mediada por anticorpos maiores que os machos, e por estarem expostas ao estradiol, encontrado nos contraceptivos orais. O estradiol liga-se às células linfocitárias, amplificando a ativação e sobrevivência dessas células e, assim, prolongando a resposta imune (3). A exposição à luz ultravioleta pode levar à exacerbação do LES em uma parcela bastante significativa

*Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná (FEPAR) – Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - PR

**Curso de Medicina da FEPAR

e-mail: tskare@onda.com.br

dos pacientes. O mecanismo envolvido seria decorrente de aumento na apoptose ou alteração do DNA e das proteínas intracelulares provocadas pela exposição. Com isto, haveria formação de complexos antigênicos e conseqüente resposta imune com agravo tecidual (3). Algumas infecções também encontram-se entre os possíveis fatores desencadeantes do LES. O processo inflamatório gerado pelo agente infeccioso acarretaria prejuízo tecidual, ou seja, antígenos próprios (autólogos) seriam liberados, podendo ser reconhecidos, havendo, então, a produção de autoanticorpos (3).

As manifestações clínicas do LES são bastante variadas, estando essa variação na dependência dos tipos de anticorpos presentes, de células e sistemas acometidos, bem como da competência do sistema imunológico do paciente. Sintomas constitucionais, tais como astenia, febre, malestar, hiporexia, emagrecimento, náusea, embora bastante comuns, são pouco específicos para o diagnóstico do LES. As queixas articulares estão presentes em 60% dos casos de apresentação da doença e as queixas de pele, em 20% (1,2).

Embora a apresentação típica da doença, fotossensibilidade com artrite em mulher jovem, seja de fácil reconhecimento, essa forma nem sempre é comum. A forma de apresentação mais prevalente se faz com sintomas menos específicos, dificultando o seu diagnóstico. Somado a isso, tem sido descrito associação de várias outras doenças autoimunes em paciente com lúpus eritematoso sistêmico, como por exemplo: vitiligo (6), síndrome de *Sjögren* (7), doenças autoimunes da tireóide (8-10), anemia perniciosa (11), hepatite crônica (12), cirrose biliar primária (13); o que pode causar dificuldades ou erro diagnóstico. Isso implicaria dificuldade de reconhecimento precoce da doença autoimune e conseqüente inadequação da intervenção terapêutica.

A associação com outras doenças de autoimunidade é comum no LES. Uma dessas condições freqüentemente relatada na literatura, em estudos *coorte* e relatos de caso, é a tireoidite autoimune (TAI) (8,10,14,15). Essa associação parece estar relacionada a alelos específicos do complexo de histocompatibilidade, principalmente os alelos HLAs DR2, DR3 e DR8 (14). A doença de *Graves* (DG), caracterizada como doença autoimune órgão-específica, apresenta-se com hipertireoidismo, bócio difuso e oftalmopatia. Imunologicamente caracteriza-se por infiltrado linfocitário da glândula tireóide e presença de autoanticorpos, especialmente o antitireoglobulina (aTG) e antitireoperoxidase (aTPO), e o TRAB, um anticorpo responsável pela estimulação dos receptores hormonais da tireóide. A tireoidite de *Hashimoto* (TH), a mais comum das tireoidites autoimunes, cursa com hipotireoidismo e apresenta, também, infiltrado linfocitário da glândula tireóide e níveis elevados de autoanticorpos como aTG e aTPO (9).

A síndrome de *Sjögren* (SS) é outra doença autoimune freqüentemente associada ao LES. Esta entidade pode ocorrer de forma isolada (SS primária) ou estar associada a outras doenças autoimunes (SS secundária). A relação entre SS e LES é amplamente referida na literatura, chegando a acometer até 20 a 25% dos pacientes com LES (15). Apesar do conhecimento completo a respeito da fisiopatologia da SS permanecer obscuro, sabe-se que existe uma hiperatividade dos linfócitos T e B, que produzem anticorpos contra as glândulas exócrinas, resultando lesão tecidual. A presença de anticorpos anti-RO e anti-LA, no paciente com SS, é encontrada principalmente na forma primária, enquanto que o fator reumatóide (FR) e FAN estão presentes mais freqüentemente na forma secundária (16). Além destes anticorpos, considera-se como critério classificatório para SS, segundo o Colégio Europeu de Reumatologia, os sintomas glandulares, como xerostomia e xeroftalmia, e a biópsia de glândula salivar com infiltrado linfocítico (17).

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença autoimune caracterizada por colangite crônica não supurativa e guarda íntima

relação com as colagenoses, dentre elas o LES. Em diversos estudos, a CBP apresenta-se com maior prevalência na população lúpica quando comparada com a população geral (13,18,19).

A insuficiência adrenal é uma entidade rara que se apresenta, na maioria das vezes, de forma insidiosa com sintomas inespecíficos como: fadiga, cansaço, hipotensão ortostática, perda de peso e anorexia, podendo ser classificada em primária ou secundária. A forma primária ou doença de *Addison* (DA), a mais comum das apresentações, é decorrente da destruição do córtex adrenal devido a várias causas, como, por exemplo, a autoimune. Em um estudo recente com 317 pacientes avaliados entre 1969-1999, mostrou-se que 83% das causas de insuficiência adrenal primária são de etiologia autoimune (20).

A anemia perniciosa (AP) é outra das doenças autoimunes órgão-específicas geralmente associada a outras autoimunidades não hematológicas, como tireoidites, DA, SS e vitiligo. Na literatura, a co-existência de AP e LES, tem sido descrita como rara (11). Classicamente, a AP é causada por uma falha das células parietais gástricas em produzir suficientemente o fator intrínseco, que permite uma adequada absorção de vitamina B12, resultando num quadro de anemia megaloblástica. Possivelmente, a AP é uma desordem com predisposição genética, associada com o HLA A2, A3 e B7 (11).

A hepatite autoimune (HAI) é uma afecção caracterizada pelo acometimento hepático, estando a fisiopatogenia dessa condição não esclarecida totalmente, prevalecendo duas teorias. Uma, em que hepatotoxicidade seria decorrente de ataque celular dependente de autoantígenos, e outra, em que o dano hepático seria mediado por células dependentes de autoanticorpos. A forma de apresentação pode ser fulminante, aguda ou crônica. Astenia, hepatomegalia e icterícia são os achados mais comumente encontrados. O diagnóstico leva em conta aspectos clínicos, epidemiológicos, bioquímicos e histológicos. Embora muito pouco freqüente, é descrito sua associação com LES (12).

A associação de LES e outras autoimunidades que se apresentam com manifestações cutâneas, como morféia, vitiligo e psoríase, embora infrequentes, também têm sido relatadas (21,22).

Sabendo disso, torna-se importante estudar a correlação LES e outras doenças autoimunes, no sentido de avaliar quais dessas associações mostram-se mais prevalentes na população local, visto existir influência do *background* genético nessa predisposição. É neste contexto que se insere o presente trabalho.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo analítico em que foram revisados os prontuários de 353 pacientes, no período de janeiro a maio de 2009, com diagnóstico de LES acompanhados nos últimos 5 anos no ambulatório de Reumatologia do HUEC, os quais preenchiem pelo menos 4 dos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (1,2) para essa doença.

Coletaram-se dados quanto a: idade do paciente, idade de diagnóstico, sexo, presença ou não de doença autoimune associada e diagnóstico da doença autoimune associada.

Para análise estatística os dados foram agrupados em tabelas de freqüência e contingência sendo usados os testes de *Mann Whitney* para comparação de dados numéricos e de *Fisher* para comparação de dados nominais com auxílio do *software Graph Pad Prism*, versão 4.0. Significância adotada de 5%.

As doenças autoimunes pesquisadas foram as seguintes:

1. morféia;
2. psoríase;
3. vitiligo;
4. doenças autoimunes da tireóide;
5. anemia perniciosa;
6. insuficiência suprarrenal autoimune;
7. hepatite crônica ativa;
8. cirrose biliar primária;

9. síndrome de *Sjögren*.

As entidades acima foram consideradas presentes quando relatadas no prontuário do paciente ou quando observados dados clínicos, laboratoriais ou de anatomia patológica que caracterizassem a doença segundo os critérios adotados para aquela doença, a saber:

1. morféia: lesão clínica expressa por espessamento/fibrose espontânea, circunscrita e bem delimitada de regiões da pele que não sofreram nenhuma injúria prévia (trauma, queimadura) e/ou anatomia patológica de biópsia cutânea demonstrando fibrose da derme.

2. psoríase: lesão clínica eritemato-descamativa e pruriginosa, acometendo principalmente superfícies extensoras e/ou biópsia de lesão confirmando a doença.

3. vitiligo: lesão clínica expressa por mácula/manchas hipocrômicas e/ou biópsia de lesão confirmando a doença.

4. doenças autoimunes da tireóide: sintomatologia clínica positiva para hipo ou hipertireoidismo, confirmada por biópsia de tireóide ou autoanticorpos presentes em exames laboratoriais.

5. anemia perniciosa: sintomatologia clínica positiva para anemia, hemograma confirmando anemia megaloblástica, deficiência sérica de vitamina B12 e/ou presença de anticorpos contra célula parietal.

6. insuficiência suprarrenal autoimune: sintomatologia clínica positiva para deficiência de aldosterona/cortisol e suspeita clínica de etiologia autoimune.

7. hepatite crônica ativa: sintomatologia clínica positiva para a doença, disfunção hepática, HbsAG, anti-HBs, anti-HBc IgM e HbeAG negativos, presença de autoanticorpos: LKM e/ou antimúsculo liso.

8. cirrose biliar primária: sintomatologia clínica positiva para a doença, laboratório mostrando disfunção hepática e presença de autoanticorpo antimitocôndria.

9. síndrome de *Sjögren*: sintomatologia clínica positiva para a doença e presença dos Critérios Americanos/Europeus para diagnóstico de síndrome de *Sjögren* secundária (3).

RESULTADOS

Dos 353 pacientes, 331 eram mulheres e 22 eram homens, com idade ao diagnóstico entre 5 e 78 anos (média de $38,91 \pm 12,53$ anos) e com tempo de doença entre 6 e 468 meses (média de $112,7 \pm 78,56$ meses).

Na amostra estudada existiam: 97 (27,47%) pacientes nos quais existia o diagnóstico de pelo menos mais uma doença de autoimunidade. O número de doenças autoimunes associadas ao LES variou de 1 a 3 (média de $1,19 \pm 0,44$), sendo 1 DAI associada em 80 (82,47%) pacientes; 15 (16,31%) pacientes com 2 doenças associadas e 2 (2,06%) pacientes com 3 delas, distribuídas de acordo com o gráfico da figura 1.

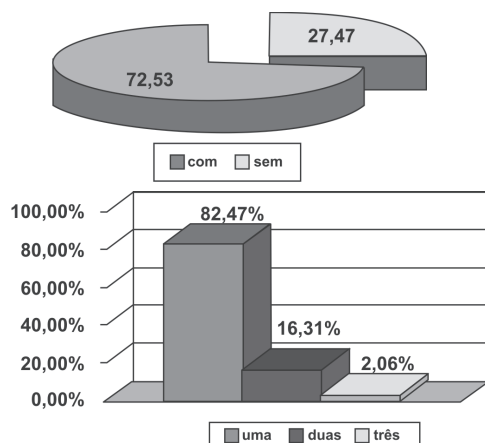


Figura 1 - Doenças Autoimunes Associadas Em Pacientes Com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A - Porcentagem de pacientes com LES e outras doenças autoimunes associadas. Amostra de 353 pacientes; B - Número de doenças autoimunes associadas na amostra de 97 pacientes com LES e outra doença de autoimunidade.

Nos pacientes com doença de autoimunidade associada ao LES a idade média de diagnóstico da colagenose era de $41,38 \pm 11,03$ anos e nos sem doença autoimune associada era de $37,93 \pm 12,96$ anos com p de 0,0061 (teste de *Mann Whitney*) mostrando que aqueles que tinham associação com outra autoimunidade tinham LES com aparecimento mais tardio. Figura 2.

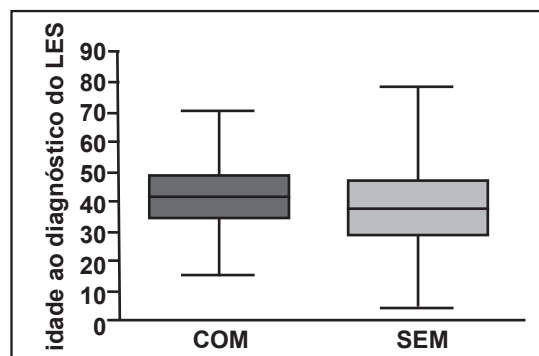


Figura 2 - Comparação da idade de diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em 353 pacientes com e sem outra autoimunidade associada.

No que se refere à prevalência de outras DAI de acordo com o sexo dos pacientes com LES, encontrou-se que todos (100%) os pacientes com doença autoimune associada eram mulheres ($p=0,0009$; teste de *Fisher*). Estudando-se o tipo de doença autoimune associada encontraram os dados expostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência de Doenças Autoimunes Associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (Les) em 353 Pacientes.

| | % da amostra de LES n=353 | % da amostra de LES + outras DAI n= 97 |
|---|------------------------------|--|
| Tireoidite de Hashimoto n=64 | 18,13 | 65,97 |
| Síndrome de <i>Sjögren</i> n=38 | 10,76 | 39,17 |
| Morféia n=3 | 0,84 | 3,09 |
| Hepatite autoimune n=3 | 0,84 | 3,09 |
| Insuficiência suprarrenal autoimune n=1 | 0,28 | 1,03 |
| Esclerose múltipla n=1 | 0,28 | 1,03 |
| Anemia perniciosa n=1 (*) | 0,28 | 1,03 |
| Doença de Graves n=1 | 0,28 | 1,03 |
| Policondrite recidivante n=1 | 0,28 | 1,03 |

(*) anemia perniciosa em 1 paciente e presença de anticorpos anticélulas parietais, sem clínica em outro.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados mostrou uma alta prevalência de DAI(s) associada(s) ao LES, ocorrendo em quase um terço dos pacientes analisados (27,47%). Desses, a grande maioria (82,47%) se apresentou com apenas uma DAI associada,

16,31% com duas associações com outras autoimunidades e apenas a minoria (2,06%) apresentava três dessas associações.

Uma doença imunológica acontece em um órgão-específico ou sistemicamente numa pessoa cuja barreira imunológica tenha sido quebrada por fatores genéticos, imunes, hormonais ou ambientais. Muitos dos doentes reumatológicos apresentam uma sobreposição de doenças sistêmicas ou de entidades específicas de difícil diagnóstico definitivo. Nessas doenças, a utilização de critérios específicos é necessária para uma correta classificação em síndromes de sobreposição, havendo pelo menos três problemas na classificação individual do paciente em determinada doença reumatológica ou em determinado conjunto de doenças. Primeiramente, os achados clínicos e laboratoriais não são exclusivos de apenas uma doença; depois, muitos dos sintomas e sinais de doenças reumatológicas autoimunes não ocorrem concomitantemente, mas sim seqüencialmente; e por último, cerca de 25% das doenças reumatológicas autoimunes ocorrem em concomitância com outra, numa síndrome de sobreposição, com um ou mais achados típicos (16). Portanto, é possível que os dados encontrados neste trabalho estejam subestimados, havendo aumento da prevalência das associações de outras autoimunidades com o LES, caso houvesse ampliação do tempo de seguimento desses pacientes. A dificuldade imposta por outras DAIs latentes e sub diagnosticadas, pela ausência de critérios clínicos e/ou laboratoriais poderia ser superada pela persistência posterior da observação clínica e laboratorial

A associação mais prevalente encontrada no presente estudo foi entre LES e autoimunidades da tireóide (18,41%). Dentre as alterações imunológicas da tireóide, a que se revelou mais prevalente foi a tireoidite de *Hashimoto* (18,13%), sendo a doença de Graves encontrada em apenas um paciente (0,28%). Porém, apesar dessa relação estar bem estabelecida na literatura mundial, o entendimento das causas que predispõem esta concomitância permanece inteiramente desconhecido. Vários mecanismos autoimunes encontrados nas duas doenças podem ajudar a explicar tal fenômeno. A autorreatividade de células T, que causa dano celular tireoidiano, e a ativação de células B policlonais, podem induzir LES e tireoidite no mesmo paciente. É discutido, também, se essa concomitância se deve ao fato das duas patologias incidirem sobre um mesmo grupo de risco. Contudo, parece haver predominância dos estudos que demonstram nos pacientes lúpicos índices de autoanticorpos tireoidianos aumentados, quando comparados a grupos controle de idade significativamente semelhante (23).

O valor da prevalência de autoimunidades da tireóide entre pacientes lúpicos encontrado neste estudo é similar aos resultados obtidos em vários estudos que se propuseram a pesquisar essa mesma associação. *Kakehasi e cols* (23) encontraram para essa associação o valor de 17%. Sendo 14% de pacientes com hipotireoidismo, clínico e subclínico, e 2% de pacientes com hipertireoidismo. *Reuven e cols* (24) detectaram prevalência de 11,6% de hipotireoidismo em pacientes com LES comparada com 1,9% no grupo-controle. *Pyne e cols* (25), em 2002, encontraram 14% de prevalência dessa associação em 300 pacientes analisados. *Szyper-Krevitz e cols* (9) chegaram a uma variedade de prevalência de 3,9 – 21,4% versus 1% em grupos controle.

A variabilidade dos resultados encontrados em diversos trabalhos se deve principalmente a metodologia aplicada, sendo a diferenciação em estados clínicos e subclínicos da doença muitas vezes relevantes nesta diferenciação dos dados, já que sintomas de disfunção da glândula tireóide podem ser confundidos com os do LES.

A síndrome de *Sjögren* secundária (SSS) é freqüentemente relatada em associação com o LES. Essa associação, apesar de longe estar o seu completo entendimento fisiopatológico, tem raízes profundas em bases imunológicas. Os diversos

anticorpos presentes nas duas doenças (FAN, FR, anti-Ro, anti-La) são porta-bandeiras dessa relação.

Dos 353 prontuários revisados neste trabalho, 38 apresentavam critérios para SSS (10,7%), prevalência, portanto, condizente com a dos valores encontrados em outros trabalhos, que chegam até 20 a 25% em pacientes com LES (15).

Outro dado importante encontrado é que 13 dos 38 pacientes com SSS apresentaram TAI concomitantemente, além de LES. Essa relação pode ser devida ao fato das alterações imunológicas e glandulares na síndrome de *Sjögren* levarem a uma disfunção da glândula tireóide; ou ainda, dos inúmeros mimetismos moleculares das epitopes glandulares (8,15).

Embora o acometimento hepático seja comum em pacientes lúpicos, a condição de associação entre LES e hepatite autoimune é descrita como rara na literatura, e seu diagnóstico bastante difícil (12). A prevalência dessa associação em nosso trabalho mostrou-se bastante baixa (0,84%), em concordância com dados encontrados na literatura, em que a hepatite autoimune é encontrada em até 2,7% dos pacientes lúpicos (13).

A morféia tem sido relatada com a co-ocorrência de vários autoanticorpos e relacionada a outras entidades autoimunes, inclusive com o LES, apesar de ser rara essa associação (26-29). Sua prevalência, semelhante a da hepatite autoimune, foi de 0,84% na população lúpica de nosso estudo.

A despeito da relação da AP com outras doenças imunológica não-hematológicas ser usual, a concomitância com LES é rara (13). No presente estudo encontrou-se apenas 1 paciente com AP e LES (0,28%). Outro paciente apresentava anticorpos anticélulas parietais, porém sem clínica, sendo excluído do cálculo. Vale ressaltar que apesar dessa relação entre AP e LES ser rara, as manifestações hematológicas no LES são extremamente freqüentes. A principal delas é a anemia por doença crônica. Nestes casos é necessário um diagnóstico diferencial cuidadoso com deficiência de vitamina B12 associada à anemia megaloblástica de causa autoimune (30).

A doença de *Addison* (DA), insuficiência adrenal primária, tem a autoimunidade como causa mais comum, sendo rara a relação existente entre essa grave doença e o LES. Neste estudo, encontramos apenas 1 paciente com DA (0,28%). A DA, apesar de rara em pacientes com LES, é freqüentemente relatada em associação com outras DAI, em ordem de freqüência: *diabetes mellitus* tipo 1, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, vitiligo, alopecia, doença celíaca, anemia perniciosa, esclerose múltipla, síndrome de *Sjögren*, hepatite crônica. Estudos sugerem que em 4 a 17% dos pacientes com DA autoimune há acometimento de pelo menos mais um órgão além da glândula adrenal (20). Outro detalhe importante e que vale ser ressaltado é que o próprio LES pode ser uma causa de DA. Os fatores que levam ao desenvolvimento de DA em pacientes com LES, além dos complexos enlances imunológicos, podem ser decorrentes dos processos hematológicos alterados nesta doença, sendo a trombose da veia adrenal a principal causa de DA no LES (31).

A cirrose biliar primária, a despeito de guardar estreita relação com outras autoimunidades (18) tem infreqüente associação com o LES, alcançando prevalência de 2,7% na população lúpica, segundo alguns estudos (13). Essa entidade não se mostrou presente em nenhum dos 353 indivíduos de nossa amostragem.

Embora o vitiligo seja a expressão de uma desordem autoimune e, em sua forma generalizada tenha relação em até 30% com outras condições como *diabetes mellitus* e tireoidopatias, a co-existência com LES é infreqüente (32,33), à semelhança da correlação LES e psoríase, também descrita na literatura como muito incomum (21,34). A associação das entidades vitiligo e psoríase com LES não se apresentou em nenhum dos pacientes analisados.

Por outro lado, duas entidades, as quais não faziam parte do objetivo inicial do nosso trabalho, foram encontradas em nossa amostragem. Detectou-se um paciente com esclerose

múltipla e outro com policondrite recidivante, sendo, portanto, a prevalência de ambas em nosso estudo de 0,28%.

A esclerose múltipla (EM) assim como o LES é uma doença autoimune relativamente comum; a associação dessas duas patologias num mesmo paciente, porém, é extremamente rara (35). Em contrapartida, a policondrite recidivante (PR) mostra-se com incidência rara na população geral, mas apresenta-se em 30% dos casos com sobreposição de outra doença autoimune, como artrite reumatóide, LES, SS entre outras (36).

CONCLUSÃO

Podemos afirmar que associação entre LES e outra condição de autoimunidade mostrou-se freqüente em nosso estudo. Dos pacientes analisados, 27,4% apresentavam pelo menos uma doença autoimune associada. Dentre elas, a que se mostrou mais prevalente foi a tireoidite autoimune (18,1%), seguido pela síndrome de Sjögren (10,7%), morfêia (0,84%) e hepatite autoimune (0,84%), insuficiência suprarrenal autoimune (0,28%) e anemia perniciosa (0,28%). Não foi encontrado nenhum caso de psoríase, cirrose biliar primária e vitiligo na amostra estudada.

Referências

- SKARE, TL. Lupus eritematoso sistêmico. In Skare, TL (Ed) **Reumatologia: princípios e práticas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 110-123.
- SHUR PH. Systemic lupus erythematosus. IN Goldman L, Bennet JC (Eds) CECIL's Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro; Guanabara- Koogan, 2001, p. 1681-1689.
- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In Brauweald D, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds) . HARRISON's Tratado de medicina interna. 2002. **Mc Graw Hill**, 2008, p. 2037-3043.
- Sato EL, Bonfá ED; Costallat LTL *et al*. Lúpus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento cutâneo/articular. Sociedade Brasileira de Reumatologia, **Projeto Diretrizes**, 2004.
- Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. **Lupus** 2006; 15 : 715-719.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF. *et al*. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism** 1982; 25:1271-1277.
- Alkahateeb A, Fain PA, Thody A *et al*. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families. **Pigment Cell Res** 2003;16: 208-214.
- Turkcapar N, Olmez U, Ozer D *et al*. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren syndrome. **Rheumatol Int** 2006; 26: 841-845.
- Biró E, Szekanecz Z, Czirájk L *et al*. Association of systemic and thyroid autoimmune disease. **Clin Rheumatol** 2006, 25: 240-245.
- Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune disease: Friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. **Autoimmunity** 2005; 38 : 247-255.
- Al-mutairy M, Malaviya AN. Systemic lupus erythematosus with polyglandular autoimmune syndrome type II: report of an unusual case. **Lupus**, 2001; 10: 445-447.
- Benjlali L, Tazi-mezalek Z, Harmouche H *et al*. Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus. **Lupus** 2007; 16: 827-829.
- Iwai M, Harada Y, Ishii M *et al*. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol** 2003; 22: 234-236.
- Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H *et al*. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. **Liver** 2000; 20: 366-373.
- Viggiano D, Silva N, Mantondon A, *et al*. Prevalência de doenças tireoidianas autoimunes em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico. **Arq Bras Endocrinologia Metab**, 2008; 52:531-536.
- Takehase A, Lanna C, Carvalho M. Lupus eritematoso sistêmico, Tireoidite de Hashimoto e Síndrome de Sjögren: Associação de doenças autoimunes. **Rev. Med Minas Gerais** 2003; 13: 208-210.
- oker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjögren syndrome. **Br J Ophthalmol**, 2004; 88: 384-387.
- Felberg S, Dantas P. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. **Arq Bras Oftalmol**, 2006; 69: 959-963.
- Culp KS, Fleming CR, Duffy J, *et al*. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. **Mayo Clin Proc**, 1982; 57: 365-370.
- Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. **Orphanet J Rare Dis** 2008; 3: 1.
- Betterle C, Dal Pra C, Monteiro, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. **Endocrine Reviews**, 23 :327-364.
- Millns JL, Muller AS. The coexistence of psoriasis and lupus erythematosus. An analysis of 27 cases. **Archives of Dermatology** 1980; 116: 658-663.
- Kontochristopoulos GJ, Giannadaki M, Doulaveri G, *et al*. Psoriasis coexisting with subacute cutaneous lupus erythematosus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2004, 18: 385-386.
- Takehasi AM, Dias VN, IAS, Duarte JE, *et al*. Alterações tireoidianas no lúpus eritematoso sistêmico: um estudo em 100 pacientes brasileiros. **Rev Bras Reumatol**, 2006; 46: 375-379.
- Reuven M, Mishail S, Adaei IL, *et al*. Thyroid dysfunction in patient with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. **Clin Rheumatol**, 2007; 26: 1891-1894.
- Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 2002; 61: 70-72.
- Lee CW, Kwon CW, Yoo DH, *et al*. Linear Scleroderma occurring in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Korean Medical Science** 1994; 9: 197-199.
- Umbert P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and discoid lupus erythematosus. **Arch Dermatol**, 1978; 114: 473-1478.
- Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. **Rheumatology** 2005; 44 : 274-279.
- Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, *et al*. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **An Bras Dermatol**, 2009; 84: 161-172.
- Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. **Hematology** 2007; 12: 257-261.
- Espinosa G, Cervera R, Font J, *et al*. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. **Lupus** 2003; 12: 569-572.
- Forestier JY, Ortonne JP, Thivolet J, *et al*. Association of lupus erythematosus and vitiligo. **Annales de dermatologie et de vénéréologie**, 1981; 108: 33-38.
- Johnson H, Bossenbroek N, Rosenman K, *et al*. Chronic cutaneous lupus erythematosus in vitiligo. **Dermatology Online Journal**, 2008; 14:10.
- Astudillo L, Sailer L, Carreiro M, *et al*/ Psoriasis and systemic lupus erythematosus: a rare association with specific therapeutic problems. **Ann Med Interne**, Paris, 2003, 154: 3-6.
- Kyrozis A, Kararizou E, Georgila E, *et al*. Rare association of multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Lupus** 2007; 16: 991-992.
- Zonato A, Sperandio F, Tsuji D, *et al*. Estenose subglótica como primeira manifestação da policondrite recidivante. Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Rev. Bras. de Otorrino**, 1998; 64,143-8.

Recebido em: 09-092009

Aceito em: 23-09-2009

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420 Curitiba PR

ARTIGO ORIGINAL

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM ESTUDANTES DE MEDICINA RECÉM-INGRESSOS E CONCLUDENTES

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN FRESHMEN AND FINALIST MEDICAL STUDENTS

JACKELINE LOPES DE OLIVEIRA¹

JOYSE LOPES DE OLIVEIRA¹

ÍCARO TAVARES DE ALMEIDA²

DIENE PORTELA FREITAS²

FRANCISCO EDSON ALVES NETO²

MANOEL DIAS DE SOUZA FILHO³

SUZANA MARIA PEREIRA GALVÃO⁴

MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS⁵

Descritores: Fatores de risco, Doenças cardiovasculares, Estudantes.

Keywords: Risk factors, Cardiovascular diseases, Students.

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar a frequência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes recém-ingressos e concludentes do curso de medicina da Universidade Federal do Piauí e da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí. **Metodologia:** Foram obtidas informações sobre hábitos de vida dos estudantes (tabagismo, prática de atividade física e uso de álcool) e condições sócio-econômicas (idade, estado civil, renda familiar), pressão arterial, medidas antropométricas e de glicemia capilar, e antecedentes familiares de doenças crônicas não transmissíveis. **Resultados:** A amostra foi constituída por 69 estudantes com idade de $21,35 \pm 2,88$ anos, sendo 40 recém-ingressos e 29 concludentes. A maioria dos recém-ingressos (72,5%) e concludentes (79,3%) foram classificados como normais pelo índice de massa corporal. Os principais fatores de risco entre os recém-ingressos foram história familiar de hipertensão arterial (47,5%), história familiar de diabetes (35%) e sedentarismo (35%), enquanto para os concludentes as maiores proporções foram de história familiar de hipertensão arterial (58,6%), obesidade central (circunferência da cintura aumentada em 41,37%) e história familiar de doenças cardiovasculares (27,58%). A maioria dos recém-ingressos (60%) e concludentes (62,0%) acumularam dois ou mais fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Conclusão:** Não foi evidenciada influência do nível de conhecimento dos estudantes de medicina no sentido de adotar medidas para controlar os fatores de risco cardiovascular, uma vez que elevada proporção tanto de estudantes recém-ingressos quanto dos concludentes acumulavam fatores de risco modificáveis. Destaca-se a necessidade de medidas educativas efetivas com vistas à sensibilização dos estudantes desde o início do curso no sentido de mudança nos hábitos de vida para reduzir esses fatores de risco. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1086-1094.**

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate risk factors for cardiovascular diseases in freshmen and finalist medical students at the Federal University of Piauí and the Medical Sciences Department of the State University of Piauí. **Methodology:** Information was collected regarding life habits

(smoking, physical activity and alcohol consumption) and socio-economic conditions (age, marital status, family income), systemic blood pressure, anthropometric measures and capillary glycemia. **Results:** The sample consisted of 69 students aged 21.35 ± 2.88 years, with 40 freshmen and 29 finalists. The majority of freshmen (72.5%) and finalists (79.3%) were classified as having normal body mass index. The main risk factors among freshmen were family history of hypertension (47.5%), family history of diabetes (35%) and sedentary lifestyle (35%), while for the finalists the highest ratios were of family history of hypertension (58.6%), central obesity (large waist circumference in 41.37%) and family history of cardiovascular diseases (27.58%). The majority of freshmen (60%) and finalists (62.0%) accumulated two or more risk factors for cardiovascular diseases. **Conclusion:** There was no influence on the level of knowledge of medical students to take action to control cardiovascular risk factors, since a high proportion of freshmen and finalist medical students accumulated modifiable risk factors. It highlights the need for effective educational measures to raising awareness among students since the beginning of the course to change in lifestyle to reduce these risk factors. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1086-1094.**

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) desempenham um importante papel no perfil atual de saúde das populações e incluem as doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias. Considerando todas as faixas etárias, de acordo com dados levantados de atestados de óbito registrados em algumas regiões brasileiras, as doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte, correspondendo à cerca de 30% desses óbitos (1). Além disso, estão associadas a elevados custos sociais e gastos decorrentes de hospitalizações e aposentadorias (2), representando a principal despesa em assistência médica do Sistema Único de Saúde (3).

Segundo os Indicadores e Dados Básicos (IDB) do Brasil de 2006, as doenças cardiovasculares constituem a segunda causa das internações por grupo de doenças no país, sendo ainda a maior causa de internações hospitalares as doenças pulmonares e respiratórias. No Piauí, as doenças cardiovasculares representam a quarta causa de internação no estado (1).

¹Curso de Medicina da Universidade Federal do Piauí

²Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Piauí

³Universidade Federal do Piauí e Faculdade Integral Diferencial – FACID

⁴Faculdade de Ciências Médicas e Universidade Estadual do Piauí

⁵Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí.-Faculdade NOVAFAP
E-mail: mccm@ufpi.br

A etiologia da maioria das doenças cardiovasculares é desconhecida, mas fatores como tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, atividade física insuficiente, aumento de triglicerídeos e colesterol séricos, sexo masculino, idade avançada, histórico familiar de cardiopatia prematura, consumo excessivo de álcool, hábitos alimentares e estresse aumentam a probabilidade de sua ocorrência (4). Segundo estimativas recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), em países como o Brasil, tais fatores estariam entre os nove que mais causam mortes e adoecimento à população (5).

Vários estudos demonstraram o papel das dislipidemias, da hipertensão arterial sistêmica (HAS), do fumo, da idade e do *diabetes mellitus* (DM) como fatores de risco independentes à aterosclerose e consequente doença isquêmica do coração (DIC). Na etiologia do Acidente Vascular Cerebral (AVC), a hipertensão arterial sistêmica representa o mais importante fator de risco. Além disso, uma série de fatores predisponentes como história familiar precoce de DIC, obesidade (principalmente a central), sedentarismo, etnia e fatores psicossociais atuam como potencializadores dos fatores independentes. Um terceiro grupo, cujo papel na aterogênese é provável, embora não totalmente demonstrado, inclui os fatores de risco condicionais, representados pelos valores séricos de triglicérides, LDL pequena e densa, homocisteína, fibrinogênio e fatores inflamatórios, sendo que esses últimos poderiam ser apenas marcadores e não fatores de risco (6).

Existem várias evidências sobre a forte correlação entre a presença e extensão de doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) e a presença de seus fatores de risco no estágio inicial da vida, bem como é conhecido que os fatores de risco biológicos tendem a ocorrer mais frequentemente juntos do que ao acaso (7).

Destaca-se, assim, a importância de identificar os fatores de risco para doenças cardiovasculares na prevenção primária desde a infância, principalmente pelo processo de educação para promoção da saúde cardiovascular, com ênfase na importância da dieta e de manutenção de uma prática regular de atividade física para toda vida (3).

Dessa forma, o propósito do presente estudo foi investigar a prevalência dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e analisar quais os fatores de risco cardiovasculares acumulados entre estudantes de medicina recém-ingressos e concluintes nas Universidades Públicas do Estado do Piauí.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi delineado como um estudo transversal com amostra probabilística proporcional, de 69 estudantes do curso de medicina recém-ingressos e concluintes, de ambos os sexos, de duas instituições públicas de ensino superior: Faculdade de Ciências Médicas (FACIME) da Universidade Estadual do Piauí (UESPI) e Universidade Federal do Piauí (UFPI).

As informações de cada participante foram obtidas por entrevista realizada no primeiro semestre de 2007. As informações sobre hábitos de vida (tabagismo, prática de atividade física e uso de álcool) e condições sócio-econômicas (idade, estado civil, número de pessoas residentes no domicílio, renda familiar) foram registradas em questionários estruturados. O exame físico foi realizado por meio de medidas antropométricas, relação cintura-quadril e aferição da pressão arterial sistêmica. Os entrevistadores foram previamente treinados para aplicação dos questionários, determinação da pressão arterial e das medidas antropométricas.

A pesquisa seguiu as determinações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (8) e foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí - UFPI (Parecer no 069/2006). Aos participantes foram explicados os objetivos da pesquisa e esclarecidos os princípios de confidencialidade, privacidade, anonimato e a garantia que a não participação ou desistência a qualquer momento

da pesquisa não acarretaria prejuízos e/ou constrangimentos. Após esclarecimentos os participantes foram convidados a assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A medida da pressão arterial obedeceu aos procedimentos e critérios de diagnóstico estabelecidos na V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006), sendo considerada a média de duas aferições (9). As medidas de peso e estatura foram realizadas com o indivíduo descalço e usando roupas leves. A estatura foi aferida para o 0,5 cm mais próximo, com uma fita métrica fixada verticalmente em uma parede de modo a fazer um ângulo de 90° com o piso (10). O peso foi medido em uma balança portátil, previamente aferida para o 0,1 Kg mais próximo. A classificação do estado nutricional global foi determinada pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), segundo pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (11).

As medidas das circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ) foram realizadas com o entrevistado ainda de pé, ereto, braços soltos e situados nas laterais do corpo e abdome relaxado ao final da expiração normal, trajando roupas de pouco volume na parte superior do corpo. A CC foi aferida utilizando-se fita métrica inelástica, com escala de 0,5 cm colocada sem fazer pressão, em plano horizontal na menor circunferência entre a porção inferior da última costela e a crista ilíaca e a CQ no ponto onde se localiza o perímetro de maior extensão entre os quadris e as nádegas (10). Todas as medidas antropométricas foram repetidas três vezes, ficando a diferença entre duas medidas maior que 1 cm ou 0,5 kg, todas foram repetidas. O acúmulo de gordura abdominal, de acordo com o tipo de distribuição de gordura foi avaliado segundo a relação cintura/quadril (RCQ), bem como pela classificação baseada na circunferência da cintura isolada, segundo pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (11).

Determinação da glicemia: O teste de glicemia capilar foi realizado, pelos pesquisadores, utilizando um monitor de glicemia *Accu Chek Advantage* (Roche Diagnóstica Brasil Ltda), devidamente calibrado, seguindo as instruções do fabricante.

Os dados foram processados e analisados por meio dos programas *Microsoft Office Excel 2007* e *BioEstat 5.0* (12). A descrição dos fatores de riscos foi realizada mediante apresentação dos dados com frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão. A comparação entre as médias dos grupos foi realizada utilizando o teste t de Student. A associação entre variáveis foi verificada por meio do teste de associação do Qui-quadrado (X^2) e pelo teste de regressão linear. O nível de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A amostra foi composta por 69 estudantes do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas (FACIME) da Universidade Estadual do Piauí (UESPI) e da Universidade Federal do Piauí (UFPI), sendo 40 alunos do 1º período e 29 do 12º período do curso, em sua maioria solteiros (95,7%), do sexo feminino (55,1%), que não faziam uso de tabaco (97,2%) e de bebidas alcoólicas (74%), com renda familiar mensal superior a 1500 reais (98,6%) (Tabela 1). Quanto à prática regular de atividade física, ao agrupar as categorias de nível de atividade física em sedentários (sedentários e insuficientemente ativos) e ativos (ativos e muito ativos), a prevalência geral de sedentários foi de 61,0%. Além disso, 23,3% dos alunos apresentavam excesso de peso (Tabela 1).

O grupo formado pelos estudantes do 1º período apresentou-se estatisticamente semelhante ao grupo do 12º período nas características referentes ao sexo, renda familiar, nível de atividade física, uso de tabaco, consumo de álcool e estado nutricional ($p > 0,05$). Foi observada diferença entre os grupos de estudantes em relação à situação conjugal, visto que todos os alunos 1º período eram solteiros ($p = 0,03$) (Tabela 1).

Entre os estudantes do 1º período observaram-se que 52,5% eram do sexo feminino, todos solteiros, sendo que 87,5% dos alunos tinham renda familiar mensal superior a 1.500 reais, 35,0% foram considerados sedentários e 25,0% insuficientemente ativos. Os não fumantes representavam a maioria dos estudantes (97,5%) e o consumo de bebida alcoólica foi referido por 65% dos pesquisados desse período letivo (Tabela 1). Ainda no 1º período, 72,5% dos estudantes foram classificados como normais quanto ao IMC e houve apenas 1 (um) estudante (2,5%) classificado como obeso (Tabela 1).

No grupo dos alunos concludentes, 58,6% eram do sexo feminino, 89,7% eram solteiros e todos tinham renda familiar mensal superior a 1.500 reais. Os insuficientemente ativos representavam 41,4% dos estudantes (Tabela 1) e 20,7% eram sedentários (Tabelas 1 e 3). Apenas 1 (um) estudante (3,5%) era fumante (Tabelas 1 e 3) e a maioria não consumia bebida alcoólica (75,9%). Pela classificação do IMC, 79,3% dos estudantes foram considerados normais, 3,5% apresentavam baixo peso, 17,2% apresentavam sobrepeso e nenhum aluno obeso foi identificado (Tabela 1).

A comparação de peso, altura, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura/quadril, PAS, PAD e glicemia não mostrou diferenças entre os dois grupos de acadêmicos estudados ($p > 0,05$). Os valores médios da amostra geral foram de $65,35 \pm 14,28$ kg de peso; $1,67 \pm 0,1$ m de altura; $23,09 \pm 3,07$ kg/m²; $82,93 \pm 10,27$ cm de circunferência de cintura e $0,86 \pm 0,07$ de relação cintura/quadril (Tabela 2).

A média de idade entre todos os estudantes da amostra foi de $21,35 \pm 2,88$ anos, sendo a média de idade no grupo do 1º período ($19,32 \pm 1,72$ anos) significativamente menor ($p < 0,0001$) que a média no 12º período ($24,14 \pm 1,48$ anos). Além disso, a média da pressão arterial diastólica (PAD) de $77,25 \pm 12,44$ mmHg observada no grupo de estudantes do 1º período foi significativamente maior ($p < 0,02$) que aquela do grupo do 12º período ($70,52 \pm 13,25$ mmHg) (Tabela 2).

A tabela 3 apresenta dados relacionados à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares na amostra. Fatores de risco como hipertensão na família, doença cardiovascular na família, diabetes na família, circunferência da cintura aumentada e uso de álcool apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre os dois grupos estudados ($p > 0,05$).

O estudo dos antecedentes familiares de doenças crônicas não transmissíveis nos grupos estudados mostrou que 47,5% dos estudantes do 1º período apresentavam antecedentes familiares de hipertensão, 35% antecedentes familiares de diabetes e 32,5% antecedentes familiares de doenças cardiovasculares, e que entre os alunos concludentes existia uma predominância de antecedentes familiares de hipertensão de 58,6%, sendo este o fator de risco mais frequente no histórico familiar (Tabela 3).

Apenas 1 (um) estudante (3,44%) que cursava o 12º período fumava (Tabelas 1 e 3). Além disso, 27,5% dos estudantes do 1º período consumiam bebidas alcoólicas, proporção semelhante à observada entre os estudantes concludentes (24,1%) para essa variável (Tabela 3).

Na tabela 3 observa-se ainda que a obesidade abdominal, determinada pela circunferência da cintura aumentada, foi encontrada como um dos fatores de risco mais frequentes entre os estudantes do 12º período (41,37%), embora ao analisar o estado nutricional pelo IMC somente 17,2% desse grupo apresentasse excesso de peso (Tabela 1). Esses resultados foram estatisticamente semelhantes aos observados no 1º período onde 27,5% dos estudantes apresentavam obesidade abdominal (tabela 3).

Em relação à proporção de hipertensos entre os grupos (tabela 3), constatou-se maior proporção de estudantes com hipertensão arterial ($p = 0,04$) no grupo do 1º período (20%) que no 12º período (3,44%).

Na tabela 4 observou-se que 61,86% dos estudantes

acumularam entre dois e quatro fatores de risco para doenças cardiovasculares e que apenas 13,04% não apresentaram qualquer fator de risco para essas doenças. As proporções observadas entre os grupos para os números de fatores de risco acumulados foram estatisticamente semelhantes ($p = 0,28$), sendo observado que 35% dos alunos do 1º período e que 20,68% dos alunos do 12º período acumulavam quatro fatores de risco cardiovascular. Entre os estudantes do 12º período, 41,37% acumulavam dois fatores de risco, semelhante estatisticamente aos 25%, para essa variável, obtidos entre os acadêmicos do 1º período.

Na figura 1 observam-se os resultados da análise de regressão linear, revelando aumento da pressão arterial sistólica à medida que o IMC aumenta ($p = 0,02$), bem como que à proporção que as medidas da circunferência da cintura crescem a pressão arterial proporcionalmente aumenta ($p = 0,01$).

Na tabela 5 foram observadas as médias e os desvios padrão da pressão arterial sistólica e diastólica, segundo histórico de hipertensão arterial na família e uso de álcool entre os acadêmicos. Nessa tabela foram considerados os 69 acadêmicos da amostra, sendo observado que a média da pressão arterial sistólica de 117 mmHg foi significativamente maior entre os estudantes que tinham história de hipertensão arterial na família do que a média de 110 mmHg encontrada entre aqueles que não tinham ($p = 0,02$).

Além disso, houve uma relação significativamente positiva entre a média da pressão arterial sistólica e o uso de álcool pelos acadêmicos ($p = 0,03$). Aqueles que consumiam álcool tinham uma média de 118,2 mmHg de pressão arterial sistólica e entre aqueles que não consumiam a média da pressão arterial sistólica foi de 111,9 mmHg (Tabela 5).

Ainda na Tabela 5, apesar dos resultados encontrados em relação à pressão arterial sistólica, a pressão arterial diastólica apresentou-se estatisticamente semelhante ao ser considerado o histórico familiar para hipertensão ($p = 0,23$) e o uso de bebidas alcoólicas pelos estudantes ($p = 0,19$).

DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares, incluindo a doença arterial coronariana, o acidente vascular encefálico, a doença arterial periférica, as doenças renais e a insuficiência cardíaca congestiva representam atualmente a principal causa de mortalidade em todo o mundo (13).

Apesar da causa da maioria das doenças cardiovasculares ser desconhecida, alguns fatores aumentam a probabilidade de sua ocorrência, sendo tais fatores classificados em não modificáveis (sexo masculino, idade avançada, histórico familiar de cardiopatia prematura) e modificáveis (tabagismo, pressão sanguínea elevada, níveis sanguíneos elevados de colesterol, diabetes, além de outros fatores como excesso de peso, inatividade física e fatores psicológicos), sendo possível utilizar estes fatores para identificar claramente aqueles indivíduos na população que correm especial risco de desenvolver doenças cardiovasculares (14).

No presente trabalho os fatores de risco mais frequentes foram os antecedentes familiares de hipertensão (52,17%), obesidade abdominal (33,33%) e história familiar de DCV (30,43%). Tal achado está em concordância com o estudo realizado por Coelho et al (2005) em estudantes de medicina de São José do Rio Preto – SP, onde foi observado que os antecedentes familiares para hipertensão arterial (74,5%) e o sedentarismo (43,1%) destacaram-se como os fatores de risco mais importantes no grupo, sendo demonstrada associação significativa entre perfil lipídico e índice de massa corpórea (IMC), sedentarismo, ingestão de álcool, uso de anticoncepcional, antecedentes familiares de acidente vascular cerebral e dislipidemia (15).

Além disso, no presente estudo houve entre os estudados uma correlação positiva entre a média da pressão arterial sis-

tólica e a história familiar de hipertensão ($p=0,02$), ou seja, a média da pressão arterial sistólica foi significativamente maior entre os estudantes que tinham história familiar de hipertensão, embora essa correlação não tenha sido encontrada para a média da pressão arterial diastólica ($p=0,23$).

Entre os fatores de risco modificáveis avaliados no estudo, aqueles que merecem especial atenção correspondem à obesidade, pressão sanguínea elevada, diabetes e inatividade física.

A obesidade tem sido associada a vários efeitos adversos à saúde. A relação entre grau de obesidade e incidência de doença cardiovascular tem sido extensamente descrita na literatura (16). Em um novo cenário epidemiológico, caracterizado pela alta prevalência de obesidade, as doenças cardiovasculares aparecem como o principal problema de saúde pública e as doenças do aparelho circulatório representam a principal causa de óbitos no país (17).

Entre os acadêmicos estudados as frequências de sobrepeso (21,9%) e obesidade (1,4%) estiveram abaixo das médias nacionais e a média do IMC (23,09 kg/m²) estava dentro dos parâmetros de normalidade comparadas àquelas encontradas na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2002-2003, em que se verificou que cerca de 40% dos indivíduos adultos do país apresentaram IMC \geq 25 kg/m² (18).

No entanto, por meio da análise da regressão linear feita entre IMC, e circunferência, da cintura em relação à pressão arterial sistólica da população, foi constatado que à medida que o IMC aumenta, a pressão arterial também se eleva ($p=0,02$) e à proporção que as medidas da circunferência da cintura crescem a pressão arterial proporcionalmente aumenta ($p=0,01$). Estudos recentes sugerem que a variação da distribuição anatómica da gordura corporal é importante indicador morfológico, relacionado com complicações endócrinas e metabólicas, as quais são predisponentes ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tendo sido previamente demonstrado que indivíduos com essa disposição centripeta da gordura corporal tendem a apresentar maior incidência de hipertensão (19).

A prevalência de circunferência da cintura aumentada foi de 33,33% da população do estudo, indicando que 1/3 da população estudada apresentou-se com maior risco de desenvolvimento de doenças como hipertensão. Desse modo, a obesidade abdominal (circunferência da cintura aumentada) foi encontrada como um dos fatores de risco mais frequentes entre os estudantes do 12º período (41,37%), tendo frequência expressiva também no grupo de recém-ingressos (27,5%). A maior frequência no grupo de concludentes reforça a hipótese de que o conhecimento acerca dos riscos para doenças cardiovasculares não refletiu na vida prática, não influenciando beneficemente em seu estilo de vida em relação aos cuidados com peso corporal e tamanho da cintura abdominal.

Outro fator de risco modificável importante é a hipertensão arterial, doença caracterizada pela elevação da pressão arterial e considerada como um dos principais fatores de risco cardiovasculares e cerebrovasculares, e complicações renais. O número estimado de indivíduos com hipertensão no Brasil é de aproximadamente 18 milhões, sendo que destes, apenas 30% estão controlados, aumentando assim o risco de acidente vascular cerebral, doenças renais e cardiovasculares. Por outro lado, as complicações resultantes do diagnóstico tardio da hipertensão ou da não adesão ao tratamento podem demandar internações e custos hospitalares, conforme constatado pelos dados apresentados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde (MS), em que 17,6% das internações estão relacionados com a hipertensão e doenças hipertensivas, correspondendo a 5,9% dos recursos pagos pelo SUS (20).

Entre os estudantes de medicina aqui investigados, observou-se que a média da pressão arterial sistólica foi de 114,13 mmHg e a média da pressão arterial diastólica de 74,42 mmHg, essa última média foi significativamente maior entre os

alunos do 1º período ($p=0,01$), mas apesar de as médias da pressão arterial terem se apresentado dentro dos padrões de normalidade, a proporção de estudantes com pressão arterial aumentada foi de 13%, sendo significativamente maior entre acadêmicos do 1º período ($p=0,04$). Essa proporção de estudantes com pressão aumentada está em concordância com a prevalência descrita pelo Ministério da Saúde do Brasil em 17 capitais e Distrito Federal, nos anos de 2003-2004 e 2004-2005, que variou de 7,4% a 15,7% nas pessoas com idade entre 25 e 39 anos (mediana=12%) (21).

A prevalência de história de diabetes na família entre os acadêmicos foi de 29%, sendo a média da glicemia dessa população de 99,75 mg/dL. No entanto, não foi possível utilizar os pontos de corte de glicemia de jejum, pois a avaliação realizada foi de glicemia capilar em medida aleatória.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o Diabetes mellitus como uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente suas ações, caracterizada pela hiperglicemia crônica e alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas (22).

A atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias e tratamento da doença arterial. A prática de exercícios físicos aeróbicos promove redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL-C. Sendo assim, pode-se inferir que frequência elevada de sedentarismo eleva o risco cardiovascular dos grupos estudados (23).

O *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão 8 classifica os indivíduos como muito ativos, ativos, insuficientemente ou irregularmente ativos e sedentários, considerando os critérios de frequência e duração da realização de atividades físicas moderadas, vigorosas e da caminhada (24,25). Ao agrupar os indivíduos insuficientemente ativos e os sedentários como fisicamente inativos ou sedentários, observou-se proporção de 61,0%, sendo 31,8% insuficientemente ativos e 29,2% sedentários.

No estudo de *Fisberg et al* (2001), realizado com estudantes de nutrição, o sedentarismo teve frequência de 35,6% (26). Por outro lado, a frequência de sedentarismo relatada por *Rabelo et al* (1999) entre estudantes de uma universidade privada de São Paulo foi de 78,9% (27). A proporção de sedentários aqui encontrada é semelhante àquela descrita recentemente por *Rodrigues et al* (2008) entre universitários de Gurupi – Tocantins (29,9%), os quais atribuíram a prevalência de sedentarismo inferior às obtidas em estudos nacionais e internacionais ao fato de a cidade de Gurupi apresentar altas temperaturas e de a coleta de dados ter ocorrido no verão (28). Vale destacar também as semelhanças entre as condições climáticas daquela cidade do norte do país com as de Teresina – Piauí, cidade onde foi realizado o presente estudo. Além disso, os critérios de classificação para classificação do nível de atividade física utilizados nos dois estudos foram os mesmos.

Além disso, em um estudo realizado em 17 capitais e Distrito Federal, nos anos de 2003-2004 e 2004-2005 pelo Ministério da Saúde sobre o nível de atividade física da população, foi constatado que João Pessoa (55,1%) foi a capital com maior percentual de indivíduos insuficientemente ativos e Belém a menor (27,4%), sem que fosse observado padrão característico na frequência de indivíduos insuficientemente ativos entre as diferentes regiões do país (21).

Em relação ao uso de álcool, sabe-se que ingestão moderada ou baixa de bebida alcoólica associa-se com menor mortalidade por doenças cardiovasculares e discute-se a existência de vícios de aferição da ingestão. Em dependentes de álcool, contudo, a prevalência de hipertensão arterial é mais alta, o que dificulta a análise, embora haja evidência de que a associação seja positiva (29). Desse modo, a redução dos níveis de pressão arterial no conjunto da população e a pre-

venção da doença estão baseadas, principalmente, no controle do peso, uso moderado de bebidas alcoólicas e de sal, prática regular de atividades físicas e consumo adequado de potássio através da dieta (30).

Apesar do consumo de álcool da amostra não ter sido quantificado, o consumo de bebidas alcoólicas foi referido por 26% dos estudantes. Em outras capitais do país as prevalências de indivíduos que consomem bebidas alcoólicas acima dos limites recomendados mostram maiores proporções nas cidades de São Luis (12,7%), Vitória (12,4%) e Belém (7%) (21). Ao ser investigada a relação da pressão arterial sistólica com o uso de álcool entre os alunos, esse resultado mostrou-se significativo, pois observou-se que a média da pressão arterial sistólica entre os estudantes foi significativamente maior entre aqueles que consumiam bebidas alcoólicas ($p=0,03$).

A nicotina é hoje considerada uma droga que provoca vício igual ao da cocaína e heroína, o que dificulta o seu abandono por dependentes. Os fumantes apresentam um aumento de 10 vezes no risco de morte cardíaca súbita, sendo que aquelas pessoas que pararam de fumar têm o risco de desenvolver cardiopatia diminuído em 30% a 50% dentro do primeiro ano, tendo esse risco em contínuo declínio enquanto elas se abstiverem de fumar (31).

No presente estudo apenas 1 (um) aluno fumava, ou seja, 97% não fumavam e 1,4% era ex-fumante. A prevalência de fumantes entre os acadêmicos de medicina aqui pesquisados (1,4%) também foi menor que a encontrada por *Menezes et al* (2001) em seu estudo sobre a prevalência de tabagismo em estudantes de medicina da Faculdade de Medicina Federal de Pelotas (11%) (32). Quando comparadas às proporções de fumantes regulares de cigarros na população geral em cidades brasileiras, a proporção encontrada entre os acadêmicos pesquisados mostra-se bem menor que aquelas de cidades no País em que foram encontradas maiores proporções como Porto Alegre (25,5%) ou menores como Aracaju (12,9%) (21).

Tanto os alunos recém-ingressos quanto os concludentes, em sua maioria, acumularam dois ou mais fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo esses fatores tanto genéticos (história familiar) quanto ambientais (sedentarismo e obesidade abdominal).

Ao serem associadas às características dos grupos de

acadêmicos do 1º período do curso e aqueles do 12º período, constatou-se que os fatores de risco para doenças cardiovasculares como sedentarismo, tabagismo, hipertensão, doença cardiovascular e diabetes na família, circunferência da cintura aumentada e uso de álcool apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre os dois grupos.

Para melhor compreender o fenômeno saúde-doença, no recorte do adulto com hipertensão, torna-se profícuo a modificação dos paradigmas biomédicos e a introdução de novos conceitos sobre o processo saúde-doença, facilitando o entendimento das reais causas e determinantes do problema da hipertensão, bem como a adequação dos serviços às necessidades da população e não o oposto. Para tanto, torna-se inevitável conhecer os indivíduos para os quais se destinam as ações de saúde, incluindo suas crenças, hábitos e papéis e as condições objetivas em que vivem buscando envolvê-los, o que se contrapõe à imposição, nas ações. Com a efetiva participação comunitária é possível assegurar sustentabilidade e efetividade das ações de saúde (33).

Finalmente, destaca-se que a educação em saúde consiste em um dos principais elementos da promoção da saúde e, portanto, para melhores condições de vida. As experiências educativas com usuários portadores de hipertensão são incipientes e em pequena medida se reportam à perspectiva de formação da "consciência crítica" sobre saúde.

CONCLUSÃO

Houve acúmulo de fatores de risco cardiovascular modificáveis entre os estudantes pesquisados, e a presença de tais fatores não sofreu influência do fato dos estudantes estarem no início ou no final do curso de medicina, indicando que o conhecimento teórico acerca de fatores de risco para doenças cardiovasculares não parece ser suficiente para abolir maus hábitos quanto ao estilo de vida e que existem dificuldades de adaptação da teoria para a vida pessoal.

Diante disto, destaca-se a necessidade de medidas educativas para incentivar a adoção de hábitos de vida saudáveis baseado em estilo de vida mais ativo com prática regular de atividade física e controle do peso corporal, com vistas à redução dos fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis.

Tabela 1 - Características gerais dos estudantes de medicina ingressantes e concludentes da FACIME e da UFPI pesquisados, segundo características socioeconômicas e período do curso.

| Características | 1º Período | | 12º Período | | Geral | | Estatística |
|--------------------------|------------|-------|-------------|-------|-------|------|---------------|
| | N | % | n | % | N | % | |
| Sexo | | | | | | | χ^2 |
| Masculino | 19 | 47,5 | 12 | 41,4 | 31 | 44,9 | p=0,61 |
| Feminino | 21 | 52,5 | 17 | 58,6 | 38 | 55,1 | |
| Estado civil | | | | | | | $\chi^2=4,33$ |
| Casado | 0 | 0,0 | 3 | 10,3 | 6 | 4,3 | p=0,03 |
| Solteiro | 40 | 100,0 | 26 | 89,7 | 66 | 95,7 | |
| Renda Familiar(R\$) | | | | | | | p=0,39 |
| 900,00 | 1 | 2,5 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | |
| ≥1500,00 | 39 | 97,5 | 29 | 100,0 | 68 | 98,6 | |
| Atividade física | | | | | | | p=0,44 |
| Muito ativo | 5 | 12,5 | 4 | 13,8 | 9 | 13,0 | |
| Ativo | 11 | 27,5 | 7 | 24,1 | 18 | 26,0 | |
| Insuficientemente ativo | 10 | 25,0 | 12 | 41,4 | 22 | 31,8 | |
| Sedentário | 14 | 35,0 | 6 | 20,7 | 20 | 29,2 | |
| Fumo | | | | | | | p=0,34 |
| Fumante | 0 | 0,0 | 1 | 3,5 | 1 | 1,4 | |
| Ex-fumante | 1 | 2,5 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | |
| Não fuma | 39 | 97,5 | 28 | 96,5 | 67 | 97,2 | |
| Uso de álcool | | | | | | | p=0,28 |
| Sim | 11 | 27,5 | 7 | 24,1 | 18 | 26,0 | |
| Não | 23 | 65,0 | 22 | 75,9 | 48 | 69,5 | |
| Deixou de beber | 3 | 7,5 | 0 | 0,0 | 3 | 4,5 | |
| Estado nutricional (IMC) | | | | | | | p=0,44 |
| Baixo peso | 0 | 0,0 | 1 | 3,5 | 1 | 1,4 | |
| Normal | 29 | 72,5 | 23 | 79,3 | 52 | 75,3 | |
| Sobrepeso | 10 | 25,0 | 5 | 5 | 15 | 21,9 | |
| Obesidade | 1 | 2,5 | 0 | 0 | 1 | 1,4 | |

R\$ = reais; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 2 - Características antropométricas e clínicas dos estudantes de medicina ingressantes e concludentes da FACIME e da UFPI pesquisados, segundo período do curso.

| Características | 1º Período | | 12º Período | | Geral | | Estatística |
|--------------------------------|------------|-------|-------------|-------|--------|-------|-------------|
| | Méida | DP | Méida | DP | Méida | DP | |
| Idade (anos)* | 19,32 | 1,72 | 24,14 | 1,48 | 21,35 | 2,88 | p<0,0001 |
| Peso (Kg) | 64,99 | 14,88 | 66,33 | 13,64 | 65,35 | 14,28 | p=0,34 |
| Altura (m) | 1,67 | 0,1 | 1,68 | 0,09 | 1,67 | 0,1 | p=0,23 |
| IMC (Kg/m ²) | 23,09 | 3,27 | 22,95 | 2,89 | 23,09 | 3,07 | p=0,07 |
| Circunferência da cintura (cm) | 82,60 | 11,03 | 83,38 | 9,29 | 82,93 | 10,27 | p=0,37 |
| Circunferência do quadril (cm) | 95,40 | 9,87 | 98,00 | 10,22 | 96,49 | 10,03 | p=0,14 |
| Relação cintura/quadril | 0,86 | 0,06 | 0,85 | 0,09 | 0,86 | 0,07 | p=0,41 |
| PAS (mmHg) | 114,50 | 12,44 | 113,62 | 11,94 | 114,13 | 12,16 | p=0,38 |
| PAD (mmHg)* | 77,25 | 0,44 | 70,52 | 3,25 | 74,42 | 2,08 | p=0,01 |
| Glicemia (mg/dl) | 97,08 | 25,72 | 103,45 | 23,8 | 99,75 | 24,95 | p=0,14 |

IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; *p<0,05.

Tabela 3 - Distribuição dos fatores de risco para doenças cardiovasculares entre os estudantes de medicina da FACIME e da UFPI, segundo período do curso.

| Variável | categoria | 1º Período (n=40) | | 12º Período (n=29) | | Geral (n=69) | | Estatística χ^2 |
|-------------------------------------|-----------|----------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------|
| | | N | % | n | % | N | % | |
| Sedentarismo | presente | 14 | 35,0 | 6 | 20,68 | 20 | 29,2 | p=0,19 |
| | ausente | 26 | 65,0 | 23 | 79,32 | 49 | 70,8 | |
| Tabagismo | presente | 0 | 0,0 | 1 | 3,44 | 1 | 1,45 | p=0,23 |
| | ausente | 40 | 100,0 | 28 | 96,56 | 68 | 98,55 | |
| Hipertensão Arterial* | presente | 8 | 20,0 | 1 | 3,44 | 9 | 13,0 | x2 =4,06 p=0,04 |
| | ausente | 32 | 80,0 | 28 | 96,56 | 60 | 86,96 | |
| Hipertensão na Família | presente | 19 | 47,5 | 17 | 58,6 | 36 | 52,17 | p=0,28 |
| | ausente | 21 | 52,5 | 11 | 41,4 | 32 | 46,38 | |
| DCV na família | presente | 13 | 32,5 | 8 | 27,58 | 21 | 30,43 | p=0,73 |
| | ausente | 27 | 67,5 | 20 | 72,42 | 47 | 68,12 | |
| Diabetes na Família | presente | 14 | 35,0 | 6 | 20,68 | 20 | 29,0 | p=0,22 |
| | ausente | 26 | 65,0 | 22 | 79,32 | 48 | 69,57 | |
| Circunferência da cintura aumentada | presente | 11 | 27,5 | 12 | 41,37 | 23 | 33,33 | p=0,22 |
| | ausente | 29 | 72,5 | 17 | 58,63 | 46 | 66,67 | |
| Uso de álcool | presente | 11 | 27,5 | 7 | 24,1 | 18 | 26,0 | p=0,75 |
| | ausente | 29 | 72,5 | 22 | 75,9 | 51 | 74,0 | |

DCV = Doença Cardiovascular * Risco maior no 1º período; OR-odds ratio

Tabela 4 - Fatores de risco acumulados por estudantes de medicina ingressantes e concluintes da FACIME e da UFPI pesquisados, segundo período do curso.

| Nº de fatores de risco acumulados | 1º Período n% | | 12º Período n% | | Geral n% | | Estatística χ^2 |
|-----------------------------------|------------------|------|-------------------|-------|-------------|-------|-------------------------|
| 0 | 5 | 12,5 | 4 | 13,79 | 9 | 13,04 | |
| 1 | 11 | 27,5 | 7 | 24,13 | 18 | 26,08 | |
| 2 | 10 | 25,0 | 12 | 41,37 | 22 | 31,88 | |
| 4 | 14 | 35,0 | 6 | 20,68 | 20 | 28,98 | |

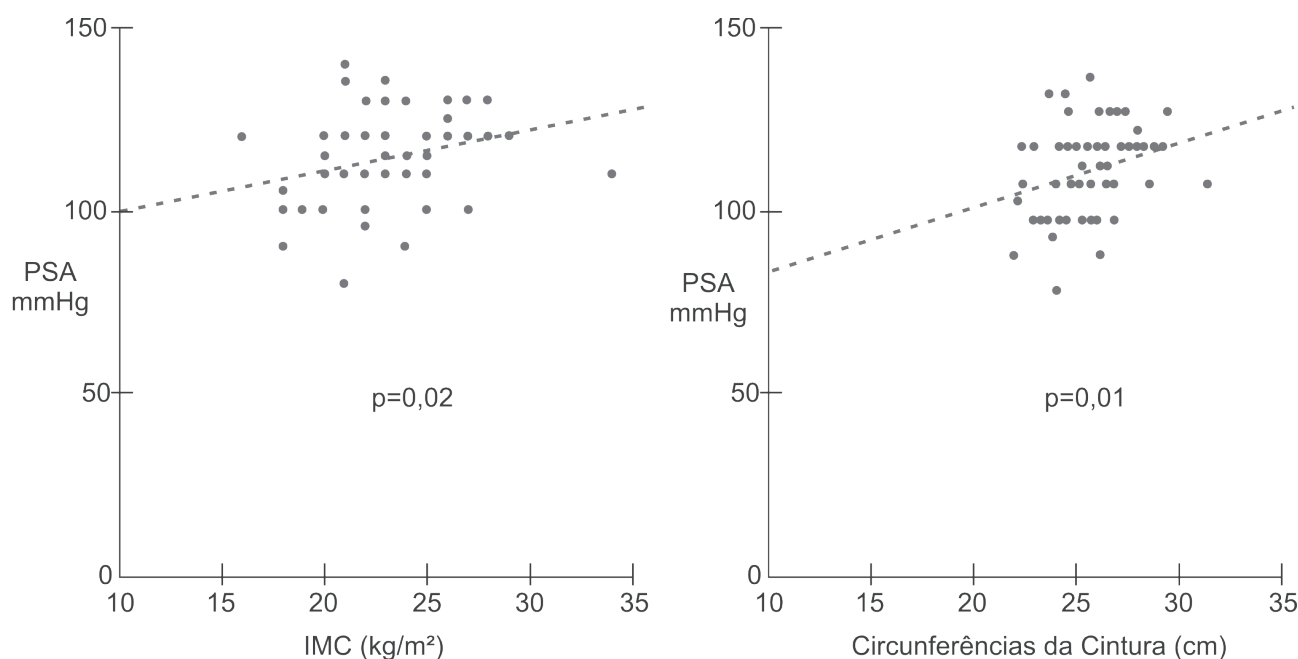
**Figura 1**- Análise da regressão linear da pressão arterial sistólica de estudantes de medicina ingressantes e concluintes, segundo Índice de Massa Corporal (IMC) e Circunferência da Cintura.

Tabela 5 - Média e Desvio Padrão da pressão arterial sistólica e diastólica em estudantes de medicina, segundo histórico de hipertensão arterial na família e uso de álcool entre os acadêmicos.

| Variável | categoria | Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | | Estatística Teste t | Pressão arterial Diastólica (mmHg) | | Estatística Teste t p |
|---------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|------|-----------------------|
| | | Média | DP | | Média | DP | |
| | | Hipertensão na Família | Presente (n=37) | | 117,0 | 11,2 | |
| | Ausente (n=32) | 110,0 | 12,4 | 72,5 | 10,5 | | |
| Uso de álcool | Presente (n=18) | 118,2 | 10,2 | 0,03 | 76,4 | 10,5 | 0,19 |
| | Ausente (n=51) | 111,9 | 12,6 | | 72,5 | 13,9 | |

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. **Indicadores e Dados Básicos – Brasil**. 2007. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 30 ago. 2009.
2. Matos AC, Ladeia AM. Avaliação dos fatores de risco cardiovascular em uma comunidade rural da Bahia. **Arq Bras Cardiol**. 2003; 81: 291-296.
3. Silva MAM, Rivera IR, Ferraz MRMT, Pinheiro AJT, Alves SWS, Moura AA, Carvalho ACC. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino de Macaíó. **Arq Bras Cardiol**. 2005; 84:387-392.
4. Sabry MOD, Sampaio HAC, Silva MGC. Hipertensão e Obesidade em um grupo populacional no Nordeste do Brasil. **Rev Nutrição**. 2002; 5(2):139-147.
5. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva. **WHO**, 2002.
6. Santos Filho RD, Martinez TLR. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2002; 46: 212-214.
7. Kelishadi R, Sadri G, Tavasoli AA, Kahbazi M, Roohafza H R, Sadeghi M, Khosravi A, Sabet B, Amani A, Ansari R, Alikhassy H. A prevalência cumulativa de fatores de risco para doença cardiovascular em adolescentes iranianos - IHHP-HHPC. **J Pediatr**. 2005; 81(6):447-453.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**. 1996.
9. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial / V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. **Rev. bras. hipertens**. 2006; 13(4): 260-312.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Universidade Federal de Goiás. Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição da Região Centro-Oeste. Antropometria. **Manual de técnicas e procedimentos. Vigilância nutricional**. 2. ed. Goiânia. 2003.
11. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation group on obesity. Geneva. **WHO**, 1997.
12. Ayres M, Ayres Jr M, Ayres DL, Santos AAS. **Bioestat 5.0**. Sociedade Civil Mamirauá. Pará, 2007.
13. Nunes Filho JR; Debastiani D, Nunes, AD, Peres KG. Prevalência de Fatores de risco cardiovascular em adultos de Luzerna, Santa Catarina, 2006. **Arq. Bras. Cardiol**. 2007; 89(5): 319-324. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 10 ago 2009.
14. Giroto CA, Vacchino MN, Spillmann CA, Soria JA. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em ingressantes universitários. **Rev Saúde Pública**. 1996; 30(6): 576-586.
15. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Júnior RDR, Cordeiro JA, Souza DRS. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. **Arq Bras Cardiol**. 2005; 85: 57- 62.
16. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2000; 44: 45-48.
17. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Ribeiro RCL, Vidigal FC, Vasques ACJ, Bonard IS, Carvalho CR. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. 2006; 87 (6): 728-734. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 10 ago. 2009.
18. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares, 2002-2003 (POF): análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil**. Rio de Janeiro, 2004.
19. Ferreira HS, Florêncio TMTM, Fragoso MAC, Melo FP, Silva TG. Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada. **Rev. Nutr**. 2005; 18 (2): 209-218. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 10 ago. 2009.
20. Miranzi SSC, Ferreira FS, Iwamoto HH, Pereira GA, Miranzi MAS. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto contexto - enferm**. 2008; 17(4): 672-679. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 10 ago. 2009.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Instituto Nacional do Câncer. **Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, dezessete capitais e Distrito Federal, 2002-2005**. 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 15 Jul. 2009.
22. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. **WHO**, 1999.
23. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2007; 88(1): 1-19.
24. International Physical Activity Questionnaire. 2004. Disponível em: <http://www.riipsa.org.br/fichasIDB/record.php>. Acesso em: 04 out 2009.
25. Matsudo SM, Matsudo VR, Araújo T, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, Braggion G. Nível de atividade física na população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade e nível sócio-econômico, distribuição geográfica e de conhecimento. **R Bras Ci e Mov**. 2002; 10(4): 41-50.
26. Fisberg R M, Stella RH, Morimoto JM, Pasquali LS, Philippi ST, Latorre MRDO. Perfil lipídico de estudantes de nutrição e a sua associação com fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**. 2001; 76: 137-142.
27. Rabelo LM, Viana RM, Schimith MA, Patin RV, Valverde MA, Denadai RC, Cleary AP, Lemes S, Fisberg M, Martinez TLR. Fatores de Risco para Doença Aterosclerótica em Estudantes de uma universidade privada em São Paulo – Brasil. **Arq Bras Cardiol**. 1999; 72: 569-574.
28. Rodrigues ESR, Cheik NC, Mayer AF. Nível de atividade física e tabagismo em universitários. **Rev Saúde Pública**. 2008; 42(4): 672-678.

29. Eluf Neto J, Lotufo PA, Lolio CA. Tratamento da hipertensão e declínio da mortalidade por acidentes vasculares cerebrais. **Rev Saúde Pública**. 1990; 24(4): 332-336. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 30 ago 2009.
30. Chor D. Hipertensão arterial entre funcionários de banco estatal no Rio de Janeiro. Hábitos de vida e tratamento. **Arq Bras Cardiol**. 1998; 71 (5): 653-660. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 11 ago 2009.
31. Castro ME, Rolim MO, Mauricio TF. Prevenção da hipertensão e sua relação com o estilo de vida de trabalhadores. **Acta Paul Enferm**. 2005; 18 (2): 184-189. Disponível em: <http://www.scielo>. Acesso em: 10 ago 2009.
32. Menezes A, Palma E, Holthausen R, Oliveira R, Oliveira PS, Devens E, Steinhaus L, Horta B, Victora CG. Evolução temporal do tabagismo em estudantes de medicina, 1986, 1991,1996, **Rev Saúde Pública**. 2001; 35: 165-169.
33. Toledo MM, Rodrigues SC, Chiesa AM. Educação em saúde no enfrentamento da hipertensão arterial: uma nova ótica para um velho problema. **Texto Contexto-Enferm**. 2007; 16 (2): 233-238. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 10 ago 2009.

Recebido em: 04-09-2009

Revisado em: 20-10-2009

Aceito em: 05-11-2009

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Maria do Carmo de Carvalho e Martins

Universidade Federal do Piauí, Campus Universitário Ministro

Petrônio Portela, Centro de Ciências da Saúde, Departamento

de Biofísica e Fisiologia. Campus Universitário Ministro Petrônio

Portela, Bloco 8, 64049-550, Ininga, Teresina, PI, Brasil. Tel: (86)

3215-5871. Fax: (86) 3237 1812.

ARTIGO ORIGINAL

A DESNUTRIÇÃO PROTÉICA PERINATAL ABOLE A OBESIDADE PROGRAMADA PELA REDUÇÃO DA NINHADA, MAS POTENCIALIZA A INTOLERÂNCIA À GLICOSE

PERINATAL PROTEIC DESNUTRITION ABOLISHES PROGRAMED OBESITY BY REDUCTION OF BROOD, BUT INCREASES GLUCOSE INTOLERANCE

FERNANDO SALGUEIRO SIMÕES¹
DIEGO NEVES DA ROCHA²
ANIELA TRESOLDI²
SABRINA GRASSIOLI³
PAULO C. F. MATHIAS³

Descritores: Lactação, Variação do número da prole, Obesidade, Desnutrição
Key Words: Lactation, Litter variation, Obesity, Malnutrition

Resumo

Núcleos hipotalâmicos são responsáveis pelo controle do peso corporal, portanto mudanças precoces na dieta afetam estruturas cerebrais hipotalâmicas e promovem alterações irreversíveis no metabolismo, mesmo que se façam posteriormente as devidas correções dietéticas. Neste trabalho avaliou-se o desenvolvimento, a glicemia e a insulinemia de ratos que sofreram, durante a lactação, restrição protéica associada a redução do número de filhotes que compunha a ninhada. Ratos Wistar foram divididos em 3 grupos HP (mães que foram desnutridas no início da lactação): HP3, HP6 e HP9, com 3, 6 e 9 filhotes; e 3 NP (controle) NP3, NP6 e NP9. Foram verificadas medidas biométricas, glicemia e insulinemia. A redução da ninhada incrementou o peso dos animais e a curva glicêmica (observada durante o teste de tolerância a glicose), em 10% e 21% ($p < 0,05$). A desnutrição limitou o ganho de peso e aumentou a glicemia em 17% ($p < 0,05$), todavia a insulinemia foi reduzida em 31% ($p < 0,05$). Os dados sugerem que a redução da ninhada induziu obesidade e intolerância insulínica. Porém, a desnutrição aboliu a obesidade, mas potencializou a intolerância glicídica. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1095-1100.**

Abstract

Premature changes in diet affect hypothalamic structures. Some of these nucleus are responsible for weight control and promote irreversible adjustments in metabolism even if dietary corrections are made. In this article, we evaluated the development, glycemia and insulinemia of Wistar rats that suffered, during lactation, protein restriction and associated this fact with the reduction of infants. Wistar rats were divided in 3 groups HP (females malnourished at the beginning of lactation): HP3, HP6, HP9, with respectively 3, 6 and 9 infants; and 3 control groups NP3, NP6 and NP 9. Biometric measurements, glycemia and insulinemia were verified in all groups. The reduced number of infants was associated with the increase in rats weight and the glycemia, during the glucose tolerance test, in 10 and 21% ($p < 0,05$). The malnutrition limited the weight gain and increased the glycemia in 17% ($p < 0,05$) although insulinemia was 31% lower ($p < 0,05$). Data suggest that limitation of clutch size induced obesity and insulin intolerance whereas malnutrition was related with obesity abolition and glycidic intolerance. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1095-1100.**

INTRODUÇÃO

A desnutrição afeta aproximadamente 500 milhões de pessoas em países em desenvolvimento, sendo que a Organização Mundial de Saúde estima que mais de 30% da população infantil é desnutrida (1). Paralelamente encontramos a obesidade despontando como uma nova epidemia em todo o mundo (2). Nos Estados Unidos cerca de 25% da população com mais de 20 anos de idade são clinicamente obesos (3).

A nutrição fetal e perinatal tem um papel determinante no desenvolvimento da desnutrição e até mesmo da obesidade, assim como doenças associadas na vida adulta (4,5,6). Estudos que avaliam o efeito da alteração da ingestão de nutrientes no crescimento e desenvolvimento de animais freqüentemente usam o modelo de *Widdowson e McCance* (7), no qual o número da prole é alterado. Neste modelo o aumento do tamanho da ninhada diminui a taxa de crescimento dos filhotes, enquanto a redução da prole promove efeito contrário, sendo este efeito presumido pela alteração na quantia de leite disponível para cada filhote e pela utilização de seus nutrientes pelos mesmos (9,10).

Outro modelo muito utilizado é o da desnutrição protéica realizada durante a lactação dos filhotes, onde as alterações do desenvolvimento seriam decorrentes das variações quantitativas e qualitativas do leite materno (10,11), que não são revertidas mesmo com reabilitação nutricional prolongada (12).

Contudo, em última instância, tanto a variação do número da prole quanto a desnutrição protéica perinatais levam a alterações no Sistema Nervoso Central, que programa o metabolismo e comportamento alimentar pelo resto de suas vidas. Este tipo de programação, definida por *Alan Lucas* (13,14), estender-se-ia a outros fatores não necessariamente nutricionais ou metabólicos que, atuando numa etapa precoce da vida, produziriam mudanças permanentes na fisiologia do animal. Posteriormente, *Waterland & Garza* (15) propuseram para a mesma definição de Lucas o termo impressão metabólica (ou *imprinting* metabólico).

Waterland e Garza (16), que ainda estudaram a expressão gênica no modelo de variação do número da prole, detectaram que animais provenientes de pequenas ninhadas apresentam *down-regulation* de RNAm de insulina, ATP sintase, cálcio-ATPase, colecistocinina e neuronatina, que estão direta ou indiretamente ligados ao estímulo, produção ou exocitose da insulina.

Plagemann e cols. (4,5) usaram um modelo de obesidade em animais com redução do número de filhotes por ninhada.

¹Serviço de Cirurgia Geral Universidade de São Paulo Ribeirão Preto-SP

²Serviço de Clínica Médica Universidade Estadual de Maringá UEM

³Disciplina de Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá UEM
E-mail: pmathias@uem.br

Verificaram, com este método, um desequilíbrio na ação da leptina nos animais provenientes de pequena prole. A leptina, que normalmente estimula o núcleo ventro medial hipotalâmico (VMH) promovendo a saciedade, passou a inibi-lo, levando à hiperfagia e conseqüentemente ganho de peso.

Este autor também estudou as alterações hipotalâmicas em animais cujas mães foram desnutridas durante a gestação e lactação dos mesmos (5,17). Neste modelo há um aumento da densidade neuronal do VMH, com conseqüente redução do limiar de saciedade. Há ainda um aumento dos níveis de insulina e leptina, programando os animais para sobreviverem com pouco alimento.

Logo, tanto a variação do número de filhotes por ninhada quanto a desnutrição (os dois focos de nosso trabalho) produzem modificações que tornariam o organismo mais ou menos apto a sobreviver em variadas condições nutricionais no futuro. Contudo, seus efeitos somados ainda são desconhecidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Modelo Experimental: foram estabelecidos seis grupos, sendo 3 grupos Controles - NP (NP3, NP6 e NP9, respectivamente com 3, 6 e 9 animais) e 3 grupos Tratados - LP (LP3, LP6 e LP9, também com a mesma distribuição de filhotes). No dia do nascimento dos filhotes, a ração oferecida às mães dos grupos LP foi substituída por uma dieta, isocalórica em relação à dieta comercial, com 4% de proteína (caseína). As mães eram alimentadas com essa dieta durante os 14 primeiros dias da lactação (18), e depois desse período voltavam a receber ração

comercial *Nuvital* (Curitiba-Pr-Brasil), com 23% de proteínas de fontes variadas. Os grupos NP foram alimentados com ração comercial durante todo o período de vida dos animais, conforme a figura 1. A composição da dieta hipoprotéica é mostrada nas tabelas 1, 2 e 3 (19). **Ingestão Alimentar:** a partir do desmame e ao longo do estudo a ingestão de ração foi avaliada semanalmente. Aos 81 dias, o consumo total de ração foi analisado através da área sob a curva. **Medidas Biométricas:** Aos 81 dias de idade foram avaliados o peso corporal, o comprimento nasoanal (CNA) e então calculado o índice de Lee [peso corporal ^{1/3}(g)/comprimento naso-anal (cm) x 1000]. O índice de *Lee*, usado para roedores, é comparado ao índice de massa corporal empregado em humanos para avaliar o acúmulo de gordura. Após serem sacrificados, foram retiradas suas gorduras retroperitoneal e periepídídimal, secas em papel filtro e pesadas. **Teste de tolerância à glicose (ivG-TT):** aos 81 dias de idade, os animais receberam o implante de uma cânula de silicone na veia jugular externa direita e após 12 horas de jejum foram submetidos a infusão de glicose (1g/Kg de peso corporal). As coletas de sangue foram realizadas nos tempos 0 (antes da infusão) e aos 5, 15, 30 e 60 minutos após a infusão. As amostras foram utilizadas para a dosagem da glicemia e da insulinemia através da glicose oxidase (20) e radioimunoensaio, respectivamente. **Análise dos Resultados:** as análises estatísticas foram feitas pela análise de variância (ANOVA), sendo os resultados expressos como média ± erro padrão da média (EPM). P<0,05 foi adotado como critério de significância.

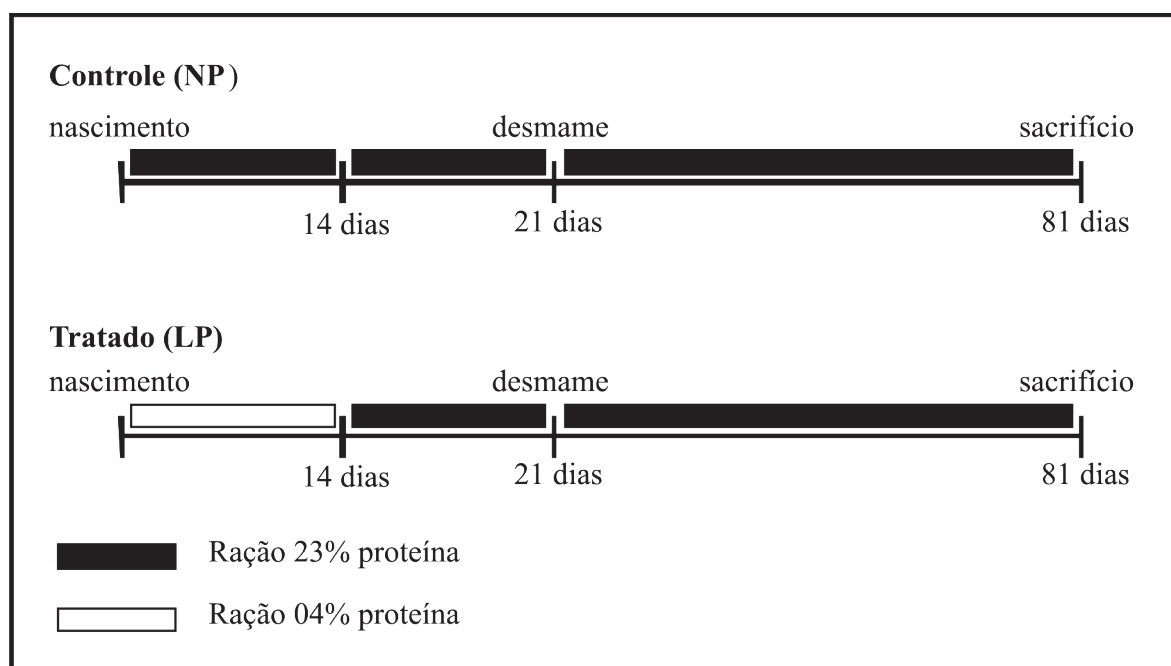


Figura 1: modelo experimental.

| COMPONENTES (g) | DIETA HIPOPROTÉICA 4% |
|----------------------------|-----------------------|
| SACAROSE | 20,00 |
| AMIDO DE MILHO | 64,25 |
| CASEÍNA | 4,55 |
| MISTURA DE SAIS | 3,20 |
| SOLUÇÃO VITAMÍNICA | 1,60 |
| ÓLEO DE SOJA | 4,80 |
| ÓLEO DE FÍGADO DE BACALHAU | 1,60 |

Tabela 1: Composição da dieta utilizada no tratamento, para cada 100g de dieta.

| COMPONENTES | g/Kg de mistura |
|-------------------------------|-----------------|
| Vitamina A | 2000(IU) |
| Vitamina D | 200(IU) |
| Vitamina E | 10(IU) |
| Menadionina | 0,5 |
| Colina | 400 |
| Ácido p-aminobenzóico | 10 |
| Inositol | 10 |
| Niacina | 4 |
| Pantotenato de Cálcio | 4 |
| Riboflavina | 0,8 |
| Tiamina.HCl | 0,5 |
| Piridoxina.HCl | 0,5 |
| Ácido Fólico | 0,2 |
| Biotina | 0,04 |
| Vitamina B12 | 0,003 |
| Sacarose para completar 1000g | |

Tabela 2: Mistura de vitaminas em gramas para 1000g de mistura.

| COMPONENTES | g/Kg de mistura |
|---|-----------------|
| CaCO ₃ | 271,870 |
| K ₂ HPO ₄ | 380,375 |
| CaHPO ₄ H ₂ O | 87,500 |
| MgSO ₄ | 93,750 |
| NaCl | 153,125 |
| Fe(C ₆ H ₅ O ₇) ₂ ·6H ₂ O | 6,250 |
| KI | 0,625 |
| MnSO ₄ ·4H ₂ O | 0,625 |
| ZnCl ₂ | 0,281 |
| CuSO ₄ ·2H ₂ O | 0,281 |

Tabela 3: Mistura de Sais Minerais em gramas para 1000g de mistura.

RESULTADOS

| | g/Kg de mistura | CNA | Lee | Gordura/100g | consumo |
|---------|-----------------|-----------|-----------|--------------|------------|
| NP3xHP3 | ***>16.06% | ***>4.62% | *>2.57% | ***>30,60% | *>17,25% |
| NP3xNP6 | ***>10.91% | **>3.24% | *>2.03% | ***>31.09% | Ns |
| NP3xHP6 | ***>19.31% | ***>5.73% | ***>4.02% | ***>44.32% | ***>25.49% |
| NP3xNP9 | ***>9.62% | *>2.71% | ***3.15% | ***>30.31% | *>14.08% |
| NP3xHP9 | ***>22.9% | ***>5.95% | ***>5.41% | ***>45.92% | ***>27.29% |
| HP3xNP6 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| HP3xHP6 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| HP3xNP9 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| HP3xHP9 | Ns | Ns | **>2.92% | Ns | Ns |
| NP6xHP6 | ***>9.43% | *>2.57% | *>2.05% | *>19.20% | **19.20% |
| NP6xNP9 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| NP6xHP9 | ***>13.45% | *>2.8% | ***>3.47% | Ns | **>21.15% |
| HP6xNP9 | ***<10.73% | ***<3.11% | Ns | *<20.11% | *<13.28% |
| HP6xHP9 | Ns | Ns | Ns | Ns | Ns |
| NP9xHP9 | ***>14.69% | **>3.33% | *>2.33% | *>22.40% | *>15.37% |

Tabela 4: Efeito da variação do número da prole e da desnutrição protéica perinatal. Os percentuais mostram incremento (>) ou decréscimo (<) dos valores obtidos em comparação com os diversos grupos. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Ns – não significativo.

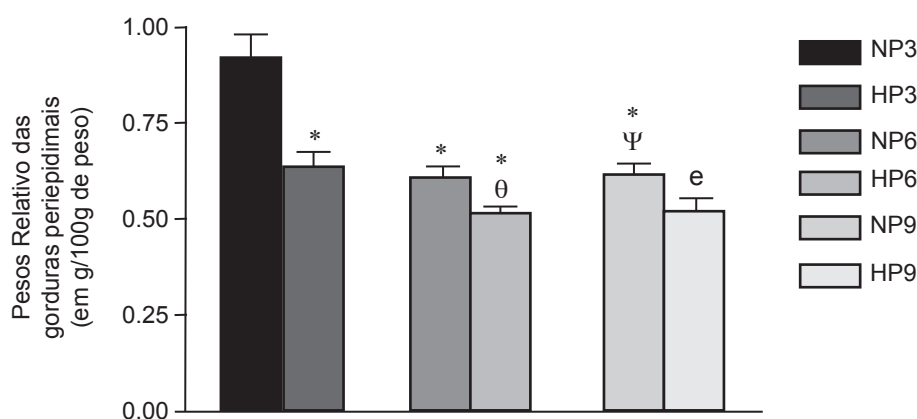


Figura 2: Peso relativo das gorduras periepididimais dos animais aos 81 dias. As barras representam a média ± erro-padrão da média. O n foi de 15 para cada grupo. Os símbolos acima das barras representam as diferenças (p<0.05) entre os grupos, quando comparados ao grupo: NP3 (*), NP6 (θ), HP6 (Ψ), NP9 (ω). ANOVA.

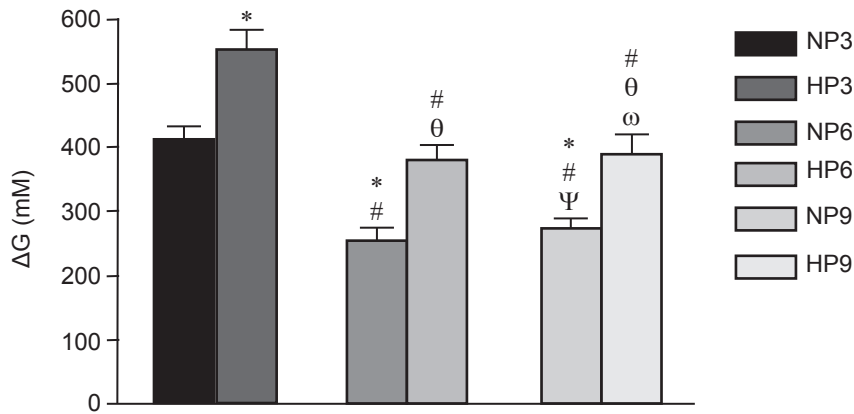


Figura 3: Valores do incremento da glicemia (ΔG) dos animais aos 81 dias submetidos ao ivGTT. As barras representam a média \pm erro-padrão da média. O n foi de 15 para cada grupo. Os símbolos acima das barras representam as diferenças ($p < 0.05$) entre os grupos, quando comparados ao grupo: NP3 (*), HP3 (#), NP6 (θ), HP6 (Ψ), NP9 (ω). ANOVA.

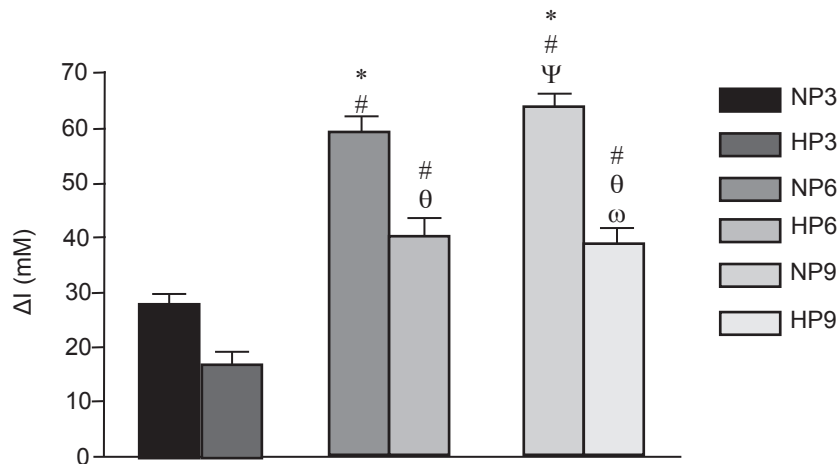


Figura 4: Valores do incremento da insulinemia (ΔI) dos animais aos 81 dias submetidos ao ivGTT. As barras representam a média \pm erro-padrão da média. O n foi de 15 para cada grupo. Os símbolos acima das barras representam as diferenças ($p < 0.05$) entre os grupos, quando comparados ao grupo: NP3 (*), HP3 (#), NP6 (θ), HP6 (Ψ), NP9 (ω). ANOVA.

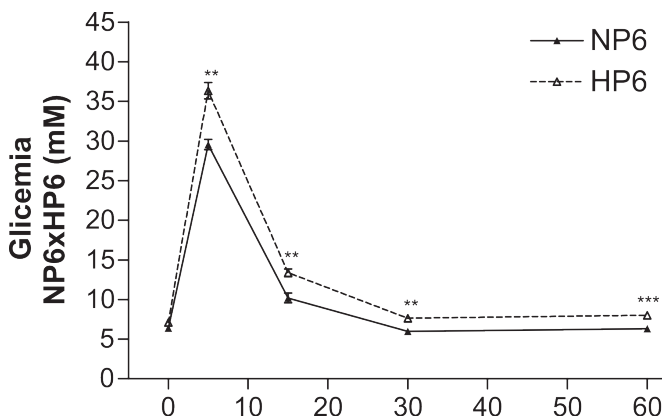
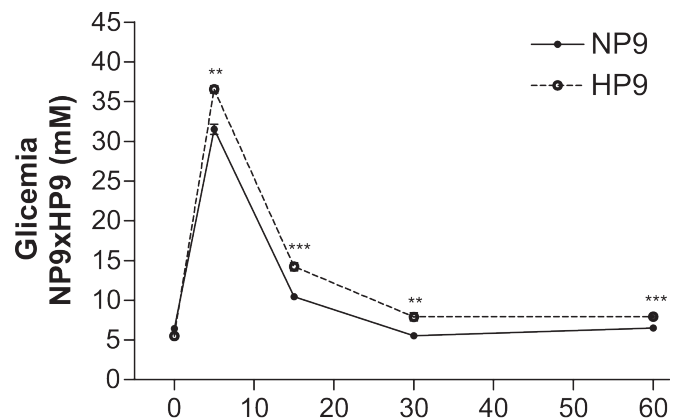
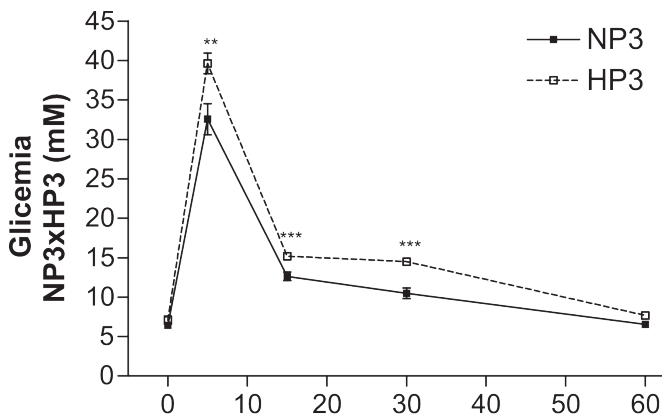


Figura 5: Curva glicêmica obtida durante o ivGTT com 1g/Kg (peso do animal) de glicose. Os resultados representam a média \pm erro-padrão da média. O n foi de 15 para cada grupo. (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$ e (***) $p < 0,001$ comparado com seu respectivo grupo (*Student's t test*).

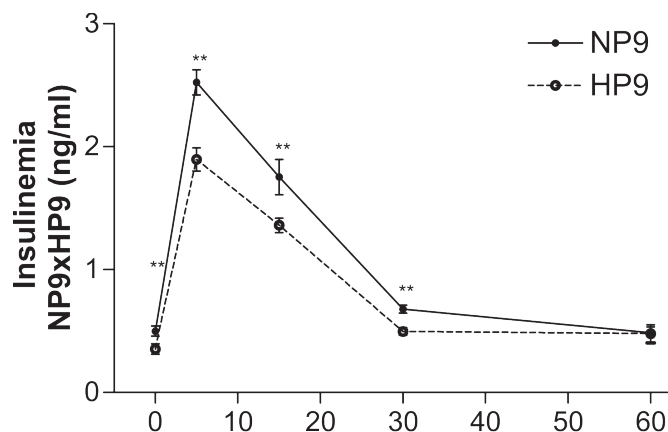
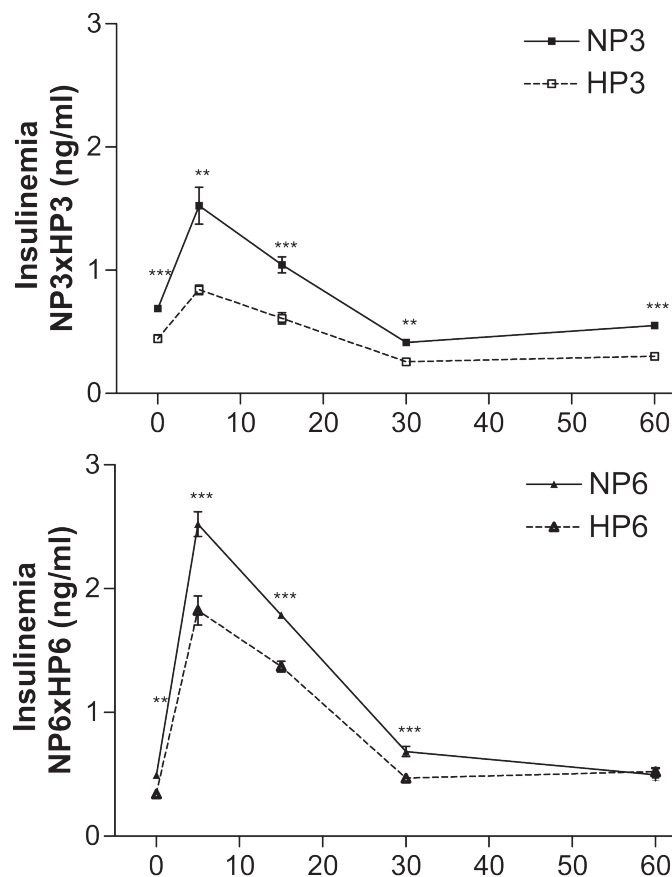


Figura 6: Curva insulínica obtida durante o ivGTT com 1g/Kg (peso do animal) de glicose. Os resultados representam a média \pm erro-padrão da média. O n foi de 15 para cada grupo. (*) $p<0,05$, (**) $p<0,01$ e (***) $p<0,001$ comparado com seu respectivo grupo (*Student's t test*).

Aos 81 dias, como apresentado pela tabela 4, verificou-se que o peso dos animais NP3 (cuja ninhada foi reduzida durante a lactação) foi, em média, 10% ($p<0,05$) maior que o dos demais grupos. Além disso, detectou-se que a desnutrição protéica perinatal reduziu o peso corporal dos animais HP [14% ($p<0,05$)].

Já a redução da ninhada durante a lactação foi capaz de incrementar o CNA dos ratos de 81 dias de vida em cerca de 3% ($p<0,05$) e que a restrição protéica desencadeou um efeito deletério de cerca de 3,5% ($p<0,05$) nos animais HP, comparados aos respectivos NP.

O índice de Lee [peso corporal $^{1/3}$ (g)/comprimento naso-anal (cm) \times 1000] que, como referido anteriormente é um análogo do índice de massa corporal utilizado em humanos, nos mostra que a desnutrição perinatal reduz cerca de 3% o índice de Lee nos animais adultos. Todavia, a redução da ninhada promoveu um aumento de cerca de 2% no índice de Lee, demonstrando que a redução da prole foi capaz de induzir a obesidade nos animais adultos. Contudo, a restrição protéica limitou a instalação da obesidade.

A redução da ninhada induziu um aumento de cerca de 35% ($p<0,05$) no acúmulo de gorduras (mostrado tanto na tabela 4 quanto na figura 2). A dieta hipoprotéica materna durante a lactação reduziu em cerca de 30% ($p<0,05$) o peso das gorduras dos ratos adultos, quando comparados aos grupos NPs. O acúmulo de gorduras, aumentado pela redução da ninhada, foi abolido pela desnutrição protéica perinatal no grupo HP3.

Os animais que sofreram com a desnutrição materna nos primeiros 14 dias de lactação apresentam um consumo alimentar ao longo da vida (do desmame até os 81 dias) cerca de 17% ($p<0,05$) menor quando comparados aos animais cujas mães não sofreram restrição protéica. Ainda nos mostra que o aumento do número da prole reduziu em cerca de 14% ($p<0,05$) o consumo dos animais NP9 em relação aos animais NP3.

O incremento da glicemia, representado pela figura 3, indica que a glicemia dos animais HP é 33% ($p<0,05$) maior que os animais NP. Além disso, a glicemia dos animais provenientes de pequenas ninhadas mostra-se 38% ($p<0,05$) maior que os demais grupos NP.

Já o incremento da insulínia (ΔI), representado pela figura 4, mostra que a insulínia dos animais HP é 31% ($p<0,05$) menor que os animais NP. Além disso, a insulínia dos animais provenientes de pequenas ninhadas mostra-se 52% ($p<0,05$) menor que os demais grupos NP.

As curvas da figura 5 nos mostram a glicemia dos animais ao longo do teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT) nos tempos 0, 5, 15, 30 e 60 minutos. A glicemia basal (jejum) dos grupos se apresenta praticamente igual, com exceção do grupo HP9 que, quando comparado aos grupos HP3 e HP6, mostra uma glicemia 22% a 25% ($p<0,05$) menor que estes grupos. Cinco minutos após a infusão de glicose, os animais cujas mães foram desnutridas durante a lactação apresentaram uma glicemia cerca de 15% maior que os respectivos grupos NP. Já aos 15 minutos do teste, a diferença entre NPs e HPs aumenta para cerca de 22% ($p<0,05$). Além disso, a glicemia dos animais provenientes de ninhadas pequenas passa a ser 18% ($p<0,05$) maior do que a dos grupos NP6 e NP9. Aos 30 minutos, a diferença entre NPs e HPs passa para 27% ($p<0,05$) e a glicemia dos animais NP3 passa a ser 42% maior que os demais NPs. Por fim, aos 60 minutos de teste, a diferença entre os animais NP e os HP cai para cerca de 17% ($p<0,05$), enquanto a vantagem que existia entre NP3 e os demais NP desaparece.

Podemos, portanto, verificar como a redução da ninhada aumentou, na vida adulta, a glicemia dos animais NP3 e HP3, e como a desnutrição perinatal incrementou a glicemia dos animais HP, quando comparados aos respectivos NP.

A figura 6 nos apresenta as curvas insulínicas dos animais ao longo do teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT) nos tempos 0, 5, 15, 30 e 60 minutos. A insulínia basal revela serem hipoinsulínicos (30% [$p<0,05$]) os animais que sofreram com a desnutrição materna em relação aos animais NP. Além disso, a simples redução da prole durante a lactação levou, na vida adulta, à hiperinsulínia (28% [$p<0,05$]) em relação aos demais grupos NP. Aos 5, 15 e 30 min de teste a diferença entre NPs e HPs praticamente foi mantida. Contudo, os animais NP3, que antes da infusão de glicose apresentavam

um insulinemia maior que a dos demais NP, apresentaram uma insulinemia 40% ($p < 0,05$) menor que NP6 e NP9 ao longo do teste. Por fim, sessenta minutos após a infusão de glicose, todos os grupos chegaram a uma insulinemia similar, com exceção do grupo HP3 que terminou com uma insulinemia 45% ($p < 0,05$) menor que os demais grupos.

Logo, podemos verificar como a redução da ninhada, na vida adulta, foi deletéria para a secreção de insulina dos animais NP3 e HP3 e como a dieta hipoprotéica perinatal levou, na vida adulta dos animais HP, a um hipoinsulinismo em relação aos respectivos grupos NP.

DISCUSSÃO

A partir dos resultados apresentados podemos concluir que a redução da ninhada foi capaz de aumentar o peso corporal, o peso das gorduras viscerais, o comprimento naso-anal e o índice de *Lee* dos animais, enquanto a desnutrição perinatal das mães teve efeito oposto. Obtivemos resultados semelhantes aos de *Plagemann* e cols., que trabalharam com o modelo de redução da ninhada, muito embora estes autores somente passem a alterar o número da ninhada aos 4 dias após o nascimento, para que a mãe não sofra um grande impacto com a alteração da ninhada depois do parto (16). Além disso, estes dados confirmam que alterações promovidas durante fases precoces da vida se mantêm ao longo desta, independente de compensações nutricionais (12).

Com relação à glicemia e a insulinemia dos animais no teste de tolerância à glicose, verificamos a maior diferença nos animais que sofreram o efeito da redução da prole durante a lactação. Tais animais apresentaram-se menos responsivos à ação da insulina, com relação aos grupos com 6 e 9 animais por ninhada. Tais resultados vão de acordo com o encontrado por *Waterland e Garza* (16), que mostraram que a expressão gênica de RNAm de insulina, ATP sintase, cálcio-ATPase, colestocinina e neuronatina (direta ou indiretamente ligados ao estímulo, produção ou exocitose da insulina) apresenta *down-regulation* em animais submetidos à redução da ninhada.

Nossos resultados ainda vão de acordo com *Waterland e Garza* (16) no que se refere aos animais que sofreram aumento do número da prole durante a lactação, visto que, quando adultos, tais animais não apresentam diferenças metabólicas com relação ao grupo controle.

Já com relação à desnutrição protéica perinatal, verificamos que esta afeta o metabolismo dos animais, tornando-os intolerantes à glicose quando adultos, confirmando os resultados encontrados por *Babicky et al*s (8) Tal desnutrição, nos animais provenientes de pequenas ninhadas, foi capaz de evitar o ganho de peso nestes animais. No entanto, esta mesma manobra exacerbou a intolerância à glicose já existente nestes animais.

CONCLUSÃO

A redução da ninhada induziu à obesidade, associada à hiperfagia e à intolerância à glicose. A restrição protéica bloqueia o ganho de peso, mas exacerbada a intolerância à glicose, mostrando que o balanço protéico da dieta perinatal, independente da redução da ninhada, é fundamental na regulação glicêmica dos ratos quando adultos.

Referências

1. Monteiro, C.; Clugston, G. The world magnitude of protein-energy malnutrition: na overview from the WHO global database on child growth. **Bull World Health Organization** 1993; 71 (6):703-712.
2. Popkin, B. M.; Doak, C. M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. **Nutr. Rev.** 1998; 56: 106-114.

3. HILL, J. O.; PETERS, J. C. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science** 1998; 280: 1371.
4. DAVIDOWA, H.; PLAGEMANN, A. Different responses of ventromedial hypothalamic neurons to leptin in normal and early postnatally overfed rats. **Neuroscience letters** 2000; 293: 21-24.
5. PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; RAKE, A.; MELCHIOR, K.; ROHDE, W.; DÖRNER, G. Hypothalamic Nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. **J. Nutr.** 2000; 130: 2582-2590.
6. DAVIDOWA, H.; LI, Y.; PLAGEMANN, A. Differential response to NPY of PVH and dopamine-responsive VMH neurons in overweight rats. **Neuroreport** 2002; 13: 1523-1527.
7. WIDDOWSON, E. M.; McCANCE, R. A. Some effects of accelerating growth. I. General somatic development. **Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.** 1960; 152: 188-206.
8. BABICKY, A.; OSTADALOVA, I.; PARIZEK, J.; KOLAR, J.; BIBR, B. Onset and duration of the physiological weaning period for infant rats reared in nests of different sizes. **Physiol. Bohemoslav.** 1973; 22: 449-456.
9. FIOROTTO, M. L.; BURRIN, D. G.; PEREZ, M.; REEDS, P. J. Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. **Am. J. Physiol.** 1991; 260: R114-R1113.
10. GRIGOR, R.; ALLAN, J. E.; CARRINGTON, J. M.; CARNE, A.; GEURSEN, A.; YONG, D.; THOMPSON, M. P.; HAYNES, E. B.; COLEMAN, R. A. Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissue and enzymes in lactating rats. **J. Nut.** 1987; 117: 1224-1258.
11. PINE, A. P.; JESSOP, N. S.; OLDHAM, J. D. Maternal protein reserves and influence on lactational performance in rats. The effects of dietary protein restriction and stage of lactation on milk composition. **Brit. J. Of Nutr.** 1994; 72: 815-830.
12. MOURA, A. S.; CARPINELLI, A. R.; BARBOSA, F. B. Undernutrition during early lactation as an alternative model to study the onset of diabetes mellitus type 2. **Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.** 1996; 92: 73-84.
13. LUCAS, A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. **Arch. Dis. Child.** 1994; 71: 288-90.
14. LUCAS, A. Programming by early nutrition: na experimental approach. **J. Nutrition.** 1998; 128(suppl) 401S-6S.
15. WATERLAND, R.A.; GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. **Am. J. Clin. Nutr.** 1999; 69: 179-97.
16. WATERLAND, R.A.; GARZA, C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats. **J. Nutr.** 2002; 132: 357-364.
17. PLAGEMANN, A.; WAAS, T.; HARDER, T.; RITTEL, F.; ZISKA, T.; ROHDE, W. Hypothalamic neuropeptide Y levels in weanling offspring of low-protein malnourished mother rats. **Neuropeptides.** 2000; 34: 1-6.
18. BARBOSA, F. B.; MEDINA, A. R. G.; BALBO, S. L. & MATHIAS, P. C. F. Low protein diets administered to lactating rats affect in a time dependent manner the development of the young. **Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol.**, 1999; 106: 63-76.
19. GROTA, L. J., ADER, R. Continuous recording of maternal behavior in *Rattus norvegicus*. **Anim. Behav.** 1969; 17: 722-729.
20. BERGMAYER, H.; BERNT, E. Determination of glucose with glucose oxidase and peroxidase. **In Methods of enzymatic analysis.** Ed. Chemie, W. 1105-1212.

Recebido em: 22-10-2009

Revisado em: 24-10-2009

Aceito em: 29-10-2009

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

Departamento de Fisiologia Centro de Ciências Biológicas, Bloco

H79 – Universidade Estadual de Maringá

Av Colombo 5790

CEP 8720-900 Maringá -PR

ARTIGO ORIGINAL

CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES CRÍTICOS: DESCRIÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS UTILIZADOS NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO CIRÚRGICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA *GLYCEMIC CONTROL IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A DESCRIPTION OF TWO PROTOCOLS USED IN THE SURGIC INTENSIVE TREATMENT UNIT OF HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA*

CAMILE FIORESE CRUZETA¹
PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA¹
ANNELISE CRISTINE SILVA GALDINO²
RENATA HOMEM DE MELLO³

Descritores: Controle Glicêmico, Unidade de Terapia Intensiva, Cirurgia Cardíaca
Key words: Glycemic Control, Intensive Care Units, Cardiac Surgery

Resumo

Objetivo: Descrever dois protocolos de controle glicêmico, convencional e intensivo, aplicados em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo (UTI) cirúrgica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba após procedimento de cirurgia cardíaca e relatar as respectivas repercussões clínicas.

Material e Métodos: Participaram deste estudo 48 pacientes revascularizados ou submetidos à troca de valva cardíaca que estiveram na UTI cirúrgica durante o ano de 2007. Durante os meses de março e abril, 19 pacientes estiveram sob um controle glicêmico com meta entre 110 e 180mg/dl. De setembro a novembro, 29 pacientes foram submetidos a um controle glicêmico com meta entre 100 e 140mg/dl. A evolução dos pacientes foi observada durante o internamento hospitalar.

Resultados: Não houve diferença significativa de mortalidade, tempo de ventilação mecânica, incidência de hipoglicemia ou de infecção entre os grupos. A glicemia de entrada foi maior no grupo sob tratamento intensivo. Os pacientes deste grupo tiveram maior tempo de internamento total e de internamento na UTI.

Conclusão: Os dois protocolos mostraram-se semelhantes quanto ao risco de mortalidade e evolução clínica, diferindo em relação ao tempo de internamento total e em UTI, maiores no grupo do tratamento intensivo. Houve diferença de glicemia de entrada entre os dois grupos, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes estudados, já que as características dos grupos foram semelhantes. Novos estudos precisam ser realizados para comparar os desfechos de diferentes controles glicêmicos em pacientes críticos. **Endocrinol diabetes clín exp 2009; 1101-1106.**

Abstract

Objective: To describe two protocols of glycemic control, standard and intensive one, applied to patients admitted to surgery intensive treatment unit (ITU) of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba after procedure of cardiac surgery and report respective clinical repercussions.

Material and Methods: 48 patients participated of this study. They were submitted to myocardial revascularization or to

cardiac valvular replacement and had been in the surgery ITU during the year of 2007. During months of March and April, 19 patients had been under a glycemic control with goal between 110 and 180mg/dl. From September to November, 29 patients had been submitted to a glycemic control with goal between 100 and 140mg/dl. Their evolution was observed during the hospital stay.

Results: No significant differences of mortality, time of mechanic ventilation, hypoglycemia or infection incidence were found between groups. Glucose level on patient's admission was higher in the group of intensive treatment. Total hospitalization time and time of internment in ITU were higher in patients from this group.

Conclusion: The two protocols showed to be similar about the risk of mortality and clinical evolution, differing in relation to the time of total internment and internment in ITU, greater in the group of the intensive treatment. Glucose levels on patient's admission were different between groups, probably because of the small number of participants on this study, since groups characteristics were similar. New studies need to be carried through to compare the outcomes from different glycemic controls in critically ill patients. **Endocrinol diabetes clín exp 2009; 1101-1106.**

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia está relacionada a piores desfechos em pacientes criticamente enfermos (1). Baseando-se em estudos observacionais e intervencionistas, acreditou-se que um controle glicêmico intensivo traria maiores benefícios aos pacientes críticos, porém estudos recentes mostraram ocorrência de maior mortalidade neste grupo, com resultados divergentes em relação à morbidade (1,2,3). Com o intuito de observar a evolução de pacientes submetidos a dois protocolos diferentes de controle glicêmico, o Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba realizou um estudo piloto, prospectivo, com pacientes internados na UTI cirúrgica, que haviam sido submetidos à cirurgia cardíaca no ano de 2007.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos 48 pacientes recém internados na UTI cirúrgica após procedimento de troca de valva cardíaca ou revascularização miocárdica, no período de março e abril, e entre setembro e novembro de 2007. Os pacientes foram divididos

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

²Curso de Medicina da Universidade de Marília

³Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas do Paraná

E-mail: cruzeta@gmail.com

em dois grupos de controle glicêmico conforme o protocolo vigente no período: entre os meses de março e abril, a meta glicêmica na UTI foi de 110 a 180mg/dl, e entre setembro e novembro, a meta passou a ser de 100 a 140mg/dl. No total, 19 pacientes foram submetidos a um controle convencional, durante o primeiro período de intervenção, e 29 a um controle intensivo durante o segundo período. A administração de insulina foi realizada através de bomba de infusão endovenosa, com 50 unidades de insulina regular diluídas em 250 mililitros de solução fisiológica 0,9%, além da administração de insulina regular em bôlus se necessário (tabela 1). A dose de insulina e velocidade de infusão da bomba foram ajustadas com base nas glicemias capilares. A medida das glicemias foi realizada de 4 a 12 vezes por dia pela equipe da enfermagem da UTI, com os valores obtidos pelo glicosímetro *One Touch*. No primeiro grupo, a infusão foi iniciada quando a glicemia era igual ou superior a 140mg/dl e desligada quando chegava a 100mg/dl. No segundo grupo, a administração iniciou-se com glicemia igual ou superior a 180mg/dl e foi suspensa quando alcançava 110mg/dl. A nutrição dos pacientes foi realizada por alimentação via oral ou nutrição enteral. A intervenção ocorreu até o momento

da alta da UTI ou evolução a óbito, com acompanhamento das intercorrências e desfechos até a alta hospitalar. Os dados foram coletados pela equipe médica do Serviço de Endocrinologia do hospital. Na entrada, foram coletados dados da história pregressa dos pacientes como idade, sexo, história de diabetes mellitus e tratamento atual, co-morbidades, hábitos de vida, história familiar, uso de outros medicamentos e número de cirurgias semelhantes já realizadas. Em alguns pacientes foi possível o cálculo do índice de massa corpórea. Durante o acompanhamento foram avaliadas as intercorrências clínicas como desenvolvimento de insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, infecções e respectivos sítios, tempo de infecção, ocorrência de instabilidade hemodinâmica, acidente vascular encefálico e óbito. Outros dados coletados foram uso de corticosteróides, tempo de ventilação mecânica, número e valor das hipoglicemias, definidas como valor menor ou igual a 70mg/dl, glicemia de entrada, mínima, máxima e média glicêmica diária, tempo de uso e dose de insulina utilizada diariamente, além de tempo de internamento em UTI e tempo total de internamento hospitalar. O t-teste, o qui-quadrado e teste de *Fisher* foram utilizados para análise estatística.

Tabela 1: Protocolo de Infusão de Insulina

A) Dose da insulina Regular, em unidades por quilo de peso, administrada em bomba de infusão, conforme a glicemia capilar.

| GLICEMIA | DOSE DA BI |
|----------|------------|
| 141-160 | 0,02 U/Kg |
| 161-200 | 0,03 U/Kg |
| 201-260 | 0,04 U/kg |
| 261-320 | 0,05 U/Kg |
| >321 | 0,06 U/kg |

B) Dose de insulina administrada em bôlus endovenoso conforme a glicemia capilar.

| ESQUEMA EV |
|---------------|
| 241-300: 6 UI |
| 301-350: 8 UI |
| >351: 10 UI |

Protocolo de infusão de insulina

Velocidade de infusão da bomba conforme a dose desejada e a glicemia capilar.

Tabela separada por peso.

1ª linha horizontal: dose de insulina por kilo de peso a ser administrada.

1ª linha vertical: glicemia capilar.

Cruzamento das linhas: velocidade de infusão da bomba de insulina, em mililitros/hora.

| 40kg | | | | | | | | | 45kg | | | | | | | | |
|---------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|---------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | <70 | 2.5 | 3.5 | 4.5 | 5.5 | 6.5 | 7.5 | 9 | 10 |
| 70-120 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 70-120 | 4.5 | 6.5 | 9 | 11 | 13.5 | 15.5 | 18 | 20 |
| 121-180 | 5 | 7.5 | 10 | 12.5 | 15 | 17.5 | 20 | 22.5 | 121-180 | 5 | 8 | 11 | 14 | 16.5 | 19.5 | 23.5 | 25 |
| 181-240 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 181-240 | 7 | 10 | 13.5 | 16.5 | 20 | 23.5 | 27 | 30 |
| 241-300 | 7 | 10.5 | 14 | 17.5 | 21 | 24.5 | 28 | 31.5 | 241-300 | 7.5 | 11.5 | 15.5 | 19.5 | 23.5 | 27.5 | 31.5 | 35 |
| > 300 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | > 300 | 9 | 13.5 | 18 | 22.5 | 27 | 31.5 | 36 | 40.5 |

| 50kg | | | | | | | | | 55kg | | | | | | | | |
|---------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|---------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 2.5 | 4 | 5 | 6.5 | 7.5 | 9 | 10 | 11.5 | <70 | 3 | 4.5 | 5.5 | 7 | 8.5 | 10 | 11 | 12.5 |
| 70-120 | 5 | 7.5 | 10 | 12.5 | 15 | 17.5 | 20 | 22.5 | 70-120 | 5.5 | 8.5 | 11 | 14 | 16.5 | 19.5 | 22 | 25 |
| 121-180 | 6 | 9 | 12.5 | 16 | 19 | 22 | 25 | 28.5 | 121-180 | 7 | 10.5 | 14 | 17.5 | 21 | 24.5 | 27.5 | 31 |
| 181-240 | 7.5 | 11.5 | 15 | 19 | 22.5 | 26.5 | 30 | 34 | 181-240 | 8.5 | 12.5 | 16.5 | 21 | 25 | 29 | 33 | 37.5 |
| 241-300 | 9 | 13.5 | 17.5 | 22 | 26.5 | 31 | 35 | 39.5 | 241-300 | 9.5 | 14.5 | 19.5 | 24.5 | 29 | 34 | 38.5 | 43.5 |
| > 300 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | > 300 | 11 | 16.5 | 22 | 27.5 | 33 | 38.5 | 44 | 49.5 |

| 60kg | | | | | | | | | 65kg | | | | | | | | |
|---------|------|------|-----|------|------|------|-----|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 3 | 4.5 | 6 | 7.5 | 9 | 10.5 | 12 | 13.5 | <70 | 3 | 4.5 | 6.5 | 8 | 9.5 | 11 | 13 | 14.5 |
| 70-120 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 70-120 | 6.5 | 9.5 | 13 | 16 | 19.5 | 22.5 | 26 | 29 |
| 121-180 | 7.5 | 11 | 15 | 18.5 | 22.5 | 26 | 30 | 33.5 | 121-180 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32.5 | 36.5 |
| 181-240 | 9 | 13.5 | 18 | 22.5 | 27 | 31.5 | 36 | 40.5 | 181-240 | 9.5 | 14.5 | 19.5 | 24 | 29 | 34 | 39 | 43.5 |
| 241-300 | 10.5 | 15.5 | 21 | 26 | 31.5 | 36.5 | 42 | 47 | 241-300 | 11.5 | 17 | 22.5 | 28 | 34 | 39.5 | 45.5 | 51 |
| > 300 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | > 300 | 13 | 19.5 | 26 | 32.5 | 39 | 45.5 | 52 | 58.5 |

| 70kg | | | | | | | | | 75kg | | | | | | | | |
|---------|------|------|------|------|------|------|-----|------|---------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 3.5 | 5 | 7 | 8.5 | 10.5 | 12 | 14 | 15.5 | <70 | 3.5 | 5.5 | 7.5 | 9 | 11 | 13 | 15 | 16.5 |
| 70-120 | 7 | 10.5 | 14 | 17.5 | 21 | 24.5 | 28 | 31.5 | 70-120 | 7.5 | 11 | 15 | 18.5 | 22.5 | 26 | 30 | 33.5 |
| 121-180 | 8.5 | 13 | 17.5 | 21.5 | 26 | 30.5 | 35 | 39 | 121-180 | 9.5 | 14 | 18.5 | 23 | 28 | 32.5 | 37.5 | 42 |
| 181-240 | 10.5 | 15.5 | 21 | 26 | 31.5 | 36.5 | 42 | 47 | 181-240 | 11 | 16.5 | 22.5 | 28 | 33.5 | 39 | 45 | 50.5 |
| 241-300 | 12 | 18 | 24.5 | 30.5 | 36.5 | 42.5 | 49 | 55 | 241-300 | 13 | 19.5 | 26 | 32.5 | 39 | 45.5 | 52.5 | 59 |
| > 300 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | > 300 | 15 | 22.5 | 30 | 37.5 | 45 | 52.5 | 60 | 67.5 |

| 80kg | | | | | | | | | 85kg | | | | | | | | |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | <70 | 4 | 6 | 8.5 | 10.5 | 12.5 | 14.5 | 17 | 19 |
| 70-120 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 70-120 | 8.5 | 12.5 | 17 | 21 | 25.5 | 29.5 | 34 | 38 |
| 121-180 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 121-180 | 10.5 | 15.5 | 21 | 26.5 | 31.5 | 37 | 42.5 | 47.5 |
| 181-240 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 181-240 | 12.5 | 19 | 25.5 | 31.5 | 38 | 44.5 | 51 | 57 |
| 241-300 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 241-300 | 14.5 | 22 | 29.5 | 37 | 44.5 | 52 | 59.5 | 66.5 |
| > 300 | 16 | 24 | 32 | 40 | 48 | 56 | 64 | 72 | > 300 | 17 | 25.5 | 34 | 42.5 | 51 | 59.5 | 68 | 76.5 |

| 90kg | | | | | | | | | 95kg | | | | | | | | |
|---------|------|------|------|------|------|------|-----|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 | | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 4.5 | 6.5 | 9 | 11 | 13.5 | 15.5 | 18 | 20 | <70 | 4.5 | 7 | 9.5 | 11.5 | 14 | 16.5 | 19 | 21 |
| 70-120 | 9 | 13.5 | 18 | 22.5 | 27 | 31.5 | 36 | 40.5 | 70-120 | 9.5 | 14 | 19 | 23.5 | 28.5 | 33 | 38 | 42.5 |
| 121-180 | 11 | 16.5 | 22.5 | 28 | 33.5 | 39 | 45 | 50.5 | 121-180 | 11.5 | 17.5 | 23.5 | 29.5 | 35.5 | 41.5 | 47.5 | 53 |
| 181-240 | 13.5 | 20 | 27 | 33.5 | 40.5 | 47 | 54 | 60.5 | 181-240 | 14 | 21 | 28.5 | 35.5 | 42.5 | 49.5 | 57 | 64 |
| 241-300 | 15.5 | 23.5 | 31.5 | 39 | 47 | 55 | 63 | 70.5 | 241-300 | 16.5 | 24.5 | 33 | 41.5 | 49.5 | 58 | 66.5 | 74.5 |
| > 300 | 18 | 27 | 36 | 45 | 54 | 63 | 72 | 81 | > 300 | 19 | 28.5 | 38 | 47.5 | 57 | 66.5 | 76 | 85.5 |

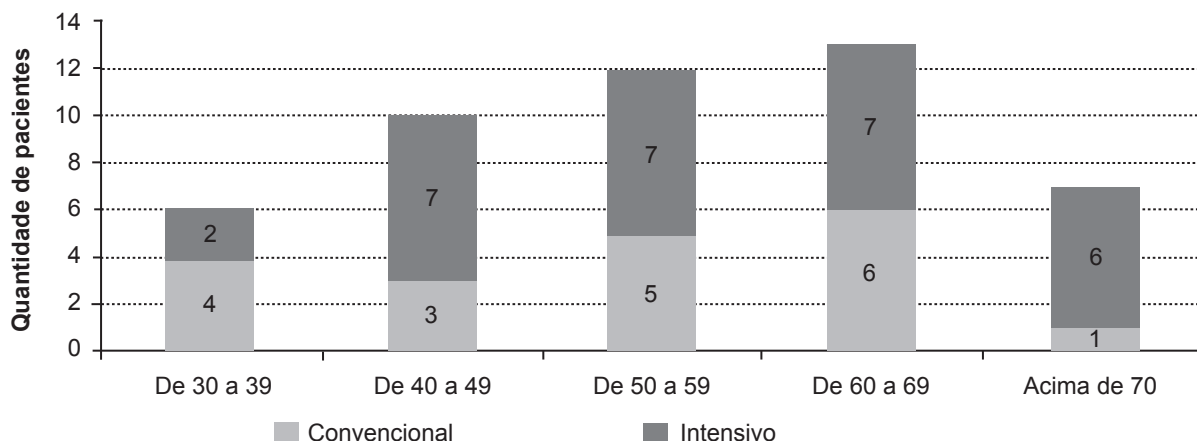
| 100kg | | | | | | | | |
|---------|------|------|-----|------|------|------|-----|------|
| | ,02 | ,03 | ,04 | ,05 | ,06 | ,07 | ,08 | ,09 |
| < 70 | 5 | 7.5 | 10 | 12.5 | 15 | 17.5 | 20 | 22.5 |
| 70-120 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 |
| 121-180 | 12.5 | 18.5 | 25 | 31 | 37.5 | 43.5 | 50 | 56 |
| 181-240 | 15 | 22.5 | 30 | 37.5 | 45 | 52.5 | 60 | 67.5 |
| 241-300 | 17.5 | 26 | 35 | 43.5 | 52.5 | 61 | 70 | 78.5 |
| > 300 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |

RESULTADOS

A idade média do grupo sob tratamento convencional foi de 53,89 anos, e do grupo que recebeu tratamento intensivo foi de 58,00 anos, com distribuição por faixa etária semelhante (gráfico 1). Os homens corresponderam a 57,89% dos participantes do primeiro grupo e a 65,52% do segundo grupo, totalizando 62,50% dos participantes do estudo. A média do índice de massa corpórea dos participantes foi de 25,44. O número de pacientes que realizou troca de valva ou revascularização foi semelhante entre os grupos. No total, 14,58% dos pacientes referiram história prévia de diabetes,

10,53% do grupo convencional e 17,24% do grupo intensivo ($p=0,68$). Não houve diferença significativa entre eles em relação à história de doença arterial coronariana, 47,37% e 55,17% ($p=0,59$) respectivamente, porém o grupo que recebeu tratamento intensivo portava mais pacientes com hipertensão arterial sistêmica, 42,11% versus 75,86% ($p=0,01$). O número de pacientes em uso de glicocorticóides não diferiu estatisticamente, assim como em relação ao número de pacientes que eram previamente hígidos. Não houve diferença significativa entre o tempo de ventilação mecânica, 1,26 e 2,50 dias, respectivamente.

GRÁFICO 1 – Distribuição dos grupos por idade



Em relação à evolução clínica, 15,79% dos pacientes do grupo convencional e 31,03% dos pacientes do grupo intensivo desenvolveram infecção hospitalar durante o internamento, sem diferença estatística entre eles ($p=0,31$) ou em relação ao tipo de infecção. No grupo que recebeu o tratamento convencional, 1 paciente entre os 19 integrantes evoluiu a óbito, e no grupo intensivo ocorreram 3 óbitos entre os 29 pacientes, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,1$) (gráfico 2).

internamento na UTI, a média de insulina infundida foi menor no grupo com meta glicêmica entre 110 e 180mg/dl, comparando com o grupo com meta entre 100 e 140mg/dl, 6,62 e 20,42 unidades respectivamente ($p=0,003$), assim como o tempo de infusão de insulina, 1,95 horas no grupo convencional versus 7,03 horas no grupo intensivo ($p=0,03$). No segundo e terceiro dias de internamento, houve maior tempo de uso de insulina no segundo grupo, sem diferença estatística em relação às glicemias mínimas, médias e máximas, e quanto à dose total de insulina infundida. Durante o quarto dia, comparando os pacientes que permaneceram na UTI, houve maior média glicêmica ($p=0,09$) e glicemia máxima ($p=0,001$), além de maior dose de insulina ($p=0,02$) e tempo de infusão da mesma ($p=0,008$) no grupo que recebeu tratamento intensivo. Apenas 1 paciente do grupo intensivo apresentou hipoglicemia, de 50mg/dl, o que não ocorreu em nenhum paciente do grupo convencional.

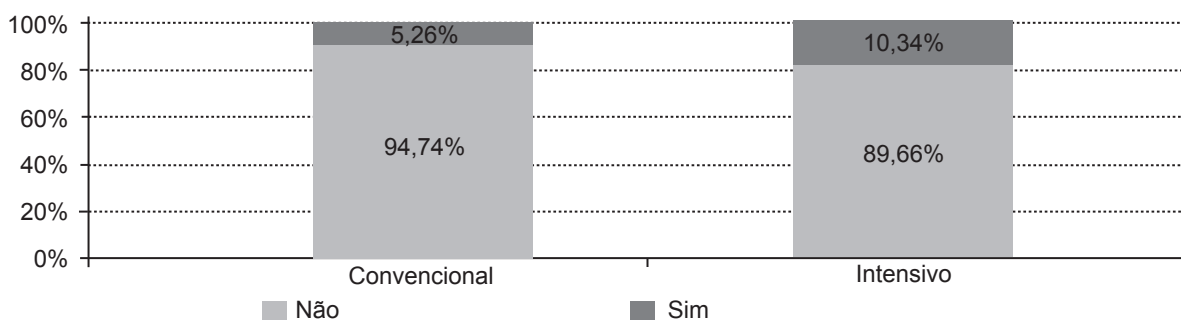
Houve diferença estatística em relação à média das glicemias de entrada entre os grupos (tabela 2), que foram de 163,68mg/dl no grupo convencional e de 204,55mg/dl no grupo intensivo ($p=0,04$), assim como entre as maiores glicemias do primeiro dia de internamento na UTI, 175,63mg/dl e 220,07mg/dl ($p=0,018$), e média glicêmica do primeiro dia, 141,69mg/dl e 170,43mg/dl respectivamente ($p=0,03$). A média das menores glicemias do primeiro dia não diferiu significativamente. No primeiro dia de

TABELA 2 - Glicemia de entrada

| Grupo | Média glicêmica de entrada | Desvio Padrão – glicemia de entrada |
|--------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Convencional | 163,68 | 66,41 |
| Intensivo | 204,55 | 92,37 |
| Total | 188,38 | 84,73 |

p-valor = 0,04

GRÁFICO 2 – Óbito



Houve diferença significativa em relação ao tempo de internamento em UTI ($p=0,02$) e ao tempo de internamento hospitalar total ($p=0,04$), com média de 4,32 dias no grupo de

controle convencional e 5,86 dias no grupo de controle intensivo, em UTI, e de 15,74 dias e 19,93 dias de internamento total, respectivamente (tabela 3 e 4).

TABELA 3 - médio de internamento em UTI

| Grupo | Tempo médio | Desvio padrão |
|--------------|-------------|---------------|
| Convencional | 4,32 | 1,80 |
| Intensivo | 5,86 | 3,38 |
| Total | 5,25 | 2,94 |

p-valor = 0,02

TABELA 4 - Tempo total de internamento hospitalar

| Grupo | Total do internamento médio | Desvio padrão |
|--------------|-----------------------------|---------------|
| Convencional | 15,74 | 4,32 |
| Intensivo | 19,93 | 11,89 |
| Total | 18,27 | 9,78 |

p-valor = 0,04

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, vem surgindo uma crescente discussão sobre o manejo glicêmico de pacientes internados, principalmente em unidades de terapia intensiva. Inicialmente, a hiperglicemia foi vista como uma resposta adaptativa à resistência insulínica que ocorre em períodos de stress, por vezes considerada mais como marcadora de gravidade da doença do que uma entidade médica em si, que necessitasse de tratamento (1). Porém, algumas evidências recentes contrariam este conceito. Estudos observacionais e intervencionistas têm demonstrado uma relação entre hiperglicemia e alguns desfechos adversos, entre eles o aumento da mortalidade (2,3,4,5,6). Algumas propostas foram descritas para justificar esta relação fisiopatológica: o aumento da glicemia está associado a uma diminuição da função imune e a maior suscetibilidade a infecções, além de causar toxicidade direta e aumento do estresse oxidativo intracelular, por induzir maior produção mitocondrial de peróxidos (7). A hiperglicemia pode não ser um marcador independente de mortalidade, mas sim de resistência insulínica e suas condições associadas, como diminuição da fibrinólise e aumento do risco de trombozes. Também foi relatada que a infusão de insulina e glicose pode proteger o miocárdio da isquemia, pela supressão dos ácidos graxos livres e aumento da disponibilidade de glicose como substrato ao mesmo (1), fato este em discordância entre os diversos estudos (5). Em relação aos efeitos maléficos da hiperglicemia demonstrados em estudos clínicos, já foram descritos aumento de mortalidade e aumento do risco de infecções em pacientes politraumatizados (4) e pior prognóstico neurológico em injúrias cerebrais traumáticas (8). Maior mortalidade e pior recuperação funcional foram relatadas em pacientes não diabéticos que sofreram infarto agudo do miocárdio, relacionadas à hiperglicemia (9), e aumento do risco de insuficiência cardíaca e choque cardiogênico após infarto (10), entre outros.

Apesar dos avanços nessa área, não há ainda um consenso sobre qual seria o nível glicêmico mais adequado ao organismo em estado de *stress*, com a devida segurança. Alguns estudos sugeriram mostrando que um controle glicêmico intensivo poderia levar a uma diminuição de mortalidade. Um exemplo foi o estudo de *Van den Berghe et al* realizado em 2001 com 1548 pacientes internados em UTI, que mostrou uma diminuição de 8 para 4,6% de mortalidade entre os pacientes que tinham alvo glicêmico entre 80 e 110mg/dl comparado com o grupo com meta glicêmica entre 180 e 200mg/dl (11). Em 2006, um novo estudo prospectivo, randomizado e controlado envolveu 1200 pacientes em unidade de tratamento intensivo,

buscando comparar um alvo glicêmico entre 180 e 215mg/dl e um alvo entre 80 e 110mg/dl (12). Não houve diferença de mortalidade entre os grupos. Observou-se uma redução na incidência de insuficiência renal aguda, tempo de ventilação mecânica e tempo de internamento total e em UTI no grupo do tratamento intensivo, independente do tempo de internamento na UTI. Recentemente, dois estudos prospectivos questionaram o benefício do controle glicêmico estrito (13,14). Ambos relataram maiores taxas de hipoglicemia, um deles finalizado antecipadamente por esta razão, mostrando uma tendência ao prolongamento do internamento pela hipoglicemia (14). Duas meta-análises foram realizadas para avaliar as repercussões da terapia insulínica em pacientes críticos (1,15). A primeira demonstrou uma redução de 15% na mortalidade à curto prazo no grupo que fez uso de insulina para o controle glicêmico dos pacientes críticos comparando com grupo controle, particularmente em unidades de tratamento intensivo cirúrgicos e em pacientes com diabetes mellitus. Na conclusão da meta-análise, provavelmente a busca pela euglicemia seria a maior responsável pelo benefício da terapia insulínica, mas houve dificuldade em definir se os benefícios seriam do controle glicêmico ou da insulinoterapia, não citando o melhor alvo glicêmico (1). A segunda meta-análise, que incluiu 29 estudos controlados, não encontrou diferença de mortalidade hospitalar entre um controle glicêmico estrito e usual, em UTIs clínicas e cirúrgicas, assim como não houve diferença em relação à necessidade de nova terapia dialítica. Houve, porém, menor risco de septicemia em pacientes cirúrgicos e maior risco de hipoglicemia no grupo de controle estrito (15).

Com o objetivo de avaliar mortalidade em 90 dias, um novo estudo multicêntrico chamado *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR), comparou o controle glicêmico convencional e intensivo, em 6104 pacientes internados em UTIs (16). Os alvos glicêmicos foram entre 144 e 180mg/dl e entre 81 e 108mg/dl, respectivamente. Foi reportado um aumento significativo de mortalidade no grupo do controle intensivo, assim como maior número de hipoglicemias neste grupo ($p=0,02$). Não houve diferença significativa em relação ao tempo de internamento total ou em UTI, ao tempo de ventilação mecânica, ou à ocorrência de insuficiência renal aguda.

Com base nestes estudos, diversos hospitais vêm instituindo protocolos para o controle glicêmico de pacientes internados em UTI, com uma grande divergência quanto à meta glicêmica. Com o intuito de comparar e validar o protocolo interno, o Serviço de Endocrinologia do Hospital Evangélico de Curitiba utilizou

em diferentes períodos um protocolo para controle glicêmico convencional e outro para controle intensivo em pacientes internados na UTI cirúrgica, submetidos à revascularização miocárdica ou troca de valva cardíaca, durante o ano de 2007. Não houve diferença em relação à mortalidade, semelhante à publicação de *Van den Berghe et al* em 2006, e a meta-análise que investigou 29 estudos controlados relacionados a este tema (12,15), porém este desfecho ainda é motivo de controvérsia. O estudo de *Van den Berghe et al* demonstrou diminuição da mortalidade entre os pacientes que receberam tratamento intensivo, em 2001, divergindo do estudo NICE SUGAR publicado em 2009, que concluiu que o controle glicêmico intensivo aumentou o risco de mortalidade (16). Este último trabalho avaliou mais de 6000 pacientes, trazendo grande alerta para endocrinologistas e intensivistas nos dias de hoje.

No estudo da UTI do Hospital Evangélico, os pacientes submetidos ao tratamento intensivo com meta glicêmica entre 100 e 140mg/dl, tiveram um tempo de internamento total e em UTI maior que o grupo de tratamento convencional, divergindo do estudo de *Van den Berghe et al* de 2006, que demonstrou um tempo de internamento maior no grupo do tratamento convencional, e do estudo NICE SUGAR, que não demonstrou diferença do tempo de internamento entre os grupos (12,16). Também não houve diferença em relação ao tempo de ventilação mecânica no estudo do Hospital Evangélico. *Van den Berghe et al* relatou uma diminuição do tempo de ventilação mecânica nos pacientes do grupo intensivo em 2006, e em 2009 o NICE SUGAR não encontrou diferença entre os grupos (12,16). A ocorrência de insuficiência renal aguda não diferiu estatisticamente entre os dois grupos de controle glicêmico do hospital, de modo semelhante à conclusão da meta-análise de *Wiener et al* e do estudo NICE SUGAR (15,16).

Neste estudo, não ocorreu hipoglicemia em nenhum paciente do grupo do tratamento convencional e apenas 1 episódio no grupo do tratamento intensivo, talvez pelo pequeno número de pacientes envolvidos no trabalho. (13,16).

Foram observados neste estudo que o grupo do controle glicêmico intensivo apresentou maior média glicêmica de entrada que o grupo do controle convencional, assim como maior média glicêmica do primeiro dia de internamento, média da glicemia máxima e quantidade de insulina utilizada neste primeiro dia. Apesar de os pacientes incluídos no trabalho serem de perfis semelhantes, não houve randomização dos mesmos, com os dois protocolos instituídos em tempos diferentes.

CONCLUSÃO

Os dois protocolos de controle glicêmico demonstraram semelhança quanto ao risco de mortalidade e evolução clínica, diferindo quanto ao tempo de internamento em UTI e internamento hospitalar total, maiores no grupo do tratamento intensivo. Houve uma diferença na média glicêmica de entrada dos dois grupos, o que provavelmente deve-se ao pequeno número de participantes, visto que as características dos pacientes dos dois grupos eram semelhantes. Novos estudos nesta área precisam ser realizados para esclarecimento dos melhores níveis glicêmicos a serem alcançados em pacientes críticos, para que os mesmos desfrutem de maior sobrevida e menor morbidade a curto e longo prazo.

Referências

- Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Intern Med** 2004;164:2005-11.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:978-982.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:978-982.
- Krinsley, JS. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. **Mayo Clin Proc** 2003;78:1471-1478.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PG, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M. Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units. **Diabetes** 2006;55:3151-3159.
- Krinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. **Mayo Clin Proc** 2004;79(8):992-1000.
- Quijano C, Castro L, Peluffo G, Valez V, Radi R: Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxyxynitrite. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2007, 293:H3404-3414.
- Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH: Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. **J Trauma** 2003;55:33-38.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. **Stroke** 2001;32:2426-2432.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. **Lancet** 2000;355:773-778.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **N Engl J Med** 2001;345:1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. **N Engl J Med** 2006;354:449-61.
- Devos P, Preiser JC, Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the Glucontrol study. **Intensive Care Med** 2007;33:Suppl 2:S189.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **N Engl J Med** 2008;358:125-39.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. **JAMA** 2008;300:933-44.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. **N Engl J Med** 2009;360:1283-97.

Recebido em: 13-10-2009

Revisado em: 15-10 e 17-10-2009

Aceito em: 22-10-2009

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Camile Fiorese Cruzeta:

Rua Victor Burda, 180. Mercês

Curitiba, PR. CEP 80710-220

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

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